Collana di Aggiornamenti

NUMERO 3

MAIDA ROSA,
MORICONI LUCA,
PATRIZI CARLA,
CIAMMAICHELLA
MAURIZIO MARIA

TROMBOANGIOITE OBLITERANTE DI WINIWARTER – BUERGER: AGGIORNAMENTO ANATOMO-CLINICO

Collana di Aggiornamenti della SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA
B.go S. Spirito, 3 ~ 00193 Roma ~ Tel. 06/688.02.626- 683.52.411
www.smorrl.it

Collana di Aggiornamenti

TROMBOANGIOITE OBLITERANTE DI WINIWARTER – BUERGER: AGGIORNAMENTO ANATOMO-CLINICO

MAIDA ROSA, MORICONI LUCA, PATRIZI CARLA
CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente
M. LUMINARI

Vice-Presidente
A. DE LAURENZI

Tesoriere
R. PICARDI

Consiglieri Elettivi e di Diritto
E. ACCIVILE, L. BENEDETTELLI,
A. CAMPAGNANO BRUCKMANN, L. CAPURSO,
F. CONDÒ, S. CASTORINA, A. CENTRA,
F. DE MARINIS, G. DE SIMONE, E. FEDELE,
E. GIOVANNINI, G.M. IADAROLA, A. PERRONE,
L. PERSICO, Q. PIACEVOLI, G. VISCO

Revisori dei Conti
L. CARDILLO, F. DE NUCCIO, F. DE SANTIS

Direttore Amministrativo
S. RIJLI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile
M. LUMINARI

Direttore Scientifico
L. PERSICO

Redazione
E. ACCIVILE, L. CARDILLO,
D. MANFELLOTTO, L. PERSICO,
V. RULLI, G. VISCO

Coordinamento redazionale
P. COLLETTA

Progetto grafico ed impaginazione
EDIZIONI PRIMUS

Collana di Aggiornamenti della Scuola Medica Ospedaliera
Segreteria: B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma Tel. 06.6880.2626 - 06.6835.2411 Fax 06.6880.6712
n° 3 ~ Supplemento al n° 18 aprile-giugno 2002 del Trimestrale
S.M.O. - Bollettino della Scuola Medica di Roma e della Regione Lazio
Autorizzazione Tribunale di Roma n. 86/95 del 18/02/95
Sped. in abb. post. comma 20 lettera C art. 2 Legge 662/96 - Roma

INDICE

INTRODUZIONE..... 3

TROMBOANGIOITE OBLITERANTE DI WINIWARTER – BUERGER:
AGGIORNAMENTO ANATOMO-CLINICO 4
Eziopatogenesi 4
Anatomia patologica 4
Caratteristiche cliniche 7
Diagnosi di laboratorio ed arteriografica 7
Criteri diagnostici 7
Trattamento 7
Bibliografia 11

Si ringrazia Italfarmaco S.p.A. per la collaborazione offerta.

INTRODUZIONE

Il prototipo classico delle vasculiti obliteranti è la tromboangioite obliterante di Winiwarter-Buerger. Si tratta di un processo patologico a carattere produttivo della parete arteriosa che non deve essere necessariamente considerato come una malattia delle arterie di medio e piccolo calibro solo perché le manifestazioni cliniche diventano eclatanti dopo la compromissione dei rami arteriosi di dimensioni cospicue. È più verosimile pensare che il processo endoarteritico abbia il suo inizio a livello del circolo preterminale estendendosi poi a monte.

La malattia di Buerger è una infiammazione segmentale non aterosclerotica che colpisce più comunemente le piccole e medie arterie, vene e nervi degli arti superiori ed inferiori.

Fu descritta da Von Winiwarter nel 1879 e 29 anni più tardi Leo Buerger forniva un'accurata descrizione delle caratteristiche patologiche in 11 arti amputati.

La tromboangioite obliterante (TAO) differisce dalle altre forme di vasculiti, per i seguenti motivi: alta concentrazione di elementi cellulari infiammatori, con trombosi e relativo scompaginamento della parete vasale; normalità dei comuni marcatori bioumorali di flogosi, nonché degli immunocomplessi circolanti e della complementemia; assenza di autoanticorpi e di apprezzabili immunoreazioni nel contesto dell'intima.

Sebbene la malattia di Buerger abbia una distribuzione universale, è maggiormente prevalente nel versante orientale americano piuttosto che nel nord America e nell'Europa occidentale: in parte ciò è attribuibile alle differenze relative ai criteri diagnostici. Presso la Mayo Clinic la percentuale di pazienti con diagnosi di malattia di Buerger si è ridotta da 104/100.000 pazienti nell'anno 1947 a 12,6/100.000 pazienti nel 1986.

La prevalenza di tale patologia in tutti i pazienti con arteriopatia periferica oscilla da un minimo di circa 0,5-5,6% nell'Europa occidentale ad un massimo del 45-63% in India. Si registrano, inoltre, oscillazioni variabili dal 16 al 66% in Corea e Giappone e picchi dell'80% tra gli Ebrei Ashkenazi.

