

## CASOS CLÍNICOS

# Tromboangeitis obliterante (enfermedad de Buerger) y déficit de proteína C

**Resumen.**—La tromboangeitis obliterante es un arteritis inflamatoria obliterante y segmentaria que con frecuencia afecta a varones jóvenes y fumadores. El diagnóstico se realiza por la historia clínica del paciente, hallazgos clínicos, angiografía arterial e, infrecuentemente, por el estudio anatomopatológico; sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de la enfermedad. El diagnóstico debe apoyarse en la ausencia de otras enfermedades que justifiquen la clínica. La etiología es desconocida. Solamente se han publicado dos casos asociando tromboangeitis obliterante y déficit de las proteínas C y S respectivamente.

Presentamos un paciente varón de 43 años, fumador, que desde hacía seis meses presentaba en región distal de segundo dedo de la mano derecha una pequeña erosión, acompañada de eritema y dolor en toda la falange. En la exploración física destacaba una disminución de pulsos radiales derechos. En la angiografía se observaron múltiples estenosis a nivel de las arterias de la mano. En el estudio de hipercoagulabilidad se detectó un déficit de proteína C.

Discutimos los posibles mecanismos fisiopatogénicos de la asociación entre tromboangeitis obliterante y déficit de proteína C. Nuestro caso sugiere la necesidad de realizar un estudio completo de coagulación en estos pacientes y aporta un nuevo hallazgo en la patogenia del proceso.

**Palabras clave:** Tromboangeitis obliterante. Enfermedad de Buerger. Hipercoagulabilidad. Proteína C.

CARLOS FEAL CORTIZAS  
PATRICIA ABAJO BLANCO  
MAXIMILIANO ARAGÜÉS MONTAÑÉS  
JESÚS FERNÁNDEZ-HERRERA  
AMARO GARCÍA-DÍEZ  
*Servicio de Dermatología. Hospital  
Universitario de la Princesa. Madrid.*

*Correspondencia:*

CARLOS FEAL CORTIZAS. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.

Aceptado el 11 de enero de 1999.

## INTRODUCCIÓN

La tromboangeitis obliterante (TAO), también conocida como enfermedad de Buerger, fue originalmente descrita en 1879 por Félix von Viniwarter (1), si bien Leo Buerger la individualizó en 1908 (2). La TAO es una enfermedad vascular oclusiva, no arteriosclerótica, inflamatoria y segmentaria, de etiología desconocida, que afecta principalmente a varones fumadores antes de los 50 años (3). La oclusión se produce generalmente en arterias de pequeño y mediano calibre y venas de extremidades, y solamente en raras ocasiones afecta vasos viscerales y cerebrales (4). Su diagnóstico se realiza por hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos, sin que existan unos

criterios de consenso admitidos por todos los autores (5, 6).

Determinados déficit hereditarios de factores inhibidores de la coagulación como son la proteína C, proteína S y antitrombina III (AT-III), también pueden manifestarse como trastornos trombóticos (7, 8). En la amplia revisión bibliográfica realizada únicamente hemos encontrado dos casos publicados de TAO que asociaron déficit de las proteínas C (9) y S (10).

Describimos el caso de un varón de 43 años, fumador, quien presentó un cuadro clínico de tromboangeitis obliterante, con hallazgos angiográficos que apoyaron este diagnóstico. Los estudios complementarios confirmaron un déficit cuantitativo de la proteína C. Discutimos la relación que pueda existir entre la TAO



FIG. 1. (Izquierda).—Eritema periungueal y alteraciones en la lámina ungueal. (Derecha): Lesión necrótica en región subungueal distal.

yel estado de hipercoagulabilidad debido al déficit de proteína C.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 43 años de edad, de raza blanca, que refería desde hacía ocho meses en pulpejo de tercer dedo de la mano derecha una lesión erosiva y costrosa acompañada de eritema periungueal y ligeramente dolorosa a la presión que había persistido estable. En los dos últimos meses había aparecido una lesión similar en pulpejo de cuarto dedo. Refería dolor en tercer, cuarto y quinto dedos de la misma mano que se intensificaba con el frío y el ejercicio, y ocasionalmente se irradiaba a hombro homolateral. Entre sus antecedentes personales destacaba ser fumador de 30 cigarrillos al día y bebedor de alcohol. Entre los antecedentes familiares, su madre había presentado múltiples episodios de infartos cerebrales a la edad de 60 años.

