

MORFOLOŠKI KRITERIJUMI U DIJAGNOSTICI *THROMBOANGIITIS OBLITERANS*

MORPHOLOGICAL CRITERIA IN DIAGNOSING *THROMBOANGIITIS OBLITERANS*

Vujadin Tatić, Bogdan Zrnić*, Dušan Šušćević†, Kristina Kostić‡, Radoslav Gajanin§

Sažetak. Isečci krvnih sudova, koji su uzeti iz amputiranih donjih ekstremiteta zbog gangrene, analizirani su histološki i histoheмиjski. Ekstremiteti su amputirani od 9 bolesnika kod kojih je klinički dijagnostikovani patohistološki potvrđeni *thromboangiitis obliterans* (TAO, Buergerovo oboljenje) i od 8 bolesnika sa aterosklerotičnom opturacijom lumena krvnih sudova (ASO).

Vršeno je upoređivanje patohistoloških nalaza radi utvrđivanja morfoloških kriterijuma za diferencijalnu dijagnozu ova dva oboljenja, kao i drugih oboljenja krvnih sudova što je od izuzetnog značaja u pogledu terapijskog tretmana.

Ispitivanja su pokazala da su za TAO karakteristični, pored već poznatog kriterijuma prisustva mikroapscesa sa džinovskim ćelijama u inflamiranim trombinama u lumenu i arterija i vena, i sledeći patohistološki nalazi: prisustvo novostvorenih krvnih sudova izgleda lukovice u inflamiranom trombu, fibroza adventicije bez fibroze medije, intaktna lamina elastica interna sa izvijuganošću i reduplikacijom, edem i rastresitost tkiva ispod laminae elasticae externaе, edem endotelnih ćelija vasa vasorum i odsustvo atrofije medije.

Ključne riječi: *Thromboangiitis obliterans*, Aterosklerotična opturacija lumena arterije, Diferencijalna dijagnoza

Uvod

Thromboangiitis obliterans (TAO, Buergerovo oboljenje) je neaterosklerotično, segmentno, inflamatorno oboljenje koje najčešće zahvata male i srednje arterije, vene i nerve donjih i gornjih ekstremiteta [1]. Ovo oboljenje se razlikuje, kako klinički, tako i patohistološki, od drugih vaskulitisa [2,3]. Uzrok Buergerovog oboljenja, i dalje, ostaje nepoznat [4,5].

Morfološka slika i patogeneza promena u zidu arterije u Buergerovom oboljenju su još uvek kontroverzni [5]. Dokazana je veoma česta udruženost *thromboangiitis obliterans* i pušenja duvana, s tim da se bolest daleko češće javlja u zemljama gde je utvrđen veći broj pušača [2,6]. Muškarci češće oboljevaju nego žene, ali je

primećeno da broj žena sa Buergerovim oboljenjem raste sa brojem pušača među ženama [7,8]. Nasuprot kliničkog iskustva, malo je napretka učinjeno u definisanju patohistološke slike TAO. Praktično, histopatološki kriterijumi koji bi se mogli koristiti u diferencijalnoj dijagnozi TAO i aterosklerotične okluzije (ASO) lumena krvnog suda su nedostajali [4,9,10].

TAO je najčešće dijagnostikovani klinički, isključivanjem drugih oboljenja arterijskih krvnih sudova i arterosklerotičnih faktora rizika, dok su patohistološki nalazi često bili neprecizni [7,11]. S obzirom da je prognoza TAO mnogo povoljnija od ASO lumena krvnog suda [8] neophodno je bilo da se što jasnije definišu patohistološki kriterijumi za dijagnozu TAO i njegovu diferencijaciju od ASO lumena krvnog suda [4].

Materijal i metode

Histološki i histochemijski su analizirani isječci tkiva, koji su uzeti iz amputiranih ekstremiteta zbog gangrene, od 29 bolesnika (20 muškaraca i 9 žena, životne dobi od 31 do 65 godina).

