

ISQUEMIA CRITICA DE EXTREMIDADES. Un ejemplo de TROMBOANGEÍTIS OBLITERANTE

(ENFERMEDAD DE BUERGER)

Dra. Lilian Soto Sáez

Dra. Ninette Pezo Ruiz

Reumatología

HCUCH



CASO CLÍNICO

- L.F.A.J, 28 años, soltero s/hijos, Stgo
- Antecedentes: orquitis izquierda (22a)
- Tabaco: 10 cigarros/d
- Junio/2010, posterior a trauma mínimo sufre infección y necrosis de la falange distal del 1° oratejo izq, por lo que requiere amputación
- Un mes después, ingresa por absceso de la zona operatoria y tejidos blandos necróticos, por lo que se amputa todo el oratejo



CASO CLÍNICO

- Ex físico: PA: 125/65, FC: 86/min, T:36,4°C, alopecia (+), eritrocianosis de los ortijos pié izquierdo, piel fría y atrófica, pulsos pedios disminuídos bilateral.
- Ex Lab: Hto: 45, Gb: 11.000, Plt: 228.000, VHS: 77, PCR: 30
- ANA (-), ANCA (-), VIH (-)
- Rx Tórax N, Eco doppler EEII: N

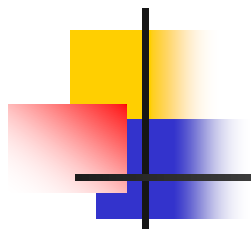


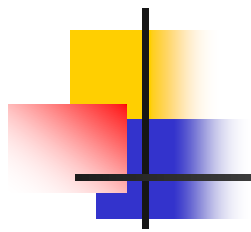
CASO CLÍNICO

- Exs inmunológicos (-)
- Estudio de trombofilia (-)

Angiografía de EEII:

- Pierna derecha: no se opacifica tronco tibio-peroneo, con permeabilidad sólo de la arteria tibial anterior
- Pierna izquierda: obstrucción completa de la arteria poplítea en su tercio medio, con gran desarrollo de colaterales y reperfusión distal de la arteria tibial anterior y posterior





INTRODUCCIÓN



- Descrita por el patólogo y cirujano austriaco Leo Buerger en 1908
- Describió los hallazgos patológicos de 11 EE amputadas ("The pathology of the vessels in cases of gangrene of the lower extremities due to so-called endarteritis obliterans". *Proc NY Pathol Soc* 8 (1908) 48)
- Primera descripción por Von Winiwarter en 1879



DEFINICIÓN

- Enfermedad inflamatoria, segmentaria, no ateroesclerótica que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre de las EE
- Clasificada en las vasculitis de vaso mediano (SD Cogan, Enf Kawasaki, PAN)
- Asociación directa con el tabaco



EPIDEMIOLÓGÍA

- Distribución mundial, pero es más prevalente en el Mediterráneo y Asia
- Incidencia anual en disminución: 104/100.000 en 1947 a 12,6/100.000 en 1986, en EEUU
- Más frecuente en hombres, pero ha aumentado en mujeres, del 11% al 30% (aumento del tabaco)
- Promedio edad: 43 años en hombres y 39 años en mujeres

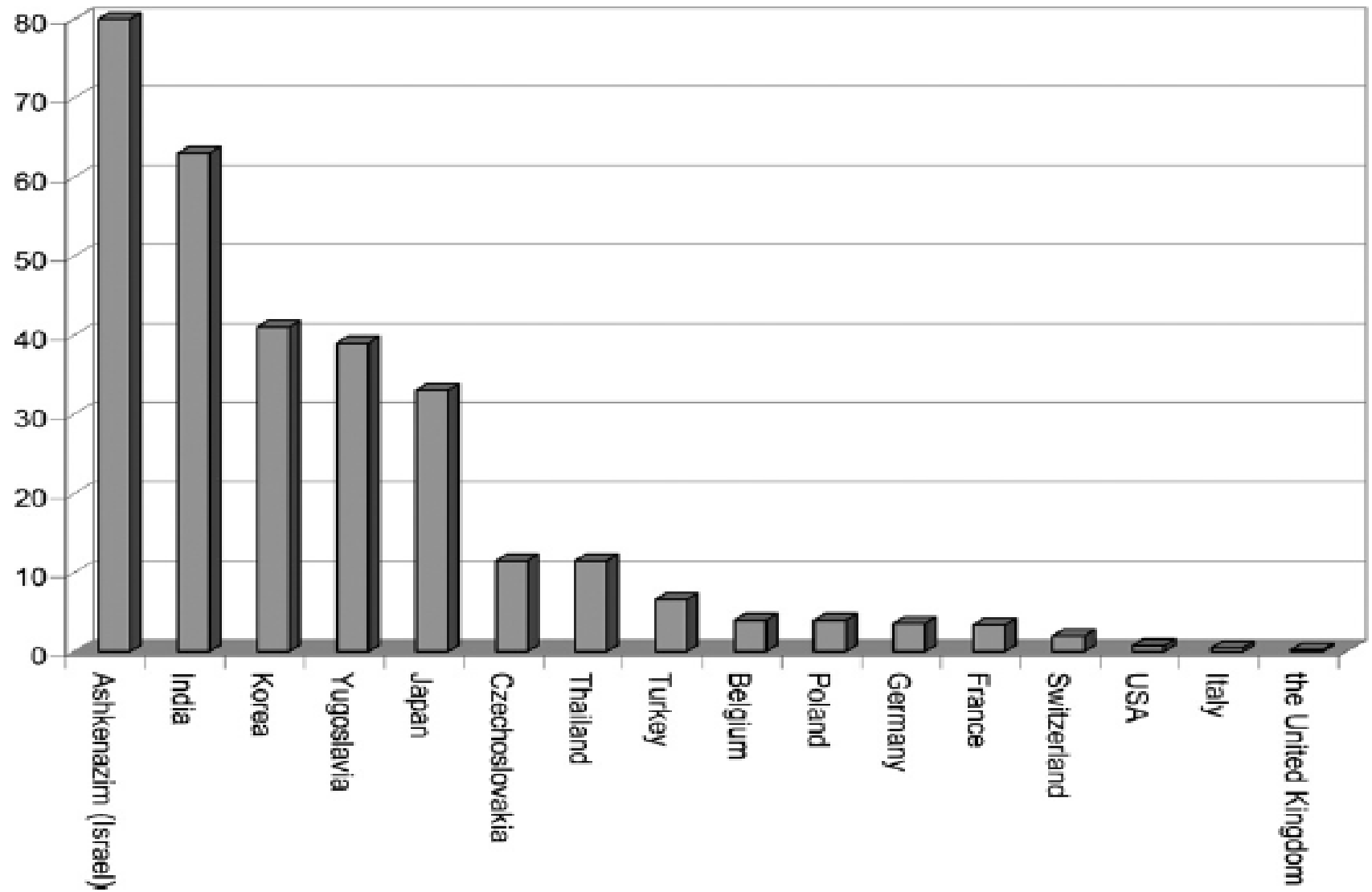


Fig. 1. The prevalence of TAO as a percentage of all cases of peripheral arterial disease in particular countries (average value cited in the literature, data from years 1980s; based on: Olin [1], Wysokiński et al. [2], Kobayashi et al. [3], Laohapensang et al. [4]; Ates et al. [5]).



EPIDEMIOLOGÍA

Enfermedad arterial periférica:

- Disminución en las últimas décadas
- Polonia: 18% (1970) a 4% (1990)
- Israel: 80%
- Korea /Japón: 16-66% (disminución 1/3 (2000) a 1/10 (2006))
- India: 45-63%
- Oeste Europeo: 0,5-5,6%



FACTORES DE RIESGO

- **Tabaco:** indispensable para el inicio, mantención y progresión de la enfermedad
- Genética: HLA-A9, HLA-B5 (39% de los pac con TAO v/s 1,5% pob gral), HLA-B40 y DR2. "Protector": HLA-B12
- Infección periodontal crónica por anaerobios

Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease

Takehisa Iwai, MD, PhD,^a Yoshinori Inoue, MD, PhD,^a Makoto Umeda, DDS, PhD,^b
 Yi Huang, DDS, PhD,^b Nobuhisa Kurihara, MD,^a Morio Koike, MD, PhD,^c and
 Isao Ishikawa, DDS, PhD,^b *Tokyo, Japan*

Table II. Results of periodontal examination and PCR detection of patients with Buerger disease and of controls

<i>Subject No. *</i>	<i>Periodontitis grade†</i>	<i>Artery</i>	<i>Oral cavity</i>
Patient 1	C	Td	Tf, Td, Cr, Pn
Patient 2	B	Td, Cr	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 3	C	Tf, Td, Cr, Pn	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 4	C	Td, Cr, Pi	Pg, Tf, Td, Cr, Pi
Patient 5	C	Pg, Td, Cr, Pn	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 6	B	Tf, Td, Pi	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 7	C	Pg, Td, Cr, Pi	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 8	D	Pg, Td, Cr	Pg, Td, Cr
Patient 9	C	Pg, Td	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 10	B	Td	Pg, Tf, Td, Cr, Pn
Patient 11	C	Pg	Pg, Tf, Td, Cr, Pi
Patient 12	C	None	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 13	B	Td	Pg, Tf, Td, Cr, Pi, Pn
Patient 14	C	Td	Pg, Tf, Td, Cr
Control 1	—	None	—
Control 2	—	None	—
Control 3	—	None	—
Control 4	—	None	—
Control 5	—	None	—
Control 6	—	None	—
Control 7	—	None	—

PCR, Polymerase chain reaction; *Pg*, *Porphyromonas gingivalis*; *Tf*, *Tannerella forsythensis*; *Td*, *Treponema denticola*; *Cr*, *Campylobacter rectus*; *Pi*, *Prevotella intermedia*; *Pn*, *Prevotella nigrescens*.

*All patients with Buerger disease were male, and their ages are shown in Table I. The ages of the control patients were 69, 62, 25, 72, 77, 73, and 65 years. The resected sites were iliac, splenic, arteriovenous malformation, iliac, iliac, femoral, and splenic arteries, respectively.

†Grade A was normal (pocket depth on probing, <2 mm); grade B, moderate periodontitis (pocket depth, 2-5 mm); grade C, severe periodontitis (pocket depth, >5 mm); and grade D, edentulous.



ETIOPATOGENIA

- Desconocida
- Multifactorial
- Predisposición genética
- Gatillante ambiental: Tabaco produciría una reacción “alérgica-hiperérgica”
- Vasculitis caracterizada por formación de trombos, con alto contenido de células inflamatorias, con preservación de la pared del vaso



ETIOPATOGENIA

1) Rol del sistema inmune

- Inmunidad celular aumentada contra el colágeno tipo I y III (comparado con ATE o N)
- Auto-anticuerpos: ANCA? (0% x IFI v/s 55% x Elisa), antielastina, anti células endoteliales, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas (mayor riesgo de amputación)
- Aumento de Ig A, G y M, formando complejos inmunes, comparado con los controles



ETIOPATOGENIA

2) Disfunción endotelial

- Células endoteliales: rol en la iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria (secreción de moléculas de adhesión: VCAM-1, ICAM-1, selectina)
- Aumento en la expresión de citoquinas: TNFa, IL-6, IL-10, IL-12
- Deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio de la vasculatura periférica
- Ac antiendoteliales: marcador de actividad?



ETIOPATOGENIA

- 3) Factores pro-trombóticos y hemorrágicos:
- Mutación G20210A del gen de la protrombina (29/35 pac fueron homocigotos, RR: 8,0)
 - Factor V de Leyden
 - Mutación A4070G del gen del factor V
 - Mutación Val34Leu del gen del factor XIII
 - Deficiencia proteína C y S

ETIOPATOGENIA

R. Malecki et al. / *Atherosclerosis* 206 (2009) 328–334

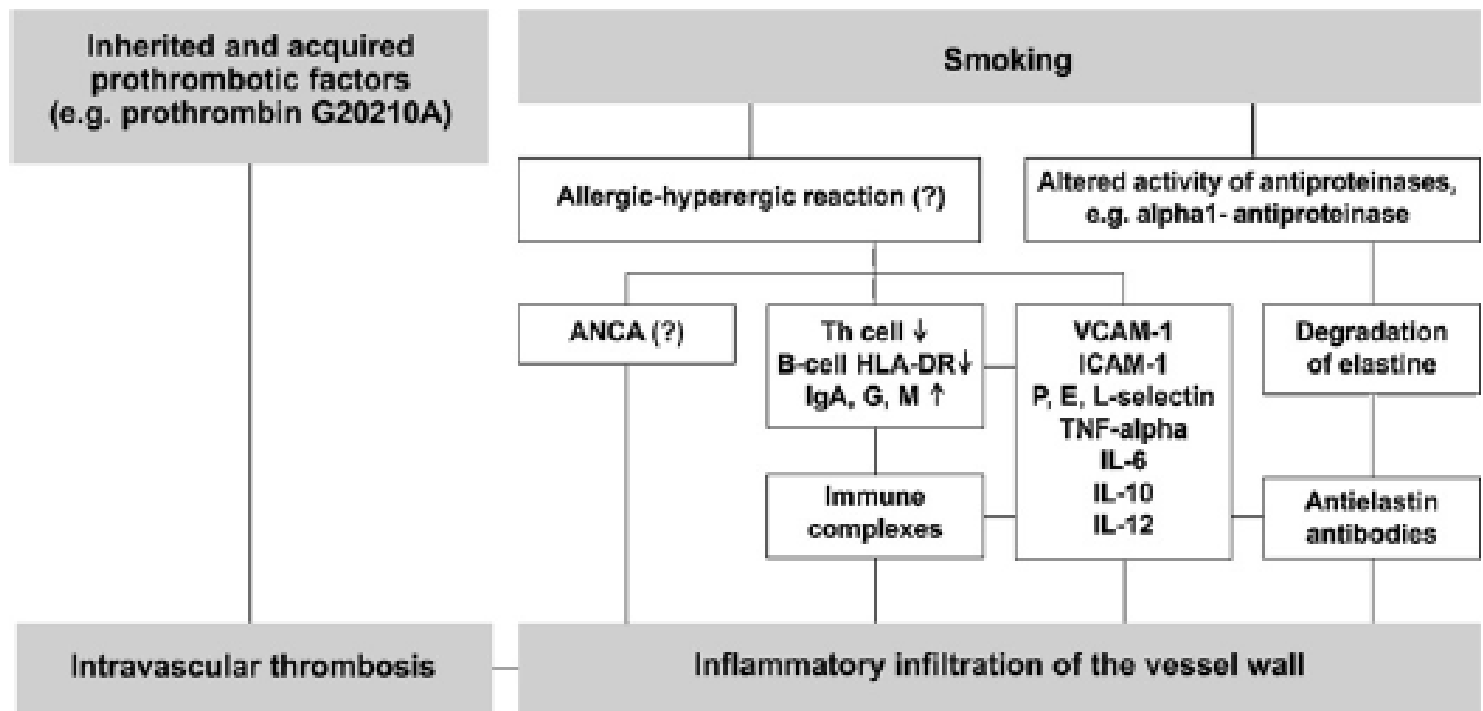
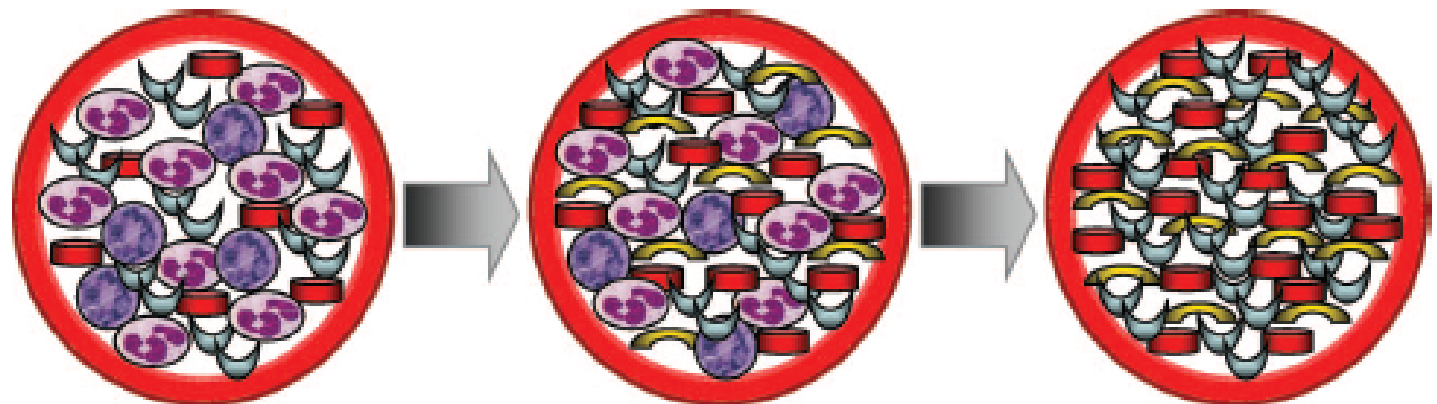




Fig. 2. Possible pathomechanism of TAO.

HISTOLOGÍA



Acute phase: thrombus including neutrophils  and giant cells  occludes the vessel lumen but spares the wall.

Subacute phase: progressive organization of the thrombus takes place.


Chronic phase: inflammation is no longer present and organized thrombus and vascular fibrosis  remain.



Figure 1. Pathophysiological phases of thromboangiitis obliterans.

HISTOLOGÍA

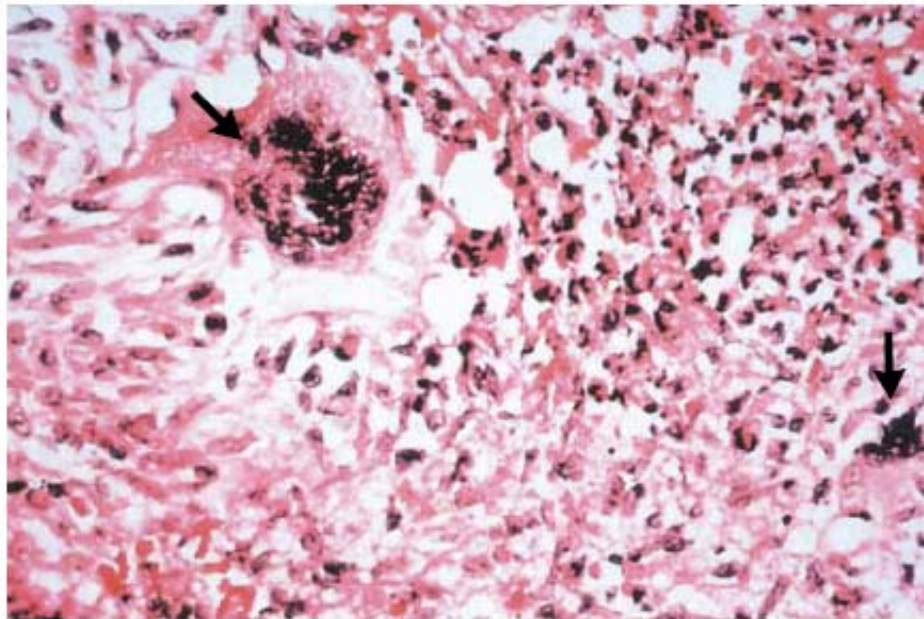


Figure 1. Typical Acute Histologic Lesion of Buerger's Disease in a Vein with Intense Thromboangiitis, Showing a Microabscess in the Thrombus and Two Multinucleated Giant Cells (Arrows) (Hematoxylin and Eosin, $\times 400$).

Adapted from Lie,⁵ with the permission of the publisher.

NEJM 2000; 343:864-869

HISTOLOGÍA

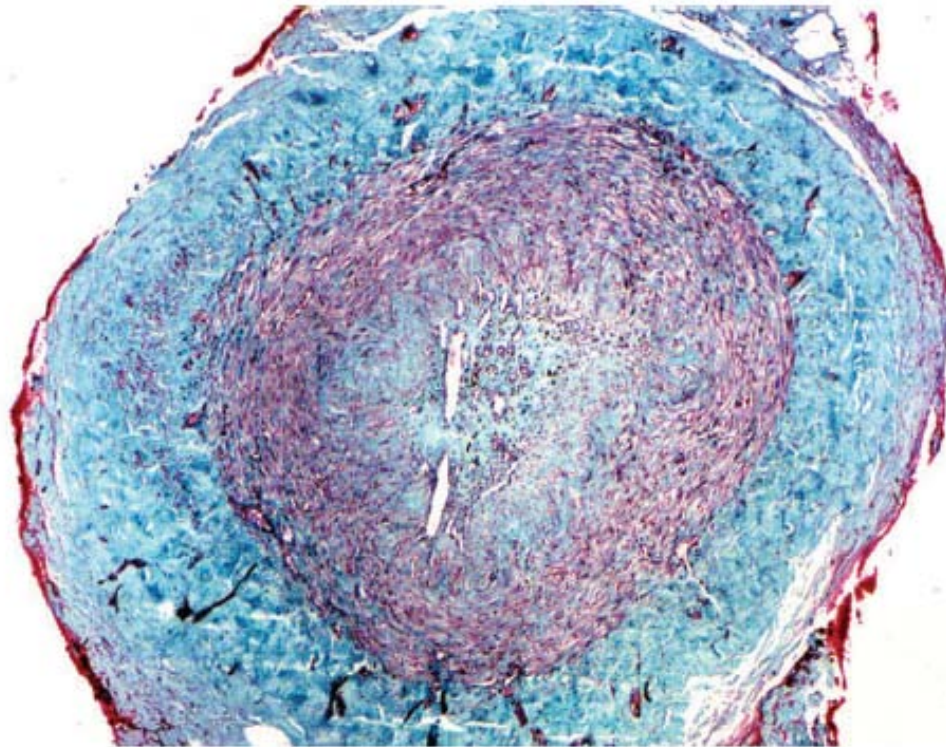


FIG. 3. Old radial occlusion with neovascularization. The media and internal elastic lamina are almost normal.

CUADRO CLÍNICO

- Claudicación intermitente y dolor de reposo de EE, por isquemia de arterias y venas distales pequeñas
- Necrosis y úlceras de orfejos y dedos (77% forma de ptación)
- A medida que progresa afecta a vasos proximales de mediano calibre
- Rara afectación de vasos grandes, sin afectar pequeños

NEJM 2000; 343:864-869



Figure 2. Ischemic Ulcers on the Distal Portion of the Left Great Toe and Second Toe in a Patient with Acute Buerger's Disease. There is superficial thrombophlebitis on the dorsum of the foot (arrows).

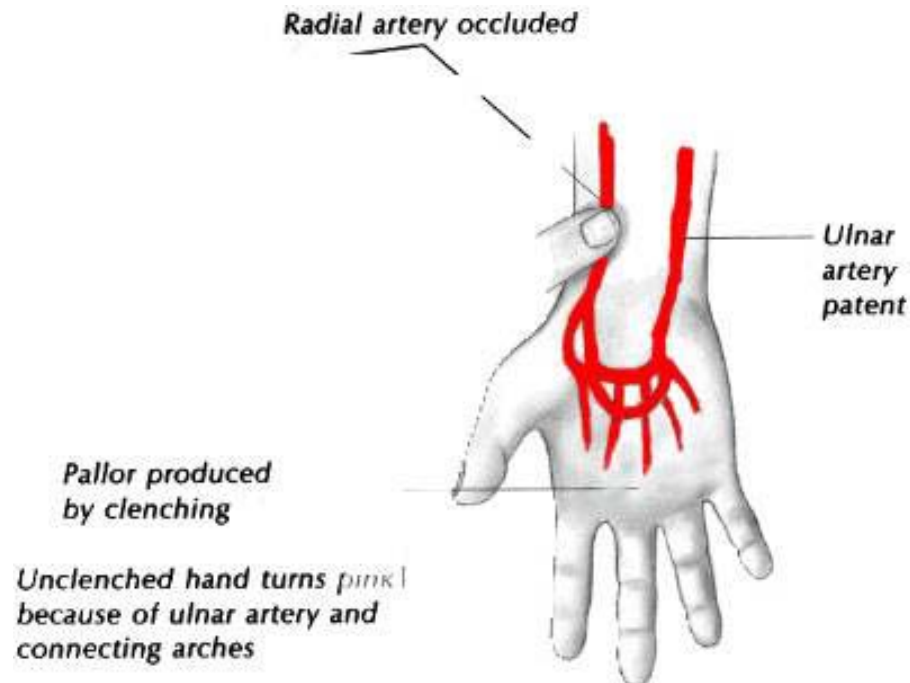


- EE inferiores: 100%
- EE superiores: 44%

Fig. 4. 37-years old male patients with four-limb TAO. The disease was diagnosed at the age of 32. On January 2008 he was admitted to hospital because of fifth exacerbation in the course of TAO (acute ulcerations of distal part of feet).

CUADRO CLÍNICO

- Afecta >1 EE, 2: 16%, 3: 41%, 4: 43%. Exploración de las 4 EE, aunque sólo exista 1 clínicamente afectada
- Test Allen (+) (tb en ESP, CREST, embolias o estados hipercoagulabilidad)





CUADRO CLÍNICO

Table 1 Thromboangiitis obliterans: demographic characteristics, and presenting signs and symptoms

Variable	Olin <i>et al.</i> [2]
Patients (<i>n</i>)	112
Mean age (years)	42
Men	86 (77%)
Women	26 (23%)
Intermittent claudication	70 (63%)
Rest pain	91 (81%)
Ischemic ulcers	85 (76%)
Upper extremity	24 (28%)
Lower extremity	39 (46%)
Both	22 (26%)
Thrombophlebitis	43 (38%)
Raynaud's phenomenon	49 (44%)
Sensory findings	77 (69%)
Abnormal Allen test	71 (63%)



CUADRO CLÍNICO

- Tromboflebitis superficial(40%): puede ser migratoria, acompañada de nódulos subcutáneos y predecir el inicio o paralela a la actividad de la enfermedad.
- Fenómeno de Raynaud (40%), asimétrico
- Vasos cerebrales, coronarios, renales, mesentéricos y pulmonares



HISTORIA NATURAL

- Curso clínico caracterizado por exacerbaciones agudas, separadas por fases de remisión de muchos años (promedio 5 crisis en 20a)
- Las exacerbaciones consisten en compromiso más proximal o de EE no afectadas inicialmente
- No afectan a pacientes > 60 años
- Sólo se evitan con la suspensión del tabaco

TABLE 2. Prevalence of amputations in patients with thromboangiitis obliterans, based on the most recently reported series [4, 14, 81, 82, 85–87]

Authors	Year	Number of patients	Mean follow-up period (yrs)	Minor amputations (%)	Major amputations ^a (%)	Total (%)
Olin <i>et al.</i> [14]	1990	89	7.6	17	10	27
Dehaine <i>et al.</i> [4]	1995	74	3.5	20	7	27
Shigematsu <i>et al.</i> [86]	1999	287	19	16.7	10.5	27.2
Sasaki <i>et al.</i> [85]	2000	850	10			25.2
Cooper <i>et al.</i> [82]	2004	111	5		11	25
Bozkurt <i>et al.</i> [87]	2004	160	5.5	22.5	4.4	26.9
Ohta <i>et al.</i> [81]	2004	110	10.6	30.9	11.8	42.7
Ates <i>et al.</i> [79]	2006	344	11.6	39.5	5.5	45

^aMajor amputation is defined as amputation above or below the knee or of the hand.



LABORATORIO

- No es específico
- PCR y VHS baja. Sólo se eleva la PCR en el 20% de los casos.
- Anticuerpos negativos
- Ac- anticardiolipinas pueden estar presentes en algunos pacientes
- Siempre solicitar: Hma, reactantes fase ag, perfil bqco y hepático, glicemia ayunas, orina, ANA, FR, Complemento, ENAS, SAF, estudio de trombofilias



IMÁGENES

- Ecocardiograma (TT/TE/ambos): descartar fuente embolígena proximal
- Angiografía de 4 EE: hallazgos sugerentes, pero no patognomónicos, ya que se pueden encontrar en otras causas de vasculitis (ESP, CREST, EMTC)
- AngioTAC/RNM

Angiografía

- Compromiso vasos pequeño y mediano calibre: palmar, plantar, tibial, peroneo, radial y ulnar
- Sin ATE
- Oclusión segmentaria distal
- Áreas arteriales enfermas intercaladas con normales
- Colaterales en "sacacorcho"
- Sin aparente fuente embolígena proximal

NEJM 2000; 343:864-869





FIG. 2. Occlusion of the right tibial/peroneal artery and left posterior tibial artery.

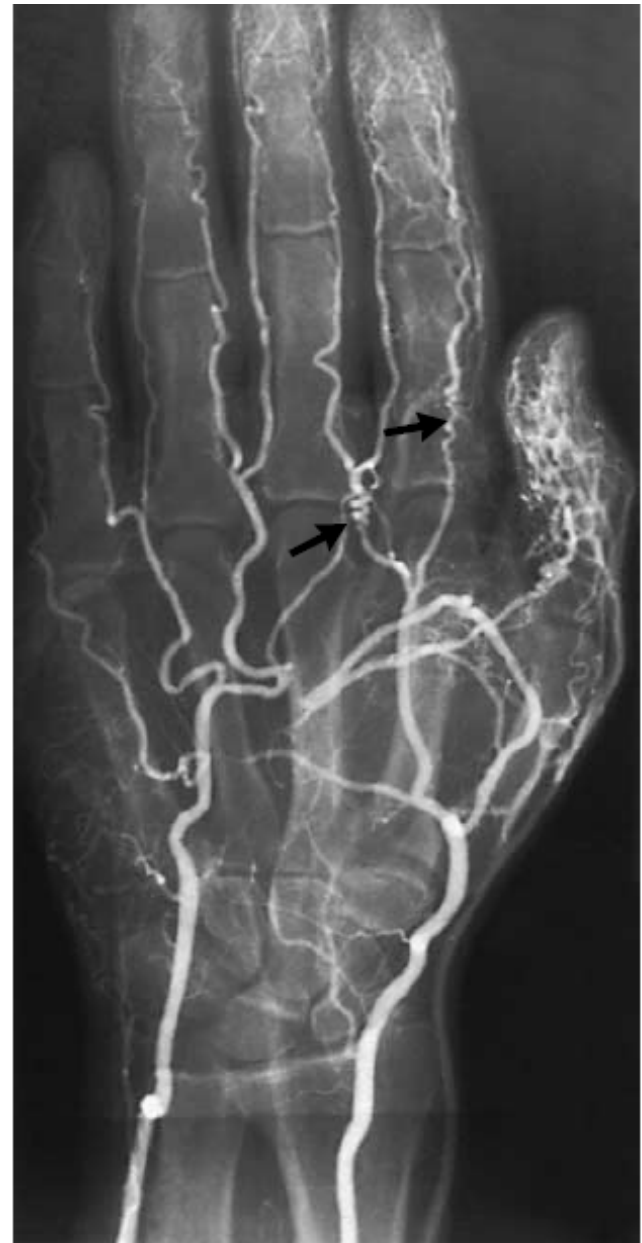


Figure 4. Angiogram of the Hand Showing Multiple Occlusions of the Digital Arteries, with Collateralization ("Corkscrew Collaterals") around the Areas of Occlusion (Arrows).



DIAGNÓSTICO

Diferencias de otras vasculitis:

- Patológicamente se presenta con formación de trombos altamente celular, inflamatorios y con conservación de la pared. Lámina elástica interna indemne.
- Los reactantes de fase aguda (PCR/ VHS) habitualmente son normales
- Test serológicos negativos, a pesar de las reacciones inmunes descritas



DIAGNÓSTICO

TABLE 1. Diagnostic criteria for Buerger's disease [2, 16, 38] (a definitive diagnosis of Buerger's disease is retained in young smokers with distal lower limb ischaemia)

With at least two of the following three symptoms

- Superficial thrombophlebitis
- Arterial upper limb involvement
- Raynaud's phenomenon

After the exclusion of following

- Diabetes mellitus
 - Atheromatous lesions
 - Potential source of embolism
 - Entrapment syndrome
 - Auto-immune diseases
 - Myeloproliferative syndrome
 - Hypercoagulability states
-

The presence of any one of these symptoms renders the diagnosis probable.



DIAGNÓSTICO

Table 1
Papa's scoring system for the diagnosis of TAO.

		Points
Positive criteria		
Age at onset	<30/30–40 years	+2/+1
Foot claudication	Present/by history	+2/+1
Upper extremity involvement	Symptomatic/asymptomatic	+2/+1
Migrating superficial vein thrombosis	Present/by history only	+2/+1
Raynaud syndrome	Present/by history only	+2/+1
Angiography, biopsy	Both typical/either	+2/+1
Negative criteria		
Age at onset	45–50/>50 years	–1/–2
Sex, smoking	Female/nonsmoker	–1/–2
Location	Single limb/not in lower extremity	–1/–2
Absent pulses	Brachial/femoral	–1/–2
Arteriosclerosis, diabetes, hypertension, hyperlipidemia	Discovered later 5–10/2–5 years	–1/–2

Diagnóstico:

- >6 ptos: definitivo
- 4-5 ptos: probable
- 2-3: sospechoso
- <1 excluye



TRATAMIENTO

Suspender el tabaco

- Es la única medida efectiva
- No sirven parches o chicles de nicotina
- Medir niveles urinarios de nicotina y cotinina (subproducto de la nicotina)
- Fenómeno de Raynoud puede continuar
- 94% de los pacientes evitan la amputación v/s 43% de los que continúan fumando en 7 años de seguimiento
- Factor más importante de sobrevida



TRATAMIENTO

- Ejercicio y compresión neumática
- Antiplaquetarios (Aspirina)
- Análogos de prostaglandina (Iloprost)
- Angiogénesis: VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), trasplante autólogo de médula ósea
- Terapia trombolítica: Streptoquinasa
- Simpatectomía
- Revascularización quirúrgica
- Otros: Bosentan, Sildenafil, pentoxifilina, antagonistas del calcio



Iloprost

- Demostrado beneficio en aliviar el dolor de reposo y las úlceras isquémicas
- Solo en administración endovenosa
- Fiesseinger and Schafer (1990): estudio randomizado, doble ciego, prospectivo con 152 pacientes, Iloprost ev v/s ASA, por 28 d: úlceras sanaron en 35% v/s 13%, el dolor de reposo en 63% v/s 28%, necesidad de amputación 6% v/s 18%, respuesta a los 6 meses: 88% v/s 21%



Streptokinasa

- Hussein and Dorri (1993): 11 pac con enfermedad de larga data que tenían gangrena o lesiones pre-gangrenosas de ortijos o pies , usaron Sk (10.000 unid bolo y luego 5000 unid/hr)
- Reportaron una reduccion del nivel de amputación o evitaron la amputación en 58% de los pacientes
- Futuros estudios, se requieren para recomendar su uso



Cx de By pass

- Malos resultados
- Naturaleza segmentaria y distal de la enfermedad
- Puede ser considerada en pacientes seleccionados con isquemia severa y lechos vasculares distales disponibles
- Tasas de permeabilidad a 1, 5 y 10 años de 41%, 32% y 30% (disminuye si se continúa fumando)



PRONÓSTICO

- Depende casi exclusivamente de la suspensión del tabaco
- El riesgo de amputación se elimina a los 8 años de suspendido el tabaco
- En un estudio japonés (850 pacientes): riesgo de amputación fue 2,73 veces mayor en los pacientes que continúan fumando
- La necesidad de re-amputación indica gravedad de la enfermedad



PRONÓSTICO

Riesgo de amputación:

- 25% a los 5 a
- 38% a 10 a
- 46% a 20 a

Sobrevida: normal

- 90-95% a 10 a
- 85% a 25 a



Gracias..