En la exploración física se observaba en pulpejos de tercer y cuarto dedos de su mano derecha lesiones ulcerosas cubiertas por una escara necrótica, eritema periungueal en tercer dedo y alteraciones tróficas de la lámina ungueal (Fig. 1). El pulso radial derecho estaba ausente, mientras que el izquierdo era normal. Los pulsos femorales, poplíteos y pedios estaban conservados y existía fenómeno de Raynaud en miembro superior derecho. Las cifras de tensión arterial eran normales y simétricas en ambos miembros superiores.

En las pruebas complementarias realizadas al paciente. El estudio de sangre periférica y la bioquímica eran normales con una velocidad de sedimentación globular de 9. El proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas, fracciones 3 y 4 del complemento, antiestreptolisina O, factor reumatoide, ANA, DNA,

ENA (SS-A, SS-B, RNP, Sm, Jo-1), p-ANCA, c-ANCA, crioglobulinas, crioaglutininas, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, VDRL, TPHA, FTA-ABS, hepatitis B y C, también fueron normales o negativos. Un estudio rutinario de la coagulación, que incluía: tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activado (TPTA; cefalina) y el fibrinógeno funcional, resultó dentro de los límites normales. El estudio de hipercoagulabilidad demostró un 44% de proteína C (cromogénica) (normal: 70%-100%) 48% de proteína C coagulativa (normal: 70-100%), y 119% de proteína S (funcional). La cifra de antitrombina III (AT-III) era de 103% y el test de resistencia a la proteína C activado-modificado fue normal. Con este estudio se pudo concluir que el paciente presentaba un déficit de proteína C.

La arteriografía de miembro superior derecho demostró en antebrazo los tres troncos de las arterias cu-

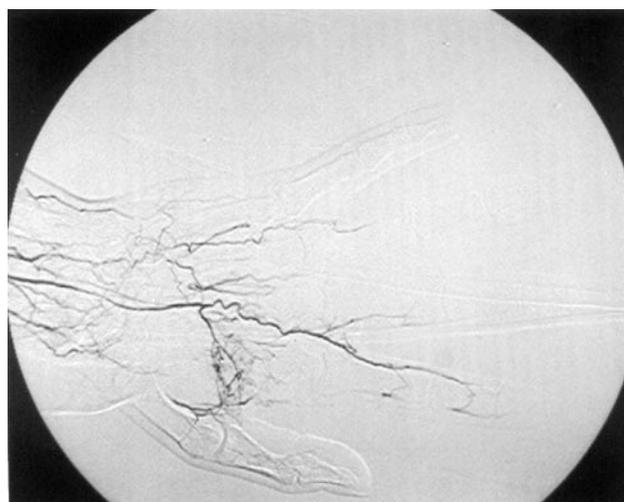


FIG. 2.—Arteriografía. Múltiples obstrucciones segmentarias en arco palmar y arterias digitales, circulación colateral e imágenes en «sacacorchos» y en «cola de ratón».

bitar interósea y radial de características normales. Sin embargo, en la muñeca se pudo observar una obstrucción total de las arterias radial y cubital, conservándose únicamente a nivel de las arcadas palmares el tronco de la arteria interósea, presentando una obstrucción de la misma a nivel del tercer metacarpiano. En los arcos palmares se observaron lesiones arteriales multisegmentarias en forma de obstrucción y estenosis múltiples. Sólo se identificó en su totalidad la arteria digital del borde medial del segundo dedo. El resto de las arterias digitales se veían en cortos segmentos a través de ramas colaterales (Fig. 2).

El paciente, gradualmente, disminuyó el hábito tabáquico y las lesiones mejoraron progresivamente, sin llegar a desaparecer, en un plazo de seis meses.

