



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i5.2907](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.2907)

## Arteritis de Takayasu, descripción de una entidad vasculítica infrecuente y revisión de la literatura

Juan Sebastián Theran león

[Jtheran554@unab.edu.co](mailto:Jtheran554@unab.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

[luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Manuela Fernanda Carrillo Parada

[mcarrillo756@unab.edu.com](mailto:mcarrillo756@unab.edu.com)

<https://orcid.org/0000-0002-4864-7925>

Hadit Johanna Melo Gómez

[haditmelogomez@gmail.com](mailto:haditmelogomez@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-1592-5909>

Daniel Jesús Gil Sierra

[Daniijil577@gmail.com](mailto:Daniijil577@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1988-8575>

Bucaramanga

Colombia

### RESUMEN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa idiopática de la aorta y sus principales ramas y constituye una de las vasculitis más frecuentes en niños. La inflamación y la proliferación de la íntima conducen al engrosamiento de la pared, lesiones estenóticas u oclusivas y trombosis, mientras que la destrucción de las capas elástica y muscular origina aneurismas y disecciones. Las características clínicas más frecuentes son dolor a la palpación de la arteria carótida, claudicación, alteraciones oculares, anomalías del sistema nervioso central y debilitamiento del pulso. El diagnóstico generalmente se confirma mediante la observación de anomalías en la pared de los vasos grandes: estenosis, aneurismas, oclusión y evidencia de aumento de la circulación colateral en angiografía, MRA o CTA. El propósito de esta revisión es abordar el conocimiento actual sobre patogenia, investigaciones, clasificación

**Palabras clave:** Takayasu, arteritis, vasculitis, aorta, vaso grande.

Correspondencia: [Jtheran554@unab.edu.co](mailto:Jtheran554@unab.edu.co)

Artículo recibido: 10 agosto 2022. Aceptado para publicación: 10 septiembre 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia Creative Commons.

Cómo citar Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Carrillo Parada, M. F., Melo Gómez, H. J., & Gil Sierra, D. J. (2022). Arteritis de Takayasu, descripción de una entidad vasculítica infrecuente y revisión de la literatura. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(5), 17-55.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i5.2907](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.2907)

## Takayasu's arteritis, description of a rare vasculitic entity and review of the literature

### ABSTRACT

Takayasu arteritis is an idiopathic granulomatous vasculitis of the aorta and its main branches and it constitutes one of the more common vasculitides in children. Inflammation and intimal proliferation lead to wall thickening, stenotic or occlusive lesions, and thrombosis, while destruction of the elastica and muscularis layers originates aneurysms and dissection. Carotid artery tenderness, claudication, ocular disturbances, central nervous system abnormalities, and weakening of pulses are the most frequent clinical features. The diagnosis is usually confirmed by the observation of large vessel wall abnormalities: stenosis, aneurysms, occlusion, and evidence of increased collateral circulation in angiography, MRA or CTA imaging. The purpose of this revision is to address the current knowledge on pathogenesis, investigations, classification, outcome measures and management, and to emphasize the need for timely diagnosis, effective therapeutic intervention, and close monitoring of this severe condition.

**Keywords:** Takayasu, arteritis, vasculitis, aorta, large vessel.

## INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (AT) es una arteritis idiopática granulomatosa de grandes vasos que afecta predominantemente a la aorta, sus principales ramas arteriales y (con menor frecuencia) las arterias pulmonares (Kerr, *et al.*, 1994). La enfermedad ha sido referida con varios nombres diferentes en el pasado, como síndrome del arco aórtico, enfermedad sin pulso, aortitis idiopática, aortitis estenosante, aortoarteritis y tromboarteriopatía oclusiva. La Conferencia de Consenso de Chapel Hill definió la AT como “una inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas que 'habitualmente' ocurre en pacientes menores de 50 años” (Jennette, *et al.*, 1994). La enfermedad lleva el nombre de Mikito Takayasu, un oftalmólogo japonés, quien describió por primera vez las anomalías arteriovenosas en la retina de un paciente con la enfermedad en 1908. La inflamación y el daño endotelial generalmente conducen al engrosamiento de la pared, formación de trombos, lesiones estenóticas y oclusivas, mientras que la destrucción de las capas muscular y elástica origina dilataciones y aneurismas. Estas lesiones a menudo resultan en una disfunción orgánica secundaria a la isquemia (Mason, 2010). Es la causa más común de inflamación granulomatosa de las grandes arterias y la tercera causa más común de vasculitis en el grupo de edad pediátrica (Zhu, Shen y Neubauer, 2010). La escasez de síntomas específicos y biomarcadores de laboratorio, así como las dificultades para evaluar la actividad y la progresión de la enfermedad, hacen que la enfermedad a menudo no se reconozca al inicio y su actividad se subestime con frecuencia. El curso de la enfermedad suele ser persistentemente activo, lo que permite la acumulación de daños silenciosos y una morbilidad y mortalidad significativas a corto y largo plazo. Sin embargo, el diagnóstico temprano y los principios de manejo integral han llevado a mejores tasas de supervivencia.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos entre las que se encuentra PubMed, SciELO, Elsevier, Cochrane, con la finalidad de encontrar estudios que reporten epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de la ehrlichiosis humana y la anaplasmosis. Se utilizaron varias combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: Takayasu's arteritis; grandes vasos; vasculitis. La revisión se realizó en los idiomas inglés y español.

Se encontraron cerca de 10,000 artículos, de los cuales se incluyeron 157. Los artículos fueron elegidos por su relevancia para el propósito de la revisión con base en la experiencia clínica y de investigación de los autores. Los textos utilizados para la elaboración de este artículo de revisión incluyen revisiones narrativas, reportes de caso y libros de carácter nacional e internacional.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Epidemiología

AT ha sido reconocido en todo el mundo. Su incidencia global se ha estimado en 2/1.000.000 por año (Kerr, 1994; Jennette, 1994; Mason, 2010; Zhu, 2010 y Reinhold-Keller, 2005). Es más frecuente en América Central y del Sur, África, India y el Lejano Oriente (Bloch, 1990; Jain, 2000 y Watts, 2009). En Israel, TA se ha informado en sefardíes pero no en judíos asquenazíes (Sekiguchi y Suzuki, 1992). Ocurre con mayor frecuencia en mujeres, que representan hasta 90% de los casos en adultos, mientras que las series de AT infantil han mostrado diferentes proporciones mujer/hombre: 6,9:1 en México (Soto, Espinola, Florez-Suarez y Reyes, 2008), 4,3:1 en Corea (Hong, *et al.*, 1992), 3,2 :1 en EE. UU. (Szugye, Zeft y Spalding, 2014), 2,8:1 en Turquía (Cakar, *et al.*, 2008), 1,9:1 en India (Goel, *et al.*, 2014), 1,7:1 en Sudáfrica (Hahn, Thomson, Kala, Beale y Levine, 1998), y 1.2:1 en Israel (Rosenthal, Morag, Rubinstein y Itzchak, (1996). Aunque la edad de inicio va desde la infancia hasta la mediana edad, la mayor incidencia ocurre durante la tercera década de la vida (Kerr, 1994; Szugye, 2014; Lupi-Herrera, 1997; y Feng, 2017). Algunos autores han encontrado un doble pico de incidencia: uno a los 10-15 años y otro a los 20-24 años. Las pacientes femeninas parecen tener un pico de incidencia importante entre los 15 y los 19 años (Watanabe, 2015; Mathew, 2016). La AT es rara pero es la vasculitis de grandes vasos más común en niños, representando la causa principal de arteriopatía aorto estenótica y una de las causas más prevalentes de hipertensión renovascular en la niñez (Mathew, 2016; Brunner, 2010). La AT infantil se asocia con tasas de mortalidad de hasta el 35 % (Szugye, 2014; Goel, 2014; Morales, 1991; Eleftheriou, 2015).

### Patogénesis

La etiología de la arteritis de Takayasu sigue siendo poco conocida, pero la contribución genética a la patogenia de la enfermedad se apoya principalmente en su asociación con el complejo HLA. Las asociaciones HLA son variadas y diferentes según el origen étnico de los pacientes. La asociación más fuerte se ha establecido con HLA-B52 en japoneses y otras poblaciones (Yoshida, 1993; Terao, 2013). Los pacientes japoneses con HLA-B52

positivo parecen tener un peor pronóstico (Kasuya, Hashimoto y Numano, 1992). Además, se han descrito asociaciones con HLA-B5 en pacientes con antecedentes mestizos asiáticos y mexicanos, HLA-A2, -A9 y -B35 en árabes y se han encontrado asociaciones con HLA-DR4 en pacientes norteamericanos, aunque los estudios de replicación han demostrado resultados contradictorios (Park, 1992; Mehra, 1998; Kharraishi, 1992; Vargas-Alarcon, 2000; Kimura, 2000; Salazar, 2000; Sahin, 2012). Ciertos polimorfismos (rs12524487 y rs9366782) en HLA-B/MICA se han asociado con AT o riesgo de enfermedad cerebral isquémica en TA en una población china (Wen, 2018). Un estudio en pacientes indios encontró que el alelo G en TNF  $\alpha$ -308 era más común en pacientes con AT que en los controles, mientras que el alelo A era relativamente menos común en sus sujetos de estudio que en los individuos occidentales con la enfermedad (Sandhya, 2013). Un gran estudio de asociación de todo el genoma que involucró a 449 pacientes con orígenes étnicos del norte de Europa y turcos reveló dos loci de susceptibilidad genética independientes en las regiones HLA clase I y clase II (HLA-B/MICA y HLA-DQB1/HLA-DRB1) y una asociación con otros loci, incluyendo FCGR2A/FCGR3A e IL12B (Saruhan-Direskeneli, 2013). Un estudio sobre pacientes chinos encontró asociaciones similares (Qin, *et al.*, 2016), mientras que Terao *et al.* informaron polimorfismos cercanos a IL12B y HLA-B (Terao, *et al.*, 2013). Además, se ha encontrado que una variante en el gen IL17F (rs763780) protege contra el desarrollo de TA (Danda, 2017). Varios investigadores han planteado la hipótesis de un papel patogénico para la infección, pero hasta ahora la evidencia de apoyo ha permanecido esquiva o no concluyente. Se ha informado AT en pacientes con VIH (Shingadia, Das, Klein-Gitelman y Chadwick, 1999). Watanabe *et al.* (Watanabe, 2016) informaron sobre un paciente que desarrolló una arteritis transitoria de ambas arterias carótidas después de la vacunación contra la influenza. Se ha descrito un caso de vacunación post-hepatitis B (Castresana-Isla, Herrera-Martinez y Vega-Molina, 1993). Del mismo modo, el papel de la tuberculosis (TB) en la AT sigue siendo controvertido. Varias series de casos publicadas han mostrado una proporción variable de pacientes con AT que tenían evidencia de infección previa o concomitante con *Mycobacterium tuberculosis* (Lupi-Herrera, 1997; Eleftheriou, 2015; Aeschlimann, 2017). En un estudio brasileño de 71 niños con AT, 23 pacientes (32%) recibieron medicamentos antituberculosos por sospecha o diagnóstico de TB (Clemente, *et al.*, 2014). En una serie corta de pacientes chinos con AT, 4 de 9 niños tenían TB antes

de la aparición de los síntomas (Feng, *et al.*, 2017). Un estudio de casos y controles de México informó la presencia de las secuencias IS6110 y HupBgene asociadas con *M. tuberculosis* dentro del tejido aórtico de pacientes con AT. Los autores especularon sobre el papel patogénico de la TB en el desarrollo de la arteritis (Soto, *et al.*, 2012). Se ha sugerido un mimetismo molecular entre la proteína de choque térmico (HSP) de 65 kDa de la micobacteria y la HSP de 65 kDa humana, lo que podría provocar una reacción cruzada inmunológicamente mediada y conducir a una respuesta autoinmune (Kumar, *et al.*, 2004). Varios autores han reportado la presencia de células T reactivas a la HSP micobacteriana de 65 kDa y su homóloga humana, así como anticuerpos IgG séricos dirigidos a la HSP micobacteriana y humana de 65 kDa, en pacientes con AT. Además, la HSP de 65 kDa se ha aislado de la capa media y vasa vasorum en biopsias aórticas de pacientes con AT (Kumar, 2004; Seko, 1994). Chauhan *et al.* (Chauhan, Tripathy y Nityanand, 2006) demostraron anticuerpos anticélulas endoteliales aórticas circulantes (AAECA) que estaban dirigidos contra HSP de 60–65 kDa en pacientes con AT. En este estudio, los sueros de pacientes con AT positivos para AAECA indujeron la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células endoteliales aórticas, lo que sugiere un papel patógeno potencial de estos autoanticuerpos. Finalmente, la asociación entre TB y AT parece ser mucho más débil en países con baja prevalencia de TB (Grubrandsson, Molberg y Garen, 2017).