Isječci su fiksirani u 10% neutralnom formalinu, ukalupljeni u parafin, sečeni mikrotomom na odsečke debljine 5 do 7 μm i bojeni tehnikom hematoksilin-eosin, Elastika-van-Gieson i Masson trichrome, a nakon toga posmatrani svetlosnom mikroskopijom.

Klinički je kao uzrok gangrene ekstremiteta u 12 slučajeva pretpostavljen TAO, u 10 slučajeva *diabetes mellitus*, a u 7 ASO lumena krvnih sudova. Međutim, patohistološkim pregledom uzoraka amputiranih donjih ekstremiteta u 9 slučajeva postavljena je dijagnoza TAO, u 12 *diabetes mellitus*, a u 8 ASO.

Rezultati

U isečcima uzetim od pacijenata sa dijagnozom TAO utvrđena je potpuna opturacija lumena i arterijskog i venskog krvnog suda sa različitim stepenom rekanalizacije i depozitima hemosiderinskog pigmenta.

Prisustvo rekanalizacije krvnog suda i fibroza adventicije, bez fibroze medije bilo je specifičan nalaz za TAO u odnosu na ASO. Intaktna *lamina elastica interna* sa znacima izvijuganosti i duplikacijom, zatim edem i rastresitost tkiva ispod *laminae elasticae externae* i edem endotelijalnih ćelija *vasa vasorum* bili su karakteristični za TAO i retko su viđeni kod ASO (slika 1). Depoziti kalcijuma u mediji nisu nađeni ni u jednom slučaju sa TAO, ali su viđeni i bili karakteristični za ASO (slika 2). Takođe, atrofija medije nađena je samo kod ASO za razliku od TAO (slika 2).

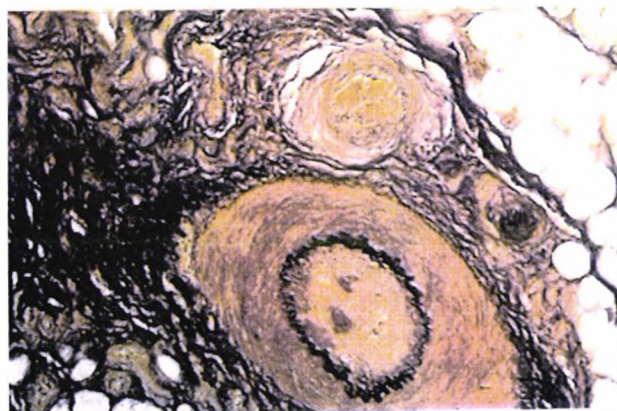
Prisustvo mikroapscesa sa multinuklearnim džinovskim ćelijama u njima, što je karakteristično za akutnu fazu TAO, nađeno je u samo dva slučaja, ali su multinuklearne džinovske ćelije nađene i u ASO u blizini mesta kalcifikacije u mediji. Informatorni trombi nađeni su u lumenima i arterija i vena kod TAO.

Limfocitna infiltracija duž *laminae elasticae internae* i u intimi bila je viđena kod TAO i udružena sa lokalnim edemom (slika 3 i 4).

U akutnoj fazi lezije dominirala je okluzija lumena krvog suda sa upadljivom inflamacijom tromba u odnosu na inflamaciju krvnog suda uz

prisustvo mikroapscesa i multinuklearnih džinovskih ćelija.

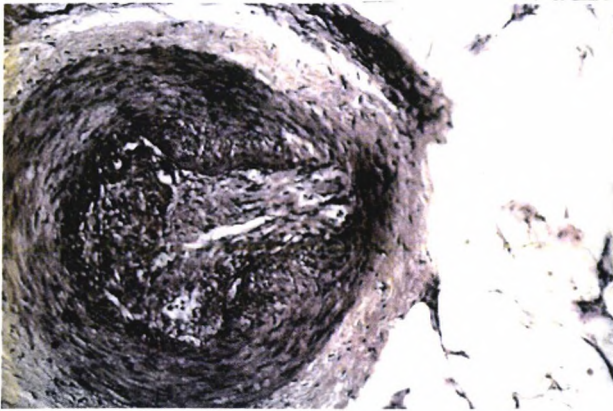
U intramedijarnoj fazi (subakutna faza) zabeležena je progresivna organizacija tromba u lumenu i arterija i vena, dok su u hroničnoj fazi trombi bili u stadijumu organizacije sa fibrozom zida krvnog suda. U sva tri stadijuma normalna struktura *laminae elasticae internae* bila je intaktna. Ovaj nalaz je vrlo važan u diferencijalnoj dijagnozi TAO od ASO i drugih tipova sistemskih vaskulitisa kod kojih se nalazi upadljivo razaranje *laminae elasticae internae* i *mediae* (slike 5, 6 i 7).