## DISCUSIÓN

La TAO es una enfermedad vascular inflamatoria oclusiva que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibre, a las venas distales de las extremidades inferiores y menos frecuentemente a las superiores (16%) (5), como ocurría en nuestro paciente. También pueden afectarse los vasos viscerales, cerebrales y coronarios (3). Esta enfermedad presenta mayor prevalencia en varones de menos de 40 años, aunque se ha descrito en mujeres con una prevalencia comparativa variable según las series desde 40:1 hasta 8:1 (11). Su incidencia es mayor en individuos de raza asiática y del este de Europa, contrastando con la menor incidencia de hipercolesterolemia y ateromatosis en dichas poblaciones (3). La causa de la TAO es desconocida si bien su relación con el tabaquismo es clara, siendo el factor etiológico secundario más importante y según las series su frecuencia de asociación se sitúa entorno al 90% (6). El mecanismo patogénico del tabaco presumiblemente sería por vasoespasmo y daño endotelial directo, desencadenando fenómenos autoinmunes humorales y celulares con depósitos de complejos inmunes y formación de anticuerpos anticólagenos I y III presentes en la pared vascular (12).

Con frecuencia la enfermedad se manifiesta con la siguiente tríada clínica: claudicación de la extremidad afecta, fenómeno de Raynaud y tromboflebitis migratoria (13). Nuestro paciente presentaba alteraciones tróficas secundarias a isquemia arterial en zonas distales de miembros superiores, así como dolor desencadenado por el frío y el ejercicio, el fenómeno de Raynaud estaba presente y no refería episodios de tromboflebitis superficial. Sin embargo, el diagnóstico es siempre discutible por la falta de hallazgos patogno-

mónicos y de criterios diagnósticos que sean unánimemente aceptados. No obstante, existen una serie de hallazgos clínicos y de pruebas complementarias que nos pueden ayudar a establecer el diagnóstico (6): a) frialdad de la piel de extremidades de forma asimétrica con alteraciones tróficas distales, úlceras o gangrena; b) disminución o ausencia de pulsos periféricos en la extremidad afecta; c) exclusión de los casos con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, calcifilaxia, anomalías electrocardiográficas, ateromatosis obliterante y ateromatosis retiniana y d) hallazgos angiográficos con imágenes de oclusión arterial abrupta, afilamiento progresivo y obstrucción (imagen en cola de ratón), morfología en «sacacorchos», y aparición de circulación colateral. Otros datos de importante valor serían: varones jóvenes fumadores de cigarrillos, asociación con tromboflebitis migratoria y fenómeno de Raynaud presente.

En los estadios iniciales de la enfermedad el estudio anatomopatológico de las arterias y venas de pequeño calibre demuestra una infiltración por neutrófilos de la pared vascular; la lámina elástica está conservada y pueden observarse trombos en la luz; al progresar la enfermedad, el componente inflamatorio de polimorfonucleares se sustituye por células mononucleares, fibroblastos y células gigantes, así como organización del trombo; en estadios más avanzados se observa fibrosis perivascular y recanalización del trombo previamente organizado. Estos hallazgos histológicos, aunque de gran valor para el diagnóstico, no son patognomónicos de la enfermedad, pudiendo observarse en otras vasculitis y en enfermedades autoinmunes (6).

Algunos trastornos hereditarios de la coagulación, en particular defectos que afectan a las proteínas inhibidoras de la coagulación, como son proteína C, proteína S y antitrombina III (AT-III), favorecen trastornos trombóticos de venas y arterias (7). En ninguna de las series de TAO se ha realizado un estudio completo de la coagulación de dichos pacientes. En la revisión de la literatura realizada únicamente hemos encontrado dos casos publicados que coexistían TAO asociado a déficit de proteína C (9) y otro a déficit de proteína S (10).

Ante estos datos se nos plantea un interrogante: ¿Es posible distinguir la TAO de las trombosis arteriales inducidas por déficit de proteína C? En opinión de Cailleux y cols. (9) la alteración de la coagulación sería suficiente para distinguir entre la oclusión arterial inducida por déficit de proteína C o por TAO. Sin embargo, esto entraña muchas dificultades puesto que tanto el tabaco como el propio déficit de proteína C pueden provocar un mecanismo patogénico semejante sobre la