TROMBOANGIOITE OBLITERANTE DI WINIWARTER – BUERGER: AGGIORNAMENTO ANATOMO-CLINICO

EZIOPATOGENESI

Le cause della TAO sono sconosciute. Comunque il tabagismo rappresenta il primum movens per l'inizio e la progressione della malattia. Vi è una fortissima correlazione tra il tabagismo e la TAO. LA TAO è più frequente nei paesi ad alto consumo di tabacco. Vi è, inoltre, una prevalenza estremamente alta di TAO in India, tra i ceti socioeconomici meno abbienti che fumano sigarette artigianali contenenti tabacco grezzo.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nella TAO la trombosi infiammatoria coinvolge sia arterie che vene. Le caratteristiche istopatologiche, come descritto più avanti, variano secondo la durata della malattia e risultano più evidenti nella fase acuta quando un frammento di un vaso viene sottoposto a biopsia. Nella fase intermedia le caratteristiche possono essere suggestive ma nella fase di cronicizzazione o in quella terminale tutto ciò che rimane è una trombosi organizzata con fibrosi della parete vasale.

Aspetti microangiopatici

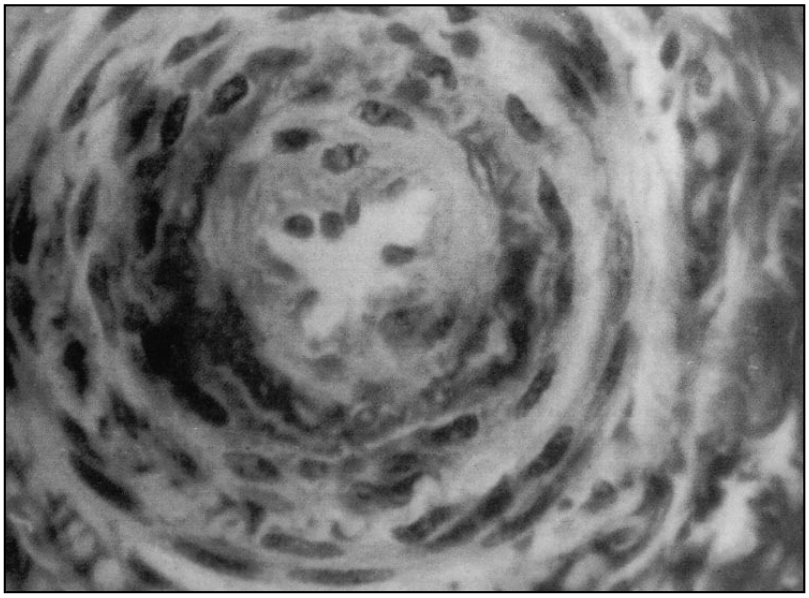
La maggioranza delle osservazioni istomorfologiche nel morbo di Buerger riguarda stadi avanzati della malattia, ove il materiale da esaminare è costituito da prelievi eseguiti nel corso di interventi chirurgici demolitori o da reperti autoptici.

Ciò spiega parzialmente la scarsità dei dati della letteratura nei primi stadi del processo endangitico, quando la sintomatologia è sfumata o assente.

Popoff nel 1934 ha per primo descritto l'interessamento di strutture del microcircolo nel morbo di Buerger con particolare riferimento alle anastomosi artero-venose di tipo glomico. Nelle piccole arterie comprese quelle preglomiche ed afferenti delle anastomosi artero-venose, le modificazioni patologiche sono sostenute dall'iperplasia connettivo-elastica con aspetti endoangitici che non presentano differenze sostanziali rispetto alle lesioni delle arterie di piccolo e medio calibro. Alterazioni più specifiche si rilevano a carico delle anastomosi artero-venose.

È possibile distinguere diversi stadi nel processo di connettivizzazione del glomo che finisce per interessare anche le anse del segmento intermedio. Inizialmente si assiste ad uno scompaginamento della media del segmento intermedio, per cui non si ha più una delimitazione tra avventizia e connettivo interglomico; le cellule mioepitelioidi sono sparse con nucleo picnotico. Prossimalmente al lume si rinvengono cellule mioepitelioidi a nucleo vescicoloso ed ipocromico che talora aggettano nel lume a diretto contatto con la corrente sanguigna. In alcuni punti il segmento intermedio presenta una progressiva rarefazione del mantello mioepitelioide che viene sostituito da fibrille collagene. *(Foto 1, 2, 3)*

Gli stessi fenomeni di proliferazione connettivale che colpiscono piccole arterie ed arteriole si hanno nell'ambito parietale dei segmenti intermedi. Successivamente si verifica la scomparsa della media mioepitelioide per cui le anse del segmento intermedio diventano ampie e beanti. La parete è delimitata verso il lume da qualche elemento mioepitelioide ben riconoscibile, irregolarmente disposto, con nucleo picnotico, mentre verso l'esterno è connettivizzata, trasformando il lume del canale anastomotico in un canale rigido. Anche la parete delle venule efferenti è sclerotica. Che si tratti di una neoformazione di fibrille collagene a carattere progressivo è documentato dalla intensa Abul-Haj positività delle fi-