Es probable que diferentes mecanismos inmunológicos estén involucrados en la patogenia de la AT ((Figura 1).). Tanto los mecanismos inmunitarios humorales como los mediados por células conducen a la inflamación y al daño tisular en la AT (Arnaud, *et al.* 2011). Tanto los anticuerpos anti-células endoteliales (AECA) circulantes como los infiltrados de células B productoras de autoanticuerpos en los vasos inflamados apuntan a un papel de la inmunidad humoral (Gubrandsson, 2017; Inder, 2000; Wang, 2011). La cuestión de si estos mecanismos son patogénicos o un epifenómeno permanece abierta. Se ha demostrado citotoxicidad del complemento y mediada por células por AECA en pacientes con enfermedad activa (Tripathy, *et al.*, 2001) pero estos hallazgos no han sido replicados hasta el momento. Además, Hoyer *et al.* encontraron un aumento significativo de plasmablastos recién generados en pacientes con enfermedad activa, lo que sugiere un papel destacado de las células B en la patogénesis de la enfermedad y respalda el uso de terapias con células anti-B en la AT (Hoyer, *et al.* 2011). Las células T CD8 positivas, los

componentes principales de los infiltrados inflamatorios en los vasos afectados, se han propuesto como mediadores clave del daño vascular a través de la liberación de perforina y granzima-B (Inder, *et al.*, 2000). Se ha informado que las células T  $\gamma\delta$  circulantes e infiltrantes de tejido se expanden en pacientes con AT durante las fases activas de la enfermedad (Chauhan, 2000; Tripathy, 2006). Se propone que las células dendríticas, activadas por un estímulo hasta ahora desconocido, recluten células T en la pared del vaso. Diferentes citocinas como el interferón (IFN)- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , permiten la formación de granulomas. Simultáneamente, la perforina secretada por las células T citotóxicas, las células T  $\gamma\delta$  y las células asesinas naturales (NK) puede contribuir al daño celular y la necrosis en las capas medial e íntima. (Inder, 2000; Seko, 2004; Weyand, 2003). Es probable que las citocinas proinflamatorias desempeñen un papel importante en la patogenia (Noris, 2001). Los niveles séricos de IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-17A e IL-18 aumentan en pacientes con AT (Noris, 1999; Park, 2006; Alibaz-Oner, 2014; Saadoun, 2015; Kong, 2016). En particular, los niveles séricos de IL-6, IL-12 e IL-18 se correlacionan con la actividad de la enfermedad, mientras que se ha informado una alta expresión de IL-6 en tejido aórtico de pacientes con AT. (Park, 2006; Abisror, 2013; Verma, 2005). Misra *et al.* mostró una expansión significativa de las células Th17 y niveles séricos elevados de IL-17 e IL-23 en pacientes con AT en comparación con los controles sanos (Misra, *et al.* 2016).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la AT son diferentes según el momento del curso de la enfermedad. Durante la fase inflamatoria activa temprana, los síntomas sistémicos no específicos predominan durante semanas o meses, pero con frecuencia se pasan por alto o se consideran indicativos de enfermedades agudas más comunes. Durante esta etapa, el curso de la enfermedad puede seguir un patrón remitente/recidivante, lo que dificulta el diagnóstico (Goel, 2014; Eleftheriou, 2015). La enfermedad recurrente a menudo ocurre en nuevos territorios arteriales, con la consiguiente coexistencia de lesiones activas e inactivas (secuelas). La fase crónica tardía (la etapa "sin pulso") se caracteriza por isquemia y síntomas secundarios a la oclusión arterial.

### **Manifestaciones generales**

Los síntomas constitucionales se observan en mayor proporción en los TA infantiles en comparación con los TA del adulto. Las manifestaciones generales son más frecuentes al

inicio de la enfermedad e incluyen hipertensión en la mayoría de los pacientes y, en orden decreciente de frecuencia, las siguientes: cefalea (31%), fiebre (29 %), disnea (23 %), pérdida de peso (22 %), vómitos (20 %) y características musculoesqueléticas (mialgia, artralgia o artritis; 14 %) (Szugye, 2014; Kothari, 2001). Sin embargo, estos síntomas inespecíficos rara vez son incapacitantes.

## **Manifestaciones específicas de órganos**

### **Características cardiovasculares**

Se han observado características cardiovasculares en el 75-85% de los pacientes pediátricos, la hipertensión está presente en más del 80%. La estenosis de la arteria renal puede provocar hipertensión renovascular hiperreninémica, que puede ser asintomática en casi el 50 % de los pacientes (Brunner, 2010). La hipertensión sistémica puede estar asociada con un mayor riesgo de disección de la pared del vaso arterial, una complicación rara pero potencialmente mortal que es menos común en la AT pediátrica que en la adulta. La prevalencia de disección en la AT infantil se ha estimado en un 11% (Aeschlimann, 2016). La discrepancia de la presión arterial de cualquiera de las cuatro extremidades > 10 mm Hg (que constituye un criterio de clasificación), así como los soplos sobre la aorta y sus ramas principales, están presentes en más del 50% de los pacientes. El dolor precordial, la disnea, las palpitaciones y los soplos pueden reflejar compromiso cardíaco. Se ha observado miocardiopatía dilatada concomitantemente con hipertensión (Goel, 2014). Se ha informado insuficiencia de la válvula aórtica e insuficiencia cardíaca congestiva, una causa importante de mortalidad, en una proporción significativa de pacientes (Kothari, 2001). Además, el dolor torácico intenso podría ser el síntoma de presentación de un infarto de miocardio, una complicación muy rara en los niños, que ocurre en <5% de los casos, que puede confirmarse en los ECG y/o la troponina elevada (Ishiyama, 2018). Se ha informado pericarditis y enfermedad cardíaca valvular en un pequeño porcentaje de pacientes. La claudicación de las extremidades inferiores debido a la isquemia está presente en 10 a 35% de los niños con AT y puede afectar las actividades diarias. La carotidinia (dolor y sensibilidad a la palpación sobre la bifurcación carotídea) es uno de los síntomas más distintivos durante las fases agudas de la enfermedad, pero es poco frecuente en la infancia. La carotidinia puede agravarse al tragar, toser, estornudar o girar la cabeza hacia el lado contralateral (Zeina, 2008; Schmidt, 2007).

### **Rasgos cutáneos**

Se han observado características cutáneas en 2.8 a 28% de los pacientes según la serie y la raza. Los pacientes con características cutáneas parecen ser más frecuentes en Japón (78). La afectación de la piel incluye: livedo reticularis, púrpura, eritema nodoso, edema subcutáneo, urticaria, gangrena digital y úlceras. En ciertos casos, las ulceraciones pueden parecerse al pioderma gangrenoso (Chaffai, 1982; Ishikawa, 1994).

### **Características neurológicas**

Casi el 20% de los pacientes presentan afectación neurológica, que puede ser el síntoma de presentación al inicio de la enfermedad. Los síntomas neurológicos más comunes son fuertes dolores de cabeza; También pueden ocurrir confusión orgánica, disfunción cognitiva, accidente cerebrovascular, meningitis, encefalitis y convulsiones (no relacionadas con la hipertensión) (Brunner, 2008; Benjaminsen, 2016). Los niños con AT exhiben características neurológicas más frecuentes y heterogéneas que los adultos. Se han informado aneurismas intracraneales; la arteria cerebral media es el sitio más frecuente de afectación (Weiss, 2008; Ringleb, 2005; Klos, 2003). El síndrome de encefalopatía posterior reversible, una afección neurorradiológica asociada con dolor de cabeza, convulsiones, alteraciones visuales y déficit neurológico focal, se ha descrito en la AT infantil, aunque en raras ocasiones (Lee, 2016).

### **Características gastrointestinales**

La afectación gastrointestinal ocurre en aproximadamente el 10% de los casos de AT infantil. Los segmentos arteriales estenóticos pueden causar síntomas isquémicos: con mayor frecuencia, el dolor abdominal agudo o crónico suele ser secundario a isquemia mesentérica causada por vasoespasmo de la vasculatura intestinal dañada, lo que determina una reducción del flujo sanguíneo en el intestino durante la alimentación (Hong, 1992; Wu, 2009). El dolor abdominal puede estar asociado con vómitos o náuseas, sangre en las heces y diarrea; en ocasiones, el dolor intenso puede reflejar una perforación intestinal. Se ha informado hipertensión portal, una manifestación poco común (Herrera, 2016).

### **Características oculares**

Los síntomas visuales pueden ser transitorios o persistentes y progresivos. Las manifestaciones oculares en la AT generalmente siguen a la oclusión o estenosis severa de las arterias carótidas y comúnmente aparecen tarde en el curso de la enfermedad.

Pueden aparecer signos de dilatación vascular conjuntival y epiescleral, pero las anomalías retinianas son las más destacadas (McDonald, Ojaimi y Favilla, 2004). Las complicaciones debidas a isquemia, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o atrofia óptica pueden provocar ceguera (Chun, *et al.* 2001). Los hallazgos retinianos más comunes incluyen tortuosidad y dilatación de las venas retinianas, derivaciones arteriovenosas y microaneurismas en la retina periférica. Se ha informado pérdida aguda de la visión, a veces asociada con dolor orbitario. La pérdida de visión puede ser secundaria a uveítis anterior, maculopatía cistoide o neuropatía óptica isquémica. (McDonald, 2004).

### **Características renales**

Las características de afectación renal son raras e incluyen proteinuria, hematuria microscópica y disminución de la tasa de filtración glomerular secundaria a glomerulonefritis. Se han informado síndrome nefrótico y nefropatía por IgA (Van der meulen, *et al.*, 1989).

### **Características pulmonares**

La afectación pulmonar es poco frecuente. Los pacientes pediátricos con AT pueden presentar tos y disnea; derrame pleural, infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar, insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar han sido reportados en diferentes series de casos (Brunner, 2010; Eleftheriou, 2015).

### **Asociación entre AT y otras enfermedades reumáticas/autoinmunes**

Se han reportado diferentes condiciones en pacientes con AT. Se ha descrito la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal y AT en pacientes adultos (y rara vez en pediátricos): casi el 10% de los pacientes con AT pueden desarrollar enfermedad de Crohn (EC) o colitis tipo EC, lo que indica una asociación que supera la prevalencia esperada (Reny, *et al.*, 2003). Aunque la patogenia de ambas enfermedades sigue sin estar clara, se han encontrado algunas similitudes, como la vasculitis granulomatosa. Otras enfermedades asociadas notificadas son el pioderma gangrenoso, la espondilitis anquilosante y la artritis idiopática juvenil (Taddio, *et al.*, 2013). Vettiyl *et al.* informaron sobre un paciente que padecía toda la AT, pioderma gangrenoso y osteomielitis multifocal crónica recurrente (Vettiyl, Punnen y Kumar, 2017).

