



Tratamiento de las vasculitis de grandes vasos

Everardo Álvarez-Hernández

Servicio de Reumatología, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 13 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Arteritis de células gigantes
Arteritis temporal
Arteritis de Takayasu
Tratamiento

Keywords:

Giant cell arteritis
Temporal arteritis
Takayasu's arteritis
Treatment

R E S U M E N

Las vasculitis primarias de grandes vasos: la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (AT) son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan principalmente las arterias elásticas de gran calibre. En la actualidad hay escasas evidencias que permitan conocer cuál es el mejor tratamiento en cuanto a eficacia y seguridad, así como la mejor estrategia para mantener la remisión y mejorar el pronóstico debido a que casi no hay estudios controlados sobre el tópico, por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento se basa en el juicio del clínico. Los glucocorticoides e inmunosupresores están indicados si hay una clara evidencia de actividad. El enfoque tradicional consiste en el uso de glucocorticoides a dosis inmunosupresoras para el manejo de los episodios de actividad inflamatoria, seguido de inmunosupresores citotóxicos (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo) para mantener la remisión y disminuir el tiempo en corticoterapia. En fechas recientes, y dado el papel patogénico potencial del factor α de necrosis tumoral en estos padecimientos, hay reportes alentadores del uso de inhibidores de esta citocina en el tratamiento de pacientes refractarios al enfoque tradicional. Las lesiones que dejan como secuela oclusión o estenosis vascular habitualmente no son reversibles con el tratamiento médico, por lo que en ocasiones requieren de tratamiento quirúrgico (angioplastia o bypass), el cual debe realizarse solo cuando la actividad de la enfermedad esté controlada de forma adecuada.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L.

Treatment of large vessel vasculitis

A B S T R A C T

Large vessels vasculitis: Giant cells arteritis (GCA), and Takayasu's arteritis (TA) are a pair of systemic chronic inflammatory diseases characterized by specific involvement of large caliber, elastic-layered arteries. Presently, and derived from the paucity of clinical controlled trials approaching the issue, the management of GCA and TA is largely based on the clinical judgment of the treating physician. Glucocorticoids and immunosuppressive drugs are used when clear evidence of inflammatory activity is observed. The traditional management approach is to start with systemic glucocorticoid therapy at immunosuppressive dose, followed by cytotoxic immunosuppressive drugs (methotrexate, azatioprine, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil) aimed at maintaining remission and decreasing corticosteroid therapy time. Recently, based on the potential pathogenic role of tumor necrosis factor α in these diseases, a series of reports addressing the benefic effect of α TNF-blockers in patients who have been resistant to the traditional management approach have been published. Non-reversible vascular lesions (such as occlusion or stenosis) may require surgical treatment (stent or bypass), however this must be done only when a complete control of the inflammatory activity has been reached.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L.

Introducción

Las vasculitis primarias de grandes vasos - arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (AT) - son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan principalmente las arterias

elásticas de gran calibre. Aunque algunos autores consideran que ambas enfermedades podrían ser el espectro de una misma enfermedad, existen diferencias demográficas y en las manifestaciones vasculares que obligan a clasificarlas de manera separada¹.

La ACG afecta arterias de mediano y gran calibre sobre todo en vasos del cráneo y en especial la arteria temporal. Se presenta con mayor frecuencia en países occidentales en población caucásica. La edad de inicio es en pacientes mayores de 50 años con mayor afección en mujeres (2 a 3:1). Los síntomas clásicos son: cefalea,

Correo electrónico: everalvh@yahoo.com.mx

fiebre, polimialgia reumática, dolor en cuero cabelludo, pérdida visual y claudicación de la mandíbula.