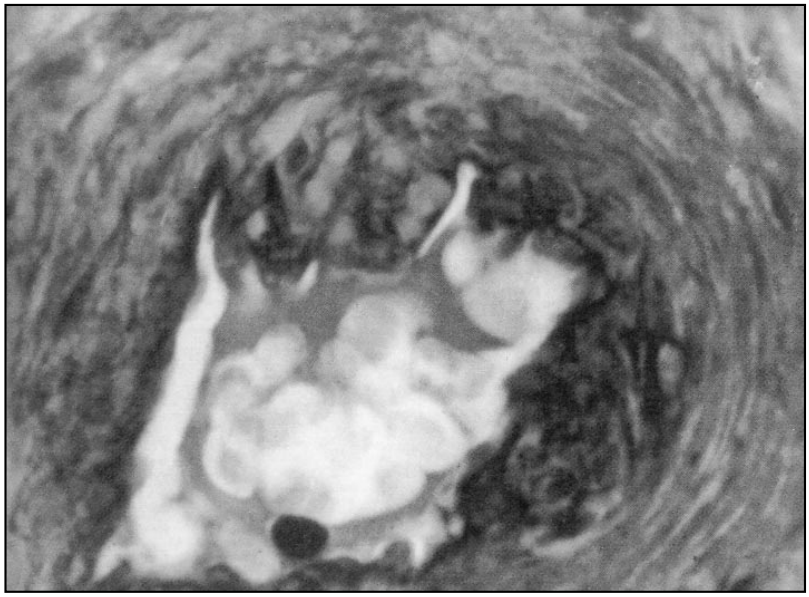
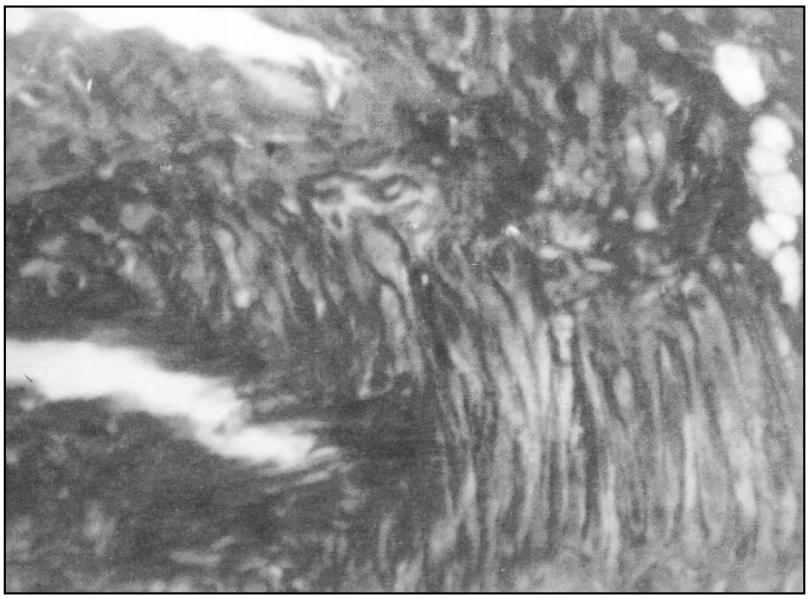


Foto 1, 2, 3
Biopsia del polpastrello delle dita. Proliferazione del connettivo subintimale nell'arteriola afferente.Foto 1:colorazione Azan-Mallory.Foto 2-3:colorazione Blue Alcian-PAS.



brille prossimali al lume, mentre quelle che circondano a manicotto il segmento intermedio e lo stesso connettivo intraglomico sono PAS positive, raccolte in fasci spessi.

Il processo di connettivizzazione non ha un andamento uniforme negli organi glomici continui in una determinata zona del polpastrello. Coesistono tutti gli stadi della abnorme fibrillopoiesi che portano a fenomeni involutivi del mantello mioepitelioide e della struttura glomica. Similmente a quanto si verifica nelle piccole arterie ed arteriole, dove la parete muscolare è completamente sostituita dal connettivo, anche nell'ambito degli organi glomici, nell'ultimo stadio del processo si osservano fenomeni di connettivizzazione massiva che trasformano il glomo in un gomitolo di fibrille circondato da un manicotto di connettivo sclerotico in cui si possono riconoscere elementi mioepitelioidi isolati. *(Foto 4)*

Parallelamente al processo di connettivizzazione si riscontra nella parete del segmento intermedio un aumento delle fibre elastiche. Esse appaiono irregolarmente distribuite nel contesto parietale del segmento intermedio insinuandosi tra le singole cellule mioepitelioidi in modo frammentato. Alcune di esse sono tozze, raccolte in fasci robusti, altre sono esili ad andamento serpiginoso giustapposte in una struttura similfioccosa. L'elastosi è limitata agli strati più interni, più prossimi al lume della media mioepitelioide. Negli strati più esterni dove la neoformazione di fibrille connettivali strozza a cercine le anse del segmento intermedio, le fibre elastiche sono scarsamente rappresentate. Fibre elastiche si rinvengono anche in seno al connettivo intraglomico e nella parete del sistema venulare efferente dove formano una specie di lamina parietale continua.