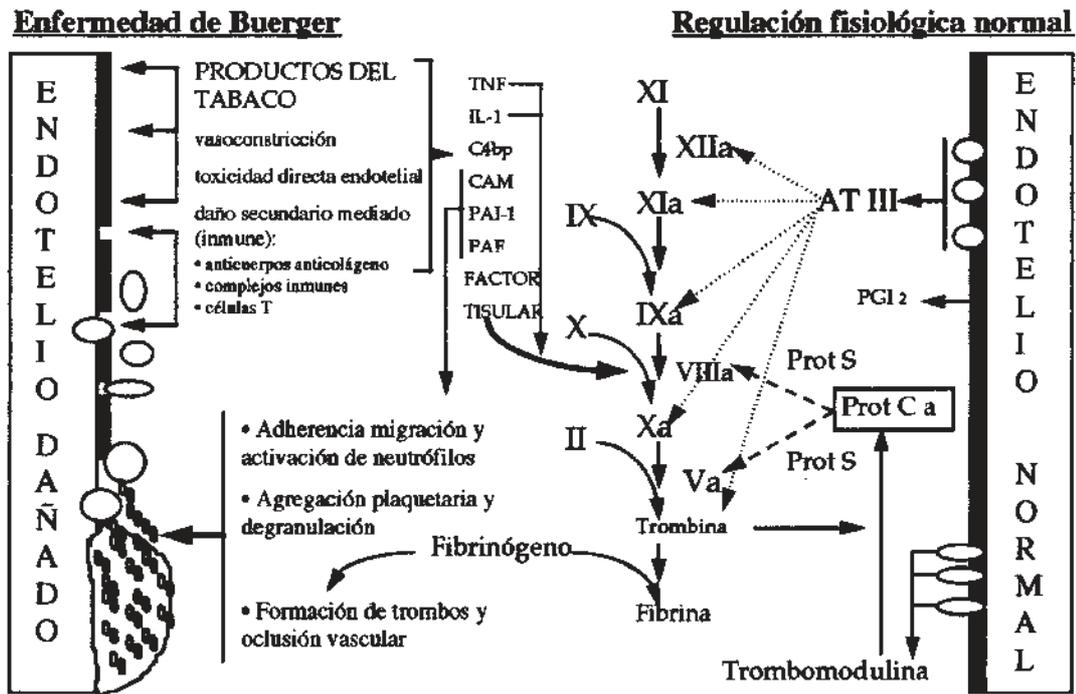


FIG. 3.—Modificada de Athanassiou y cols. (10). Mecanismos patogénicos propuestos para la enfermedad de Buerger y su interrelación con déficit de las proteínas de la coagulación. TNF (factor de necrosis tumoral), IL-1 (interleucina-1), C4b (fracción 4b del complemento), CAM (moléculas de adhesión celular), PAI (factor activador-inhibidor plaquetario), PAF (factor activador fibrinógeno), AT III (antitrombina III), PGI<sub>2</sub> (prostaglandina I<sub>2</sub>), Prot C (proteína C), Prot C a (proteína C activada), Prot S (proteína S). Factores de la coagulación (II, V, VIII, IX, X, XI, XII), a (activados). Líneas continuas (activación). Líneas discontinuas (inhibición).

cascada de la coagulación. Athanassiou y cols. (10) revisaron el mecanismo de acción de ambos y pusieron de manifiesto que entre los déficit de las proteínas C, S y AT-III y la TAO existiría una clara interrelación (Fig. 3). El tabaco produciría vasoconstricción y un daño endotelial directo que pondría en marcha mecanismos autoinmunes que dañarían la pared vascular por formación de anticuerpos anticólageno I y III, depósitos de complejos inmunes y activación de células T (6). Todo ello llevaría a la producción de citocinas, mediadores celulares y activación de moléculas de adhesión celular. Por una parte todas estas sustancias favorecerían la activación, migración y adherencia de neutrófilos a la pared vascular, así como la agregación y degranulación plaquetaria. Además activarían la cascada de la coagulación a nivel del factor X, favoreciendo así la formación de trombos y la oclusión vascular. La proteína C inhibe la cascada de la coagulación a nivel de los factores V y VIII activados, siendo la proteína S su cofactor. La AT-III inhibiría los factores XII, XI, IX activados y la trombina. De este modo un déficit de las proteínas C, S, y AT-III representarían factores agravantes en el seno de una TAO, ya que se sumarían favoreciendo la formación intraarterial de trombos y el desarrollo del cuadro clínico.

En la actualidad es probable que en algunas ocasiones los hallazgos clínicos y complementarios no nos permitan diferenciar entre TAO y déficit de proteína C. Sin embargo, en la mayoría de los casos sería el conjunto de datos expuestos a lo largo de la discusión lo que nos per-

mitiría establecer las diferencias. Nosotros queremos destacar la asociación de un cuadro clínico y analítico indistinguible de una TAO y el déficit de proteína C.

**Abstract.**—Tromboangiitis obliterans (TAO) is a segmental obliterating inflammatory arteritis, involving lower and upper extremities usually found in young, smoker males. Its diagnosis relies on patients history, clinical features, arterial angiography and more rarely on pathological findings, and on the absence of other disease such as premature atheromatosis, thromboembolic disease, autoimmune disease, and no evidence of diabetes and hyperlipoproteinemia. The specific etiology is not known. Only two cases of TAO and deficiency in protein C and protein S were reported.

A 43-year-old man who had smoke one pack of cigarettes per day, presented with necrosis of the end of the middle finger of the right hand.

The Raynaud's phenomenon was present, and right radial pulse was absent. Arteriographic findings included tapering, abrupt occlusion, and corkscrew appearance of collaterals. Biochemistry, hematological, immunological and serological values were normal or negative. A hypercoagulation screening showed and associated protein C deficiency. The symptoms responded rapidly to cessation of smoking.

We discuss the possible pathologic mechanism of the association of protein C deficiency and TAO. This observation stresses the need for careful study of a coagulation disorder in patients with Buerger disease.

*Feal Cortizas C, Abajo Blanco P, Aragüés Montañés M, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and protein C deficiency. Actas Dermosifiliogr. 1999;90:235-239.*

**Key words:** Thromboangiitis obliterans. Buerger disease. Hypercoagulation. Protein C.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Von Viniwarter F. Ueber eine eigethümliche form von endarteritis und endopphibitis mit gangrän des fuses. Arch Klin Chir 1879;23:202-26.
2. Buerger L. Thromboangiitis obliterans a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Am J Med Sci 1908;136:567-80.
3. Mills JL, Taylor LM, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. Am J Surg 1987;154:123-7.
4. Matchew S, Petrov V, Batchvarova V, Maljakova A, Doneva S. Transcranial doppler velocities in patients with thromboangiitis obliterans. Angiology 1997;48:535-44.
5. Suzuki S, Yamada Y, Himeno Y. Angiographic findings in Buerger disease. Int J Cardiol 1997;54 Suppl:189-95.
6. Mishima Y. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Int J Cardiol 1997;54 Suppl:185-7.
7. Aiach M, Borgel D, Gaussem P, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S. Protein C and protein S deficiencies. Semin Hematol 1997;34:205-16.
8. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. Ann Intern Med 1993;119:819-27.
9. Cailleux N, Guegan-Massardier E, Borj JY, Vasse M, Mihout B, Watelet J, Levesque H, Courtois H. Pseudothromboangiite oblitérante et déficit qualitatif en protéine C: a propos d'un cas. J Mal Vasc 1996;21:47-9.
10. Athanassiou P, McHale J, Dikeou S, Laffan M, Dantis P, Davis KA. Buerger's disease and protein S deficiency: successful treatment with prostacyclin. Clin Exp Rheumatol 1995;13:371-5.
11. Lie TJ. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. Medicine 1987;66:65-72.
12. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, Mozes M, Shoshan S, Sofer B, Zinger H, Dayan M, Mozes E. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. N Eng J Med 1983;19:1113-6.
13. Herranz P, Fonseca E, Navarro A, Contreras F. Tromboflebitis nodular migratoria como manifestación de tromboangiitis obliterante. Actas Dermosifiliogr 1992;7-8:380-2.
14. Aerbajinai W, Tsuchiya T, Kimura A, Yasucochi Y, Numano F. HLA class II DNA typing in Buerger's disease. Int J Cardiol 1997;54 Suppl:197-202.
15. Bakarewa MI, Blombäck M. Combination of activated protease resistance and antibodies to phospholipids in the development of thrombosis. Semin Hematol 1997;34:235-43.
16. Levy PJ, González MF, Hornung CA, Chang WW, Haynes JL, Rush DS. A prospective evaluation of atherosclerosis risk factors and hypercoagulability in young adults with premature lower extremity atherosclerosis. J Vasc Surg 1996;23:36-43.