## Imágenes

El diagnóstico y el seguimiento de la AT requieren imágenes de los vasos sanguíneos. La angiografía convencional, la angiografía por resonancia magnética realizada con contraste (MRA) y la angiografía por tomografía computarizada (TAC) ofrecen ventajas y desventajas para este propósito. La angiografía con técnica de sustracción digital (DSA), el método utilizado de forma rutinaria para la evaluación del árbol arterial en pacientes con sospecha o confirmación de AT durante décadas, proporciona la mejor evaluación de la luz del vaso (no de la pared del vaso), pero es invasivo, expone al paciente a radiaciones ionizadas y no está exento de riesgo de complicaciones. Por estas razones, rara vez se usa en la práctica clínica y los métodos de imagen no invasivos lo han reemplazado en gran medida como una herramienta útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con AT. La MRA tiene una precisión y sensibilidad comparables a la DSA en la evaluación de la AT, particularmente cuando las lesiones están en la aorta (Figura 4). No es invasivo, no expone al paciente a una carga de contraste yodado ni a radiación, y puede proporcionar información sobre la anatomía de la pared arterial (grosor, edema y realce del contraste) durante las fases inflamatorias activas en la mayoría de los vasos (Choe, 2000; Tso, 2002). Es probablemente el método más empleado hoy en día para el diagnóstico y seguimiento de la actividad de la enfermedad en pacientes con AT (sin duda es la técnica de elección en la experiencia de los autores) y ha sido ampliamente utilizada en niños (Aluquin, 2002; Andrews, 2004). La resonancia magnética ponderada por difusión puede ser una modalidad de imagen útil para evaluar la inflamación vascular y discriminar entre lesiones arteriales activas y no activas (Kuroiwa, *et al.*, 2017). Los inconvenientes de la ARM incluyen su incapacidad para capturar vasos pequeños y la posibilidad de sobrestimar el grado de estenosis vascular (Sueyoshi, Sakamoto y Uetani, 2006). Las características típicas de la AT infantil en la angiografía y la resonancia magnética son, de manera similar a los hallazgos en pacientes adultos, estenosis, dilataciones fusiformes, engrosamiento de la pared aórtica, trombos murales y una señal brillante en imágenes ponderadas en T2 que indican edema inflamatorio de la pared del vaso (Yamada, 1993; McCulloch, 2003). Las lesiones estenóticas suelen encontrarse cerca del origen de las ramas aórticas; los vasos colaterales son indicativos de la cronicidad de las lesiones estenóticas (Sueyoshi, 2006; Matsunaga, 1997; Kim, 2018). Por otro lado, la TAC tiene una mejor resolución y proporciona un excelente detalle anatómico en las

imágenes de reconstrucción 3 (Figura 5), pero expone al paciente a una alta radiación y no es adecuado para repetir las evaluaciones de seguimiento. Ciertamente es útil cuando MRA no está disponible. Tanto la MRA como la TAC brindan imágenes transversales de la pared arterial y permiten la detección de la inflamación intramural, y ambas demuestran una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la enfermedad (Yamada, 1998; Barta, 2018).

La ecografía (US) con Doppler color proporciona información sobre la morfología de los vasos y también puede detectar trombosis y aneurismas, especialmente en las arterias carótidas. Es económico y no utiliza radiación ni contraste, pero depende del operador y no determina la actividad de la enfermedad. Se ha descrito un engrosamiento difuso del complejo íntima-media, el “signo de los macarrones”, en estudios ultrasonográficos de pacientes con AT (Maeda, Handa y Matsumoto, 1991). Estudios recientes han demostrado que la ecografía puede proporcionar información importante sobre la pared del vaso en etapas preestenóticas, cuando el edema hace que la pared del vaso parezca hipoecoica, en contraste con su apariencia hiperecoica en etapas basales no inflamatorias (Schmidt, 2014). Por lo tanto, la ecografía puede ser un método valioso para el seguimiento de los pacientes con AT. En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluoro-desoxi-glucosa (FDG) se ha sumado al conjunto de procedimientos de imagen utilizados en la evaluación de la AT. Este método no invasivo combina la medición de la actividad metabólica de la pared arterial con la lumenografía, proporcionando así información sobre el grado de actividad de la enfermedad y las anomalías anatómicas, incluso antes de que aparezcan cambios morfológicos en otros estudios de imagen (Horai, *et al.* 2017). Según algunos estudios, la sensibilidad y especificidad de este método para la actividad clínica es cercana al 100% en pacientes con AT y podría detectar actividad subclínica (Meller, 2003; Karapolat, 2013). Sin embargo, otros investigadores han encontrado que este método no es tan sensible y específico para la actividad de la enfermedad (Arnaud, 2009; Lee, 2009). Además, la 18F-FDG-PET es cara y expone al paciente a altas dosis de radiación si se combina con TC (potencialmente evitable si se sustituye por RMN), lo que limita su uso para el seguimiento (Tezuka, 2012).

El International TA Conference de Tokio de 1994 estableció una clasificación angiográfica en función de la distribución de las lesiones (Hata, 1996; Moriwaki, 1997): tipo I (ramas

del cayado aórtico, clásicamente asociado a la típica enfermedad sin pulso), tipo IIa (aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas), tipo IIb (aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas y aorta torácica descendente), tipo III (aorta torácica descendente, aorta abdominal y/o arterias renales), tipo IV (aorta abdominal y/o arterias renales) y tipo V (características combinadas de los tipos IIb y IV). Gubrandson et al. propusieron una categoría adicional (prestenosis) para pacientes diagnosticados antes de desarrollar estenosis, basada en el hallazgo de anomalías en la pared arterial o la luz de la aorta en la ARM, la ATC o la PET (53). Se han informado diferencias étnicas y relacionadas con la edad en el patrón de afectación arterial. Los tipos V y IV parecen prevalecer en niños y no europeos (Szugye, 2014; Clemente, 2014; Feng, 2017; Eleftheriou, 2015; Gubrandsson, 2017; Li, 2017), mientras que el tipo I puede ser la forma más común en adultos y europeos (Setty, 2016). Un gran registro japonés de 1.372 pacientes mostró que los tipos angiográficos más comunes eran I y V, siendo el tipo I prevalente en mujeres y el tipo V en pacientes masculinos. En este registro, los pacientes con inicio más joven (< 40 años) tenían una mayor proporción de tipo I, IIa y IIb, mientras que los pacientes con inicio más antiguo tenían una mayor proporción de tipo V y lesiones arteriales coronarias. (Watanabe, 2015). Una serie de AT infantil mostró que el tipo I era la forma más común de afectación aórtica (Cakar, 2008).

En un gran estudio brasileño en el que participaron 71 pacientes pediátricos, las imágenes de 47 sujetos demostraron al inicio un cambio en la aorta abdominal en el 67,2 % de los pacientes, en las arterias renales en el 55,2 % y en las arterias subclavias y la aorta torácica descendente en el 26,9 % cada una. Estenosis estuvo presente en 90%, obstrucción en 28,4% y aneurisma en 14,9%. El tipo angiográfico más frecuente fue el tipo IV (Clemente, 2014). En un estudio canadiense, los vasos más frecuentemente afectados fueron la aorta abdominal (89 %), la renal (67 %) y las arterias carótidas (56 %). Las arterias pulmonares estuvieron involucradas en el 19% de los casos (Aeschlimann, 2017). Las arterias subclavias izquierda y carótida común parecen estar más frecuentemente involucradas que sus pares contralaterales según diferentes series de diferentes regiones del mundo (Szugye, 2014; Gubrandsson, 2017; Li, 2017; Grayson, 2012).

Finalmente, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha desarrollado recientemente recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de métodos de imagen en la vasculitis de grandes vasos en la práctica clínica. La RMN debe usarse como

la primera prueba de imagen para hacer un diagnóstico de AT y para investigar la inflamación de la pared del vaso y/o los cambios lumbinales, mientras que la PET, la TC y/o la ecografía pueden usarse como modalidades de imagen alternativas (Dejaco, *et al.*, 2018). Estas recomendaciones también proponen RMN, TAC y/o US como las modalidades de imagen que se utilizarán para el seguimiento a largo plazo de la actividad de la enfermedad y el daño estructural.

### **Patología**

Muestras obtenidas durante cirugía o autopsia han aportado evidencia a los hallazgos patológicos en arterias de pacientes con AT (Walker, 2009). Todas las capas de la pared arterial se ven afectadas. El sitio inicial de la inflamación es la unión medioadventicial, donde la vasa vasora penetran en la pared arterial. Las lesiones activas suelen presentar edema, infiltrados inflamatorios compuestos por células mononucleares [células dendríticas, macrófagos, células NK, células T ( $\alpha\beta$ ,  $\gamma\delta$  y células T citotóxicas)], reacción granulomatosa con células gigantes y necrosis en la media y la adventicia, así como así como hiperplasia fibrocelular de la íntima y formación de trombos, con cambios degenerativos posteriores que conducen al debilitamiento de la capa muscular y la formación de aneurismas. Las lesiones crónicas se caracterizan por infiltrados parcheados que contienen macrófagos, cicatrización media y fibrosis, que se extiende hasta la adventicia. Los cambios pueden ser difusos o localizados, y las lesiones estenóticas/obstructivas son más comunes que los aneurismas en los niños. (Vaideeswar, 2013; D`Souza, 1998). Además, los granulomas pueden ser menos comunes en pacientes pediátricos (Eleftheriou, 2015).

### **Laboratorio y biomarcadores**

No existen pruebas de laboratorio específicas para la AT ni biomarcadores validados disponibles de la actividad de la enfermedad que puedan ser útiles para la atención clínica o los ensayos clínicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes no tienen marcadores inflamatorios elevados en la presentación. Los reactivos de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), son las pruebas no imagenológicas más valiosas utilizadas para monitorear el curso de la enfermedad, aunque se correlacionan con la actividad de la enfermedad solo en una proporción de pacientes (Kerr, 1994; Mason, 2010; Hoffman, 1998; Salvarini, 2002). Los niveles de CRP, por otro lado, se han asociado con eventos trombóticos (Maksimowicz-McKinnon, 2004;

Ozen, 2007). La anemia normocítica, normocrómica, la leucocitosis, la trombocitosis y el amiloide A sérico elevado y el fibrinógeno también pueden acompañar a las fases activas de la enfermedad. Los autoanticuerpos séricos como AECA, células endoteliales circulantes y proteínas séricas como el factor de crecimiento endotelial vascular, la metaloproteínasa de matriz-9, IL-6 e IL-18 se han investigado como biomarcadores potenciales para la actividad de la enfermedad en TA, pero los resultados han sido tan lejos de ser concluyente (Park, 2006; Dogan, 2014; Sun, 2012; Tripathy, 2008). Se ha informado que los niveles séricos de Pentraxin3 (PTX-3) están asociados con la enfermedad activa (Dagna, 2011; Ishihara, 2011). Además, se ha informado que la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) reflejan las fases inflamatorias de la enfermedad (Pan, *et al.*, 2017). Estos hallazgos aún requieren estudios de confirmación en entornos clínicos. La trombosis inducida por inflamación y la disfunción plaquetaria pueden ser comunes en la AT. En un estudio, los pacientes con AT tenían niveles más altos de P-selectina plaquetaria y tromboxano B2 en plasma, y niveles más bajos de monofosfato de adenosina cíclico en plasma que los sujetos sanos, lo que indicaba una mayor actividad plaquetaria (Wang, *et al.*, 2017). Akazawa *et al.* demostraron que los niveles de  $\beta$ -tromboglobulina, trombina/complejo AT-III, fibrinopéptido A y dímero D son significativamente más altos en pacientes con AT que en los controles normales, lo que refleja un estado de hipercoagulabilidad (Akazawa, *et al.*, 1996).