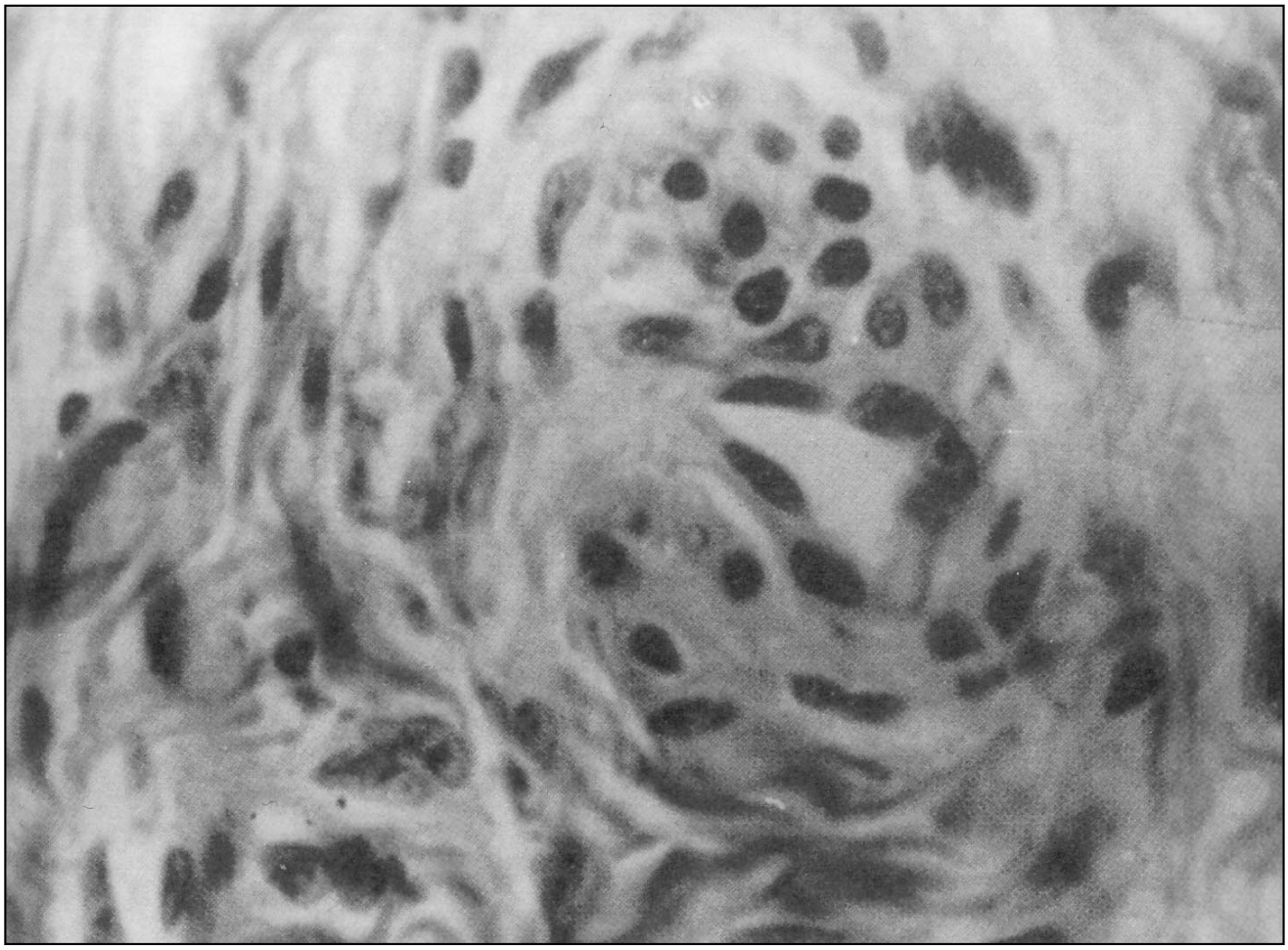


Foto 4

Biopsia del polpastrello delle dita: Connettivizzazione e scompaginamento della media miopitelioide del segmento intermedio. Colorazione Azan – Mallory.

Le alterazioni riscontrate nelle arteriole preglomiche e nei segmenti intermedi degli organi glomici del polpastrello delle dita dei piedi sono sovrapponibili a quelle osservate nel polpastrello delle dita delle mani. Anche in questo caso il carattere dominante è rappresentato dall'iperplasia connettivo-elastica con riduzione di spessore del mantello mioepitelioide. Nel contesto della parete del segmento intermedio si rileva l'esistenza di fibre elastiche irregolarmente distribuite, esili e frammentate.
Le alterazioni delle piccole arterie ed arteriole cutanee sono più evidenti nel piede che nella mano. Le arteriole presentano una iperplasia connettivo-elastica con lume asteriforme. La parete di molte venule è connettivizzata. Manifestazioni trombotiche intraglomiche sono molto rare anche nelle arteriole afferenti degli organi di Hoyer-Grosser. Non si riscontrano trombi occludenti l'arteria afferente o le arteriole preglomiche intramurali. Manifestazioni trombotiche si apprezzano nelle piccole arterie del derma.
Sebbene la TAO colpisca più frequentemente piccole e medie arterie e vene degli arti superiori ed inferiori, sono state riportate anche altre localizzazioni riguardanti arterie cerebrali, coronariche, renali, mesenteriche, aorta, polmonari, iliache.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La malattia di Buerger tipicamente colpisce i giovani maschi fumatori con un picco compreso tra i 40-45 anni. Numerosi studi, tuttavia, hanno dimostrato un incremento della prevalenza nelle donne con una percentuale variabile dall'11 al 23%.
Abitualmente il morbo di Buerger inizia con un'ischemia delle piccole arterie distali. Con il progredire della malattia possono essere coinvolte maggiormente le arterie prossimali. L'interessamento delle grosse arterie è insolito e raramente si verifica in assenza di un evento occlusivo vasale.
I pazienti possono presentare il fenomeno della claudicatio a carico dei piedi, arti inferiori, mani, arti superiori, talvolta scambiato per un problema ortopedico. Con il progredire della affezione compare il dolore ischemico a riposo e possono svilupparsi fenomeni ulcerativo-distrofici.
Tromboflebiti superficiali possono presentarsi nel 40% dei pazienti con TAO: esse possono avere un carattere migrante e parallelo con l'attività della malattia.
Anche il fenomeno di Raynaud è presente in circa il 40% dei pazienti con TAO.

DIAGNOSI DI LABORATORIO ED ARTERIOGRAFICA

Non vi sono test specifici di laboratorio che possono aiutare nella diagnosi di malattia di Buerger.
Gli aspetti caratteristici angiografici del morbo di Buerger rivelano il coinvolgimento di vasi di piccolo e medio calibro, come le arterie palmari, plantari, tibiali, peroniere, radiali, ulnari, arterie digitali. Si osservano inoltre lesioni occlusive segmentali, maggiore coinvolgimento distale senza evidenza di coinvolgimento aterosclerotico prossimale e circoli collaterali attorno alle zone di occlusione. Risulta invece negativa la ricerca di emboli. Il processo è più frequentemente limitato al circolo periferico sottopopliteo negli arti inferiori *(dalla foto 5 alla 13)* e al tratto distale dell'arteria brachiale negli arti superiori.
Le caratteristiche angiografiche possono essere suggestive ma non sono patognomoniche.

CRITERI DIAGNOSTICI

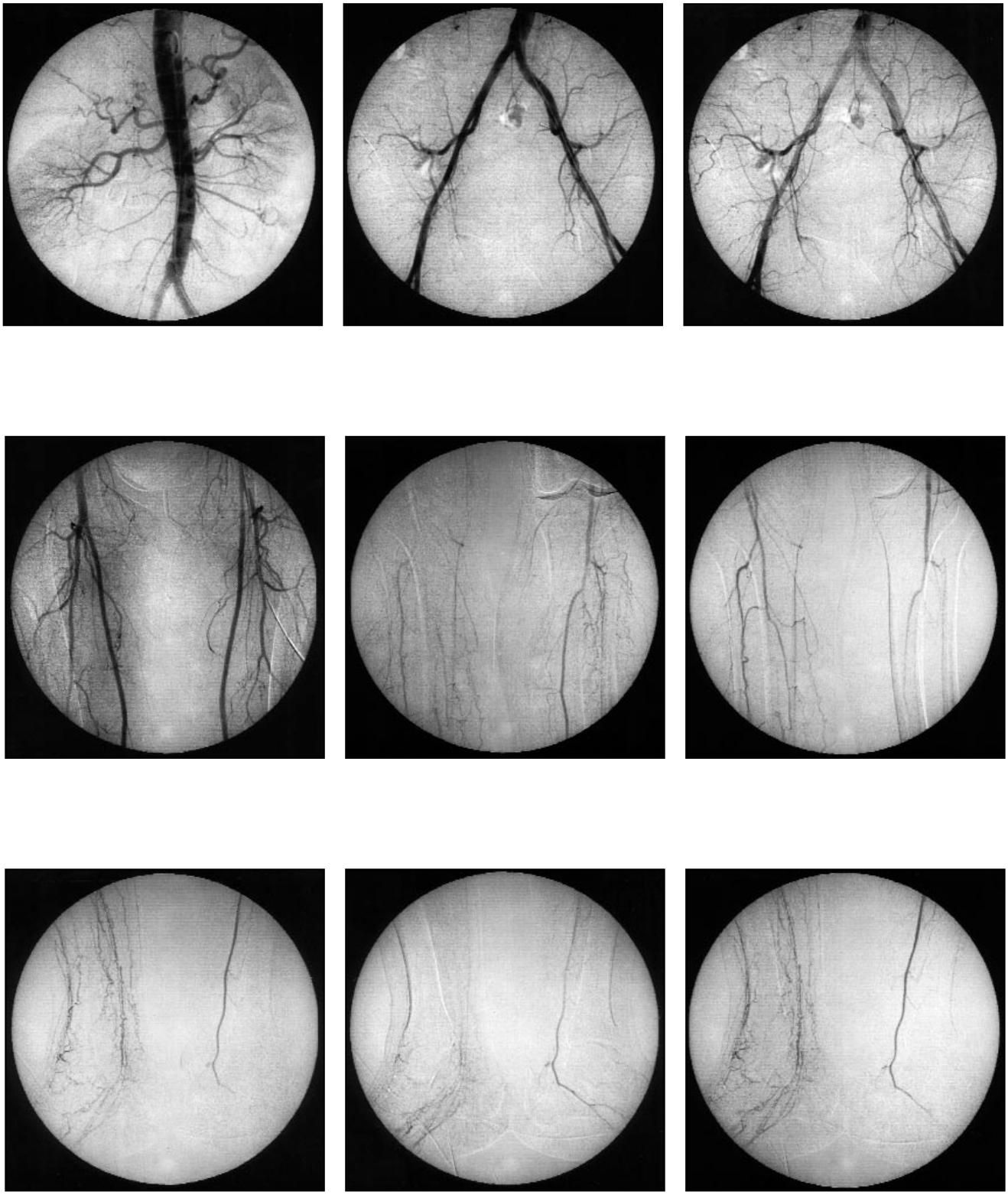
I criteri diagnostici attualmente più seguiti sono quelli segnalati da Shionoya:

1) Tabagismo
2) Inizio dei sintomi prima dei 50 anni
3) Occlusioni arteriose sottopoplitee
4) Coinvolgimento arti superiori
5) Flebiti migranti
6) Assenza di fattori di rischio (ad eccezione del fumo) per patologia aterosclerotica

È evidente che per il sicuro raggiungimento diagnostico occorre escludere fenomeni autoimmunitari, stati trombofilici e di ipercoagulabilità, diabete mellito, patologie emboligene.

