

# Granulomatosis de Wegener y arteritis de Takayasu

Dra. Lucía Lacruz Pérez.

Hospital Universitario Son Dureta. Baleares.

---

### GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Se trata de una vasculitis granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, asociada a una glomerulonefritis que histopatológicamente es idéntica a la observada en la poliangiitis microscópica<sup>1</sup>. En grado variable, puede afectar a otros órganos, como la piel, los ojos, las articulaciones. Está clasificada como un tipo de vasculitis sistémica primaria, y afecta a vasos de mediano y pequeño tamaño, siendo la vasculitis granulomatosa más frecuente en niños<sup>2</sup>. Los casos de incidencia en edad pediátrica no son muy numerosos. Aunque no se ha identificado ningún agente etiológico concreto, el mecanismo patogénico estaría iniciado por algún tipo de desencadenante, que penetraría por las vías aéreas. Ello daría lugar a una respuesta neutrofílica que, en pacientes con capacidad de sintetizar ANCA, provocaría una activación celular y finalmente una lesión vascular. Existen pruebas de que las células T participan también en la patogenia de la enfermedad y de que la respuesta inmune celular puede ser la responsable de la formación de los granulomas. La vasculitis y los granulomas pueden aparecer en la misma lesión, pero lo más frecuente es que aparezcan por separado. Es muy poco común poder observar los dos tipos de lesiones en la misma muestra de biopsia<sup>1</sup>. Está demostrado el papel de las infecciones en las recidivas de la enfermedad. La respuesta de un individuo determinado al antígeno inhalado puede guardar relación con ciertas clases de HLA, como los antígenos HLA-B8 y HLA-DR2, lo que implicaría una base genética<sup>3</sup>.

La granulomatosis de Wegener puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente alrededor de los 40 años. La relación varón / mujer es de 2/1. En la mayor parte de los casos, el proceso comienza con una afección de vías respiratorias altas y alteración del estado general, en forma de astenia, anorexia y pérdida de peso. El paciente presenta congestión nasal, sinusitis, epistaxis, otitis media u otras lesiones. La afección de vías respiratorias altas se produce hasta en un 90% de los casos. La afección nasal se manifiesta con costras, úl-

ceras y destrucción del cartílago septal, produciendo una deformidad nasal en silla de montar. La otitis media serosa es el síntoma otológico más frecuente, pero también puede presentar otitis externa, sordera neurosensorial y vértigo. La estenosis subglótica ha sido descrita en una cuarta parte de los casos. También se han referido lesiones orales, como úlceras e hiperplasia gingival, así como afectación de las glándulas salivares<sup>5</sup>.

La afectación pulmonar también se da en un alto porcentaje de casos, en algún momento del curso evolutivo de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico. Suelen presentar infiltrados bilaterales múltiples, muchas veces nodulares, con tendencia a la cavitación. Es poco frecuente el derrame pleural y el patrón intersticial. Las pruebas de funcionalismo pulmonar ponen de manifiesto una alteración ventilatoria obstructiva en el 50% de los casos. En un 10% de pacientes, la afección pulmonar predominante es una hemorragia pulmonar masiva, de elevada mortalidad, y cuyo sustrato morfológico suele ser una capilaritis alveolar necrotizante<sup>4</sup>.

La afectación renal produce una glomerulonefritis necrotizante segmentaria con insuficiencia renal ligera o una glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal grave. Puede no estar presente en un principio y desarrollarse con la evolución, y es muy raro que debute con glomerulonefritis aislada.

Las manifestaciones articulares son muy frecuentes, hasta en un 70% en forma de poliartalgias simétricas. Cuando existe artritis, puede afectar a grandes articulaciones y remedar una artritis reumatoide o artritis idiopática juvenil<sup>1</sup>.

También puede hallarse lesiones oculares, hasta en un 15% de los casos, en forma de conjuntivitis, uveítis, afección del nervio óptico y oclusión de las arterias retinianas. La proptosis es poco común (2%), pero es una hallazgo muy característico<sup>7</sup>.

En la piel y hasta en la mitad de los casos, pueden encontrarse lesiones inespecíficas en forma de pápulas, vesículas y púrpura palpable.

Un seguimiento a largo plazo demuestra que más de un 80% acabarán por presentar manifestaciones pulmonares, sinusales y renales en algún momento evolutivo de la enfermedad. En un 50-60% de los casos existirá afectación articular, ocular, ótica y nasofaríngea. Menos de la mitad desarrollarán lesiones cutánea y afectación neurológica o cardíaca.