La AT afecta principalmente grandes vasos como la aorta y sus ramas principales, así como las coronarias y arterias pulmonares. La inflamación y subsecuente proliferación de la íntima causan lesiones estenóticas u oclusivas, mientras que las lesiones que causan destrucción de las capas elástica y muscular causan dilataciones vasculares o aneurismas. Aunque su distribución es mundial, es más frecuente en Japón, Asia, África y Latino-América que en Norte América y Europa. Afecta con mayor frecuencia a mujeres menores de 40 años con una mayor incidencia entre los 10 y 24 años de edad. La relación mujer: hombre es de 8:1. Las principales manifestaciones clínicas son fiebre, pérdida de peso, artralgias, claudicación de extremidades afectadas, disminución o pérdida de pulsos, carotidinia, cefalea, amaurosis, diplopía, falla renal, eventos vasculares cerebrales, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y rotura de aneurismas²⁻⁵.

El diagnóstico de estas enfermedades suele retrasarse debido a lo inespecífico de los síntomas y a que no existen marcadores de laboratorio fiables que permitan valorar la actividad de la enfermedad; tampoco se han validado adecuadamente las diferentes técnicas de imagen disponibles actualmente. Lamentablemente no hay estudios controlados para tratar de ponderar el efecto del tratamiento, la raza y otros factores sobre el pronóstico de estos pacientes. Cabe señalar que con el uso de glucocorticoides e inmunosupresores se alcanzan índices de remisión altos pero también hay una alta frecuencia de recaídas sobre todo al iniciar la disminución de las dosis de los glucocorticoides³⁻¹⁸.

Tratamiento

Debido a que casi no hay estudios controlados sobre el tratamiento en las vasculitis de grandes vasos, no hay suficiente evidencia que permita conocer cuál es el mejor tratamiento en cuanto a eficacia y seguridad y la mejor estrategia para mantener la remisión y mejorar el pronóstico. En la mayoría de los casos el tratamiento se basa en el juicio del clínico.

Recientemente el European League Against Rheumatism (EULAR) publicó recomendaciones para el manejo de vasculitis de grandes vasos basándose en una revisión sistemática de la literatura y un consenso de expertos (tabla 1). Son 7 recomendaciones, las cuales tienen un nivel de evidencia bajo pues solo hay

estudios descriptivos y por lo tanto los grados de recomendación no son mayores de C¹⁹. En general el uso de glucocorticoides (GC) e inmunosupresores están indicados si hay una clara evidencia de actividad.

Tratamiento en ACG

Los pacientes con ACG con actividad de la enfermedad presentan frecuentemente cefalea asociada con síntomas constitucionales, claudicación de la lengua y mandíbula y hasta en un 30% alteraciones visuales que pueden causar ceguera. Ante la sospecha de ACG deben iniciarse GC a dosis altas con el objetivo de evitar nuevos eventos isquémicos. Para la inducción a la remisión se utilizan dosis de prednisona de 40 a 60 mg por 4 semanas y posteriormente un esquema de reducción. En pacientes con pérdida visual reciente se pueden utilizar bolos de metilprednisolona (1 g al día por 3 días), seguidos de prednisona 40 o 60 mg al día por 4 semanas para continuar con el esquema de reducción hasta lograr una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg. Aunque no hay suficiente evidencia, aparentemente el uso de los GC puede prevenir la pérdida visual si se utilizan oportunamente. Los síntomas que se resuelven más rápidamente son la fiebre, cefalea y claudicación mandibular (en días a semanas), pero la claudicación de extremidades puede tardar meses en mejorar y la pérdida visual puede ser permanente²⁰⁻²³. La toma de biopsia de la arteria temporal no debe retrasar el tratamiento con GC¹⁷. El uso de terapia en días alternos con GC no está recomendado, ya que no permite un adecuado control de la enfermedad²⁴. Suele haber recaídas sobre todo cuando la dosis de prednisona es menor a 10 mg al día. Se recomienda además el uso de aspirina a dosis bajas para ayudar a prevenir eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares²⁵. Para el mantenimiento puede utilizarse metotrexate en dosis de 7,5 a 15 mg a la semana como ahorrador de GC y para disminuir el riesgo de recaídas, aunque no se disminuyen los eventos adversos asociados a GC²⁶. También puede utilizarse azatioprina a dosis de 150 mg al día (2 a 2,5 mg/kg/día), reportándose un efecto benéfico a las 52 semanas de uso²⁷. En cuanto al uso de biológicos, en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico se empleó infliximab (5 mg/kg) versus placebo en 44 pacientes que habían logrado la remisión con uso de GC; a las 22 semanas la proporción de pacientes con recaídas fue similar en ambos grupos (57 vs 50%, p=0,65) y no permitió ahorrar GC²⁸. En otro estudio doble ciego, placebo controlado se