TRATTAMENTO

Il solo modo di prevenire la progressione della malattia ed evitare l'amputazione consiste nella sospensione del fumo di sigaretta o dell'uso di tabacco in ogni altra forma. Anche il fumo di 1-2 sigarette al giorno e la masticazione o lo sniffamento di tabacco possono mantenere in attività la malattia. Il rapporto eziopatogenetico tra il fumo di tabacco e l'affezione è tale che se quest'ultima rimane evolutiva anche dopo che il paziente ha dichiarato di aver smesso di fumare ed in verità non lo ha fatto, è di regola dimostrabile nella urina la presenza di nicotina e conitina (metabolita della nicotina). Il test aiuterà quindi a verificare se il paziente sta ancora fumando o se con-



Dalla foto 5 alla 13

Angiografia aorta lombare e arti inferiori: L'indagine è stata eseguita per via transfemorale sn con catetere Pig-tail F5 collegato a monte ed a valle delle renali. È stato iniettato mdc idrosolubile non ionico. A dx si osserva occlusione della tibiale anteriore nel 3° superiore di gamba. L'arteria interossea e la tibiale posteriore si occludono all'emergenza. Si evidenza un discreto circolo collaterale formato da piccoli vasi ad andamento cirsoide che consente l'opacizzazione di piccole arterie nella parte posteriore del piede. A sn si osserva occlusione completa della tibiale anteriore e della interossea all'emergenza con pervietà della tibiale posteriore.

tinua ad assumere nicotino-derivati. C'è comunque da aggiungere che la claudicatio intermittens ed il fenomeno di Raynaud potranno continuare a manifestarsi anche dopo la sospensione del fumo, come conseguenza dei danni vascolari ormai stabilitisi.
Attualmente la migliore strategia terapeutica prevede l'uso di iloprost piuttosto che dei salicilati. Fiessinger in uno studio a doppio cieco ha comparato gli effetti di una infusione giornaliera di 6 ore di iloprost con quella dei salicilici. A 28 giorni dall'inizio del trattamento, l'iloprost si è dimostrato superiore, con totale remissione del dolore a riposo e con remissione del danno trofico. Dopo 6 mesi l'88% dei pazienti sottoposti a trattamento con iloprost hanno avuto una risposta alla terapia a fronte del 21% dei pazienti sottoposti a trattamento con salicilati. Solo nel 6% dei pazienti trattati con iloprost è stata necessaria l'amputazione contro il 18% dei pazienti trattati con salicilati. L'iloprost si rivela particolarmente efficace in nei pazienti con ischemia critica per il superamento iniziale di quest'ultima, una volta sospeso il fumo di sigaretta.

L'iloprost è un analogo della prostaciclina particolarmente efficace per via EV in pazienti con arteriopatia obliterante periferica di stadio avanzato (classe III-IV Leriche-Fontaine) per ridurre il dolore, per favorire la guarigione delle ulcere ischemiche, per migliorare la qualità di vita, per ridurre il numero di amputazioni maggiori nei primi 6 mesi dall'inizio del trattamento.
L'endotelio vascolare è un sistema composto da cellule metabolicamente attive e responsive agli stimoli fisiologici. Tali cellule regolano il flusso sanguigno ed hanno un ruolo complesso nel controllo della vasoreattività e dell'aggregazione piastrinica. Esse sintetizzano, secernono e regolano la produzione di componenti del tessuto connettivo, di sostanze con attività contrapposte (vasodilatrici e vasocostrittrici, anticoagulanti e procoagulanti), di molecole ad attività fibrinolitica e di prostanoidi. La prostaciclina (PGI2) è una prostaglandina naturale prodotta dalle cellule endoteliali a partire dall'acido arachidonico in risposta a mediatori chimici e stimoli meccanici. *(Figura 1)*

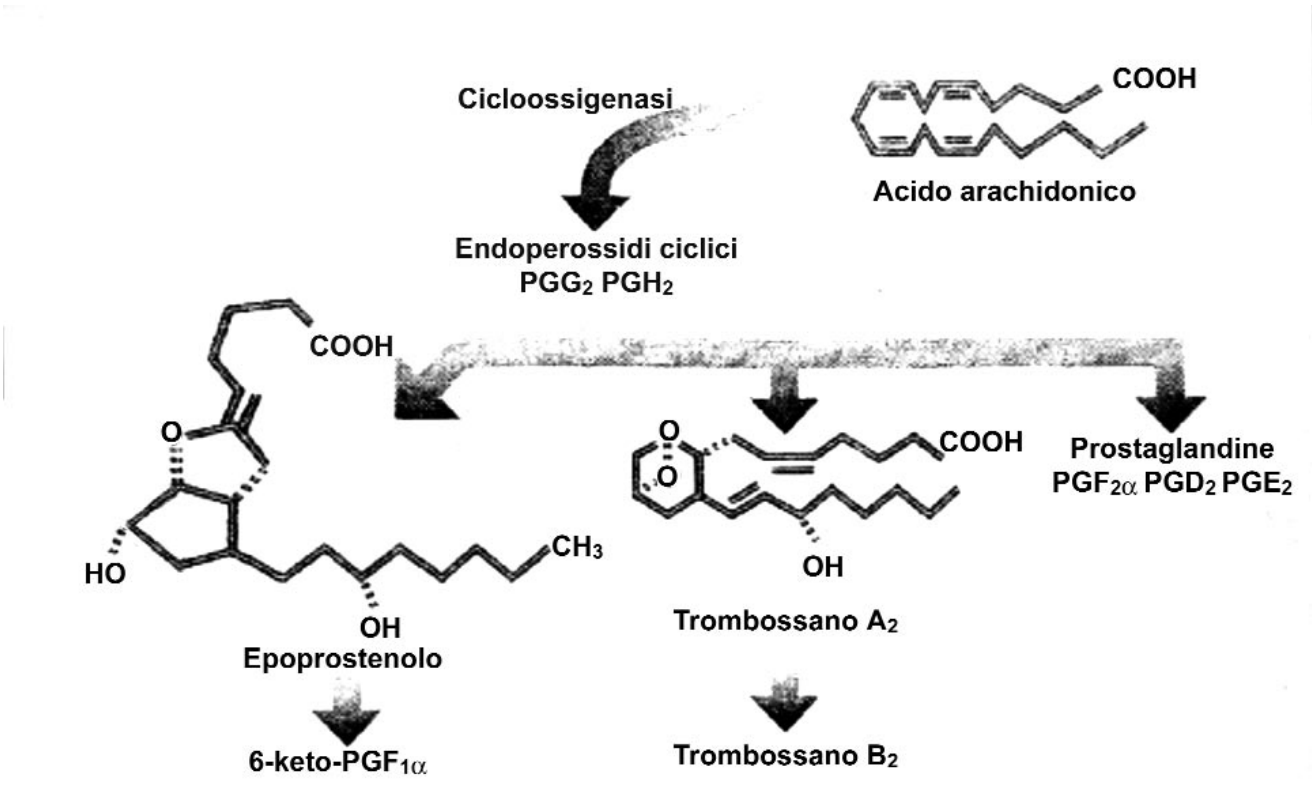


Figura 1
Conversione dell'acido arachidonico a PGI2 e trombossano A2 nelle piastrine e nell'endotelio.

Per la sintesi di PGI2 l'endotelio utilizza gli endoperossidi ciclici di origine piastrinica. *(Figura 2)*
La PGI2 è un potente vasodilatatore e, inducendo l'aumento di AMPc intracellulare , è anche il più potente inibitore naturale dell'aggregazione e dell'attività piastrinica.
L'iloprost è un derivato stabile della prostaciclina dotato di proprietà farmacologiche sovrapponibili. *(Figura 3)*
Tra gli effetti dell'iloprost ricordiamo:

a) quelli sulle piastrine: attività antiaggregante ed antitrombotica, riduzione dell'adesività piastrinica, inibizione della secrezione piastrinica, inibizione dell'attività procoagulante;
b) quelli sull'attività fibrinolitica: incremento dell'attività del tPA;
c) quello reologico: effetto "antisludge" a dosaggio 2-4 ng/Kg/min per 20 min.;
d) quelli emodinamici attraverso vasodilatazione;
e) quello citoprotettivo: contrasta l'azione dei radicali liberi.

Il dosaggio dell'iloprost prevede infusione EV di 0.5-2 ng/Kg/die per 6 ore al giorno per 28 giorni consecutivi.
Un altro presidio terapeutico prevede l'impiego di streptochinasi intra-arteriosa.
Gli interventi di rivascolarizzazione non sono abitualmente possibili nella malattia di Buerger a causa del coinvolgimento diffuso e segmentale e della distribuzione periferica della arterite.
Il ruolo della simpaticectomia nella prevenzione dell'amputazione o nel trattamento del dolore rimane sconosciuto. Occasionalmente la simpaticectomia può contribuire alla remissione delle lesioni ulcerative.

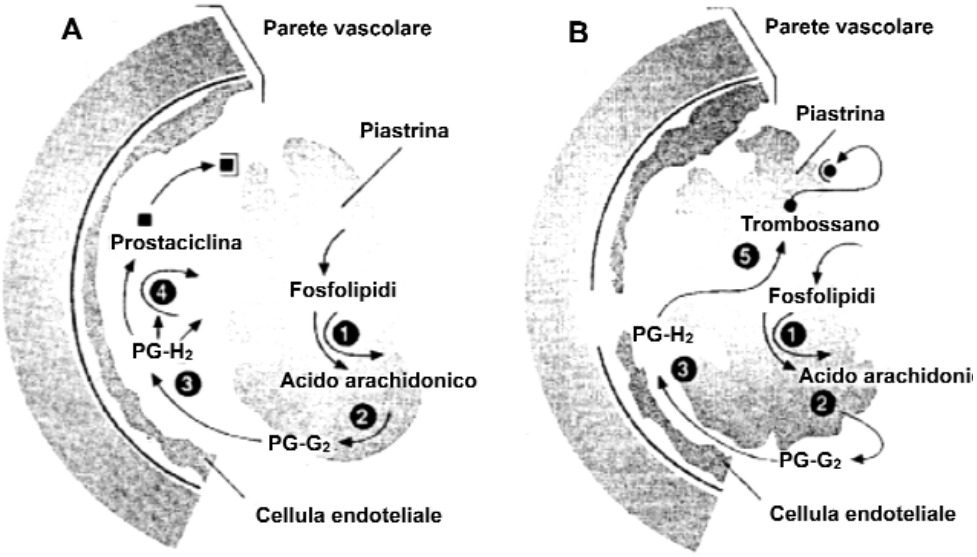


Figura 2
Aggregazione piastrinica in condizione normale e dopo lesione endoteliale.