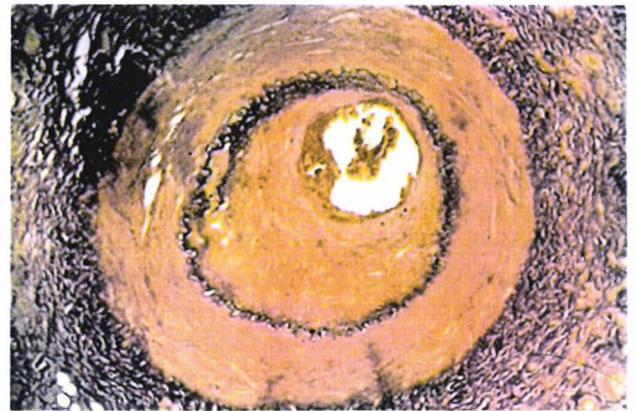
Slika 1. Tromboza lumena arterije i okolnih vena kod TAO (Prisutna je fibroza adventicije, bez fibroze medije. *Lamina elastica interna* je očuvana. Nema atrofije medije.) (Elastika-van Gieson, povećanje, 40x)



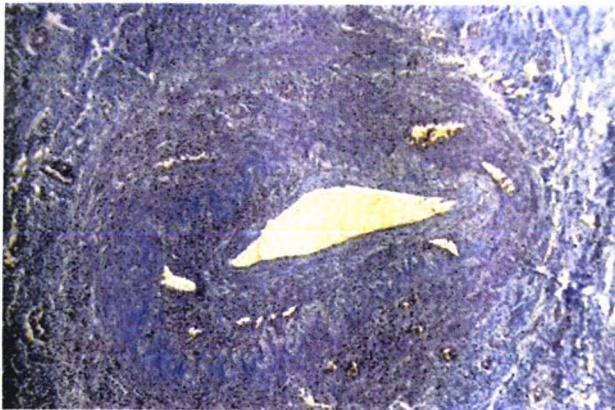
Slika 2. Fibroza adventicije i medije sa prisustvom *vasa vasorum* i rekanalizovanim krvnim sudovima kod ASO (Medija je fibrozna i atrofična, dok je *lamina elastica interna* mestimično razorena. Vidi se prisustvo kristala holesterola.) (Elastika-van Gieson elastika, 40x)



Slika 3. Edem i rastresitost tkiva ispod *laminae elasticae externae* sa rekanalizovanim krvnim sudovima u trombu u vidu lukovice i nabubrelih endotelnih ćelija kod TAO (Nema atrofije medije, a prisutne su retke ćelije zapaljenja, uglavnom limfociti.) (PAF, 40x)



Slika 6. Fibroza adventicije bez atrofije medije i očuvana *lamina elastica interna* kod TAO (Elastika-van Gieson, 40x)



Slika 4. Edem i rastresitost tkiva ispod *laminae elasticae externae*, atrofija medije i brojni rekanalizovani krvni sudovi u intimi kod TAO (Masson trichrome, 40x)



Slika 7. Okluzija lumena krvnog suda kod TAO sa inflamacijom tromba i intime (Masson trichrome, 40x)



Slika 5. Atrofija medije i razorena *lamina elastica interna* sa trombozom lumena arterije kod ASO (Elastika-van Gieson elastika, 40x)

Diskusija

Klinički i patohistološki koncept TAO je još uvek kontroverzan [3-5]. Dok su klinički kriterijumi TAO relativno dobro definisani, mada je etiologija još uvek nepoznata, dijagnoza bazirana na patohistološkom nalazu je još uvek konfuzna, jer ne postoje precizni kriterijumi za dijagnozu TAO, posebno u odnosu na diferencijalnu dijagnozu ASO i drugih oblika sistemskih vaskulitisa [4,12,13].