Tabla 1
Recomendaciones para el manejo de vasculitis de grandes vasos del European League Against Rheumatism (EULAR)

Enunciado	Nivel de evidencia	Mediana de voto final
1) Se recomienda un examen clínico cuidadoso y una valoración por imagen del árbol arterial cuando el diagnóstico de arteritis de Takayasu sea sospechado	3	C
2) Una biopsia de la arteria temporal deberá ser realizada cuando se sospeche el diagnóstico de arteritis de células gigantes, pero esta no deberá retrasar el tratamiento. Una biopsia contralateral no está rutinariamente indicada	3	C
3) Se recomienda el inicio temprano de tratamiento con glucocorticoides a dosis altas para la inducción de remisión en vasculitis de grandes vasos	3	C
4) Se recomienda considerar un agente inmunosupresor como terapia adyuvante en el tratamiento de vasculitis de grandes vasos	1A ACG 3 AT	B ACG C AT
5) El monitoreo de la terapia de vasculitis de grandes vasos deberá ser clínica y apoyada por la medición de marcadores de inflamación	3	C
6) Se recomienda el uso de dosis bajas de aspirina en todos los pacientes con arteritis de células gigantes	3	C
7) La cirugía reconstructiva para la arteritis de Takayasu debe ser realizada en fase inactiva de la enfermedad y deberá ser realizada en centros especializados.	3	C

ACG: arteritis de células gigantes. AT: arteritis de Takayasu.

El nivel de evidencia 1A es de metaanálisis de ensayos clínicos controlados, el 1B es de al menos un ensayo clínico controlado, el 2A es de al menos un ensayo clínico sin aleatorización, 2B es de al menos un estudio cuasi-experimental, el 3 es de estudios descriptivos y el 4 es de reportes de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas. La fuerza de recomendación A se da cuando hay evidencia categoría 1, la B se da cuando hay evidencia de categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría 1, la C se da cuando la evidencia es de categoría 3 o son recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría 1 o 2, y la D es evidencia de categoría 4 o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría 2 o 3 (adaptado de la referencia 19).

Tabla 2
Comparación de datos clínicos, demográficos y de tratamiento en cohortes de pacientes con arteritis de Takayasu.

Cohorte (ref)	N	Edad de inicio	Sexo fem. %	Periodo	Uso de GC %	Uso de MTX %	Uso de CFM %	Uso de AZA %	Uso de anti-TNF %	Tx Qx %	Remisión/Recaída %	Mortalidad %
México (4)	110	26	85	1976-2003	25	16	1,8	0	0	35	NR/NR	27
CCF (3)	75	26	89	1992-2004	93	43	13	7	37	48	93/96	3
NIH (6)	60	25	97	1970-1990	80	28	8	0	0	50	63/45	3
Italia (7)	104	29	88	1995-1997	86	NR	NR	NR	NR	50	NR/NR	NR
Corea (15)	108	30	84	1991-2003	71	20	0	8	0	49	81/34	6,4
India (8)	106	27	61	16 años	15	NR	0,9	NR	0	9	NR/NR	11
Japón (9)	120	30	93	1957-1990	67	NR	NR	NR	NR	12	NR/NR	13
Turquía (10)	248	40	92	1999-2008	93	63	13	22	1	26	94/NR	5
Sudáfrica (11)	272	25	75	1952-2002	67	6	NR	NR	NR	40	NR/NR	21
Brasil (12)	36	32	97	1977-2006	61	NR	8	17	NR	31	NR/NR	6
Grecia (13)	42	31	88	1984-2006	87	22	13	69	10	43	83/72	3
Serbia (14)	16	30	100	1987-2007	100	19	6	44	NR	44	94/81	NR

AZA: azatioprina; CCF: Cleveland Clinic Foundation; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; NIH: National Institutes of Health; NR: no reportado; Tx Qx: tratamiento quirúrgico.

utilizó etanercept y GC en un grupo pequeño de pacientes con ACG, reportándose buena respuesta en el 50% de los pacientes con uso del biológico y solo del 22,2% en el grupo placebo (sin diferencia significativa) y permitió disminuir la dosis de GC de forma más rápida²⁹. El uso de otros biológicos como adalimumab y rituximab solo se han utilizado en casos aislados por lo que la evidencia para apoyar su uso es muy limitada.

Tratamiento de la AT

Es difícil determinar actividad de la enfermedad en AT, pero la presencia de carotidinia o dolor en otros vasos sanguíneos, así como nuevos soplos o pérdida de pulsos y la elevación de reactantes de fase aguda como VSG, PCR o plaquetas, pueden ser indicadores clínicos de actividad, aunque en algunas ocasiones la enfermedad puede tener actividad subclínica. El objetivo del tratamiento es lograr y mantener la remisión, aunque en la AT no está bien definido cuando hay remisión. En cuanto al tratamiento quirúrgico, este debe realizarse solo cuando la actividad de la enfermedad esté controlada de forma adecuada²⁰.

Aunque no hay estudios controlados, en la mayoría de las series se utilizan dosis altas de GC (0,5 a 1 mg/kg/día o 40-60 mg/día de prednisona o equivalente) por 4 semanas y posterior esquema de reducción (uso de GC del 15-100%). No está clara la utilidad de los bolos de metilprednisolona en estos pacientes y depende del juicio clínico su uso en AT. Una vez controlados los síntomas de actividad y con la normalización de los reactantes de fase aguda, se inicia el descenso de los GC de 2,5 a 5 mg por semana hasta llegar a 10 mg/día y de 1 mg/semana hasta la suspensión o la presencia de una recaída. En caso de recaída se incrementa la dosis de prednisona a 10 mg sobre la última dosis efectiva y si no estaba tomando un inmunosupresor, se agrega azatioprina o metotrexate. En el estudio de Park et al se encontró que los pacientes que utilizaron GC tuvieron remisión con mayor frecuencia (90,5 vs 58,8%, $p = 0,004$), mientras que con el uso de inmunosupresores también hubo una tendencia mayor a la remisión, pero no fue estadísticamente significativa¹⁵. Utilizando solo GC se logra la remisión del 20 al 60%, por lo que del 40 al 80% requieren de la adición de inmunosupresores para conseguir la remisión o para mantenerla. Los inmunosupresores también permiten ahorrar GC³⁰. Los más utilizados en diversas series de pacientes son: (tabla 2).

La azatioprina a dosis de 2 a 2,5 mg/kg/día (utilizada del 7 al 69%); el metotrexate a dosis de 7,5 a 25 mg una vez a la semana (utilizado del 6 al 63%); Ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día (utilizada del 1 al 13%) y mofetil micofenolato a dosis de 2 g al día (en menos del 10%)^{3,4,6-15}.

La remisión se logra en más del 80% en la mayoría de las series, pero las recaídas son muy frecuentes (34-96%). La duración de la

remisión es variable con una media de duración de 22 meses³. En la cohorte de Cleveland solo se logró la remisión sostenida por más de 6 meses y con dosis de prednisona menores de 10 mg en el 28%. Se documentó al menos una recaída en 27/28 (96%) pacientes que habían logrado la remisión. La mayoría de las recaídas ocurrieron mientras el paciente estaba tomando el tratamiento inmunosupresor (63%); la mediana de la dosis de prednisona al momento de la prednisona fue de 10 mg/día³. En el estudio y de Park et al no se encontraron variables asociadas con recaídas y no hubo diferencias significativas con el uso de GC e inmunosupresores en la aparición de nuevas lesiones vasculares por angiografía en el seguimiento de los pacientes¹⁵. Los países que utilizaron con menor frecuencia el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores así como el tratamiento quirúrgico como México, Sudáfrica y la India también tuvieron una mayor mortalidad aunque esto podría tener implicaciones étnicas y socio-económicas^{3,4,6-15}. En casos de pacientes refractarios al tratamiento convencional, el uso de agentes biológicos podría ser benéfico. Debido a que el factor de necrosis tumoral (TNF) es necesario en la formación de granulomas, parece lógico el uso de fármacos anti-TNF en la AT. En un estudio retrospectivo que incluyó 25 pacientes con AT refractaria a tratamiento (definida como falla en lograr la remisión con menos de 10 mg/día de prednisona y al menos un agente inmunosupresor). Se estudiaron 21 pacientes tratados con infliximab (4-10 mg/kg cada 4-8 semanas) y 9 pacientes con etanercept (25-50 mg dos veces por semana), de los cuales 5 pacientes fueron cambiados a infliximab. En 6/9 (67%) de los pacientes con etanercept y en 18/21 (86%) de los pacientes con infliximab se logró una remisión completa o parcial. De forma global se logró la remisión y suspensión de la prednisona en 15 pacientes (60%) y se logró bajar la dosis de prednisona a menos de 10 mg/día en otros 7 pacientes (28%). Las recaídas se presentaron en 3/6 (50%) de pacientes con etanercept y en 12/18 (67%) de pacientes con infliximab. Muchos pacientes requirieron de escalamiento de la dosis para mantener la remisión. En cuanto a seguridad se presentaron 4 eventos adversos que incluyeron: un caso de histoplasmosis, un caso con cáncer de mama, un paciente con elevación de transaminasas y otro con náusea, diarrea e hipertensión. En diferentes series se ha reportado el uso de anti-TNF del 1 al 37%. Aun son necesarios estudios controlados para definir la utilidad de los anti-TNF en el tratamiento de la AT^{3,20,31,32}.

Tratamiento concomitante: se recomienda el uso de bifosfonatos y suplementos de calcio para evitar la osteoporosis inducida por GC. El uso de dosis bajas de aspirina y agentes antiplaquetarios están recomendados para prevenir la formación de trombos en vasos con daño endotelial. Debido a que más del 70% de los pacientes con AT tienen hipertensión relacionada con coartación atípica o con afección renovascular, se recomienda un adecuado

control con agentes antihipertensivos como calcio antagonistas, beta-bloqueadores y diuréticos^{20,33}.

Tratamiento quirúrgico: las lesiones oclusivas o estenóticas habitualmente no son reversibles con el tratamiento médico, por lo que en ocasiones requieren de tratamiento de revascularización. Las intervenciones vasculares están indicadas cuando hay enfermedad cerebrovascular secundaria a la estenosis de vasos cervicocraneales; enfermedad arterial coronaria, insuficiencia aórtica de moderada a severa; coartación de la aorta; hipertensión renovascular, claudicación y aneurismas con riesgo de ruptura o disección³⁰. Las intervenciones vasculares deben realizarse cuando la enfermedad está inactiva y en centros especializados para obtener mejores resultados. El *hazard ratio* (HR) de restenosis posterior a un procedimiento en pacientes con enfermedad estable es de 0,3 y el HR en pacientes con uso de GC e inmunosupresores después del procedimiento es de 0,4. En pacientes con enfermedad activa hay restenosis en el 44,7% y solo en el 12% en aquellos con enfermedad inactiva. La frecuencia de restenosis en pacientes con tratamiento combinado, tratamiento solo con GC y sin tratamiento fue de 8,3, 40 y 50%, respectivamente^{3,20}. En las series de casos se ha reportado el uso de tratamiento quirúrgico de 9 a 50% de los casos. En las cohortes de los Estados Unidos la angioplastia se realizó del 18,3-54% y bypass en el 13-57%. La angioplastia está indicada cuando hay estenosis de más de 70% del diámetro normal del vaso o el gradiente del pico sistólico es de más de 50 mm a través de la lesión aórtica. Tiene un éxito inicial en más del 90%, sin embargo, la restenosis puede presentarse hasta en 20 a 30% de los casos en un lapso de 3,5 a 13,6 meses y solo el 56% de las angioplastias son exitosas en el primer intento. Al parecer el uso de stents es más eficaz que la dilatación con balón con restenosis de 8 vs 46%^{3,33}. Min et al reportan un estudio con 25 pacientes en los que se realizaron 58 procedimientos (19 solo con angioplastia y 39 con stents), en el que los pacientes con actividad recibieron tratamiento inmunosupresor antes del procedimiento. Se obtuvo éxito en el 90% de los casos y solo hubo restenosis en el 17% a los 23,7 ± 18,4 meses³⁴. En otro estudio en 20 pacientes que estaban usando GC, aspirina y ticlopidina antes del procedimiento (angioplastia percutánea), el procedimiento fue exitoso en 19/20 (95%) y solo hubo restenosis en 2 casos (10%)³⁵. Recientemente se ha descrito el uso de stents impregnados con medicamentos inmunosupresores/antiproliferativos como el sirolimus que pueden disminuir la proliferación de la íntima y el riesgo de restenosis en pacientes con enfermedad arterial coronaria, pero se desconoce su utilidad en AT, pero podrían ser útiles³⁰. En estudios de cohorte el bypass ha tenido mejores resultados que la angioplastia. A los 3 años, solo el 25% de las angioplastias no han requerido una reintervención comparado con el 68% de los bypass. En un estudio de seguimiento a 10 años la persistencia de éxito después de un bypass fue de 88% en carótida, de 64% en subclavia, de 100% en aorta, de 68% en renal y de 67% en mesentérica. Los aneurismas anastomóticos fueron vistos en el 13,8% de los casos en 20 años^{3,36}. En el estudio de Kerr et al de 50 procedimientos de bypass realizados en 23 pacientes hubo restenosis en el 24% de los casos. En 14/37 (36%) de los pacientes en los que se utilizaron implantes sintéticos en el bypass tuvieron restenosis y solo 1/11 (9%) de los que utilizaron un implante de vaso autólogo tuvieron restenosis⁶. En la cohorte de Cleveland de 31 procedimientos de bypass hubo restenosis en 11 casos (35%) en una mediana de seguimiento de 11 meses³.

Embarazo en pacientes con AT: esta enfermedad afecta a mujeres jóvenes en edad reproductiva, pero no se ha encontrado evidencia de que el embarazo incremente la actividad de la enfermedad o haya mal pronóstico en el embarazo. Se ha reportado una tendencia no significativa a mayor frecuencia de abortos. También se ha reportado un incremento en el retardo del crecimiento intrauterino en el 20 a 50% de los casos, el cual se asocia a hipertensión descontrolada o a afeción aórtica extensa con hipoperfusión

uterina. También suele estar aumentada la frecuencia de cesáreas sobre todo por exacerbación de la presión arterial³⁷.

Pronóstico

En ACG las complicaciones neuro-oftálmicas son frecuentes y si bien no inciden en la sobrevida, sí lo hacen en la calidad de vida. Hasta en el 26% de los casos pueden tener alteraciones visuales y la mitad de estos últimos tener ceguera. En el 91,7% la pérdida visual permanente se debe a neuritis óptica isquémica anterior. La pérdida visual puede ser unilateral en el 73,1% y bilateral en el 26,9%. En el 27% de los casos puede haber afeción de grandes arterias con presencia de estenosis, aneurismas y/o disección aórticas. En un estudio longitudinal de 168 pacientes la sobrevida fue similar entre los pacientes con y sin complicaciones vasculares, excepto cuando había disección aórtica, con una sobrevida media de 1 año³⁸.

En AT, la mortalidad reportada por diferentes series es de 3 a 27%. La mortalidad es a consecuencia de las complicaciones cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, rotura de aneurisma, enfermedad vascular cerebral, trombosis y falla renal. La supervivencia a cinco y 10 años es de 90-96% y 84-87%, respectivamente^{3,39,40}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and Giant cell arteritis. A spectrum within the same disease? *Medicine*. 2009;88:221-6.
- Kerr G. Takayasu's Arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6:32-8.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1000-9.
- Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican mestizo patients and cardiovascular impact in survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 Suppl 49:S9-15.
- Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:325-37.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Int Med*. 1994;120:919-29.
- Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's Arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Car Res*. 2005;53:100-7.
- Jain S, Kumari S, Ganguly NK, Sharma BK. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl 2:S111-6.
- Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90:1855-60.
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 Suppl 52:S59-64.
- Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: Clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg*. 2005;75:110-7.
- Duarte BPM, Stambovsky SE, Cordeiro DRL, Oliveira F, Buchatsky D, Porto C, et al. Takayasu's arteritis: Clinical and therapeutic aspects in 36 patients. *J Vasc Bras*. 2007;7:123-30.
- Karageorgaki ZT, Bertias GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, et al. Takayasu arteritis: epidemiological, clinical and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 Suppl 52:S33-9.
- Petrovic-Rackov L, Pejnovic N, Jevtic M, Damjanov N. Longitudinal study of 16 patients with Takayasu's arteritis: clinical features and therapeutic management. *Clin Rheumatol*. 2009;28:178-85.
- Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:284-92.
- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;16:31-7.
- Stone JH. Vasculitis: A Collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:691-739.
- Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu's Arteritis: a preliminary report from the International Network for

- the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S191–4.
19. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Groos W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:318–23.
 20. Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. *Expert Opin Pharmacoter.* 2009;10:1273–89.
 21. Proven A, Gabriel SE. Glucocorticoid therapy in GCA: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003;49:703–8.
 22. Chevalet P, Barrer JH, Pottier P, Magadour-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized multicenter controlled trial using IV pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of GCA: a one year follow up study of 164 patients. *J Rheumatol.* 2000;27:1484–91.
 23. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high dose glucocorticosteroids: a double blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3310–8.
 24. Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, Joyce JW. Daily and alternate day corticosteroid regimens in treatment of GCA: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med.* 1975;82:613–8.
 25. Neshet G, Berkum Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonneck M, et al. Low dose of aspirin and prevention of cranial ischemic complications in GCA. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332–7.
 26. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789–97.
 27. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in GCA- A double blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:136–8.
 28. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al., Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticoid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621–30.
 29. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:625–30.
 30. Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;17:16–24.
 31. Chung SA, Seo P. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:3–9.
 32. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1567–9.
 33. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation.* 2008;118:2738–47.
 34. Min P-K, Park S, Jung J-H, Ko Y-G, Choi D, Jang Y, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther.* 2005;12:28–34.
 35. Sharma BK, Jain S, Bali HK, Jain A, Kumari S. A follow-up study of balloon angioplasty and de-novo stenting in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2000;75:S147–52.
 36. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's Arteritis. *Circulation.* 2003;108:1474–80.
 37. Ioscovich A, Gislason R, Fadeev A, Grisaru-Granovsky S, Halpern S. Peripartum anesthetic management of patients with Takayasu's arteritis: case series and review. *Int J Obstet Anesth.* 2009;17:358–64.
 38. Neunninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complications (aortic aneurysm, aortic dissection and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3532–7.
 39. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26 Suppl 51:S94–104.
 40. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu disease: clinical and statistical analysis of related prognostic factors. *Circulation.* 1994;90:1855–60.