La afectación neurológica aparece en un 34% de los pacientes, con Mononeuropatía múltiple y neuropatías craneales como manifestaciones más frecuentes<sup>7,8,9</sup>. Aparecen como resultado de la compresión o infartos provocados por los granulomas o la vasculitis focal. El sistema nervioso central se afecta entre un 2 y un 8% de los pacientes. El derrame cerebral y las convulsiones son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otros síntomas incluyen cefalea, confusión y otros trastornos transitorios (parestias, pérdida de visión, etc.)<sup>8,9</sup>.

Con menor frecuencia podemos encontrar afectación cardíaca en forma de pericarditis aguda, o afectación gastrointestinal, en forma de diarrea, dolor abdominal, peritonitis, enteritis necrotizante o pancreatitis aguda<sup>10</sup>.

Una serie de 17 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre los 2 y los 14 años, diagnosticados de granulomatosis de Wegener, fue publicada en el 2002. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas en adultos, con afectación nasal y sinusal en el 100% de los casos, pulmonar en el 87%, artralgias en el 53%, gastrointestinal en el 41% y sistema nervioso central en un 12%. La afectación renal aparece en un 53% (menor que en otras series), mientras que la estenosis subglótica es más frecuente (41%)<sup>2,11</sup>.

En los datos de laboratorio suele existir anemia normocítica, leucocitosis sin eosinofilia, trombocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e hipoalbuminemia. Puede existir hipergammaglobulinemia, con negatividad de los anticuerpos antinucleares.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) van dirigidos contra antígenos localizados en los lisosomas de los monocitos y los gránulos de los neutrófilos. Mediante inmunofluorescencia indirecta, se ponen de manifiesto dos patrones: el citoplasmático (c-ANCA) y el perinuclear (p-ANCA). Por ELISA, se demuestran dos especificidades antigénicas: antimileloperoxidasa (MPO-ANCA) y antiproteinasa 3 (PR3-ANCA). En pacientes con vasculitis, aproximadamente el 90% de los c-ANCA son PR3-ANCA, y aproximadamente el 90% de los p-ANCA son MPO-ANCA. En la granulomatosis de Wegener, la determinación de PR3-ANCA es positiva en el 95% de los pacientes con enfermedad activa generalizada y en el 70% de los que presentan enfermedad activa limitada. Su importancia en el seguimiento de la actividad de estos pacientes se halla cuestionada<sup>6</sup>.

El diagnóstico de confirmación precisa, en la biopsia, la presencia de una vasculitis granulomatosa, con necrosis

extravascular, que afecta a arterias de mediano y pequeño calibre. La biopsia más rentable es la pulmonar, si bien se puede realizar a nivel nasal, sinusal, renal o cutánea. Existen, por otra parte, unos criterios diagnósticos, propuestos por la Academia Americana de Reumatología (ACR), con una sensibilidad y especificidad del 88 y 92%, respectivamente (ver tabla)<sup>13</sup>.

TABLA 1. **Criterios diagnósticos de la granulomatosis de Wegener. ACR, 1990.**

<p>Inflamación nasal u oral. Radiografía de tórax anormal (nódulos, infiltrados o cavidades). Microhematuria o cilindros eritrocitarios. Inflamación granulomatosa en la biopsia.</p> <p>Para el diagnóstico se necesitan al menos dos de los cuatro criterios.</p>
---

Los estudios realizados para valorar el papel de los c-ANCA (o PR3-ANCA) en el diagnóstico o evaluación de los pacientes con granulomatosis de Wegener parecen concluir en una relativa insensibilidad de los c-ANCA, pero que puede ser un factor tiempo-dependiente, ya que aunque frecuentemente son negativos en el debut de la enfermedad, se vuelven positivos conforme progresa la enfermedad<sup>6</sup>. Claramente, podemos decir que son una técnica diagnóstica para la granulomatosis de Wegener. El consenso alcanzado por la mayoría de los autores es que son los datos clínicos compatibles con la enfermedad los que deben guiar las decisiones acerca de la necesidad de obtener biopsia. El uso de los c-ANCA puede ayudar en el proceso, y probablemente y probablemente mejorarán conforme las técnicas analíticas evolucionen<sup>6</sup>.

De acuerdo con la teoría de que la granulomatosis de Wegener es consecuencia de un proceso autoinmune, el tratamiento consistirá de forma predominante en la administración de agentes inmunosupresores. El tratamiento inicial de la enfermedad limitada, sin afectación renal o pulmonar, puede simplemente consistir en prednisona, aunque la mayoría de las fuentes recomiendan añadir trimetoprim-sulfametoxazol y/o mupirocina intranasal para reducir la tasa de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, cuya infección se asocia con un incremento de las recaídas. La enfermedad más extendida puede ser tratada con diversas combinaciones de agentes citotóxicos e inmunosupresores, que incluyen metotrexate, ciclofosfamida, tacrolimus, azatioprina y micofenolato mofetil. La eficacia de varios esperanzadores tratamientos inmunosupresores se sigue estudiando hoy en día<sup>6</sup>.

El tratamiento quirúrgico en la granulomatosis de Wegener consiste básicamente en la realización de las biopsias para ayudar al diagnóstico. Sin embargo, en ocasio-

nes se precisan procedimientos reconstructivos o ablativos durante la enfermedad.

## ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una enfermedad crónica, idiopática, inflamatoria y obliterativa, que primariamente afecta a grandes vasos, como son la aorta y sus ramas principales<sup>14</sup>. Se trata, por tanto, de una vasculitis de grandes vasos. También se la conoce como enfermedad sin pulso, por la frecuencia de compromiso de la arteria subclavia.

Descrita inicialmente en Japón, es relativamente frecuente en Asia<sup>15</sup>. En las últimas décadas se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados en África, Europa occidental y Norteamérica, sin embargo, la experiencia es casi anecdótica en los territorios del hemisferio occidental<sup>16</sup>. La incidencia estimada es de 2.6 casos por millón de personas y por año<sup>17</sup>. En el caso de los niños, es la tercera entidad en frecuencia dentro de las vasculitis<sup>18</sup>, tras la púrpura de Schönlein Henoch y la enfermedad de Kawasaki. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres jóvenes. Los síntomas pueden debutar desde el inicio de la segunda década de la vida, y la media de edad al inicio es de 26 años<sup>19</sup>. Histopatológicamente, se observa un infiltrado linfomonocitario y, ocasionalmente, células gigantes con presencia de granulomas, que afecta inicialmente a la adventicia, pero que progresa hacia la luz arterial, en forma de panarteritis. Con el tiempo, se produce reducción de la luz por engrosamiento, debido a la fibrosis de la íntima y de la media, y aparecen fenómenos trombóticos.

El proceso inflamatorio de la arteritis de Takayasu provoca trombosis en las arterias afectadas (aorta y sus ramas, y arterias pulmonares), y aparición progresiva de estenosis, dilatación y aneurismas. Los hallazgos clínicos más comunes se derivan de la isquemia de los miembros o los órganos afectados<sup>19</sup>.

La Academia Americana de Reumatología (ACR) requiere para el diagnóstico la presencia de al menos tres de los siguientes seis criterios: edad al inicio igual o inferior a los 40 años, claudicación de miembros, pulso disminuido en arterias braquiales, diferencia > 10 mm/Hg en la TA sistólica entre ambos brazos, soplo audible al auscultar en la TA sistólica entre ambos brazos, soplo audible al aus-

cultar sobre arterias subclavia o aorta abdominal y arteriografía alterada (oclusión o estrechamiento de la aorta, sus ramas principales o de grandes arterias de las extremidades, excluyéndose otras causas)<sup>20,21</sup>.

Estos criterios no aparecen en la fase temprana de la enfermedad. Esta primera es la fase activa de la enfermedad, la fase pre-estenótica, y se caracteriza por síntomas de enfermedad sistémica como astenia, artralgias, mialgias, fiebre, anorexia, pérdida de peso y dolor en las arterias afectadas. En esta fase inicial, que puede persistir durante meses e incluso años, es muy difícil su diagnóstico, y se piensa más en procesos infecciosos o sistémicos de otra etiología<sup>21</sup>. Poco a poco, se van estableciendo otros síntomas. Puede haber episodios de eritema nodoso en miembros inferiores; dolores abdominales y vómitos, a causa de la afectación de tronco celiaco; adenopatías cervicales o supraclaviculares. Podemos encontrar una asimetría de pulsos o incluso una ausencia, según la evolución del proceso. La afectación de la visión en forma de visión borrosa y diplopia se encuentra en una tercera parte de los pacientes<sup>22</sup>. En la fase de isquemia, se observan los signos clínicos secundarios a la obliteración arterial. Según el territorio de irrigación de la arteria afectada, estos signos serían claudicación de extremidades, hipertensión arterial, afectación pulmonar, etc.

Las características de la arteritis de Takayasu en niños ha sido recientemente descrita en una serie pediátrica de 142 pacientes<sup>18,23</sup>. La edad media al inicio es de 11.4 años; el 75% fueron niñas. Las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: hipertensión (88%), cardiomegalia (74%), VSG elevada (61%), fiebre (40%), palpitaciones (25%), vómitos (25%), nódulos (25%), dolor abdominal (19%), artralgias (19%), claudicación (17%), pérdida de peso (17%) y dolor torácico (11%). El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de arteritis de Takayasu muestra una media de 19 meses, mayor que en la mayoría de las series publicadas en adultos. La mortalidad se sitúa alrededor de un 33% (mayor que en adultos). Unos hallazgos clínicos similares, con una mortalidad entorno al 8%, fueron descritos en otra serie pediátrica de 26 niños en India, con un seguimiento entre 3 y 72 meses<sup>24</sup>.

Los hallazgos angiográficos han sido descritos en una serie de 26 niños<sup>25</sup>. Los datos más frecuentes incluyen estenosis en todos los pacientes, fundamentalmente en la aorta abdominal. También 17 niños (65%) presentan aneurismas: fusiformes (54%) y saculares (31%).

Dada la dificultad para el diagnóstico en fases iniciales, se han descrito unos Criterios de Enfermedad Activa<sup>17</sup>. La aparición o el empeoramiento de dos o más rasgos o características de la arteritis de Takayasu (ver Tabla) definen la "enfermedad activa". Una evidente disminución de los síntomas o la mejoría de los hallazgos clínicos indicarían remisión parcial o enfermedad latente. La resolución completa de todos los hallazgos clínicos o su esta-

**TABLA 2. Criterios Diagnósticos de la Arteritis de Takayasu. ACR, 1990.**

<p>Edad al inicio igual o inferior a los 40 años.  Claudicación de miembros.  Pulso disminuido en arterias braquiales.  Diferencia &gt;10 mmHg en la TA sistólica entre ambos brazos.  Soplo audible al auscultar sobre arterias subclavias o aorta abdominal.  Arteriografía alterada. Oclusión o estrechamiento de la aorta, sus ramas principales o de grandes arterias, excluyéndose otras causas.</p> <p>Para el diagnóstico se requieren al menos 3 de los 6 criterios.</p>
---

bilización, en el contexto de lesiones vasculares invariables, sería indicativo de remisión completa.

**TABLA 3. Criterios de Enfermedad activa en pacientes con Arteritis de Takayasu.**

<p>Síntomas sistémicos, como la fiebre o musculoesqueléticos (descartando otras causas). Elevación de la VSG. Síntomas de isquemia vascular o inflamación, como claudicación, disminución o ausencia de pulso, soplo audible, dolor vascular, asimetría en la TA de miembros superiores o inferiores. Hallazgos típicos en la angiografía.</p> <p>La aparición (brote) o empeoramiento de dos o más criterios indican "enfermedad activa".</p>
--

En cuanto a las pruebas de laboratorio, destaca la velocidad de sedimentación globular (VSG), que de manera casi constante está elevada en la fase activa de la enfermedad. En la serie publicada por Kerr y colaboradores, el 56% de los pacientes que estaban en fase de remisión de la enfermedad normalizaban las cifras de VSG<sup>17</sup>. También podemos encontrar la presencia de anemia normocítica y normocrómica y leucocitosis. En orina se puede detectar proteinuria y/o hematuria, y elevación de la creatinina plasmática.

En las técnicas de imagen ha existido un gran desarrollo en los últimos años. La radiografía de tórax puede mostrar ensanchamiento de la aorta y cardiomegalia. La prueba que aporta más datos diagnósticos es la arteriografía completa de la aorta y sus ramas, ya que es común la afectación segmentaria. Sin embargo, las nuevas técnicas de imagen pueden ayudar con exactitud al diagnóstico y seguimiento de la arteritis de Takayasu. Entre estas técnicas destacan la resonancia nuclear magnética (RNM), la angiografía magnética, la ecografía Doppler, la tomografía computerizada (TC) y la tomografía de emisión de positrones (PET)<sup>26</sup>.

La angiografía magnética, además de detectar las estenosis vasculares, aporta información acerca del grosor de la pared de los vasos, el edema y la intensificación del contraste. Estos datos corresponderían a los signos inflamatorios precoces que preceden a la estenosis arterial y la isquemia. Se ha demostrado una diferencia significativa en la grosor de la pared vascular entre los pacientes con enfermedad activa y aquellos que están en una fase inactiva de la enfermedad, lo cual sugiere que la monitorización del grosor de la pared de los vasos tendría un papel importante en el tratamiento de la arteritis de Takayasu<sup>27</sup>. En un estudio se demostró una correlación positiva entre la elevación de la VSG ( $> 20$  mm/h) y el grosor de la pared vascular ( $3.3 \pm 0.6$  vs  $5.4 \pm 1.0$  mm)<sup>28</sup>.

La ecografía de alta resolución también se utiliza para la valoración en las vasculitis de grandes vasos. La ultra-

sonografía ayuda en la diferenciación entre la enfermedad arteriosclerótica y la arteritis de Takayasu basándose en las características de las placas, la afectación concéntrica o segmentaria y la localización de la lesión<sup>29</sup>. Numerosos estudios con ecografías muestran el engrosamiento de la pared carotídea en pacientes con arteritis de Takayasu en comparación con pacientes control de la misma edad<sup>30</sup>. Estudios con ecografía Doppler han demostrado que el aumento en el grosor de la pared se acompaña de disminución de la distensibilidad arterial o incremento de su rigidez<sup>31</sup>.

La angiografía con tomografía computerizada (TC) puede utilizarse para obtener una inspección completa de la aorta y sus ramas proximales para las zonas de estenosis sin los riesgos asociados a la punción arterial<sup>32</sup>. Puede resultar útil para detectar signos de enfermedad activa en individuos asintomáticos, ya que visualiza la pared vascular engrosada en fases iniciales, en las que la arteriografía es normal.<sup>33</sup> También puede ayudar en el seguimiento de la enfermedad, valorando la respuesta al tratamiento<sup>34</sup>.

La tomografía de emisión de positrones (PET) con (<sup>18</sup>F)Fluorodeoxiglucosa es una técnica de imagen utilizada para demostrar las diferencias regionales en el metabolismo de la glucosa. Las células inflamatorias consumen una elevada cantidad de glucosa, por lo que la PET puede ser útil para detectar zonas de inflamación en la arteritis de Takayasu. La <sup>18</sup>FDG-PET también detecta lesiones vasculares arterioscleróticas. Las lesiones de arteriosclerosis raramente demuestran captación intensa de <sup>18</sup>FDG, y se diferencian de las vasculitis y su distribución vascular<sup>35</sup>. Hay artículos que describen que el PET detecta segmentos arteriales pre-estenóticos en casos de Takayasu en los que se comprueba aparición de estenosis meses después<sup>36</sup>. Diversos artículos describen también la correlación entre la mejoría de la aortitis en la PET y la mejoría clínica y disminución del grosor de la pared arterial demostrado con RNM<sup>37</sup>. También relacionan la mejoría encontrada en la PET con la mejoría de los datos analíticos.

Estas técnicas de imagen ayudan, por tanto, a lograr un diagnóstico de certeza, a detectar lesiones tempranas y a valorar la actividad de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, los corticoides orales (a razón de 1 mg/kg de peso/día) han sido utilizados como terapia de primera línea, siendo descritas una limitación de la actividad de la enfermedad y un enlentecimiento de su progresión en más del 75% de los pacientes. Sin embargo, muchos pacientes requieren el mantenimiento de la dosis de corticoides durante largo tiempo, con el riesgo asociado al uso crónico de esteroides. Un 52% de los pacientes requiere la adición de un tratamiento inmunosupresor, como la ciclofosfamida, la azatioprina o el metotrexate<sup>17,38</sup>. En un estudio más reciente también se ha intentado, con buena respuesta inicial, el tratamiento con micofenolato mofetil<sup>38</sup>.

En todos estos casos hay que considerar los efectos secundarios de estos agentes citotóxicos.

En fases avanzadas de la enfermedad puede ser necesaria la realización de angioplastias transluminales percutáneas, aunque el porcentaje de reestenosis es muy alto. En algunas ocasiones, es necesario un abordaje quirúrgico, siendo necesaria la realización de derivaciones.