Klinički sindrom TAO je udružen sa specifičnim morfološkim nalazom obolelih krvnih sudova, ali nedovoljno ispitan i sa nedovoljno definisanim kriterijima. Mada je klinička slika sindroma utvrđena [4,7,14,15], patohistološki nalazi nisu smatrani za veliku pomoć pri diferencijalnoj dijagnozi TAO od ASO ili tromboembolije [8,11,16].

Najveći broj ključnih morfoloških nalaza opisanih od Puergera i drugih autora [4,8,17] uglavnom se nalazi u TAO više nego u drugim oboljenjima. Međutim, ovi nalazi su ponekada bili prisutni i u ASO, izuzev prisustva intaktne *laminae elasticae internae*. Nalazi prikazani u ovom radu su saglasni nalazima drugih autora [2,4,5,10,15], da su pojava rekanalizovanih krvnih sudova i fibroza adventicije, bez fibroze medije, specifični morfološki nalazi za TAO, mada ovi nalazi mogu biti zapaženi i u drugim oboljenjima, ali slabije izraženi. Takođe, intaktna *lamina elastica interna*, edem i rastresitost tkiva ispod *laminae elasticae externae* i edem endotelnih ćelija *vasa vasorum*, kao i prisustvo mikroapscesa sa multinuklearnim džinovskim ćelijama, znatno olakšavaju diferencijalnu dijagnozu TAO prema ASO.

Etiologija i patogeneza TAO je još sporna i postavlja se pitanje da li je to primarna inflamatorna lezija [14,16,17] ili tromboza [16]. Mnoga novija istraživanja upućuju na imunološku genezu ovog oboljenja [18,19]. Limfociti duž *laminae elasticae internae* bili su pozitivni na T ćelijske markere. Imunološko oštećenje *laminae elasticae internae* udruženo sa T limfocitnom infiltracijom može biti inicijalni morfogenetski mehanizam trombotične okluzije i organizacije tromba u lumenu arterija i vena [5]. Prema nalazima Kobayashi i saradnika [15] među inflamatornim ćelijama u intimi krvnih sudova kod TAO, T ćelije su bile u većini u odnosu na B ćelije. Takođe, makrofagi i dendritične ćelije su dokazane posebno u intimi za vreme akutne i subakutne faze TAO.

Kobayashi i autori [15] zaključuju da je TAO endarteritis izazvan T ćelijskim posredovanjem ćelijskog imuniteta i B ćelijskim posredovanjem humoralnog imuniteta udruženi sa aktiviranjem makrofaga ili dendritičnih ćelija u intimi. Kod osoba obolelih od TAO nađeno je povećanje celularne osetljivosti za tip 1 i 3 kolagena (koji su normalni sastav humanih arterija) u odnosu na pacijente sa ASO ili zdravih osoba.

Majewski i saradnici [10] ističu da povreda mikrocirkulacije može biti uključena u patogenezu TAO, na šta ukazuju i nalazi ispitivanja koje se ovde prikazuje. Prisustvo rekanalizovanih krvnih sudova uzrokovanih ekstenzivnim formacijama glatkih mišićnih ćelija, nabubrelim endotelnim ćelijama i hroničnom inflamacijom sa upadljivim edemom ispod *laminae elasticae externae*, pokazuje da su mali krvni sudovi, kao što su rekanalizovani krvni sudovi i *vasa vasorum* zahvaćeni tokom razvoja

TAO. Eichhorn i saradnici [18] ističu da su antiendotelna antitela u vezi sa aktivnošću TAO. U studiji koja se ovde prikazuje nađena je fibroza adventicije, bez fibroze medije isključivo u TAO, a ne kod ASO.