### **Criterios de diagnóstico y clasificación**

El diagnóstico de AT es un desafío para el médico. No hay anomalías de laboratorio específicas y la presentación de la enfermedad suele ser inespecífica, silenciosa o paucisintomática. La dificultad para reconocer la enfermedad origina un retraso en el diagnóstico, que es de una mediana cercana a los 2 años, y comúnmente de varios años en la AT pediátrica, y consecuentemente un peor pronóstico. Aproximadamente un tercio de los niños serán diagnosticados en la fase estenótica y sin pulso de la enfermedad (Szugye, 2014; Ishikawa, 1988; Brunner, 2010; Morales, 1991; Eleftheriou, 2015; Katsicas, 2012). La sospecha suele levantarse por la presencia de hipertensión, soplos vasculares, presión arterial asimétrica entre miembros o pulsos arteriales asimétricos en extremidades, a veces acompañados de fiebre, malestar general o síntomas musculoesqueléticos. Incluso en las fases activas de la enfermedad, el laboratorio puede

mostrar un aumento de las proteínas de la fase aguda o ser completamente normal. El diagnóstico de TA se basa en la demostración de lesiones en la aorta o sus principales ramas. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación de toda la aorta y sus ramas principales (incluidos los vasos craneales, independientemente de la presencia de síntomas neurológicos) (Cantu, *et al.*, 2000). Además, deben excluirse otras causas de afectación de la aorta y de los grandes vasos (Tabla 1). Los diagnósticos diferenciales de la AT incluyen trastornos congénitos (como coartación aórtica, síndrome de Marfan y displasia fibromuscular), otras vasculitis primarias y vasculitis secundarias [tanto infecciosas como autoinmunes; (Johnston, Lock y Gompels, 2002).

Se han desarrollado diferentes conjuntos de criterios de diagnóstico y clasificación en pacientes adultos para diferenciar la AT de otras vasculitis. Su desempeño en pacientes pediátricos es incierto. Los criterios diagnósticos de Ishikawa, desarrollados en 96 pacientes japoneses con AT, se basan en 3 criterios mayores y 10 menores, y proponen la angiografía como la principal modalidad de imagen para determinar la afectación de grandes vasos (Ishikawa, 1988; Sharma, 1996). Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) también se desarrollaron para distinguir la AT de otras vasculitis en adultos (Arend, 1990). No existen criterios diagnósticos para la AT en niños. Los criterios EULAR/PRINTO/PRES para la clasificación de la AT infantil incluyen anomalía angiográfica (convencional, TAC o RMN) de la aorta o sus ramas principales y arterias pulmonares (criterio obligatorio) más al menos uno de los siguientes: (1) ausencia del pulso arterial periférico o claudicación inducida por la actividad física; (2) una diferencia de >10 mm Hg en la presión arterial sistólica en las cuatro extremidades; (3) soplos sobre arterias grandes; (4) hipertensión (en comparación con niños sanos de la misma edad); y (5) niveles aumentados de reactivos de fase aguda (ESR y/o CRP). El cumplimiento de estos criterios proporciona una sensibilidad y especificidad superior al 99% (Ozen, *et al.* 2008).

### **Evaluación de la actividad y el daño de la enfermedad**

La falta de biomarcadores sensibles y específicos o de un procedimiento de imagen "estándar de oro" plantea un desafío para los médicos a la hora de evaluar la actividad de la enfermedad en la AT. En la práctica, los exámenes periódicos que utilizan métodos de imagen no invasivos (a saber, MRA), junto con las manifestaciones clínicas y los reactivos de fase aguda, suelen ser suficientes para monitorear la actividad inflamatoria

y ajustar las decisiones de terapia en consecuencia. Sin embargo, estudios patológicos han revelado actividad inflamatoria arterial en pacientes cuya enfermedad estaba clínicamente inactiva (Kerr, 1994; Cakar, 2008; Watson, 2014).

Varios autores (Kerr, 1994; Merkel, 2014; Exley, 1998) han propuesto diferentes definiciones de “actividad”, “remisión/recaída” y puntajes para cuantificar la actividad y el daño de la enfermedad. Uno de los enfoques más comúnmente adoptados para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la AT es la definición del Instituto Nacional de Salud (NIH) de EE. UU. (1): la enfermedad activa se define como una nueva aparición o empeoramiento de 2 o más de: (a) síntomas constitucionales (fiebre, dolor musculoesquelético sin otra causa identificada), (b) VSG elevada (>20 mm/h), (c) características de isquemia vascular o inflamación (como claudicación, pulso disminuido o ausente, soplo, dolor vascular [carotidemia]), presión arterial asimétrica en miembros superiores o inferiores [o ambos]), y (d) nuevas lesiones vasculares en vasos previamente no afectados diagnosticados por exámenes de imagen. A pesar de su uso generalizado en entornos clínicos, esta definición aún no se ha validado en pacientes pediátricos.

El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) genérico es una herramienta validada para la vasculitis de vasos pequeños y medianos, pero también ha sido utilizada como medida de resultado en la AT por diferentes investigadores, tanto en cohortes de adultos como pediátricas (Merkel, 2014; Quartuccio, 2012; Demirkaya, 2012). Los componentes de BVAS incluyen ítems indicativos de la actividad de la enfermedad en los sistemas orgánicos que rara vez se ven afectados en la TA, mientras que las características cardiovasculares (que predominan en la TA) están subrepresentadas. Además, la ausencia de datos de imagen en esta herramienta es una desventaja en la evaluación de la actividad de la enfermedad en TA. En general, la puntuación BVAS generalmente se considera una herramienta insuficiente para la medición adecuada de la actividad en AT (Bacon, 2012).

En 2005 se creó un índice de extensión de la enfermedad para AT (DEI.Tak), que comprende 59 ítems clínicos (no imagenológicos) basados en los componentes BVAS, para el seguimiento de los pacientes (Sivakumar, 2005). Esta puntuación, que incorpora síntomas presentes en los 6 meses anteriores, ha sido validada en pacientes adultos con AT (Aydin, 2010). Además, se ha desarrollado un índice de actividad de la enfermedad basado en ítems derivados de BVAS y ponderados para vasculitis de grandes vasos.

Derivado de DEI-Tak, el puntaje de actividad clínica de Takayasu de la India (ITAS2010) (Misra, *et al.*, 2013) mide la actividad de la enfermedad a través de la evaluación de los síntomas que ocurrieron o empeoraron durante las 4 semanas anteriores y son persistentes durante <3 meses. ITAS 2010 incluye 44 ítems, con énfasis en los síntomas cardiovasculares (33 ítems). Tiene buena exhaustividad y el acuerdo entre evaluadores es mejor que la evaluación global de un médico (PGA). Sin embargo, la validez convergente en comparación con PGA es baja. El puntaje ITAS-A incorpora reactivos de fase aguda al ITAS2010. Ambos índices compuestos de actividad de la enfermedad específicos de la AT (ITAS2010 e ITAS-A) han sido validados en pacientes adultos con AT, han demostrado ser sensibles al cambio y proporcionan una clasificación cuantitativa de la actividad de la enfermedad (Misra, *et al.*, 2013). Estos instrumentos todavía necesitan adaptación a la edad y validación en niños.

La puntuación de actividad de vasculitis pediátrica (PVAS), que se diseñó de acuerdo con el diseño de BVAS, es la única herramienta de actividad de la enfermedad validada para niños con vasculitis primaria (Dolezalova, 2013). Sin embargo, puede no ser óptimo para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la vasculitis pediátrica de grandes vasos, a pesar de que se incluyeron pacientes con AT pediátrica en su proceso de desarrollo.

La morbilidad y la mortalidad se asocian al daño secundario a la actividad de la enfermedad, terapias o comorbilidades en la AT. La puntuación de daño de Takayasu (TADS) se derivó de DEI.Tak para capturar la extensión del daño causado por la enfermedad (Bacon, *et al.*, 2012). Consta de 42 ítems en 7 campos, con énfasis en el sistema cardiovascular, y registra características que tienen presente por lo menos 3 meses. Existen limitaciones en su uso debido a la difícil diferenciación entre actividad y daño en grandes vasos. Una estenosis vascular puede deberse a que la inflamación tiene lugar en un estado inicial de fase aguda; sin embargo, también puede ser un signo de un estrechamiento continuo de la pared del vaso en una enfermedad prolongada o el resultado de una cicatrización. Se necesita más investigación para probar tales herramientas de discriminación de resultados. Por otro lado, el Pediatric Vasculitis Damage Index (PVDI), una puntuación genérica desarrollada para niños en base al Vasculitis Damage Index (VDI) de adultos, se ha utilizado en la evaluación de la AT infantil. Marca irreversible. (Exley, *et al.*, 1998).

PVAS, ITAS2010 y PVDI se han utilizado en la AT pediátrica, aunque aún no se han validado en este entorno (Feng, 2017; Eleftheriou, 2015; Aeschlimann, 2017). Los resultados específicos y útiles informados por los pacientes, la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y probablemente medidas compuestas adicionales para monitorear la actividad y el daño aún esperan desarrollo y validación en pacientes con AT infantil.

Finalmente, se han desarrollado puntajes basados en imágenes. Una puntuación de actividad de la enfermedad basada en ecografía Doppler ha mostrado una buena correlación con la actividad clínica medida por ITAS (Sinha, Mondal, Nag y Ghosh, 2013). Recientemente, se desarrolló una puntuación para la evaluación del daño radiológico en pacientes adultos con AT (154). Se basa en la presencia y extensión de estenosis, oclusión y aneurismas en vasos grandes (aorta y sus ramas y arterias pulmonares) según lo definido por imágenes (ARM o TC).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la AT está dirigido a controlar la inflamación vascular y prevenir el daño orgánico irreversible. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y agresivo son importantes para mejorar las posibilidades de un resultado satisfactorio. Una vez que se logra la remisión, el tratamiento debe continuar en la mayoría de los pacientes para disminuir el riesgo de brotes y progresión de la enfermedad. La enfermedad inactiva sin medicación es rara (Aeschlimann, *et al.*, 2017) y la progresión de las lesiones vasculares puede ocurrir incluso durante las fases clínicamente inactivas de la enfermedad.

Las recomendaciones de EULAR 2009 para el tratamiento de la vasculitis de grandes vasos proponen el inicio temprano de la terapia con corticosteroides para la inducción de la remisión, el uso de agentes inmunosupresores como terapia adyuvante y el seguimiento clínico de la terapia con marcadores inflamatorios como datos de apoyo (Mukhtyar, *et al.*, 2009). Faltan recomendaciones de tratamiento para pacientes pediátricos, pero los resultados de las recomendaciones del consenso SHARE estarán disponibles en un futuro próximo (De Graeff, *et al.*, 2015). Las medidas generales incluyen el control de la presión arterial: en niños se han utilizado bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Eleftheriou, *et al.*, 2015). Los inhibidores de la ECA deben usarse con precaución en pacientes con estenosis de la arteria renal, porque su estado hiperreninémico los

predispone a una caída repentina de la presión arterial que puede representar un riesgo para los órganos perfundidos por las arterias estenosadas.

Hay datos limitados sobre la eficacia de los inmunosupresores (IS) en niños con AT. No ha habido ensayos terapéuticos aleatorizados en pacientes pediátricos y la mayor parte de la evidencia disponible se deriva de estudios observacionales y de ensayos clínicos realizados en cohortes de adultos (Hoffman, 1994; Ogino, 2008). Los IS clásicos (y los agentes biológicos en la última década) se han utilizado en la terapia de inducción y mantenimiento de pacientes adultos y pediátricos con AT, pero a excepción de unos pocos ensayos clínicos controlados, la mayor parte de la evidencia surge de observaciones no controladas (Eleftheriou, *et al.*, 2015). La azatioprina, el metotrexato (MTX), el micofenolato de mofetilo (MMF), la leflunomida y la ciclofosfamida (CYC) son los fármacos más utilizados para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la AT (Dai, *et al.*, 2017). Durante las fases activas, una combinación de corticosteroides sistémicos en dosis altas (seguidas de una disminución progresiva) e IS es el pilar de la terapia, ya que los corticosteroides solos no logran ni mantienen la remisión en la mayoría de los pacientes (Kerr, 1994; Hoffman, 1994). La terapia de mantenimiento con IS es frecuentemente necesaria. Los resultados de eficacia son diversos y la remisión ocurre en una proporción significativa de pacientes tratados con IS, como lo demostraron diferentes investigadores (Hoffman, 1994; de Souza, 2012; Shinjo, 2007; Goel, 2010). En particular, los síntomas clínicos mejoran mientras que las anomalías angiográficas no retroceden, sino que detienen su progresión (Daina, 1999; Valsakumar, 2003). Ozén *et al.* trató con éxito y seguridad a 6 pacientes con CYC y corticosteroides sistémicos para la inducción y MTX para el mantenimiento de la remisión, y este ha sido probablemente el régimen más utilizado en la AT pediátrica hasta el momento (Ozen, *et al.*, 2007). Sin embargo, las recaídas son frecuentes en IS tradicional.

El uso de agentes biológicos en el tratamiento de la AT se ha generalizado progresivamente durante los últimos 15 años. Salvo dos ensayos clínicos, la evidencia proviene de series de casos que han demostrado el notable beneficio de su uso en los AT de adultos y niños. Inhibidores del TNF (TNFi; etanercept y, en particular, los anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab e infliximab), el inhibidor de la IL-6, tocilizumab (TCZ) y estrategias dirigidas a las células B, como el monoclonal anti-CD20 El anticuerpo rituximab se ha utilizado cada vez más en el tratamiento de la AT en niños. Informes

anecdóticos han mostrado reducción en la actividad de la enfermedad o incluso remisión en la mayoría de los pacientes pediátricos y adultos que son refractarios a otras terapias o resistentes/dependientes de esteroides (Hoyer, 2011; Batu, 2017; Hoffman, 2004; Gudbrandsson, 2017). Además, el tiempo de supervivencia sin brotes es más largo en pacientes con productos biológicos que en pacientes con IS tradicionales (Mekinian, et al., 2015). En particular, TCZ parece ser efectivo incluso cuando IS tradicional y TNFi han fallado, según diferentes informes de casos y series pequeñas (Abisror, 2013; Batu, 2017; Bravo Manche-o, 2012; Goel, 2013; Zhou, 2017). En un ensayo pequeño, aleatorizado y controlado que usó TCZ subcutáneo en 36 pacientes con AT (6 de ellos eran niños), no se pudo cumplir el criterio principal de valoración (reducción del tiempo hasta el brote), pero la tasa libre de recaída mostró una tendencia a favor de los pacientes tratados. pacientes (Nakaoka, 2018). Finalmente, un ensayo controlado multicéntrico reciente que involucró a 34 pacientes con AT no pudo demostrar la eficacia de abatacept (CTLA4-Ig) en el mantenimiento de la supervivencia libre de recaídas en comparación con el placebo. (Langford, *et al.*, 2017). Además, dado que los pacientes con AT pueden tener un estado de hipercoagulabilidad, algunos autores abogan por el uso de heparina o terapia antiplaquetaria para disminuir la incidencia de eventos isquémicos (Akazawa, 1996; de Souza, 2010).

### **Tratamiento quirúrgico**

La cirugía vascular tiene un papel coadyuvante relevante en el manejo de pacientes con AT; puede reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico a largo plazo. Según diferentes series, al menos un tercio de los niños con AT requerirán intervenciones quirúrgicas (Szugye, 2014; Cakar, 2008; Clemente, 2014; Eleftheriou, 2015; Maksimowicz-McKinnon, 2007). Las lesiones vasculares estenóticas u obstructivas irreversibles con impacto hemodinámico requieren procedimientos de revascularización, que deben realizarse durante las fases de quiescencia de la enfermedad y solo en centros con experiencia (Mukhtyar, 2009; Fields, 2006; Park, 2006). Las indicaciones para la revascularización también incluyen enfermedad cerebrovascular debida a estenosis de vasos cervicocraneales, enfermedad arterial coronaria, coartación grave de aorta, aneurismas aórticos, hipertensión renovascular, isquemia de órgano diana, isquemia de miembros periféricos y agrandamiento progresivo de aneurisma con riesgo de ruptura o disección (Liang, 2005).

La angioplastia transluminal percutánea con balón o colocación de stent se ha utilizado durante mucho tiempo en la AT, pero a pesar de proporcionar un beneficio a corto plazo, la reestenosis y la formación de aneurismas son frecuentes y pueden ocurrir dentro de 1 o 2 años, y justifican nuevas intervenciones como la cirugía de derivación (Mathew, 2016; D'Souza, 1998; Liang, 2005; Ladapo, 2015). La colocación percutánea de stent en la arteria renal ha sido útil en niños con insuficiencia renal aguda debido a estenosis arterial renal bilateral grave (Koneti, 2013) y es una terapia eficaz para el tratamiento de la hipertensión renovascular refractaria; También se recomienda el bypass aorto-renal y el autotrasplante renal unilateral o bilateral. (D'Souza, 1998; Weaver, 2004; Zhu, 2014). La regurgitación aórtica de moderada a grave, que puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, requiere una corrección quirúrgica temprana, incluso en pacientes muy jóvenes (Kwon, *et al.*, 2012).

Los avances recientes en el diagnóstico temprano y las opciones de tratamiento efectivo han reducido significativamente la mortalidad y la morbilidad en la AT infantil, pero el curso de la enfermedad sigue siendo progresivo, con brotes repetidos y la necesidad de terapia IS continua en más del 80 % de los casos (Kerr, 1994; Szugye, 2014; Goel, 2014; . Eleftheriou, 2015). La identificación temprana de pacientes en riesgo de fracaso del tratamiento y brote de la enfermedad sigue siendo un desafío. Los niños tratados con agentes biológicos obtienen resultados significativamente mejores en comparación con los niños tratados con terapias no biológicas. Las tasas de supervivencia sin brotes fueron mayores para los pacientes que recibieron TNFi o TCZ en comparación con los IS no biológicos (80 frente a 43 % a los 2 años,  $p = 0,03$ ) en la serie de casos de Aeschlimann *et al.* (Aeschlimann, *et al.*, 2017). Además, los niños que recibieron terapias biológicas tenían más probabilidades de lograr una enfermedad inactiva en el último seguimiento que los niños tratados con MTX, azatioprina o MMF ( $p = 0,02$ ). La acumulación de daños es frecuente y generalmente refleja la estenosis de los vasos: ausencia de pulsos (70 %), claudicación de las extremidades (33 %), accidentes cerebrovasculares (26 %) y convulsiones (11 %) fueron relativamente frecuentes durante un seguimiento de 2,1 años de pacientes infantiles con AT en esa serie.

Las causas de muerte incluyen complicaciones como disección arterial, ruptura aórtica, hipertensión incontrolable, miocardiopatía, infarto de miocardio, insuficiencia renal e infección (Hahn, 1998; Clemente, 2014; Eleftheriou, 2015; Aeschlimann, 2017). La tasa

de mortalidad oscila entre el 7 y el 35% según las distintas series (Jain, 2000; Cakar, 2008; Hahn, 1998; Clemente, 2014; Morales, 1991; Eleftheriou, 2015). La extensión de la afectación arterial y cardíaca, la edad del paciente y la gravedad de la hipertensión tienen un profundo impacto en el pronóstico (Cakar, 2008; Brunner, 2010; Morales, 1991). En series agrupadas de AT de adultos y niños, las tasas de supervivencia a los quince años variaron según la aparición de complicaciones arteriales, valvulopatías, ictus, insuficiencia cardíaca e hipertensión renovascular: fueron del 66,3 % en pacientes con y del 96,4 % en los que no tenían complicaciones (Ishikawa, 1994; Fields, 2006; Park, 2006; Isobe, 2013

**ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.**

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial en la arteritis de Takayasu.

Infecciones sistémicas
VIH
Brucelosis
Endocarditis
Aortitis infecciosa
Aortitis sifilítica
Aortitis tuberculosa
Enfermedades sistémicas autoinmunes
Vasculitis sistémica primaria: enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nudosa
Fiebre reumática
Lupus eritematoso sistémico
Sarcoidosis
Espondiloartropatías
Enfermedad de Behcet
Condiciones no inflamatorias
Ehlers Danlos IV
Coartación congénita de la aorta
Displasia fibromuscular
síndrome de Marfan

## CONCLUSIONES

La AT es una afección rara pero potencialmente mortal. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado y oportuno son de suma importancia para reducir el riesgo de morbilidad y la acumulación de daños. La hipertensión, la fiebre, la pérdida de peso inexplicable, el cansancio o las artralgias asociadas a hallazgos vasculares (como soplos) pueden ayudar a despertar la sospecha y a impulsar estudios de imagen para llegar a un diagnóstico precoz, que debe realizarse antes de que se produzcan cambios irreversibles en las arterias afectadas. La evaluación del grado de afectación y la actividad de la enfermedad es obligatoria para el tratamiento de todos los pacientes. Los marcadores inflamatorios clásicos tienen una utilidad limitada en el diagnóstico y seguimiento, y las puntuaciones de actividad aún no se han validado en la población pediátrica. Las técnicas no invasivas (como la ARM) deben incorporarse al diagnóstico y seguimiento de los pacientes. El nivel de evidencia para el tratamiento del AT infantil es bajo y se deriva de estudios abiertos o series de casos. Los IS convencionales combinados con corticosteroides son el pilar de la terapia y, en casos refractarios, los agentes biológicos (incluidos TNFi y TCZ) deben considerarse lo antes posible para prevenir el daño del órgano terminal debido a la isquemia. La revascularización de los órganos afectados mediante intervenciones endovasculares (stent o balón) o de derivación es necesaria cuando la estenosis arterial es grave. Una mayor conciencia, el diagnóstico oportuno y la incorporación de terapias efectivas y un mejor control de la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden generar mejores resultados en el futuro. Los IS convencionales combinados con corticosteroides son el pilar de la terapia y, en casos refractarios, los agentes biológicos (incluidos TNFi y TCZ) deben considerarse lo antes posible para prevenir el daño del órgano terminal debido a la isquemia. La revascularización de los órganos afectados mediante intervenciones endovasculares (stent o balón) o de derivación es necesaria cuando la estenosis arterial es grave. Una mayor conciencia, el diagnóstico oportuno y la incorporación de terapias efectivas y un mejor control de la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden generar mejores resultados en el futuro. Los IS convencionales combinados con corticosteroides son el pilar de la terapia y, en casos refractarios, los agentes biológicos (incluidos TNFi y TCZ) deben considerarse lo antes posible para prevenir el daño del órgano terminal debido a la isquemia. La revascularización de los órganos afectados mediante

intervenciones endovasculares (stent o balón) o de derivación es necesaria cuando la estenosis arterial es grave. Una mayor conciencia, el diagnóstico oportuno y la incorporación de terapias efectivas y un mejor control de la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden generar mejores resultados en el futuro. La revascularización de los órganos afectados mediante intervenciones endovasculares (stent o balón) o de derivación es necesaria cuando la estenosis arterial es grave. Una mayor conciencia, el diagnóstico oportuno y la incorporación de terapias efectivas y un mejor control de la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden generar mejores resultados en el futuro. La revascularización de los órganos afectados mediante intervenciones endovasculares (stent o balón) o de derivación es necesaria cuando la estenosis arterial es grave. Una mayor conciencia, el diagnóstico oportuno y la incorporación de terapias efectivas y un mejor control de la actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden generar mejores resultados en el futuro.

#### LISTA DE REFERENCIAS

1. Kerr, G.S., Hallahan, C.W., Giordano, J., Leavitt, R.Y., Fauci, A.S., Rottem, M., y Hoffman, G.S. (1994). Takayasu arteritis. *Annals of internal medicine*, 120(11), 919–29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
2. Jennette, J.C., Falk, R.J., Andrassy, K., Bacon, P.A., Churg, J., Gross, W.L., Allan, W. (1994). Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and Rheumatism*. 37(2), 187–92. doi: 10.1002/art.1780370206.
3. Mason, J.C. (2010). Takayasu arteritis—advances in diagnosis and management. *Nature reviews. Rheumatology*. 6(7):406–15. doi: 10.1038/nrrheum.2010.82
4. Zhu, W.H., Shen, L.G., y Neubauer, H. (2010). Clinical characteristics, interdisciplinary treatment and follow-up of 14 children with Takayasu arteritis. *World Journal of Pediatrics*. 6: 342-47. doi: 10.1007/s12519-010-0234-8
5. Reinhold-Keller, E., Herlyn, K., Wagner-Bastmeyer, R., y Gross, W.L. (2005). Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis and rheumatism*. 53(1): 93–9. doi: 10.1002/art.20928
6. Bloch, D.A., Michel, B.A., Hunder, G.G., McShane, D.J., Arend, W.P., Calabrese, L.H., Zvaifler, N.J. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis and rheumatism*. 33(8): 1068–73. doi: 10.1002/art.1780330803.
7. Jain, S., Sharma, N., Singh, S., Bali, H.K., Kumar, L., y Sharma, B.K. (2000). Takayasu arteritis in children and young Indians. *International journal of Cardiology*. 75(Suppl1): S153–7. doi: 10.1016/S0167-5273(00)00180-7.

8. Watts, R., Al-Taiar, A., Mooney, J., Scott, D., y MacGregor, A. (2009). The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 48(8): 1008–11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153.
9. Sekiguchi, M., y Suzuki, J. (1992). An overview on Takayasu arteritis. *Heart Vessels*. (7):6–10. doi: 10.1007/BF01744537
10. Soto, M.E., Espinola, N., Flores-Suarez, L.F., y Reyes, P.A. (2008). Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 26(3 Suppl. 49): S9–15.
11. Hong, C.Y., Yun, Y.S., Choi, J.Y., Sul, J.H., Lee, K.S., Cha, S.H.,... Sohn, K.C. (1992). Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases. *Heart and vessels. Supplement*. 7:91–6. doi: 10.1007/BF01744551.
12. Szugye, H.S., Zeft, A.S., Spalding, S.J. (2014). Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-based single center cohort. *Pediatric rheumatology online journal*. 12: 21. doi: 10.1186/1546-0096-12-21.
13. Cakar, N., Yalcinkaya, F., Duzova, A., Caliskan, S., Sirin, A., Oner.,... Ekim, M. (2008). Takayasu arteritis in children. *The journal of rheumatology*. 35(5): 913–9.
14. Goel, R., Kumar, T.S., Danda, D., Joseph, G., Jeyaseelan, V., Surin, A.K., y Bacon, P. (2014). Childhood-onset Takayasu arteritis—experience from a tertiary care center in South India. *The journal of rheumatology*. 41(6): 1183–9. doi: 10.3899/jrheum.131117.
15. Hahn, D., Thomson, P.D., Kala, U., Beale, P.G., y Levin, S.E. (1998). A review of Takayasu's arteritis in children in Gauteng, South Africa. *Pediatric nephrology*. 12(8): 668–75. doi: 10.1007/s004670050526.
16. Rosenthal, T., Morag, B., Rubinstein, Z., y Itzchak, Y. (1996). Takayasu arteritis in Israel—update. *International journal of Cardiology*. 54(Suppl.): S137–40. doi: 10.1016/S0167-5273(96)02812-4.
17. Lupi-Herrera, E., Sánchez-Torres, G., Marcushamer, J., Mispireta, J., Horwitz, S., y Vela, J.E. (1997). Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *American heart journal*. 93(1): 94–103. doi: 10.1016/S0002-8703(77)80178-6.
18. Ishikawa, K. (1988). Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 12(4): 964–72. doi: 10.1016/0735-1097(88)90462-7
19. Weiss, P.F., Corao, D.A., Pollock, A.N., Finkel, T.H., y Smith, S.E. (2008). Takayasu arteritis presenting as cerebral aneurysms in an 18-month-old: a case report. *Pediatric Rheumatology online journal*. 6: 4. doi: 10.1186/1546-0096-6-4.
20. Singh, M., Hughes, M., Sebire, N., y Brogan, P. (2013). Takayasu arteritis in infancy. *Rheumatology (Oxford)* 52(11): 2093–5. doi: 10.1093/rheumatology/ket109
21. Clemente, G., Hilario, M.O., Lederman, H., Silva, C.A., Sallum, A.M., Campos, L.M., Terreri M.T. (2014). Takayasu arteritis in a Brazilian multicentre study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clinical and experimental rheumatology*. 32(3 Suppl. 82): S128–33.

22. Feng, Y., Tang, X., Liu, M., Zhou, J., Zhao, X., y Li Q. (2017). Clinical study of children with Takayasu arteritis: a retrospective study from a single center in China. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 15: 29. doi: 10.1186/s12969-017-0164-2.
23. Watanabe, Y., Miyata, T., y Tanemoto, K. (2015). Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from CrossCountry Research in Japan. *Circulation*. 132(18): 1701–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547.
24. Mathew, A.J., Goel, R., Kumar, S., y Danda, D. (2016). Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *International journal of rheumatic diseases*. 19(2): 116–26. doi: 10.1111/1756-185X.12718.
25. Brunner, J., Feldman, B.M., Tyrrell, P.N., Kuemmerle-Deschner, J.B., Zimmerhackl, L.B., Gassner, I., y Benseler S.M. (2010). Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 49(10): 1806–14. doi: 10.1093/rheumatology/keq167
26. Morales, E., Pineda, C., y Martínez-Lavin, M. (1991). Takayasu's arteritis in children. *The journal of rheumatology*. 18(7): 1081–4.
27. Eleftheriou, D., Varnier, G., Dolezalova, P., McMahon, A.M., Al-Obaidi, M., y Brogan, P.A. (2015). Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis research & therapy*. 17(1): 36. doi: 10.1186/s13075-015-0545-1
28. Yoshida, M., Kimura, A., Katsuragi, K., Numano, F., y Sasazuki, T. (1993). DNA typing of HLA-B gene in Takayasu's arteritis. *Tissue Antigens*. 42(1):87–90. doi: 10.1111/j.1399-0039.1993.tb02172.x
29. Soto, M.E., Vargas-Alarcón, G., Cicero-Sabido, R., Ramírez, E., Alvarez-León, E., y Reyes, P.A. (2007). Comparison distribution of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis and tuberculosis. *Human Immunology*. 68(5): 449-53. doi: 10.1016/j.humimm.2007.01.004.
30. Terao, C., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Murakami, K., Kawabata, D., Yurugi, K.,... Matsuda, F. (2013). Association of Takayasu arteritis with HLA-B 67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology (Oxford)*. 52(10): 1769–74. doi: 10.1093/rheumatology/ket241.
31. Kasuya, K., Hashimoto, Y., y Numano, F. (1992). Left ventricular dysfunction and HLA Bw52 antigen in Takayasu arteritis. *Heart and vessels. Supplement*. 7: 116–9. doi: 10.1007/BF01744556.
32. Park, M.H., y Park, Y.B. (1992). HLA typing of Takayasu arteritis in Korea. *Heart and vessels. Supplement*. 7: 81–4. doi: 10.1007/BF01744549.
33. Mehra, N.K., Jaini, R., Balamurugan, A.S., Kanga, U., Prabhakaran, D., Jain, S.,... Sharma, B.K. (1998). Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *International journal of Cardiology*. 66(Suppl. 1): S127–32. doi: 10.1016/S0167-5273(98)00160-0.
34. Kharaiishi, M.M., Gladman, D.D., Gagenais, P., Fam, A.G., y Keystone, E.C. (1992). HLA antigens in North American patients with Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 35(5): 573–5. doi: 10.1002/art.1780350514.

35. Vargas-Alarcón, G., Zúñiga, J., Gamboa, R., Hernández-Pacheco, G., Hesiquio, R., Cruz, D., Reyes, P. (2000). DNA sequencing of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *International journal of Cardiology*. 75 (Suppl. 1): S117–22. doi: 10.1016/S0167-5273(00)00188-1.
36. Kimura, A., Ota, M., Katsuyama, Y., Ohbuchi, N., Takahashi, M., Kobayashi, Y.,... Numano, Y. (2000). Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *International journal of Cardiology*. 75(Suppl. 1): S105-10. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00178-9.
37. Salazar, M., Varela, A., Ramirez, L.A., Uribe, O., Vasquez, G., Egea, E.,... Iglesias-Gamarra, A. (2000). Association of HLA-DRB1\*1602 and DRB1\*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *International journal of Cardiology*. 75(Suppl. 1): S113-6. doi: 10.1016/S0167-5273(00)00181-9.
38. Sahin, Z., Bicakcigil, M., Aksu, K., Kamali, S., Akar, S., Onen, F.,... Saruhan-Direskeneli, G. (2012). Takayasu's arteritis is associated with HLA-B\*52, but not with HLA-B\*51, in Turkey. *Arthritis Research and Therapy*. 14(1): R27. doi: 10.1186/ar3730.
39. Wen, X., Chen, S., Li, J., Li, Y., Li, L., Wu, Z., Li, Y. (2018). Association between genetic variants in the human leukocyte antigen-B/MICA and Takayasu arteritis in Chinese Han population. *International journal of rheumatic diseases*. 21(1): 271–7. doi: 10.1111/1756-185X.13012.
40. Sandhya, P., Danda, S., Danda, D., Lonarkar, S., Luke, S.S., Sinha, S., Joseph, G. (2013). Tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu's arteritis - A pilot study. *The Indian journal of medical research*. 137(4): 749–52.
41. Saruhan-Direskeneli, G., Hughes, T., Aksu, K., Keser, G., Coit, P., Aydin, S.Z.,... Sawalha A.H. (2013). Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *American journal of human genetics*. 93(2): 298–305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026.
42. Qin, F., Wang, H., Song, L., Lu, X.L., Yang, L.R., Liang, E.P.,... Jiang X.J. (2016). Single nucleotide polymorphism rs10919543 in FCGR2A/FCGR3A region confers susceptibility to takayasu arteritis in chinese population. *Chinese medical journal*. 129(7): 854–9. doi: 10.4103/0366-6999.178965.
43. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M.,... Matsuda, F. (2013). Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *The American journal of human genetics*. 93(2): 289–97. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.024.
44. Danda, D., Goel, R., Danda, S., Mohan, H., Joseph, G., Kabeerdoss, J., y Nath, S.K. (2017). Interleukin-17F and interleukin-6 gene polymorphisms in Asian Indian patients with Takayasu arteritis. *Human Immunology*. 78(7-8): 515–20. doi: 10.1016/j.humimm.2017.04.008.
45. Shingadia, D., Das, L., Klein-Gitelman, M., y Chadwick, E. (1999). Takayasu's Arteritis in a

- human immunodeficiency virus–infected adolescent. *Clinical infectious disease*. 29(2): 458–9. doi: 10.1086/520244
46. Watanabe T. (2016). Transient Takayasu Arteritis after influenza vaccinations. *The Pediatric infectious disease journal*. 35(5): 596–7. doi: 10.1097/INF.0000000000001089.
47. Castresana-Isla, C.J., Herrera-Martinez, G., y Vega-Molina, J. (1993). Erythema nodosum and Takayasu’s arteritis after immunization with plasma derived hepatitis B vaccine. *The Journal of Rheumatology*. 20(8): 1417–8.
48. Aeschlimann, F.A., Eng, S.W., Sheikh, S., Laxer, R.M., Hebert, D., Noone, D.,... Yeung R.S. (2017). Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis research and Therapy*. 19: 255. doi: 10.1186/s13075-017-1452-4.
49. Soto, M.E., Avila-Casado, M.C., Huesca-Gómez, C., Alarcon, G.V., Castrejon, V., Soto, V.,... Gamboa, R. (2012). Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu’s arteritis. *BMC Infectious diseases*. 12: 194. doi: 10.1186/1471-2334-12-194.
50. Kumar Chahuan, S., Kumar Tripathy, N., Sinha, N., Singh, M., y Nityanand, S. (2004). Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu’s arteritis. *Clinical and experimental immunology*. 138(3): 547–53. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02644.x.
51. Seko, Y., Minota, S., Kawasaki, A., Shinkai, Y., Maeda, K., Yagita, H.,... Tada, Y. (1994). Perforin secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kd heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu’s arteritis. *The Journal of clinical investigation*. 93(2): 750–8. doi: 10.1172/JCI117029.
52. Chauhan, S.K., Tripathy, N.K., y Nityanand, S. (2006). Antigenic targets and pathogenicity of antiaortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis and Rheumatism*. 54(7): 2326–33. doi: 10.1002/art.21921.
53. Gubrandsson, B., Molberg, O., Garen, T., y Palm, O. (2017). Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu Arteritis by ethnic background: data from a large, population-based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care & research*. 69(2): 278–85. doi: 10.1002/acr.22931.
54. Arnaud, L., Haroche, J., Mathian, A., Gorochoy, G., y Amoura, Z. (2011). Pathogenesis of Takayasu’s arteritis: a 2011 update. *Autoimmunity reviews*. 11(1): 61–7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.001.
55. Inder, S.J., Bobryshev, Y.V., Cherian, S.M., Wang, A.Y., Lord, R.S., Masuda, K., y Yutani, C. (2000). Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu’s arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovascular surgery*. 8(2): 141–8. doi: 10.1016/S0967-2109(99)00100-3.
56. Wang, H., Ma, J., Wu, Q., Luo, X., Chen, Z., y Kou, L. (2011). Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Journal of vascular surgery*. 53(1): 174–80. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.173.

57. Tripathy, N.K., Upadhyaya, S., Sinha, N., y Nityanand, S. (2001). Complement and cell mediated cytotoxicity by Antiendothelial cell antibodies in Takayasu's Arteritis. *The Journal of Rheumatology*. 28(4): 805–8.
58. Hoyer, B.F., Mumtaz, I.M., Loddenkemper, K., Bruns, A., Sengler, C., Hermann, K.G.,... Hiepe, F. (2011). Takayasu arteritis is characterized by disturbance of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71(1):75-9. doi: 10.1136/ard.2011.153007.
59. Chauhan, S.K., Tripathy, N.K., Sinha, N., y Nityanand, S. (2006). T-cell receptor repertoire of circulating gamma delta T-cells in Takayasu's arteritis. *Clinical immunology*. 118(2-3): 243–9. doi: 10.1016/j.clim.2005.10.010.
60. Tripathy, N.K., Gupta, P.C., y Nityanand, S. (2006). High TNF-a and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clinical Immunology*. 118(2-3): 154–8. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.010.
61. Inder, S.J., Bobryshev, Y.V., Cherian, S.M., Lord, R.S., Masuda, K., y Yutani, C. (2000). Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease. *Angiology*. 51(7): 565–79. doi: 10.1177/000331970005100705.
62. Seko, Y., Sugishita, K., Sato, O., Takagi, A., Tada, Y., Matsuo, H.,... Nagai, R. (2004). Expression of costimulatory molecules (4-1BBL and Fas) and major histocompatibility class I chain-related A (MICA) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. *Journal of vascular research*. 41(1): 84–90. doi: 10.1159/000076437.
63. Weyand, C.M., y Goronzy, J.J. (2003). Medium and large vessel vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. 349(2): 160–9. doi: 10.1056/NEJMra022694.
64. Noris, M. (2001). Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Journal of Nephrology*. 14(6): 506–13.
65. Noris, M., Daina, E., Gamba, S., Bonazzola, S., y Remuzzi, G. (1999). Interleukin-6 and rantes in takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions?. *Circulation*. 100(1): 55–60. doi: 10.1161/01.CIR.100.1.55.
66. Park, M.C., Lee, S.W., Park, Y.B., y Lee, S.K. (2006). Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 45: 545–8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266.
67. Alibaz-Oner, .F., Yentür, S.P., Saruhan, Park, Y.B., Lee, S.K., y Direskeneli, G., y Direskeneli, H. (2014). Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 33(2 Suppl. 89): S-32–5.
68. Saadoun, D., Garrido, M., Comarmond, C., Desbois, A.C., Domont, .F., y Savey, L. (2015). Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatology*. 67(5): 1353–60. doi: 10.1002/art.39037.
69. Kong, X., Sun, Y., Ma, L., Chen, H., Wei, L., Wu, W.,... Jiang, L. (2016). The critical role of IL6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clinical and experimental Rheumatology*. 34(3 Suppl. 97): S21–7.

70. Abisror, N., Mekinian, A., Lavigne, C., Vandenhende, M.A., Soussan, M., y Fain, O. (2013). Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 12:1143–9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019
71. Verma, D.K., Tripathy, N.K., Verma, N.S., y Tiwari, S. (2005). Interleukin 12 in Takayasu's arteritis: Plasma concentrations and relationship with disease activity. *J Rheumatol.* 32: 2361–3.
72. Misra, D.P., Chaurasia, S., y Misra, R. (2016). Increased Circulating Th17 Cells, Serum IL17A, and IL-23 in Takayasu Arteritis. *Autoimmune Dis.* 2016: 7841718. doi: 10.1155/2016/7841718.
73. Kothari, S. (2001). Takayasu's arteritis in children-a review. *Images Paediatr Cardiol.* 3: 4–23.
74. Aeschlimann, F.A., Grosse-Wortmann, L., Benseler, S.M., Laxer, R.M., Hebert, D., y Yeung, R.S. (2016). Arterial dissection in childhood Takayasu Arteritis: not as rare as thought. *Pediatr Rheumatol.* 14: 56. doi: 10.1186/s12969-016-0115-3.
75. Ishiyama, Y., Eguchi, K., Yokota, K., Ikemoto, T., y Kario, K. (2018). New-onset Takayasu's Arteritis as Acute Myocardial Infarction. *Intern Med.* 57:1415–20. doi: 10.2169/internalmedicine.9690-17.
76. Zeina, A.R., Slobodin, G., y Barmeir, E. (2008). Takayasu's arteritis as a cause of carotidynia: clinical and imaging features. *Isr Med Assoc J.* 10:158–9.
77. Schmidt, W.A., Seipelt, E., Krause, A., y Wernicke, D. (2007). Carotidynia in Takayasu arteritis. *J Rheumatol.* 34:231–2.
78. Dourmishev, A.L., Serafimova, D.K., Vassileva, S.G., Dourmishev, L.A., y Schwartz, R.A. (2005). Segmental ulcerative vasculitis: a cutaneous manifestation of Takayasu's arteritis. *Int Wound J.* 2: 340–5. doi: 10.1111/j.1742-4801.2005.00103.x.
79. Chaffai, M., Hanza, M., Bnoui, B., Ben Jilani, S., y Khalfat, A. (1982). Pyoderma gangrenosum au cours d'une arterite de Takayasu. *Ann Dermatol Venereol.* 109: 755.
80. Ishikawa, K., y Maetani, S. (1994). Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation.* 90:1855–60. doi: 10.1161/01.CIR.90.4.1855.
81. Brunner, J., Armstrong, D., Feldman, B.M., Schneider, R., y Benseler, S. (2008). Childhood stroke as the presentation of Takayasu's arteritis: diagnostic delay can cause catastrophic complications. *J Rheumatol.* 35:1228–30.
82. Benjaminsen, E., Reigstad, A., Cengija, V., Lilleby, V., y Carlsson, M. (2016). Stroke as the sole manifestation of Takayasu Arteritis in a 15-year-old boy with latent tuberculosis. *Case Rep Neurol Med.* 2016. doi: 10.1155/2016/8736248.
83. Ringleb, P.A., Strittmatter, E.I., Loewer, M., Hartmann, M., Fiebach, J.B., Lichy, C.,... Schwaninger, M. (2005). Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology.* 44(8): 1012–5. doi: 10.1093/rheumatology/keh664.
84. Klos, K., Flemming, K.D., Petty, G.W., y Luthra, H.S. (2003). Takayasu's arteritis with arteriographic evidence of intracranial vessel involvement. *Neurology.* 60: 1550–1. doi: 10.1212/01.WNL.0000058758.47170.AE.

85. Lee, K.W., Lee, S.T., y Cho, H. (2016). Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by presumed Takayasu arteritis. *Korean J Pediatr.* 59(Suppl.1) :S145–8. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11.S145.
86. Wu, H., y Viridi, A. (2009). Chronic abdominal pain as a presentation symptom of Takayasu arteritis. *Clin J Pain.* 25: 349. doi: 10.1097/AJP.0b013e31818c490c.
87. Herrera, C.N., y Tomala-Haz, J.E. (2016). Portal hypertension: an uncommon clinical manifestation of Takayasu arteritis in a 9-year-old child. *Open Access Rheumatol.* 8:115–8. doi: 10.2147/OARRR.S114689.
88. Chun, Y.S., Park, S.J., Park, I.K., Chung, H., y Lee, J. (2001). The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina.* 21:132–40. doi: 10.1097/00006982-200104000-00006.
89. McDonald, M.A., Ojaimi, E., y Favilla, I. (2004). Anterior uveitis in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Ophthalmol.* 32: 336–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00828.x.
90. Van der Meulen, J., Gupta, R.K., Peregrin, J.H., Al Adnani, M.S., y Johny, K.V. (1989). Takayasu's arteritis and nephritic syndrome in a patient with crossed renal ectopia. *Neth J Med.* 34:142–7.
91. Reny, J.L., Paul, J.F., Lefèbvre, C., Champion, K., Emmerich, J., y Blétry, O. (2003). Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. *Ann Med Intern.* 154: 85–90.
92. Taddio, A., Maschio, M., Martelossi, S., Barbi, E., y Ventura, A. (2013). Crohn's disease and Takayasu's arteritis: an uncommon association. *World J Gastroenterol.* 19: 5933–5. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5933.
93. Vettiyil, G., Punnen, A., y Kumar, S. (2017). An Unusual Association of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, Pyoderma Gangrenosum, and Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 44:127–8. doi: 10.3899/jrheum.160491.
94. Choe, Y.H., Han, B.K., Koh, E.M., Kim, D.K., Do, Y.S., y Lee, W.R. (2000). Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast enhanced MRI imaging. *Am J Roentgenol.* 175: 205–11. doi: 10.2214/ajr.175.2.1750505.
95. Tso, E., Flamm, S.D., White, R.D., Schwartzman, P.R., Mascha, E., y Hoffman, G.S. (2002). Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 46:1634–42. doi: 10.1002/art.10251.
96. Aluquin, V.P.R., Albano, S.A., Chan, F., Sandborg, C., y Pitlick, P.T. (2002). Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow up of Takayasu's arteritis in children. *Ann Rheum Dis.* 61: 526–9. doi: 10.1136/ard.61.6.526.
97. Andrews, J., Al-Nahas, A., Pennell, D.J., Hossain, M.S., Davies, K.A., Haskard, D.O., y Mason, J.C. (2004). Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 63(8): 995–1000. doi: 10.1136/ard.2003.015701
98. Kuroiwa, Y., Tai, H., Yamashita, A., Furukoji, E., Kihara, Y., Hirai T.,... Imamura, T. (2017). High signal intensity in arterial walls on diffusion-weighted magnetic resonance

- imaging in the active phase of Takayasu Arteritis. *Circ J.* 81(11): 174–8. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0079.
99. Sueyoshi, E., Sakamoto, I., y Uetani, M. (2006). MRI of Takayasu's arteritis: typical appearances and complications. *Am J Roentgen.* 187: 569–75. doi: 10.2214/AJR.05.1093.
100. Yamada, I., Numano, F., y Suzuki, S. (1993). Takayasu arteritis: evaluating with MR imaging. *Radiology.* 18: 89–94. doi: 10.1148/radiology.188.1.8099751.
101. McCulloch, M., Andronikou, S., Goddard, E., Sinclair, P., Lawrenson, J., Mandelstam, S., Beningfield, S.J., y Millar, A. (2003). Angiographic features of 26 children with Takayasu's arteritis. *Pediatr Radiol.* 33: 230–5. doi: 10.1007/s00247-002-0817-1.
102. Matsunaga, N., Hayashi, K., Sakamoto, I., Ogawa, Y., y Matsumoto, T. (1997). Takayasu Arteritis: Protean Radiologic Manifestations and Diagnosis. *Radiographics.* 17: 579–94. doi: 10.1148/radiographics.17.3.9153698.
103. Kim, E.S.H., y Beckman, J. (2018). Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 104: 558–65. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310848.
104. Yamada, I., Nakagawa, T., Himeno, Y., Numano, F., y Shibuya, H. (1998). Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology.* 209: 103–9. doi: 10.1148/radiology.209.1.9769819.
105. Yamada, I., Nakagawa, T., Himeno, Y., Kobayashi, Y., Numano, F., y Shibuya, H. (2000). Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging.* 11:481–7. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(200005)11:5<481::AID-JMRI3>3.0.CO;2-4.
106. Barta, L., Kanji, T., Malette, J., y Pagnoux, C. (2018). Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmune Rev.* 17: 175–87. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.021.
107. Maeda, H., Handa, N., y Matsumoto, M. (1991). Carotid lesions detected by Bmode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol.* 17: 695–701. doi: 10.1016/0301-5629(91)90101-2.
108. Schmidt, W. (2014). Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 6:39–47. doi: 10.1177/1759720X13512256.
109. Horai, Y., Kurushima, S., Igawa, T., Ichinose, K1, Nakamura, H1., y Kawakami, A. (2017). Coexistence of Takayasu's arteritis and inflammatory colitis detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Jpn J Clin Immunol.* 40: 387–90. doi: 10.2177/jsci.40.387.
110. Meller, J., Strutz, F., Siefker, U., Scheel, A., Sahlmann, C.O., Lehmann, K., Conrad, M., y Vosshenrich, R. (2003). Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 30: 730–6. doi: 10.1007/s00259-003-1144-y.
111. Webb, M., Chambers, A., Al-Nahhas, A., Mason, J.C., Maudlin, L., Rahman, L., y Frank, J. (2004). The role of 18F-FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 627–34. doi: 10.1007/s00259-003-1429-1.

112. Karapolat, I., Kalfa, M., Keser, G., Yalçın, M., Inal, V., Kumanlioglu, K., Pirildar, T. y Aksu, K. (2013). Comparison of 18F-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 31(Suppl. 75): S15–21.
113. Arnaud, L., Naroche, J., Malek, Z., Archambaud, F., Gambotti, L., Grimon, G.,... Amoura, Z. (2009). Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis?. *Arthritis Rheum.* 60: 1193–200. doi: 10.1002/art.24416.
114. Lee, S.G., Ryu, J.S., Kim, N., Oh, J.S., Kim, Y.G., Lee, C.K., y Yoo, B. (2009). Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clin Nucl Med.* 34: 749–52. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181b7db09.
115. Tezuka, D., Haraguchi, G., Ishihara, T., Ohigashi, H., Inagaki, H., Suzuki, J., Hirao, K., y Isobe, M. (2012). Role of FDG-PET in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 5: 422–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.013.
116. Hata, A., Noda, M., Moriwaki, R., y Numano, F. (1996). Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 54(Suppl.): S155–63. doi: 10.1016/S0167-5273(96)02813-6.
117. Moriwaki, R., Noda, M., Yajima, M., Sharma, B.K., y Numano, F. (1997). Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology* 48: 369–79. doi: 10.1177/000331979704800501.
118. Li J, Fen S, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian, X., y Zeng, X. (2017). The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis Res Ther.* 19: 107. doi 10.1186/s13075-017-1307.
119. Setty, H.S., Rai, M., Sinivas, K.H., Srinivas, B.C., Usha, M.K., Jayaranganath, M.,... Manjunath, C.N. (2016). Clinical, angiographic profile and percutaneous endovascular management of Takayasu's arteritis - A single centre experience. *Int J Cardiol.* 220: 924–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.194.
120. Grayson, P.C., Maksimowicz-McKinnon, K., Clark, T.M., Cuthbertson, D., Carette, S., Khalidi, N.A.,... Merkel, P.A. (2012). Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 71: 1329–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200795.
121. Dejaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., Besson, F.L., Bley, T.A., Blockmans, D.,... Schmidt W.A. (2018). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 77: 636–43. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649.
122. Walker, M., y Gallagher, P.J. (2009). The surgical pathology of large vessel disease. *Diagn Histopathol.* 16: 10-6. doi: 10.1016/j.mpdhp.2009.09.007.
123. Vaideeswar, P., y Deshpande, J.R. (2013). Pathology of Takayasu arteritis: a brief review. *Ann Pediatr Cardiol.* 6: 52–8. doi: 10.4103/0974-2069.107235.
124. D'Souza, S.J.A, Tsai, W.S., Silver, M.M., Chait, P., Benson, L.N., Silverman, E.,... Balfe J.W. (1998). Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood. *J Pediatr.* 132: 1016–22. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70401-9.

125. Hoffman, G.S., y Ahmed, A.E. (1998). Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 66(Suppl. 1): S191–4. doi: 10.1016/S0167-5273(98)00181-8.
126. Salvarani, C., Cantini, F., Boiardi, L., y Hunder, G.G. (2002). Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 21: S23–8.
127. Maksimowicz-McKinnon, K., Bhatt, D.L., y Calabresse, L.H. (2004). Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. *Curr Opin Rheumatol.* 16: 18–24. doi: 10.1097/00002281-200401000-00005.128.
- Ozen, S., Bakkaloglu, A., Dusunsel, R., Soylemezoglu, O., Ozaltin, F., Poyrazoglu, H.,... Gok, F. (2007). Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 26: 196–200. doi: 10.1007/s10067-006-0266-6.129.
- Dogan, S., Piskin, O., Solmaz, D., Akar, S., Gulcu, A., Yuksel, F.,... Onen, F. (2014). Markers of endothelial damage and repair in Takayasu arteritis: are they associated with disease activity?. *Rheumatol Int.* 34: 1129–38. doi: 10.1007/s00296-013-2937-3.130.
- Sun, Y., Ma, L., Yan, F., Liu, H., Ding, Y., Hou, J., y Jiang, L. (2012). MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 156: 236–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.035.131.
- Tripathy, N.K., Chandran, V., Garg, N.K., Sinha, N., y Nityanand, S. (2008). Soluble endothelial cell adhesion molecules and their relationship to disease activity in Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 35: 1842–5.132.
- Dagna, L., Salvo, F., Tiraboschi, M., Bozzolo, E.P., Franchini, S., Doglioni, C.,... Sabbadini, M.G. (2011). Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 155: 425–33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.133.
- Ishihara, T., Haraguchi, G., Kamiishi, T., Tezuka, D., Inagaki, H., y Isobe, M. (2011). Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *Am Coll Cardiol.* 57: 1712–3. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.058.134.
- Pan, L., Du, J., Li, T., y Liao, H. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open.* 7: e014451. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014451.135.
- Wang, X., Dang, A., Lv, N., Cheng, N., y Cheng, X. (2017). Inflammation is associated with platelet coagulation function rather than enzymatic coagulation function in patients with Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 58:589–92. doi: 10.1536/ihj.16-533.
- Akazawa, H., Ikeda, U., Yamamoto, K., Kuroda, T., y Shimada, K. (1996). Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost.* 75: 712–6. doi: 10.1055/s-0038-1650353.137.
- Katsicas, M.M., Pompozzi, L., y Russo, R. (2012). Arteritis de Takayasu en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 110: 251–5. doi: 10.5546/aap.2012.251.138.
- Cantu, C., Pineda, C., Barinagarrementeria, F., Salgado, P., Gurza, A., De Pablo, P.,... Martinez-Lavin, M. (2000). Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu Arteritis. *Stroke.* 31: 2197–202. doi: 10.1161/01.STR.31.9.2197.139.

- Johnston, S.L., Lock, R.J., y Gompels, M.M. (2002). Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 55: 481–6. doi: 10.1136/jcp.55.7.481.140.
- Sharma, B.K., Jain, S., Suri, S., y Numano, F. (1996). Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 54(Suppl.): S141–7. doi: 10.1016/S0167-5273(96)88783-3.141.
- Arend, W.P., Michel, B.A., Bloch, D.A., Hunder, G.G., Calabrese, L.H., Edworthy, S.M.,... Zvaifler, N.J. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 33: 1129–34. doi: 10.1002/art.1780330811.142.
- Ozen, S., Pistorio, A., Iusan, S.M., Bakkaloglu, A., Herlin, T., Brik, R.,... Ruperto, N. (2008). 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.* 69: 798–806. doi: 10.1136/ard.2009.116657.143.
- Watson, L., Brogan, P., Pert, I., Landes, C., Barnes, N., y Cleary G. (2014). Diagnosis and assessment of disease activity in Takayasu Arteritis: a childhood case illustrating the challenge. *Case Rep Rheumatol.* 2014: 603171. doi: 10.1155/2014/603171.144.
- Merkel, P.A., Aydin, S.Z., Boers, M., Cornell, C., Direskeneli, H., Gebhart, D.,... Tomasson, G. (2014). Current status of outcome measure development in vasculitis. *J Rheumatol.* 41: 593–8. doi: 10.3899/jrheum.131248.145.
- Quartuccio, L., Schiavon, F., Zuliani, F., Carraro, V., Catarsi, E., Tavoni, A.G.,... De Vita, S. (2012). Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 30: 922–8.146.
- Demirkaya, E., Ozen, S., Pistorio, A., Galasso, R., Ravelli, A., y Hasija, R. (2012). Performance of Birmingham Vasculitis Activity Score and disease extent index in childhood vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 30(1 Suppl. 70): S162–8.147.
- Bacon, P., Sivakumar, R., Danda, D., y Misra, R. (2012). Vasculitis assessment and Takayasu aorto-arteritis. *Ind J Rheumatol.* 7:153–8. doi: 10.1016/j.injr.2012.07.001.148.
- Sivakumar, M.R., Misra, R.N., y Bacon, P.A. (2005). The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology.* 44(Suppl. 3): iii6–7.149.
- Aydin, S.Z., Yilmaz, N., Akar, S., Aksu, K., Kamali, S., Yucel, E.,... Direskeneli, H. (2010). Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with disease extent index-Takayasu. *Rheumatology.* 49: 1889–93. doi: 10.1093/rheumatology/keq171.150.
- Misra, R., Danda, D., Rajappa, S.M., Ghosh, A., Gupta, R., Mahendranath, K.M.,... Lawrence, A. (2013). Development and initial validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010). *Rheumatology.* 52: 1795–801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128.151.
- Dolezalova, P., Price-Kuehne, F.E., Özen, S., Benseler, S.M., Cabral, D.A., Anton, J.,... Brogan, P. (2013). Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the paediatric vasculitis activity score (PVAS). *Ann Rheum Dis.* 72: 1628–33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202111.152.

- Exley, A.R., Bacon, P.A., Luqmani, R.A., Kitas, G.D., Carruthers, D.M., y Moots, R. (1998). Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol.* 37: 57–63. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.57.153 .
- Sinha, D., Mondal, S., Nag, A., y Ghosh, A. (2013). Development of a colour Dopple ultrasound scoring system in patients of Takayasu’s arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology.* 52: 2196–202. doi: 10.1093/rheumatology/ket289.154.
- Nakagomi, D., Cousins, C., Sznajd, J., Furuta, S., Mohammad, A.J., Luqmani, R., y Jayne, D. (2017). Development of a score for assessment of radiologic damage in large-vessel vasculitis (Combined Arteritis Damage Score, CARDS). *Clin Exp Rheumatol.* 35(Suppl. 103): S139–45.155.
- Mukhtyar, C., Guillevin, L., Cid, M.C., Dasgupta, B., de Groot, K., Gross, W.,... Luqmani, R. for the European Vasculitis Study Group. (2009). EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 68: 318–23. doi: 10.1136/ard.2008.088351.156.
- De Graeff, N., Groot, S., Kamphuis, S., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Dolezalova, P.,... Beresford, M. (2015). Final evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 74(Suppl. 2): 522-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6334.157.
- Hoffman, G.S., Leavitt, R.Y., Kerr, G.S., Rottem, M., Sneller, M.C., y Fauci, A.S. (1994). Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 37: 578–82. doi: 10.1002/art.1780370420