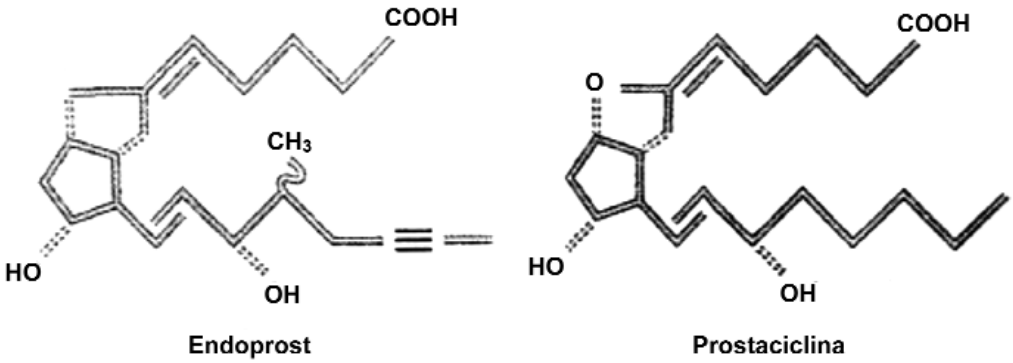


Figura 3
Struttura chimica della prostaciclina naturale PGI2 e del suo analogo iloprost.

BIBLIOGRAFIA

1) Barbolini G.: Histology, histochemistry and functionof digital arterio-venous anastomoses (Hoyer-Grosser's Organs, Masson's Glomera).I. The possible relationship with Pacinian corpuscle. Microvasc. Res. 3, 142, 1971

2) Brotzu G.: I sistemi periferici di regolazione della microcircolazione. Rel. XI Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e microcircolazione, Bellagio 28 settembre-1 ottobre 1983

3) Mills IL.: Buerger disease in the modern era. Am. J. Surg. 1987;154;123-29

4) Shionoya S.: Diagnostic criteria of Buerger disease. Int. J. Cardiol. 1998;66:Suppl. 1 : S243-45

5) Leu HJ.:Early inflammatory changes in thromboangiitis obliterans. Pathol. Microbiol. (Basel) 1975;43:151-6

6) Szilagyi DM.: Thromboangiitis obliterans: clinico-angiographic correlations.Arch. Surg. 1964;88:824-35

7) Olin JW.: Thromboangitiis obliterans. Curr. Opin Rheumatol. 1994;6:44-49

8) Kobayashi M.: Immunohistochemical analysis of arterial wall celular infiltration in Buerger's disease. J. Vasc. Surg 1999;29:451-458

9) Lie JT.: Thromboangitiis obliterans revisited. Pathol. Annu 1988;23:257-291

10) Matsushita M.: Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan.Surgery 1998;124:498-502

11) Papa M.Z.: A critical look at thromboangitiis obliterans.Vasc. Surg. 1992;5:1-18

12) Olin JW.: Thromboangitiis obliterans.In Loscalzo J.,Creager MA,Dzau VJ,eds. Vascular Medicine 2nd ed. Boston:Little, Brown 1996:1033-49

13) Grove WJ:Buerger's disease and cigarette smoking in Bangladesh.Ann. R. Coll. Surg. Engl.1992;74:115-118

14) Sasaki S.: Current trends in thromboangitiis obliterans in women.Am. J. Surg. 1999;177:316-320

15) Eichhorn J.:Antiendothelial cell antibodies in thromboangitiis obliterans. Am. J. Med. Sci.,1998;315:17-23

16) Lie JT.: Visceral intestinal Buerger's disease.Int. J. Cardiol.1998,66,Suppl.1,S249-S256

17) Fiessinger JN.:Trial of iloprost verus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangitiis obliterans:the TAO study.Lancet 1990,335;555-557

18) The European TAO study group.Oral iloprost in the treatment of thromboangitiis obliterans:a doble-mid,randomised,palcebo controlled trial.Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.1998;15:300-307

19) Hussein EA.:Intra-arterial streptochinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease.Early trials.Int. Surg. 1993;78:54-58

20) Sayn A.: Surgical treatment of Buerger's disease:experience with 216 patients.Cardiovasc. Surg. 1993;1:377-380

21) Talwar S.: Free versus pedicled omental graft for limb salvage in Buerger's disease.Aust. N.Z.J. Surg. 1998;68:38-40

22) Swigris JJ.Implantable spinal cord stimulator to treat ischaemic manifestations of thromboangitiis obliterans.J. Vasc. Surg. 1999;29:928-35

23) Isner JM.:Treatment of thromboangitiis obliterans by intramuscolar gene transfer of vascular endothelial growth factor:preliminary clinical results.J. Vasc. Surg. 1998;28:964-973

24) Cappelli R.: L'anziano arteriopatico con ischemia critica. Valutazione del trattamento con iloprost secondo due diverse modalità, sulla efficacia e tollerabilità, sulla modificazione della qualità di vita e dell'autosufficienza. Minerva Cardiologica 47,1-8,1999

25) Minnucci A.: Iloprost: a new simplified therapeutical regimen in patients with peripheral occlusive arterial disease (POAD) at Leriche-Fontaine stage III and IV.Int. Med. 7,87-90,1999

26) Duthois S.: Tolerance at rèsultats therapèuthiques observès de l'iloprost dans l'artheriopathie obliterante de membres inferieurs au stade d'ischemie cronique sèvère.J. Malade Vasc. 25,17-26,2000

27) Wilson JM.: Platelet endothelial interactions in atherothrombotic disease: therapeuthic implications. Clin. Cardiol. 22:687-98,1999

28) Della Bella S.: Novel model of action of iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell/adhesion molecules. Prost. Leukot. Essent. Fatty Acids. 2001 in press

Finito di stampare nel mese di maggio 2002