En una serie pediátrica, la angioplastia transluminal percutánea ha sido inicialmente efectiva para el tratamiento de la estenosis en 8 pacientes. No existen datos del seguimiento a largo plazo<sup>25</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bacon, Paul A. The Spectrum of Wegener's Granulomatosis and Disease Relapse. *N Eng J Med* 2005; 352(4): 330-332.
- Ting, Tracy V; Hashkes, Philip J. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*. Sept 2004; 16(5): 550-65.
- Gadin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 7-16.
- Specks U, Deremee RA. Granulomatous Vasculitis Wegener's. Granulomatosis ad Churg-Strauss síndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 377-397.
- Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13: 3-11.
- Finley, J. Clayton Jr MD; Bloom, David C. MD; Thiringer, J. Kim DO. Wegener Granulomatosis Presenting as an Infiltrative Retropharyngeal Mass With Syncope and Hypoglossal Paresis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(3): 361-365.
- Herbort, Carl P; Cimino, Luca; El Asrar, Ahmed M. Abu. Ocular vasculitis: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(1): 25-33.
- Chin, Russell L; Latov, Norman. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(1): 91-99.
- Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al.: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33:4-9.
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and Outcome of gastrointestinal involvement in Systemic Necrotizing Vasculitides: analysis of 62 patients with Polyarteritis Nodosa, Mycrosopic Polyangiitis, Wegener Granulomatosis, Churg-Strauss Syndrome, or Rheumatoid Arthritis-Associated Vasculitis. *Medicine* 2005; 84(2): 115-128.
- Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, et al.: P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000, 20:23-30.
- Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002, 17:754-761.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch AD, Michel AB, Hunder GG, Arend WP. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
- Judge RD, Currier RD, Gracie WA, Figley MM. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med*. 1962;32:379-92.
- Conference on Comparative Studies of Takayasu Arteritis among Asian Countries. Tokyo, Japan, May 16-17, 1991. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:1-178.
- Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93:94-103.
- Kerr, Gail S.; Hallahan, Claire W.; Giordano, Joseph; Leavitt, Randi Y.; Fauci, Anthony S.; Rottem, Menachem; Hoffman, Gary S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. Jun 1994;120(11):919-29.
- Ting, Tracy V; Hashkes, Philip J. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*. Sept 2004; 16(5): 550-65.
- Harty MP, Kramer S, Fellows KE. Current concepts on imaging of thoracic vascular abnormalities. *Curr Opin Pediatr*. Jun 2000; 12(3):194-202.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
- Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Oxford J Rheumatol*. May 2002; 41(5): 194-202.
- Sigal LH. The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:157-80.
- Fieldston E, Albert D, Finkel T. Takayasu arteritis in children [abstract]. *Cleve Clin J Med* 2002, suppl II:172.
- Jain S, Sharma N, Singh S, et al.: Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol* 2000, 75(suppl 1):S153-S157.
- McCulloch M, Andronikou S, Goddard E, et al.: Angiographic features of 26 children with Takayasu's arteritis. *Pediatr Radiol* 2003, 33:230-235.
- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(1): 31-37.
- Tso E, Flamm SD, White RD, et al: Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002, 46:1634-1642.
- Choe YH, Han BK, Koh EM, et al.: Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000, 175:505-511.
- Zielinski T, et al.: Ultrasound examination of carotid arteries with intima media measurement: an underestimated tool in the diagnosis of Takayasu's disease. *Int J Angiol* 2002, 11:153-157.
- Schmidt WA, et al.: Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41:496-502.
- Raninen RO, Kupari MM, Hekali PE: Carotid and femoral artery stiffness in Takayasu's arteritis. An ultrasound study. *Scand J Rheumatol* 2002, 31:85-88.
- Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al.: Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998, 209:103-109.
- Yamazaki, M., et al.: Detection of Takayasu arteritis in early stage by computed tomography. *Int J Cardiol* 2002, 85:305-307.
- Paul JF, Fiessinger JN, Sapoval M, et al.: Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 2001, 25:924-931.
- Belhocine T, et al.: Imaging of large vessel vasculitis with <sup>18</sup>F-FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2003 [serial online] doc: 10.1007/s00259-003-1209-y; June 17, 2003.
- Hara M, Goodman PC, Leder RA: FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999, 23:16-18.

37. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, et al.: Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol* 2000, 55:193-195.
38. Daina, Erica MD; Schieppati, Arrigo MD; Remuzzi, Giuseppe MD. Mycophenolate Mofetil for the treatment of Takayasu Arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130(5):422-426.