Zaključci

Na osnovu patohistoloških nalaza krvnih sudova kod TAO i ASO kriterijumi za diferencijalnu dijagnozu pored već poznatih (prisustvo mikroapscesa sa džinovskim ćelijama u inflamatornim trombima u lumenima i arterija i vena), bili bi: prisustvo novostvorenih krvnih sudova u inflamiranom trombu izgleda lukovice, fibroza adventicije bez fibroze medije, intaktna *lamina elastica interna* sa izvjuganošću i reduplikacijom, edem i rastresitost tkiva ispod *laminae elasticae externae*, edem endotelnih ćelija *vasa vasorum* i odsustvo atrofije.

Literatura

1. Tanaka T. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: 237-6.
2. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864-4.
3. Tatić V. Patologija krvnih sudova. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000.
4. Kurata A, Franke FF, Machinami R, Schulz. Thrombangitis obliterans: classic and new morphological features. *Virchov's Arch* 2000; 436: 59-8.
5. Kim EJ, Cho BS, Lee TS, Kim SJ, Seo JW. Morphologic change of the internal elastic lamina in Buerger's disease. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 44-5.
6. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990; 82 (Suppl 5): 3-4.
7. Cutler DA, Runge MS. 86 years of Buerger's disease-what have we learned? *Am J Med Sci*, 1995; 309: 74-2.
8. Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn*. 1989; 39: 153-6.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
10. Majewski W, Marszalek A, Staniszewski R, Majewski P, Zapalski S, Biszysko W. Clinical and

- morphological aspects of Buerger's disease. *Int Angiol* 1997; 16: 239-5.
11. Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardiovasc Surg* 1993; 18: 207-8.
 12. Sims JR, Hanson EL. Images in clinical medicine. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 1998; 339: 672.
 13. Szuba A, Cooke JP. Thromboangiitis obliterans. An update on Buerger's disease. *West J Med* 1998; 168: 255-6.
 14. Shionoya S. What is Buerger's disease? *World J Surg* 1983; 7: 544-7.
 15. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Nishikimi N, Nimura Y. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis). *J Vasc Surg* 1999; 29: 451-8.
 16. Williams G. Recent views on Buerger's disease. *J Clin Pathol* 1969; 22: 573-5.
 17. Berlit P, Kessler C, Reuther R, Krause KH. New aspects of thromboangiitis obliterans (von Winiwarter-Buerger's disease). *Eur Neurol* 1984; 23: 394-6.
 18. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, Turowski A, Schmidt H, Scheider W et al. Antiedothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998; 315: 17-6.
 19. Barker SG, Beesley Je, Baskerville PA, Martin JF. The Influence of the adventitis on the presence of smooth muscle cells and macrophages in the arterial intima. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 222-5.

Summary. Histological and histochemical analysis was performed on blood vessel samples taken from the amputated lower limbs due to gangrene. The limbs of 9 patients who had clinically diagnosed and patho-histologically confirmed thromboangiitis obliterans (TAO, Buerger's disease) and of 8 patients with atherosclerotic obturation of blood vessels lumen (ASO) were amputated.

A comparison of pathohistological findings was performed, aimed at determining morphological criteria for differential diagnosis of these two diseases, as well as other blood vessel diseases which is of extreme importance for the therapeutic treatment.

The examinations showed that the characteristic for TAO were, apart from the already known criterion - presence of microabscess with giant cells in inflamed thrombus in the lumen of arteries and veins, the following pathohistological findings as well: presence of the newly formed blood vessels in inflamed thrombus of a bulb shape, adventitial fibrosis without media fibrosis, winding and reduplicated intact internal elastic lamina, oedema and loose tissue under external elastic lamina, oedema of endothelial cells of vasa vasorum and lack of media atrophy.

Key words: Thromboangiitis obliterans, Atherosclerotic obturation of arterial lumen, Differential diagnosis

Vuiadin Tatić.

Zavod za patologiju i sudsku medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Bogdan Zrnić,

Dom zdravlja Banja Luka, Banja Luka

†Dušan Šušćević

Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Banja Luka, Banja Luka

‡Kristina Kostić,

Klinika za kožne i polne bolesti, Vojnomedicinska Akademija, Beograd

§Radoslav Gajanin

Zavod za patologiju, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka