

11203  
2  
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**



**TROMBOANGELITIS OBLITERANTE**  
**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BUERGHER**

**TESIS DE POST-GRADO**

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN**  
**ANGIOLOGIA**

presenta

**DR. WALTER IVAN SOTO VACA-GUZMAN**

México, D. F.

**TESIS CON**  
**FALSA FE ORIGIN**

1983



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pág.
Introducción . . . . .	1
Antecedentes históricos. . . . .	2
Consideraciones generales. . . . .	5
Datos clínicos . . . . .	7
Radiología . . . . .	10
Patología. . . . .	12
Criterio diagnóstico . . . . .	13
Diagnóstico diferencial. . . . .	15
Carácter Inmunológico de la Tromboangiítis Obliterante. . . . .	16
Discusión: Posible mecanismo en producción de autoanticuerpos, angiítis y participa- ción del Timo en la TAO. . . . .	28
Tratamiento. . . . .	32
Tímectomía, Técnica Quirúrgica. . . . .	35
Resultados . . . . .	37
Conclusiones . . . . .	41
Bibliografía . . . . .	43

## INTRODUCCIÓN

En la enfermedad de von Winiwarter-Buerquer ó Tromboangieítis Obliterante (TAO) existe un proceso inflamatorio episódico, que afecta segmentariamente a arterias y venas periféricas, principalmente de los miembros, cuyos períodos de actividad son poco modificados con un tratamiento médico ó quirúrgico, por lo que se plantea constantemente la posibilidad de encontrar nuevos horizontes en su terapia: con el fin de prolongar los períodos quiescentes ó lograr su remisión.

Debido al cuadro histológico y clínico, se supone desde hace tiempo que pertenece al grupo de las enfermedades autoinmunes. En este trabajo se analiza dicho comportamiento y se plantea reducir la respuesta inmunológica a través de la timectomía, ya que se ha encontrado una hiperplasia de esta glándula y probable hiperactividad Tímica en los pacientes portadores de este padecimiento.

Se han revidado 23 pacientes, 22 hombres y una mujer con diagnóstico establecido de TAO entre 1979-1982 en el Servicio de Angiología del HECMR del IMSS y se ha estudiado la frecuencia de la TAO en relación a otras patologías vasculares periféricas: el sexo, el hábito de fumar, la clínica, los tipos de tratamiento realizados, sus efectos y los resultados de este nuevo enfoque terapéutico.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1879 Winlwarter (1) , describe por primera vez la afección denominada "Endarteritis y Endoflebitis de la pierna" en un paciente y define sus características clínicas e histológicas. En 1908, Leo Buerger (2) reseña una enfermedad oclusiva segmentaria en hombres jóvenes, refiriendo síntomas complejos enmarcados dentro de una insuficiencia arterial que eventualmente llegan a la gangrena. Las lesiones patológicas más significativas muestran trombosis de pequeñas arterias y venas e infiltración celular de la capa media. Tres años después Buerger agregó una nueva característica de la enfermedad denominada "Flebitis Migrans", observando en dos especímenes venosos inflamación aguda, con células gigantes, leucocitos y eosinófilos.

En 1924, este autor publica un libro sobre la enfermedad que llamó "Tromboangeliis Obliterante".

En honor a la primera descripción se le designa con el nombre de Winlwarter, especialmente en Europa; y en Occidente se conoce como enfermedad de Buerger, siendo -- la denominación más justa "Enfermedad de Winlwarter-Buerger" ó Tromboangeliis Obliterante.

En los años posteriores, existen múltiples discrepancias sobre la existencia o no de la TAO como entidad --

nosológica. Fisher (3) plantea que la TAO es una representación de manifestaciones arterioescleróticas por débiles distales de placas de aorta o arterias ilíacas.

En 1960, The British Journal, expresa a la TAO como una entidad nosológica de características propias. Los estudios de Orban (1961), demuestran la existencia de Trombosis en ausencia de arterioesclerosis. Isikawa y otros -- autores en 1962, describen en Japón entidades idénticas -- que corresponden a la enfermedad de Buerquer. En estos pacientes, los vasos de mayor calibre son normales y en los de mediano o pequeño calibre, se observan múltiples oclusiones que se presentan generalmente en hombres jóvenes, fumadores, sin signos de isquemia miocárdica, diabetes, hipercolesterolemia o arterioesclerosis evidente. Brown, en 1969, describe siete pacientes con enfermedad inflamatoria específica en pequeños vasos, con cuadro clínico diferente a la arterioesclerosis.

En 1969, en el Best Israel Hospital en Boston -- Wessler, indica que la TAO es indistinguible de la arterioesclerosis progresiva, con trombos y embolización sistémica. Y en los pacientes no arterioescleróticos, la enfermedad arterial la cataloga como Poliarteritis Nodosa y Arteritis a Células Gigantes.

Estas divergencias fueron dilucidadas con las opiniones y aportes en una sesión especial bajo la presidencia de E. Malan (3) en el Simposio sobre la TAO, organizado en Julio de 1970 en el 19th. Congreso de la Sociedad Europea de Cirugía Cardiovascular en Varsovia; considerando que la enfermedad de Buerger, es una entidad de etiología desconocida, clínica y morfológicamente definida, separada de las demás patologías vasculares.

Esta afirmación hasta hoy no se la acepta totalmente, pese a existir hallazgos significativos como los de 1976 (13) de antígenos de leucocitos humanos HLA-A9 y HLA-B5 en la TAO, comparados con pacientes arterioescleróticos, siendo este hecho un soporte más para su distinta condición clínico-patológica.

-2-

## CONSIDERACIONES GENERALES

La TAO, una enfermedad vascular idiopática, recurrente segmentaria, inflamatoria, que compromete arterias de mediano y pequeño calibre, así como venas superficiales caracterizada por insuficiencia arterial progresiva y recurrente, habitual en jóvenes fumadores, acompañada de una Flebitis Recidivante y migratoria que se presenta precózzmente ó durante las manifestaciones isquémicas (6).

Sus características patológicas son: El estado agudo con trombosis arterial intraluminal, un estado intermedio sub-agudo y finalmente el lúmen vascular reemplazado por tejido conectivo que además envuelve las estructuras periarteriales.

Es una enfermedad de rara presentación; en el Instituto Quirúrgico de la Universidad de Nápoles, de mil qunientos casos de insuficiencia arterial periférica, 159 pacientes menores de 40 años fueron catalogados portadores de TAO. En series globales, se tiene un .46 % ( 3 ). En Europa Central, afecta del 1 al 3 % de los casos de patología vascular periférica. Y en Asia la enfermedad es más frecuente ( 35 ).

En otras series, es considerada extremadamente rara y más bién estimada como diagnóstico erróneo de arterio

esclerosis.

En los últimos años, observando criterios estrictos de diagnóstico en el Instituto de Cirugía de Varsovia, Polonia, se tiene el 3.3 % ( 4 ) de frecuencia.

Finalmente, está demostrado, que no existe preferencia racial ni geográfica, presentándose en todas las regiones.

D A T O S   C L I N I C O S .

La enfermedad de Buerger se presenta en jóvenes menores de 40 años, predominantemente masculinos, en relación 10 a uno con las mujeres.

Más del 90 %, fumadores habituales, excepto en casos típicos aislados. Existiendo al respecto reportes hasta del 50 % de no fumadores ( 10 ).

En nuestra serie, se tienen 95 % hombres y el resto mujeres, todos fumadores entre 10 y 40 cigarrillos diarios, por un tiempo prolongado de 10 a 30 años.

Los primeros síntomas aparecen antes de los 30 años ( 70 % ) y raramente luego de los 40 años. En estos últimos, el diagnóstico es difícil especialmente si existen manifestaciones arterioescleróticas, diabéticas, compromiso de los grandes vasos, hipercolesterolemia, debiendo en este caso conformarse con el diagnóstico de probable TAO ( 35 ). Los signos y síntomas primordiales, son los de insuficiencia arterial.

Es importante no olvidar que una manifestación precoz es la tromboflebitis migratoria superficial recurrente que se presenta frecuentemente en las venas tributarias en el 30 a 50 % de los casos.

La enfermedad se expresa por lo general, a través de claudicación intermitente en la planta del pie ó por -- un síndrome de Raynaud con cambios tróficos distales en -- los dedos de extremidades superiores o inferiores, poste-- riormente necrosis generalmente asimétrica.

Los pulsos popíteo y braquial son palpables y -- es común la ausencia de pulsos tibial ó radial y cubital. -- El dolor de reposo en las extremidades es intenso y persis-- tente, existe adormecimiento y menor sensibilidad por neu-- ropatía isquémica, frialdad y palidéz ó un rubor no altera-- do significativamente con la posición.

Una adecuada ayuda diagnóstica constituyen la au-- sencia de diabetes Mellitus e hipercolesterolemia.

El transcurso de la enfermedad se caracteriza, -- por su recurrencia en forma de recidivas ( 28 ) que se pre-- sentan en un tiempo y número variables, pudiendo en ocasio-- nes existir solamente el ataque inicial.

Los años de remisión pueden variar de uno a nueve ( 4 ) y el curso de la enfermedad compromete severamente -- a las extremidades, debiendo llegarse a veces a la amputa-- ción repetida en los años de duración del padecimiento. -- Sobre todo si los pacientes siguen fumando, siendo en éste sentido el pronóstico desfavorable; no así para la vida, --

-y-

ya que muy raramente la enfermedad compromete vísceras, -  
miocardio ó arterias cerebrales.

LAMINA 1  
ARTERIOGRAFIA



## R A D I O L O G I A

Los detalles de la arteriografía no son diagnósticos, pero tienen características típicas con múltiples oclusiones de arterias distales de piernas, antebrazos, manos ó pies.

Generalmente existe ausencia de lesiones arterioescleróticas en vasos proximales con reducción regular y progresiva, previa al segmento ocluído distal, del cual --emergen múltiples colaterales "típicas" descritas en lenguaje de "sacacorchos".

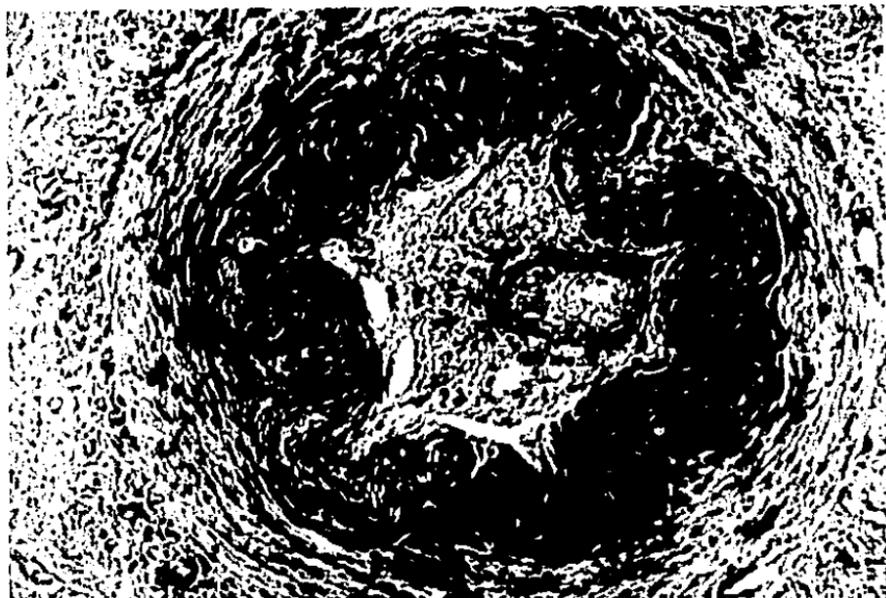
En las extremidades superiores, la oclusión radial ó cubital a nivel de la muñeca es frecuente y se comprometen los arcos palmares y las arterias digitales con segmentos ocluídos difusamente y presencia de colaterales.

Las imágenes en miembro inferior muchas veces son simétricas, implican a las arterias tibiales y peronea a diferentes alturas y existe la presencia manifiesta de colaterales en espiral difusamente distribuidas.

Ocasionalmente se observa compromiso de arterias femorales y/o segmento aorto-ilíaco (8), (7).

Es de fundamental importancia, que en los vasos comprometidos, la lámina elástica está intacta y existe escasa lesión de la capa muscular.

La lesión crónica corresponde a un espectro de fibrosis densa, segmentaria, dura sin dilatación aneurismática; con inflamación secundaria que ataca a venas satélites y nervios adyacentes, lo que origina invasión de las estructuras por tejido fibroso (24),(10),(33).



P A T O L O G I A

No existen lesiones específicas, sin embargo se conviene en ciertas características, como la afección de arterias de mediano y pequeño calibre (de 1 a 3 mm. de diámetro) generalmente musculares, así como de venas superficiales de vez en cuando, afecta a vasos de mayor calibre como la aorta, ilíacas y femorales (24). También se ha descrito TAO en corazón, pulmones, cerebro, aparato gastrointestinal y genitales masculinos (22), (25), (21).

En nuestra serie se registraron casos típicos con afección de arterias mesentéricas y cerebrales.

Dible, en 1966, describe variaciones histológicas en diferentes casos; Williams, en 1969, en 82 biopsias (24) determina fundamentalmente tres tipos de lesiones: agudas, subagudas y crónicas.

Reconoce las lesiones arteriales ó venosas agudas por trombos rojizos friables, murales y oclusivos conteniendo polimorfonucleares y leucocitos que comprometen todas las capas de la pared vascular con microabscesos de dentro del trombo, produciendo un cuadro por completo distinto de la trombosis blanda de la arteriosclerosis. Las lesiones subagudas, muestran células monocelulares y algunas células gigantes tipo Langhans, presentes en la pared granulomatosa fibroblástica de células epiteloides que rodean los microabscesos, cuyo medio central tiene leucocitos y polimorfonucleares.

CRITERIO DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la TAO se basa en:

a) Oclusiones periféricas de las extremidades que causan claudicación intermitente cuya investigación es importante para determinar patogénesis, siendo necesario utilizar curvas de pulso digital por oscilografía electrónica ó neumática, presión sanguínea sistólica distal y digital, ergometría en banda rodante, arteriografía por ultrasonido, angiografía radionuclear, medición por técnica fotoeléctrica e investigación de la insuficiencia de la circulación muscular por Xenon 133. (5).

b) Generalmente pacientes masculinos fumadores menores de 45 años.

c) Tromboflebitis superficial migratoria.

d) Arteriograma típico.

e) Preferentemente biopsia de una vena inflamada o biopsia arterial de segmentos distales comprometidos no funcionando.

f) Ausencia de datos arterioescleróticos, diabetes Mellitus e hipercolesterolemia.

Con la positividad de estos datos se tiene certeza del diagnóstico; sin embargo es necesario tomar en cuenta diferentes manifestaciones poco usuales en la TAO, por

el compromiso de segmentos arteriales de mayor calibre, la localización atípica y/o visceral, así se reportan casos demostrados de compromiso aórtico (24), manifestaciones viscerales (21), reporte de un caso a causa de colitis isquémica con perforación, en un hombre joven (29) con angiografía abdominal demostrativa de oclusión de vasos que irrigan el colon transversal, generando colitis isquémica, compromiso de arterias ilíacas ( dos casos en nuestra serie) (26), hipertensión reno-vascular descrita en un hombre de 42 años, con severa hipertensión y estenosis de la arteria renal izquierda ó sub-oclusión aórtica a nivel de arterias renales (25).

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la TAO comprende la patología que se manifiesta principalmente por síndromes de oclusión de las arterias de los miembros superiores e inferiores, sobre todo distales.

Los hemos referido claramente a su diferencia con la arterioesclerosis, especialmente en pacientes jóvenes-- (29). Es importante tener en cuenta las manifestaciones de las enfermedades de la colágena, sobre todo cuando afectan a arterias medianas y de pequeño calibre (vasculitis) (15) en las extremidades y causan alteraciones isquémicas. En la esclerodermia, se mantienen los fenómenos vasoespásticos-- aún con lesiones orgánicas periféricas. En la poliartritis crónica con oclusiones arteriales en manos y pies, las cuales se presentan tardíamente, en relación a los síntomas articulares, además de tener una serología francamente positiva. En el 1% de los casos del LES se tiene gangrena -- periférica. La arteritis idiopática juvenil es predominante en mujeres y afecta segmentos arteriales altos.

Las microangiopatías, con lesiones cutáneas se -- diferencian por tener pulsaciones periféricas presentes -- (35). Es por tanto necesario, valorar cuidadosamente el aspecto oclusivo, orgánico, tanto como el aspecto inmunológico al realizar un diagnóstico diferencial.

CARACTER INMUNOLÓGICO DE LA TROMBOANGIITIS OBLITERANTE.

La arteritis se aprecia en diversas enfermedades, en alguna de ellas es la principal manifestación, como en la Poliarteritis Nodosa, Arteritis Temporal y en otras secundarias a la enfermedad subyacente: Lupus Eritematoso -- Sistémico, Anqueitis Hipertensiva, Granulomatosis de Wegener, complicaciones vasculares de la Artritis Reumatoidea, que se basan en procesos autoinmunes con una participación inmunológica demostrada (16), (34).

Los aspectos clínicos, histológicos y diferentes estudios: (35), (18), (14), (31) inmunológicos incluyen a la TAO en el grupo de enfermedades autoinmunes, ésta cuenta con varios parámetros que la relacionan con este tipo de patología:

- a) Es frecuente la hipergammaglobulinemia polyclonal difusa.
- b) Mejora con el tratamiento corticosteroide y anti-inflamatorio, siendo posible que se encuentren inmunosupresores de utilización terapéutica futura.
- c) Un aspecto frecuente en la enfermedad es la Flebitis Migratoria (27) que se observa en diferentes colagenosis y que en casos especial-

nente graves es necesaria la utilización combinada de Prednisona e Immuran.

- d) Se apreciaban además variaciones en los factores de complemento, VSG acelerada, discreta leucocitosis y complejos inmunológicos circulantes.
- e) En las arterias afectadas se han encontrado antígenos de leucocitos humanos (HLA) HLA-A Ag HLA-B5 (11) ó falta el HLA B12 (13), (11) que apoyan un factor genético.
- f) Horsch y Col (17) hallaron en la mayoría de los pacientes analizados, anticuerpos antielastina, muchas veces la titulación era superior a 1:64 en la fase aguda llegó a ser hasta de 1:1000.- En pacientes con arterioesclerosis y controles normales, la titulación estaba debajo de 1:3.
- g) Otros estudios (31), (12) han usado métodos de detección de anticuerpos en pacientes con Dx evidente de TAO, explorando el proceso autoinmune y demostrando anticuerpos en los vasos comprometidos y en órganos no específicos.

De los pacientes portadores de TAO, en nuestro servicio, se escogieron cinco con las bases clínicas radiológicas e histológicas suficientes para asegurar el diagnóstico, estos pacientes fueron evaluados mediante laboratorio, perfil inmunológico e inmunofluorescencia microscópica.

ca directa de las arterias.

Los resultados muestran una respuesta inmune a diferentes niveles, tanto inflamatorio como celular y humoral. La respuesta inflamatoria con leucocitosis moderada en el 90% de los casos, con VSG y proteína C reactiva positiva en todos ellos (tabla 1). La identificación de linfocitos por Test de Rosetas, hipersensibilidad inmunológica celular, muestra en el 60% de pacientes el 80% o más de células B y una hipergamaglobulinemia policlonal difusa en cuatro de los cinco casos (tabla 2).

El factor reumatoide, autoanticuerpo que detecta factores antigamaglobulina y anticuerpos antinucleares presentes en una paciente.

El complemento, componente normal del suero que interviene en las reacciones antígeno-anticuerpo provocando lesiones típicas en las enfermedades autoinmunes, se encontró disminuido en el 60% de pacientes en las fracciones C3, C4 y contenido global CH50 que revelan su consumo por enfermedad autoinmune (tabla 3).

La inmunofluorescencia microscópica directa en biopsias arteriales reporta IGG en el 60% de los pacientes (tabla 4). No se buscaron anticuerpos antielestina en este análisis que en otros ya referidos tienen titulaciones elevadas, (17). Análisis más amplios al respecto (31,18) coinciden y amplían nuestros hallazgos; así un estudio en 10 pacientes con TAO, comparados con grupos de control sin enfermedad vascular periférica utilizando métodos de detección de autoanticuerpos específicos en los vasos por los siguientes

T A B L A 1

## P R U E B A S D E L A B O R A T O R I O

C A S O S	1	2	3	4	5
Recuento G B	↑	↓	N	↓	↑
V S G	↓	↓	↑	↓	↓
Proteína C reactiva	+	-	+	+	+

T A B L A 2

C A S O S	1	2	3	4	5
Test de Rosetas	↓	N	↓	↓	N
Hipergammaglobulinemia Policlinal D.	+	-	+	+	+

T A B L A 3

---

C A S O S	1	2	3	4	5
Factor Reumatoide	-	+	-	-	-
Anticuerpos Anti-nucleares	-	+	+	-	-
Células L E	-	-	-	-	-
Complemento C3C4	+	+	H	N	+
Complemento CH50	+	+	H	N	+
Anticuerpos Anti-Elastina	/	/	/	/	/

---

T A B L A 4

RESULTADOS DE INMUNOFLUORESCENCIA EN  
BIOPSIAS ARTERIALES

C	A	S	O	S	1	2	3	4	5
I	G	A			-	-	-	-	-
I	G	E			-	-	-	-	-
I	G	H			-	-	-	-	-
I	G	G			-	+	-	+	+
C	J				-	-	-	-	-

Métodos:

1o. Por fluorescencia directa de las arterias.-

En la observación directa de las arterias con TAO al microscopio se observa intensa fluorescencia de la lámina elástica interna con obscurecimiento parcial ó completo de los depósitos adyacentes, indicando variación de las cantidades de anticuerpos y componente C3. En diferentes biopsias, masas de depósitos fluorescentes se observan solamente en la media de vasos arterioescleróticos no siendo indicativo de -- Inmunoglobulinas.

En las arterias normales existe una intensa fluorescencia de la lámina elástica interna con apariencia de cristal claro y débil fluorescencia del tejido elástico en la media y la adventicia tampoco demostrativo de Inmunoglobulinas y componente C3 (tabla 5).

2o. Anticuerpos en el suero por técnicas de fluorescencia indirecta.-

La Inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos en el suero de pacientes con TAO es característica, demostrando la presencia de anticuerpos frente a antígenos humanos arteriales que no actúan por ejemplo -- contra antígenos de aorta de rata (tabla 6).

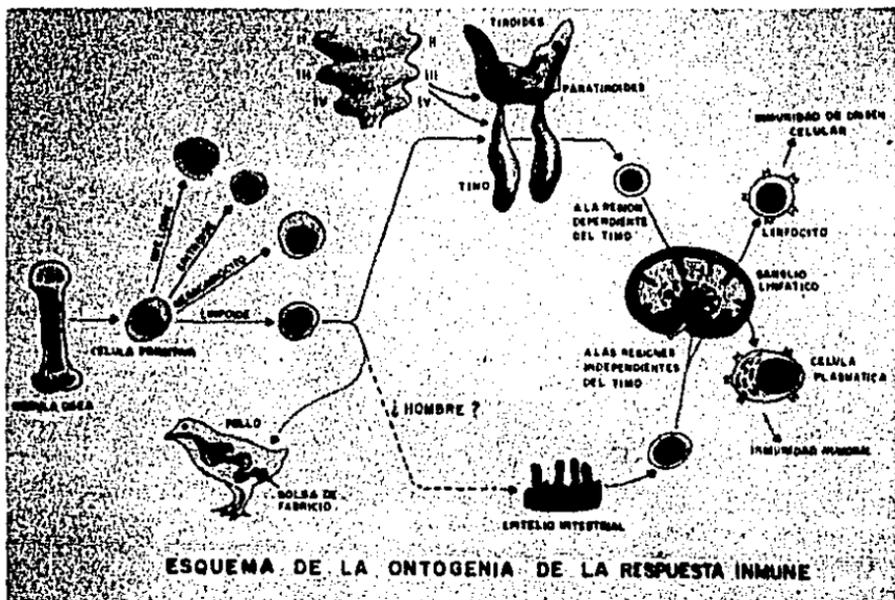
30. Anticuerpos antinucleares y antimitochondriales séricos.- En lo que respecta a los anticuerpos de órganos no específicos se detectaron los antinucleares en 9 de los 10 pacientes con TAO, observada sólo en 4 de 15 controles y ausentes en la arterioesclerosis. Los anticuerpos antimitocondriales ausentes en los casos de TAO y controles.

En suma, el carácter inmunológico (18) de la TAO muestra inmuno-complejos fijados a los órganos específicos, vasos y circulantes con varias clases de Inmunoglobulinas, IGM, IGG, IGA y componente C3, anticuerpos antiarteriales séricos, títulos de anticuerpos antielastina elevados hipersensibilidad inmunológica celular positiva, hipocomplementemia global y de fracciones, anticuerpos antinucleares séricos presentes y cuadros asociados de flebitis migratoria común en las colagenosis. ;

En el estudio inmunológico de la TAO, se encuentra por lo tanto una respuesta de tipo inespecífico como la inflamación y la fagocitosis y especificidad humoral y celular en contra de antígenos humanos arteriales mediante mismos efectores que forman la base de la Inmunidad específica cuyas respuestas están a cargo de los linfocitos T, diferenciación que obedece a la influencia del Timo (16); lo que sugiere la posibilidad de lesión vascular ó angiítis como parte de un proceso autoinmune. Como bien sabemos, el Timo (lámina 3) es un órgano linfoidal central que tiene papel fundamental en la Inmunidad mediada por células linfocitos, que reaccionan con antígenos e inician respuestas Inmunitarias.

En las aves hay dos líneas de linfocitos, una proveniente del Timo y otra de la Bolsa de Fabricio, las células del Timo desarrollan la inmunidad celular y los derivados de la bolsa respuesta inmunitaria humoral.

( Lámina 3 )



T A B L A 5

Diagnóstico	Número de Paciente	Fluorescencia directa de las arterias usando FITC				
		Globulina Antihumana	Anti IgG	Anti IgM	Anti IgA	Anti C3
		Tromboangiítis	0. 10	+++	+++	+++
Arterioesclerosis	1	-	-	-	-	-
Control Normal	2	-	-	-	-	-

+++ Depósitos de fluorescencia.

- Ausencia de depósitos.

FITC: Isothiocianato conjugado con globulinas

( IgG, IgM, IgA, C3 )

T A B L A 6

Demstración de anticuerpos antiarteriales en el suero de --  
pacientes con TAO y controles con técnica de fluorescencia indirecta.

Diagnóstico	Número Ptes.	Fluorescencia usando F I T C
T A O	10	+
Controles sin enfermedad vascular:		
a) Fumadores	5	-
b) No fumadores	5	-
Con otra enfermedad vascular:		
a) Arterioesclerosis	2	-
b) Diabéticos	3	-
c) Enf. de Raynaud	1	-

+ Anticuerpos presentes.

- Anticuerpos ausentes.

Ref. ( 31 ).

Los linfocitos se dividen en dos líneas, celulares: linfocitos T análogos a los derivados del Timo y los linfocitos B análogos a los provenientes de la Bolsa de Fabricio. los linfocitos T una vez maduros en el Timo, emigran a zonas dependientes de éste como muestra claramente la lámina 3, de este modo el Timo se considera "director" de las reacciones inmunológicas por su influencia en tejido periféricos, zonas paracorticales de los ganglios linfáticos y vaina periarteriolar del Bazo y actúa por medio de subpoblaciones de células T; linfocitos T ayudantes o cooperadores, que ayudan a amplificar la formación de células productoras de anticuerpos a partir de linfocitos B y la citotoxicidad mediada por células, los linfocitos T supresores considerados como células reguladoras que modulan la formación de anticuerpos humorales.

Las alteraciones de estas células desempeñan papel importante en las enfermedades y trastornos inmunológicos.

D I S C U S I O N

POSIBLE MECANISMO EN LA PRODUCCION DE AUTOANTICUERPOS, ARTERITIS Y PARTICIPACION DEL TIPO EN LA TROMBOANGIITIS OBLITERANTE.

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo predominante en los pacientes con TAO, tanto por la cantidad como por el tiempo de exposición, ya que comienzan el hábito antes de los 20 años y continúan con él pese a la severa abstinencia indicada. Este es un importante factor inicial en las alteraciones de carácter antigénico, observándose un incremento de anticuerpos antinucleares en los fumadores comparados con los no fumadores (36). Es posible suponer además, la existencia de una infección viral (no demostrada) que desencadena al vaso como antígeno. Sin embargo, es evidente que la suma de factores e infecciones repetidas por isquemia actúan sobre componentes poderosos como el trabajo de linfocitos T supresores, dando una actividad inadecuada en este tipo celular, resultando una pérdida en la tolerancia inmune y reactivación de clones de linfocitos.

Básicamente los autoanticuerpos ocurren debido a bajas de tolerancia inmunológica para su propio tejido o antígeno celular (arteria o vena) condicionado por los agentes referidos u otros hallazgos, determinando así el antígeno arterial y los no arteriales que provocan la formación de autoanticuerpos antiarteriales en órganos no especí-

ficos como anticuerpos antinucleares positivos, y en órganos específicos, inmunofluorescencia directa positiva, que se deposita en el tejido blando (vascular) y además activación del complemento formando inmuno complejos fijados a las arterias.

Consecuentemente sobreviene la aneuritis que da una trombosis y oclusión secundaria. La presencia de depósitos de inmunoglobulina y complemento en los vasos de pacientes con TAO, soportan una injuria muy similar a la que se describe en la nefritis Glomerular y la Arteritis de Takayasu, consideradas de carácter autoinmune; así como en el lupus eritematoso diseminado, en el que su fundamental expresión se debe al atrapamiento de inmunocomplejos en vasos y capilares, cuya teoría causal es la alteración de autoantígenos (Weigle y Col ) (28).

Las modificaciones de éste, originan anticuerpos -- que reaccionan contra el antígeno alterado y el antígeno original. La leve modificación causada por infección, traumatismo, factor químico o inflamación, desencadenan la respuesta inmunitaria.

En ratones de Nueva Zelanda, en los cuales se desarrolla un síndrome notoriamente semejante al lupus idiopático humano, Lupus Murino, se ha realizado un estudio (32) en

tres tipos de ratas: (NZB/WF, BxSB, MRL, Subcepa lpr/lpr), portadores de esta enfermedad revelando una variedad de genotipo y anomalías funcionales de las células linfoides, siendo el timo importante en la expresión de autoinmunidad y proliferación de células T en ratones (MRL/MP-1 pr/lpr) sugiriendo fuertemente que en el ratón lpr/lpr, el LES es causado por células anormales diferenciadas en el Tímo, con rápida respuesta inmunológica, que contrasta claramente con las manifestaciones de los ratones recién nacidos lpr/lpr NZBxW timectomizados, que mejoran la exteriorización de la enfermedad, por lo tanto el Tímo es importante en la expresión de autoinmunidad y proliferación de células T.

La hiperactividad anormal de células B, es causable en las cepas NZB y BxSB. Una hipótesis actual (32) sugiere una anomalía subyacente, genéticamente determinada en la regulación inmunitaria relacionada con la función defectuosa de las células T, resultando hiperactividad de células B.

Esto conduce a la producción de autoanticuerpos múltiples que causan daño tisular a través del mecanismo de depósito de inmunocomplejos.

En la TAO, el autoantígeno se encuentra en los vasos de mediano y pequeño calibre, que genera un trastorno-

inflamatorio autoinmune localizado principalmente en estos vasos, con un mecanismo desencadenante de enfermedad autoinmunitaria, similar al LES, por alteración de autoantígenos. Suponemos que en la TAO, juega un factor de importancia el consumo constante de nicotina, que agregado a un posible agente viral y/o asociado con elementos, serían los responsables de las sutiles modificaciones en el autoantígeno, además de disminuir la tolerancia inmunológica, desencadenando así respuesta autoinmune, en la que el timo juega importante papel como describimos anteriormente: a esto se suma, -- que pacientes con TAO, en series de timografías venográficas, muestran un aumento de volumen de la glándula.

Estas consideraciones y hallazgos, nos orientan a pensar en una hipertrofia e hiperactividad tímica con acelerada hipergammaglobulinemia, producción de anticuerpos y enfermedad cuya evolución se caracteriza por su recurrencia inflamatoria.

Tomando en consideración estas bases, se plantea que la TAO, podría modificar su rol inmunológico mediante la timectomía, prolongando los períodos quiescentes, atenuando las manifestaciones y afectación orgánica en los períodos activos o logrando su remisión, reduciendo la respuesta autoinmune. En nuestros cinco pacientes, se realiza timectomía como parte del tratamiento.

TRATAMIENTO

ENFERMEDAD DE BUERGUER



( Lá m i n a 4 )

T R A T A M I E N T O

El tratamiento de la enfermedad de Buerger sea farmacológico o quirúrgico realizado hasta el momento no modifica substancialmente el curso de la enfermedad cuyas dramáticas consecuencias y múltiples amputaciones ( 10 ), ( 4 ), ( lámina 4 ) excluyen a personas potencialmente activas en la fase de mayor productividad. Una retrospectiva histórica nos hace ver diferentes etapas: En 1911 ( Opel ) ( 3 ) pensaba que la enfermedad era dependiente de la glándula suprarrenal con un subsecuente vaso espasmo.

Realizadas supra - adrenectomías en diferentes series se obtuvieron resultados no confiables, con estudios histopatológicos diversos; glándula normal, adenoma cortical, hiperplasia espongiocítica, hipertrofia de la médula, sin evidencias del rol patogénico de las glándulas - adrenales y sin beneficios evidentes en la evolución de la enfermedad ( 3 ); además de ser una cirugía de alta morbimortalidad y de efectos iatrogénicos. La Malarioterapia - usada a partir de los años 50, inicialmente promovida por la observación de un paciente portador de TAO que sufre -- Malaria y tiene espectacular mejoría en las lesiones gangrenosas e isquémicas y posteriormente, en 1974, la Hiperpirexia; están prácticamente abandonadas en la actualidad.

La terapia farmacológica actual ( 28 ), ( 23 ) --

está dirigida a conseguir un efecto protector durante las fases activas de la enfermedad usando antiinflamatorios y corticosteroides con dosis iniciales de 30 a 50 mg., de -- Prednisona y dosis de mantenimiento entre 5 y 15 mg. hasta superar la fase activa, valorando ésta por la clínica, parámetros serológicos y VSG.

Al ácido Acetil Salicílico tiene un efecto protector usando por tiempos prolongados, disminuyendo así las recidivas y con efecto superior a los anticoagulantes en la tromboflebitis recurrente ( 35 ).

La abolición absoluta de fumar tabaco ó inhalarlo directa ó indirectamente es condición " sine qua non " en el tratamiento; aparentemente fácil de erradicar, sin embargo difícil de lograr una abstinencia absoluta en estos pacientes, que eluden cualquier vigilancia y continúan fumando aún en situaciones extremas usando los muñones de -- las extremidades amputadas. Si se consigue erradicar el consumo nicotínico la mejoría clínica y la prolongación -- ó la ausencia de recidivas es habitual, controlando así, -- el más importante factor de riesgo decisivo en la historia natural de la TAO, complementando el tratamiento con medidas de higiene arterial que favorezcan la circulación periférica.

El tratamiento quirúrgico se realiza mediante de-

nervación simpática lumbar y/o c6rvico tor6cica, recons---  
trucci3n vascular, bypass 6 tromboendarterectomfa y amputa  
ci3n de la extremidad afectada. Algunas series actuales, -  
( 19 ), ( 6 ), ( 9 ) reportan las reconstrucciones vascula  
res con buenos resultados iniciales que decrecen paulatina  
mente de acuerdo a la recurrencia.

En nuestro Servicio se realizaron en 23 pacientes  
( 79 - 82 ) solamente tratamiento m6dico en 18 %, simpac  
tecto<sup>m</sup>fa lumbar en el 37 %, c6rvico - tor6cica 3 %, recons  
trucci3n vascular en el 12 %, amputaciones en el 30 %. --  
Cinco pacientes con diagn3stico evidente de TAO que cons--  
tituyen el 21 %, fueron sometidos a THIECTOMIA con las bases  
ya discutidas.

TIMECTOMIA, TECNICA QUIRURGIA

La técnica quirúrgica en nuestros pacientes se realizó por medio de ESTERNOTOMIA MEDIA, mediante sección longitudinal de 20 cms. aproximadamente, extendida en la parte media del esternón hacia el hueco supraesternal con una discreta ampliación en Y a este nivel, separados los bordes -- esternales la fascia retroesternal es incidida y los tejidos mediastínicos separados a los lados del esternón, las reflexiones pleurales identificadas bilateralmente y cuidadosamente separadas del tejido mediastinal central. La disección del Timo empieza con los lóbulos inferiores y continúa por la parte media paralela a las reflexiones pleurales.

Es importante considerar que el tejido g raso es abundante y vecino a la base del corazón; la hemostasia se realiza ligando arterias laterales y continuando la tracción hacia arriba se exponen 1 ó 2 venas tímicas que drenan hacia la vena inominada. Se ligan cuidadosamente estas venas, así como las conexiones venosas con las venas tiroideas inferiores, Se concluye la disección siguiendo la forma de la glándula de H ó X. De este modo la resección tímica es total y el espécimen es removido, sin injuria a estructuras adyacentes y el mediastino es explorado cómodamente en busca de tejido tímico ectópico.

Esta técnica nos pareció más conveniente en relación a la realizada a través de una pequeña incisión horizontal en hueco supraesternal y ligadura que dá escasa o ninguna visibilidad. Hecho que puede dejar fácilmente res[  
duos glandulares ó un hemomediastino.

Otra técnica preconizada (30), se realiza por medio de una esternotomía alta y curvada en V invertida, hecha justo por encima de la unión del manubrio esternal --- (Angulo de Louis ) con ampliación al primer espacio intercostal en forma bilateral, con buenos resultados de exéresis glandular y evitando el desplazamiento esternal en la reconstrucción.

## R E S U L T A D O S

### a) Piezas Operatorias:

En la lámina No. 5 se aprecian los cambios de peso y composición del Timo, grasa, corteza y médula, durante su maduración, comparados con nuestros hallazgos macroscópicos. Normalmente la glándula tiene una involución en la edad; al nacer pesa de 10 a 15 grs. se desarrolla hasta la pu-  
bertad alcanzando 30 grs. y se atrofia progresivamente en el adulto llegando a pesar unos 10 grs. (línea ancha) con predominio graso; sin embargo esto no le priva de ejercer su función inmunológica, cuya posible manifestación en la TAO hemos descrito. Macroscópicamente, en 5 Timos de pa-  
cientes con TAO estudiados, se observa una hiperplasia en el 80%, conservando histológicamente su composición nor-  
mal sin diferenciarse folículos linfoides cuya presencia es habitual pero no concluyente en la hiperplasia.

### b) Laboratorio y Perfil Inmunológico:

Los pacientes timectomizados muestran un cese de activi-  
dad inflamatoria e inmunológica, evidenciado por la norma-  
lización de los valores de leucocitos VSG, proteína C re-  
activa y del número de linfocitos por Test de Rosetas, man  
teniéndose hipergammaglobulinemia policlonal difusa en un  
sólo paciente.

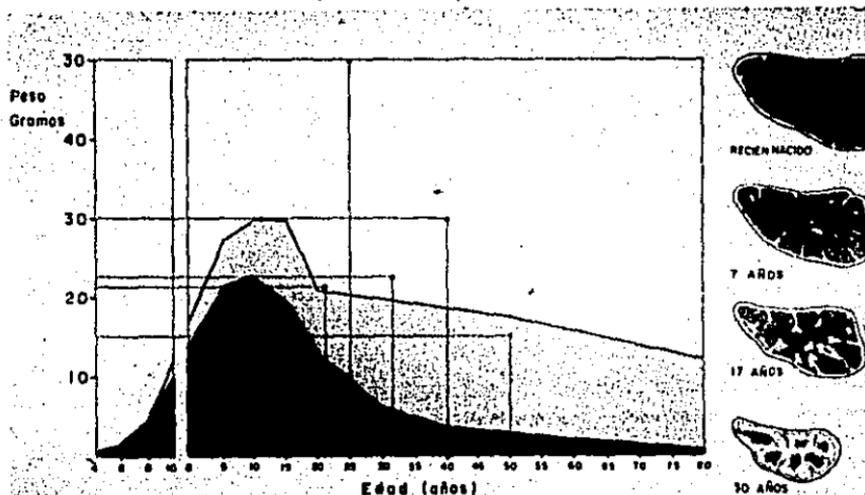
El factor reumatoide se mantiene sim-  
ilar al del control previo y existe

ausencia de anticuerpos antinucleares, llamando la atención el registro de valores normales en las fracciones - del complemento C3C4 y CH50. Comparativamente es notoria la diferencia del laboratorio y perfil inmunológico, pretimectomía descritos anteriormente y posttimectomía. - (tabla 7).

c) Cuadro Clínico y Estudio No Invasivo:

El examen clínico y el estudio no invasivo, PVR arterial, post-operatorio revela en los pacientes datos coincidentes con cese de la actividad inflamatoria y mejoría en - las ondas del pulso arterial determinadas por el fenómeno Doppler (lámina 6), demostrándose así un período de - remisión de la enfermedad.

( Lámina 5 )



HALLAZGOS MACROSCÓPICOS EN CINCO TIMOS ESTUDIADOS, EN COMPARACION CON LA INVOLUCION NORMAL.

BRIGADA DE INVESTIGACIONES  
FEDERALES DE LOS ESTADOS UNIDOS

LAMINA 6

REGISTRO GRAFICO DOPPLER



T A B L A 7

Pruebas de Laboratorio C A S O S	Pre-Timectomia					Timectomizado				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Primaria:										
Recuento de GB	▲	▲	N	▲	▲	N	N	N	N	▲
V S G	▲	▲	▲	▲	▲	N	N	N	N	N
Proteína C Reactiva	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Secundarias:										
Test de Rosetas										
Linfocitos T	▲	N	▲	▲	N	N	N	N	N	N
Hiper gammaglobulinemia Policlonal	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-
Terciarias:										
Factor Reumatoide	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Anticuerpos Antinucleares	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Células L E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Complemento C3C4	▼	▼	N	N	▼	N	N	N	N	N
Complemento Ch 50	▼	▼	N	N	▼	N	N	N	N	N
Anticuerpos Antielastina	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

▲ Aumento

- Negatividad

▼ Baja

/ No se realizaron

N Normal

+ Positividad

## C O N C L U S I O N E S

A medida que aumentan los conocimientos de la relación del Timo con el sistema inmunitario, aparecen en la literatura médica nuevos síndromes que lo relacionan con algún trastorno inmunológico, endocrino, etc, sin embargo éste muestra una gama muy limitada de cambios morfológicos

Los resultados de esta serie coinciden con esta afirmación, aunque está claro que existe hiperplasia de la glándula y mejoría clínica evidenciada por estudios no invasivos; con modificación del perfil inmunológico inmediato a la timectomía que muestra un cese de la actividad inflamatoria e inmunológica que evitaría la progresión de la enfermedad. Esta mejoría observada podría enmascarse en un período de poca actividad inflamatoria ó la discontinuidad del estímulo nicotínico suprimido en forma total y absoluta.

En el momento actual, es de difícil demostración la relación directa de la actividad inmunológica del Timo y la Tromboangeliis Obliterante, debido a la complejidad de estos procesos y la falta de un enfoque específico de los investigadores sobre éste particular; ya que en una revisión exhaustiva llevada a cabo durante los últimos diez años no se hace mención a esta relación.

Es necesario continuar estudiando el comportamien  
to clínico de estos enfermos, sobre todo cuando vuelven a  
someterse a factores de riesgo para evaluar los beneficios  
de este nuevo planteamiento terapéutico.

888888888888

B I B L I O G R A F I A

1. Winiwarter F. Ueber eine eigentuemliche Form von Endarteritis und Endophlebitis mit Gangraen des Fusses. Arch. Clin Chirg 18/9; 23:207.
2. Buerguer L. Thromboangiitis Obliterans. A study of the vascular lesions leading to prozenile spontaneous gangrene. A.J. Medical Science 2908 ; 13b:5b7.
3. Journal of Cardiovascular Surgery Special Issue devoted of the XIX Congress of European Society of Cardiovascular Surgery Warsaw 1970. Cardiovascular Surgery 14(1) January-february 1973.
4. J. Nielubowicz, A. Rosnowski., B. Prouszynski. Natural History of Buerguer's Disease. J. Cardiovasc. Surg. 21 529-40 (1980).
5. Masafumi Hirai and Shigeik Shinoya. Intermittent Caludication In the foot and Buerguer's Disease. Br. J. Surg. 65 210-13 (1978).
6. Shimoya Ban I. Hakata Y et al, Diagnosis Pathology and Treatment of Buerguer's Disease. Br. J. Surg. 63 841-46 (1974).
7. Lambeth J. and Yong NK. Arteriographic Finding in Tromboangiitis Obliterans. Am. J. Roentgenol 109 553-62 (1970).
8. Adam Laude, Clinica Radiologica, 72 101-212 (1978).
9. Hirai Mand Shinoya S. Progreion of Arterial Occlusion. Folia Angiol. 26 281-85 (1975).
10. Richard E. Welling, Buerguer's Disease Revisited. Presented at the American College of Angiology. Angiology 33(4) 239-52 april 1982.

11. Moerloose P.J.M., Hirlamanoff P.,  
Evidence for HLA-linked resistance gene in Buerger's  
Disease,  
Tissue Antigens 27(5) 287-93 1979.
12. Yasuda K, Yokota A, Tanabe T.,  
Buerger's Disease, Aortitis Syndrome and HL-A.  
Nippon Rinso 36(9) 3171-5 Sept. 1978.
13. McLaughlin GA, Hellsby CR, Evans CC, Chapman D.,  
Association of HLA-A9 and HL-A B5 with Buerger's  
Disease. Br.Med.J. 1913 (Nov.1973).
14. Gulati SM, Sing-KS, Thusso Tk, Saha K.,  
Immunological Studies in Tromboangitis Obliterans.  
J.Surg.Res. 27(5) Nov. 1979.
15. Mishima Y., Clinicopathological Studies of Diseases  
Associated with Vasculitis: Buerger's Disease.  
Nippon Rinso 36(4) 815-9 1978.
16. Joseph A. Bellanti, Immunologia 11. 1980.
17. Horsch A.K., Brechmier D., Robert L, Horsch S.,  
Anti-elastin-Antikörper bei der TAO,  
Verh Dtsch Ges Inn Med 17(21) 1758-61 Apr. 1970.
18. Yungchaiyud U., Weidinger P., Kojer H, Endler At.,  
Autoimmunological Aspects of TAO,  
Clin.Immunol. Immunopath. 11(2) 168-77 Oct.1978.
19. Shionoya S., Ban I., Nakata Y, Matsubara J., Hiral H  
Kawai S.  
Surgical Treatment of Buerger Disease.  
JCardiovasc.Surg. (Torino) 21(1) 77-84. Feb 1980.
20. Kaufert, Prčić M., Nesic L., Beskovic S., Atijas A.  
Experimental-Surgical aspects of Buerger Disease  
and its treatment by Hyperpyretic Therapy.  
Med.Arch. 28(3) 277-9 May,Jun. 1974.  
Med.Arch. (Yugoeslavia) 28(2) 161-5 1974.
21. Baranovann, Isybizova SA.,  
Visceral Manifestations of Buerger Tromboangitis.  
Klin Med(Mosk) Feb. 1975 53(2) Pág. 121-123.
22. Fazakas L, Pepassyg, Kahotek T.,  
An unusual case of visceral form of Buerger disease.  
Oru Hetil 13 Aug. 1978 119(33) Pág.20,31,33.

23. Hill G., Apational basis for management of patients with Buerger Syndrome. Br.J.Surg.(England) Jun. 1974 61(6) Pdg.4/6-81.
24. Glikes R., Dow J., Aortic Involvement in Buerger's Disease. Br.J.Radiol.(England) Feb. 1973 46(542). Pdg.110-4.
25. Gomi T., Ikeda T. Yuhara M. Renovascular Hypertention due to Buerger Disease. Jen.Harty Mar. 1978 19(2), Pdg. 308-14.
26. Snonoya S., Bani, Nakata Y., Matsubara J., Hirai M. Kawai S. Involvement of the iliac Artery in Buerger's Disease (Pathogenesis an arterial reconstruction). J. Cardiovascular Surg.(Torino) Jun.Feb. 1970, 19(1) Pdg. 69-76.
27. Kieny R. Stemmer R. Superficial Venous Thrombosis is a sign indicated of Buerger's Disease. Phle.Biologic.Apr.Jun. 1976 29(2) Pdg. 119-20.
28. Jorgens J.L., Peripheral Vascular Disease. Pdg.237.
29. Guay A. Janower AL., Bain RW., Mc Cready FS. A case of Buerger's disease causing ischemic colitis with perforation in a young male. Am.J.Med.SA.Mar.Apr. 1976 271(2) Pdg. 239-4.
30. John C.Helser, Robert B. Rutherford SP.Ringel. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Arch.Surg. No.5 Vol.117 Pdg. 533-37 May. 1982.
31. Surinder M., Gulati, Kavinder Madhra, Tej K?Thusoo, Satish K. Nair, KnaI Saha. Autoantibodies in Tromboangeltis Obliterans. Angiology 33(10) Pdg. 642-51 Oct. 1982.
32. Role of the Thymus in Murine Lupus and Cellular Transfer of the disease Argyriosn Theofilopoulos. Arthritis and Rheumatism.Vol.25 No. 7 Jul,1982. Pdg. 726-33.
33. Robbins SL., Patologia Estructural y Funcional. P566 Edit. Sntora Mex.1975.
34. J.G. Quenneville, Aprat. D.Gossard. Subunguenal-Splinter Hemorrhage an early sign of Tromboangeltis Obliterans. Angiology Pdg. 424 , Mar. 1982.

35. Bollinger A., Funktionelle Angiologie.  
Pág. 88 Ediciones Toray 1982.
36. Holt P.G. and D. Keast, 1977.  
Environmentally induced changes in immunological  
function: Acute and chronic effects on inhalation  
of tobacco smoke and other atmospheric contaminants  
in man and experimental animals.  
Bacteriological Reviews, Mar. 1977 Vol. 41, 205-16.

6666666666666666