

# *Enfermedad de Buerger en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá*

César A. Jiménez, Carlos A. Cañas, Federico Rondón, Alvaro Sánchez,  
José F. Restrepo, Mario Peña, Antonio Iglesias

**Objetivos.** Conocer las características clínicas de presentación de la enfermedad de Buerger en el Hospital de San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá, Colombia, entre 1986 y 1996 y compararlas con una serie previa del mismo hospital y otra informada en la literatura internacional para determinar cambios en la forma de presentación.

**Método.** Se revisó la información clínica de 22 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Buerger observados entre 1986 y 1993 y se adicionó la información de las historias clínicas de otros ocho pacientes con igual diagnóstico, observados entre 1994 y 1996 en nuestra unidad.

**Resultados.** Se observaron 30 pacientes: 28 hombres (93%) y dos mujeres (7%), con una relación H:M de 14:1, con edad promedio de  $39 \pm 10$  años (rango de 18 a 62).

El 60% era menor de 40 años y sólo el 10% mayor de 50 años.

Los motivos de consulta más frecuentes fueron dolor en reposo en la extremidad afectada, gangrena y ulceración en más del 50%.

El fenómeno de Raynaud en el 30% y antecedente quirúrgico relacionado en el 40%. El pulso pedio fue el más comprometido, seguido de poplíteo, tibial posterior y femoral. No se observó la presencia de tromboflebitis.

El 80% presentaba compromiso de más de una extremidad. Todos eran fumadores activos. Tres pacientes presentaron anticuerpos IgG anticardiolipina a título alto.

**Conclusiones.** Las características clínicas son similares a las informadas, encontrando también una disminución en el diagnóstico. Llama la atención la no descripción de tromboflebitis en la presente serie y el menor compromiso en extremidades superiores con un frecuente compromiso femoral. Todo esto orienta hacia un cambio en la historia natural de la enfermedad.

**Introducción**  
La enfermedad de Buerger o tromboangiitis obliterante (TAO) es una enfermedad inflamatoria

oclusiva no aterosclerótica que compromete, en forma recurrente y con una distribución segmentaria, las arterias y venas de mediano y pequeño calibre de las extremidades, predominantemente de las inferiores, y rara vez de vasos cerebrales, viscerales abdominales y coronarios. Suele afectar principalmente a individuos jóvenes con antecedente de exposición al cigarrillo. Su etiopatogenia no es clara (1). Se ha clasificado dentro del grupo de las vasculitis primarias de vasos de mediano calibre (2), caracterizándose por cambios inflamatorios asociados a trombo-  
sis.

Dres. César Augusto Jiménez Paredes y Carlos Alberto Cañas Dávila: Internistas y Residentes de Reumatología; Dr. Federico Rondón: Internista y Reumatólogo. Profesor Asistente: Dr. Alvaro Sánchez: Internista y Reumatólogo. Profesor Asociado: Dr. José Félix Restrepo: Internista y Reumatólogo. Profesor Asistente: Dr. Mario Peña: Internista y Reumatólogo. Profesor Titular y Emérito: Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Internista y Reumatólogo, Profesor Asociado Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

Desde su descripción por Félix von Winiwarter en 1879 como "endarteritis obliterante" (3), y luego de informada la primera serie por Leo Buerger en 1908 quien propuso el cambio de los nombres de "endarteritis obliterante" y "gangrena aterosclerótica" por el de "tromboangiítis obliterante" (4). La enfermedad se consideró como la causa principal de gangrena de miembros inferiores durante la primera mitad del siglo XX. Wessler en 1960 cuestionó la existencia de la enfermedad de Buerger (5), en el mismo año Samuels describió las características anatomopatológicas de la enfermedad a nivel de las arterias, venas y nervios (6). El trabajo de McKusick y col (7) resucitó a la TAO al describir sus hallazgos en 28 pacientes hombres de origen coreano, y con Szilagyí (8) y otros autores definieron sus características patológicas y angiográficas y describen su presentación clínica con manifestaciones de isquemia distal de una o más extremidades, fenómeno de Raynaud, tromboflebitis superficial a veces migratoria y tendencia a afectar miembros superiores a medida que la enfermedad progresa.

La incidencia es alta en los judíos ashkenazi, la prevalencia es mayor en el Oriente, India, Sudeste asiático, Japón y países del este de Europa (9). La incidencia particularmente en los países de Occidente ha disminuido (10), y se estima actualmente entre 6,5 y 50 casos por 100.000 habitantes (9), describiéndose además un relativo aumento en la frecuencia de presentación en mujeres y en los grupos de edad mayor de

45 o 50 años, en los que se consideraba rara, inclusive algunos lo estimaban como criterio de exclusión para el diagnóstico de TAO (11, 12). En algunos países, como México, no hay informes de casos de enfermedad de Buerger y en el resto de Latinoamérica sólo han informado 10 casos en Venezuela y dos en el Brasil, éstos últimos con isquemia intestinal (13)

En Colombia encontramos informadas dos series de casos con enfermedad de Buerger, en el Hospital San Juan de Dios, con 58 pacientes entre 1967 y 1974 y 55 pacientes entre 1975 y 1985, describiéndose una disminución en la incidencia global, con aumento en el grupo de mujeres (14).

Se describen las características clínicas y radiológicas de presentación en 30 pacientes tratados por enfermedad de Buerger en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá, entre los años 1986 y 1996, y se comparan con una serie previa del mismo hospital (14) y con otra serie de pacientes informada en la literatura internacional (11).

En Colombia sólo existen cinco publicaciones, la primera realizada por Patiño y Covelli en 1967 en donde se describe el primer caso en el país (15) y las otras cuatro en el Hospital San Juan de Dios, donde se han recopilado 143 pacientes sumando los 30 del actual informe (14, 16).

#### Material y métodos

Se revisó la información de una serie de 22 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Buerger (17) observados entre 1986 y 1993 y se adicionaron

los datos clínicos y tratamiento de las historias clínicas de otros ocho pacientes con igual diagnóstico observados entre 1994 y 1996 que hacen parte de un protocolo de vasculitis que se sigue en la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. La revisión de la información fue retrospectiva y prospectiva para los últimos ocho casos. El diagnóstico de TAO fue hecho basado en la demostración de isquemia distal en alguna extremidad en pacientes fumadores, excluyendo pacientes con alguna otra causa definida (18) de vasculitis asociadas con criterios patológicos y arteriográficos, cuando estaban disponibles (19). No se excluyeron las mujeres ni se limitó la edad. En general, se siguieron los criterios diagnósticos propuestos por Olin, con algunas modificaciones que nos sugerían estudiar intencionadamente esta enfermedad: 1) Edad: menores de 45 años (hombres o mujeres); 2) Tabaquismo; 3) Compromiso de arterias de mediano y pequeño calibre, especialmente úlceras y gangrena de uno o dos dedos, sin necrosis extensa de las extremidades; 4) Compromiso de miembros superiores con las mismas características de MMI, especialmente cuando hay ausencia del pulso cubital; 5) Tromboflebitis migratoria de venas no varicosas; 6) Fenómeno de Raynaud; 7) Ausencia de vasculitis primaria, diabetes mellitus y arteriosclerosis; 8) Dolor en reposo de las extremidades y 9) Claudicación del pie, que requieren la demostración de isquemia distal en alguna extremidad en pacientes fumadores asociada con: hallazgos pa-

## Enfermedad de Buerger

	H.S.J.D. 1986 - 1996		H.S.J.D. 1975 - 1985		Cleveland Clinic 1970 - 1987	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Dolor en reposo	23	(77)	39	(71)	91	(81)
Claudicación intermitente	12	(40)	41	(74)	70	(63)
Gangrena	21	(70)	47	(85)		
Ulceras	15	(50)	33	(60)	85	(76)
					MMSS	28%
					MMLL	46%
					Ambas	26%
Tromboflebitis			12	(22)	43	(38)
Edema	9	(41)				
Frialdad	9	(30)	42	(76)		
Palidez	2	(8)	35	(63)		
Parestesias	11	(57)			77	(69)
Prueba de Allen anormal					71	(63)
Cianosis / Raynaud	9	(30)	36	(65)	49	(44)
Antecedentes de amputación o simpatectomía	12	(40)				
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>(100)</b>	<b>55</b>	<b>(100)</b>	<b>112</b>	<b>(100)</b>

Tabla 1. Síntomas más frecuentes en el momento de consulta.

tológicos típicos, hallazgos arteriográficos típicos, sin fuente proximal de émbolos ni enfermedad aterosclerótica, ausencia de enfermedad del tejido conectivo o diabetes y presencia de tromboflebitis superficial o profunda (11).

Se presenta la información en tablas, con medias y porcentajes, comparándola, cuando fue posible, con la serie de pacientes del mismo hospital de 1975 a 1985 (14). Los síntomas y los pulsos comprometidos se compararon con una serie de 112 pacientes con igual diagnóstico de la Cleveland Clinic, observados entre 1970 y 1987 (11).

No se realizó análisis de patología (porque no todos los pacientes tenían estudios disponibles) ni de las ocho arteriografías, que de los primeros 22 pacientes ya es producto de otra publicación (18). De los ocho pacientes de 1994 a 1996 hay siete arterio-

grafías que harán parte del análisis del protocolo de vasculitis que se dará a conocer posteriormente.

### Resultados

Se controlaron 30 pacientes, 28 hombres (93%) y dos mujeres (7%), con una relación de hombre a mujer de 14 a 1. Tenían una edad media  $\pm$  desviación estándar de  $39 \pm 10$  años ( $X_{39} \pm 10$  años), con un rango de 18 a 62 años. Un paciente era menor de 20 años, tres entre 20 y 30, 14 entre 31 y 40, nueve entre 41 y 51, dos entre 51 y 60, y uno mayor de 60 años. La distribución por edad muestra que 60% de los pacientes era menor de 40 años, y sólo 10% mayor de 50. La serie de 55 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Buerger entre 1975 y 1985 tenía 47 hombres y ocho mujeres, con edad promedio de 38 años, siendo 72% menores de 40 años.

Los motivos de consulta registrados más frecuentes (Tabla 1) fueron dolor en reposo de la extremidad afectada en 77%, gangrena en 70% y ulceración en 50%. Treinta por ciento presentó fenómeno de Raynaud, 40% (12 pacientes) tenía antecedentes de amputación o simpatectomía. No observamos pacientes con tromboflebitis.

La evolución de los síntomas fue menor de seis meses en nueve pacientes, entre seis y 12 meses en otros nueve pacientes y mayor de un año en 11 pacientes, siendo menor de 12 meses en 60% de los pacientes, con un rango de 20 días a 20 años.

Los pulsos comprometidos con más frecuencia fueron el pedio en todos los pacientes, poplíteo

73%, tibial posterior en 66% y femoral en 33% (Tabla 2).

No se demostró compromiso de pulsos radial y ulnar, pero se informó compromiso del pulso braquial en tres pacientes (10%). Tampoco se realizó valoración del plejo palmar a través de la prueba de Allen en forma sistemática.

Respecto a la distribución de la extremidad afectada (Tabla 3), 80% de los pacientes presentaban compromiso de más de una extremidad, pero sólo en 30% de alguna extremidad superior e inferior simultáneamente.

En 12 pacientes (40%) existía el antecedente de 17 procedimientos quirúrgicos: seis simpatectomías (20% del total de pacientes) y 11 amputaciones (37%)

Todos los pacientes eran fumadores activos en el momento de consulta. El 64% fumaba menos de 20 años/paquetes (Tabla 4).

Cuatro pacientes tenían el antecedente de sífilis tratada, ninguna con compromiso cardiovascular o neurológico atribuible. Un paciente tenía una tuberculosis pulmonar activa en el momento del diagnóstico y tres pacientes (un hombre de 39 años y una mujer de 50 previamente informados y un hombre de 18 años) presentaban anticuerpos IgG anticardiolipina a título de 51, 31 y 130 unidades GPL respectivamente (normal de 0 a 23) Respecto al tratamiento médico administrado, todos recibieron analgésicos, a 17 pacientes (57%) se les administraron antibióticos, 19 (63%) medidas locales (curaciones y desbridamientos), 14 (47%) ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/día, dos (6%) warfarina, y 12 pacientes nifedipina y pentoxifilina.

			Cleveland Clinic/Olin.	
	No.	(%)	No.	(%)
Pedio	30	(100)	87	(78)
Tibial posterior	20	(66)	73	(65)
Popliteo	22	(73)	25	(22)
Femoral	10	(33)		
Braquial	3	(10)		
Radial			22	(20)
Ulnar			46	(41)
Allen anormal			71	(63)
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>(100)</b>	<b>112</b>	<b>(100)</b>

Tabla 2. Pulsos comprometidos.

	No.	(%)
Bilateral MMII	15	(50)
Un miembro superior + MMII	7	(23)
Solo un miembro inferior	6	(20)
Cuatro extremidades	2	(7)
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>(100)</b>

Tabla 3. Distribución extremidad afectada.

Años/Paquete	No.	(%)
0 - 20	19	(64)
21 - 40	8	(27)
41- 60	1	(3)
Sin información de cantidad	2	(6)
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>(100)</b>
No hubo correlación entre intensidad del tabaquismo y síntomas.		

Tabla 4. Tabaquismo.

## Enfermedad de Buerger

Ochenta por ciento de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico: a 10 pacientes (33%) se les realizó simpatectomía lumbar, a dos torácica, a cinco (17%) amputación segmentaria, y a 11 (37%) amputación de artoes. A dos pacientes con compromiso femoral se les realizaron puentes femoro-poplíteos.

Las complicaciones más frecuentes estuvieron relacionadas con infección (en 27%) por gangrena infectada. Se informaron cuadros depresivos que requirieron valoración y tratamiento psiquiátrico en tres pacientes.

### Discusión

La TAO es una enfermedad arterial obstructiva que se observa especialmente en los países asiáticos, es rara en occidente y muy poco estudiada en los países de América Latina y África.

La etiopatogenia de la enfermedad de Buerger no está establecida a cabalidad. Por su asociación con el tabaquismo se consideró que pudiera ser secundaria a una reacción alérgica o de hipersensibilidad, habiéndose documentado una reactividad vascular aumentada a una glicoproteína del tabaco en los pacientes fumadores, junto a varias evidencias en favor de un sustrato autoinmune asociado a una susceptibilidad genética, aunque Tashiro y col informaron en el Japón que sólo 1% de los casos tenía la enfermedad en la misma familia (20). Se describe una alta frecuencia de HLA-DR4 y una baja frecuencia de HLA-DRw6 en Israel (21), pero con considerables diferencias respecto a los haplotipos de HLA entre las distintas poblaciones estudiadas (Japón, Austria e Israel) con una preponderancia de

HLA-A9 y HLA-B5 en el Reino Unido (21). En el Japón, Numano y col encontraron el haplotipo extendido HLA - B54 - DRB1 \* 0405 - DQB1 \* 0401 - DQA1 \* 03 - DQB1 \* 0501 (22), en otro estudio de Yasuda y col en 1978 también realizado en el Japón se encontró la asociación con el alelo del locus B. el B52 (23).

En nuestro medio no hay aún informes de asociaciones inmunogenéticas.

Se ha informado una sensibilidad celular aumentada al colágeno tipo I y III, junto a anticuerpos anticolágeno, además de alteraciones en el sistema fibrinolítico, aumento de la agregación plaquetaria a la serotonina, y una función endotelial anormal, manifestada como una alteración en la vasorelajación en respuesta a vasodilatadores fisiológicos (9,19).

Existen varias propuestas de clasificación o diagnóstico, algunas, por ejemplo, limitan la edad de diagnóstico para sólo los menores de 40 o 45 años (11, 24) o requieren, las más elaboradas (11), de confirmación histopatológica o arteriográfica, previa exclusión de otras entidades patológicas. Existe además la propuesta de un sistema de asignación de puntaje positivo al comienzo en edad joven, claudicación de pie, compromiso de miembro superior, trombosis venosa superficial y fenómenos vasoespásticos. y negativos por características atípicas que en estudios preliminares es más discriminativo que los criterios antiguos y más fácil de usar que los más elaborados (25).

En el grupo de pacientes estudiados se encuentran unas características demográficas y de

distribución por edad similares a las publicadas, con diferencias que creemos radican en los criterios de inclusión y exclusión que hacen perder cierta validez a las comparaciones (por ejemplo, en la serie de 119 pacientes de Susuki (12) la edad promedio era de 35,2 años con un rango de 20 a 50 y con 6 mujeres y 113 hombres).

De acuerdo con la literatura, también observamos una disminución del diagnóstico a pesar de emplear cada vez con mayor frecuencia métodos invasivos arteriográficos y de patología. No encontramos un aumento del diagnóstico en personas de mayor edad. Sí hemos encontrado mujeres (2), pero los casos no son suficientes para realizar un análisis y catalogarlos con algunas características especiales.

Nos llamó la atención la ausencia de tromboflebitis en la serie nuestra, comparada con la de 1975-1985 de 22%. la de la Cleveland Clinic con 38% y la presencia de tromboflebitis migratoria activa en 6% de la serie de Susuki. Creemos que se debe a la no indagación sistemática de este importante compromiso que además tiene utilidad clínica diagnóstica y pronóstica, por predecir la aparición o reactivación de la enfermedad. Igual opinión tenemos del poco compromiso en extremidades superiores y en otros órganos. Para ambas situaciones se debería realizar un seguimiento prospectivo con estudio sistemático de un protocolo clínico riguroso donde se incluyan una serie de ítems tales como las prueba de Allen y técnicas no invasivas como el doppler y la pletismografía.

El compromiso femoral en 33% está de acuerdo con un informe

previo de revisión de patrones arteriográficos (18); sigue siendo llamativo por el compromiso proximal, que no es característico de la enfermedad de Buerger. No tenemos seguimiento de la evolución a largo plazo de estos pacientes, pero el existir en 40% antecedentes de simpatectomía o amputación en el momento de la consulta, nos recuerda el curso crónico y recurrente que tiene la enfermedad cuando no se abandona el cigarrillo. Este antecedente también nos indica el beneficio marginal que parece tener el tratamiento médico y quirúrgico a pesar de los avances disponibles, con un alto índice de amputaciones en nuestros pacientes jóvenes.

Finalmente creemos que al igual que en otras partes existe un cambio en la historia natural de la enfermedad que debemos conocer y difundir para beneficio de nuestros pacientes. Es una patología casi no informada en los países de América Latina, no se encontraron en el LILAC informes de España, México y otros países; los estudios de EE.UU. y Canadá son escasos, siendo más frecuente en personas de origen oriental, asiático y judío. Además no se ha informado en África y se conoce especialmente en algunos países asiáticos.

Queremos llamar la atención sobre los aspectos raciales, el compromiso proximal arterial en nuestros pacientes, la ausencia de tromboflebitis y la asociación en tres pacientes con anticuerpos anticardiolipinas.

### Summary

**Objectives.** In order to assess the clinical characteristics of the appearance of Buerger's disease in San Juan de Dios hospital, Santa

Fe de Bogotá, Colombia, between 1986 and 1996, and compare them with previous series of the same Hospital and another reported in the international literature, and determine the changes in its presentation.

**Methods.** We reviewed the clinical information of 22 patients with diagnosis of Buerger's disease, observed between 1986 and 1993, and we added it to the information of the clinical histories of another 8 patients with equal diagnosis, observed between 1994 and 1996 in our Unit.

**Results.** We observed 30 patients: 28 men (93%) and 2 women (7%), with a M:F ratio of 14:1, with an average age of  $39 \pm 10$  years (rank from 18 to 62 years). 60% were younger than 40 years and only 10% were older than 50 years. The more frequent reasons of consultation were pain at rest in the affected extremity, gangrene and ulceration in more than 50%. The Raynaud's phenomenon in 30%, and previous surgery in 40%. The pedal pulse was frequently involved, followed by popliteal, back tibial and femoral. We did not observe the presence of thrombophlebitis. 80% showed compromise of more than one extremity. All of them were active smokers. Three patients showed antibodies IgG anticardiolipine at high level.

**Conclusions.** The clinical findings are similar to those previously describe and also less frequency of diagnosis. Of importance was the scarce finding of thrombophlebitis in the current series and a lesser compromise of upper extremities with a higher femoral involvement. These findings show a change in the natural history of the disease.

### Agradecimientos

Este trabajo se realizó a través del Proyecto de Vasculitis de Vasos de mediano calibre y del Convenio Colciencias 2104 - 10 - 005 - 92. Hospital San Juan de Dios - INS - Universidad Nacional de Colombia, y al comité de investigaciones y desarrollo científico- CINDEC (código 609119).

### Referencias

1. **Olin JW.** Thromboangiitis Obliterans. *Curr Op in Rheumatol* 1994; **6**: 44-9
2. **Lie J.T.** Nomenclatur and classification of Vasculitis: Plus Ca Change, Plus C' est la meme *Chose Arthritis Rheum* 1994; **37**: 181-186
3. **Von Winiwarter R.** Ueber eine eigenthumliche form von endarteritis und endophlebitis mit gangrán des fusses. *Arch Klin Chir* 1879; **23**: 202-206
4. **Buerger L.** Thrombo-angiitis obliterans: A Study of the vascular lesions leading to pre-senil spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908: 567-580.
5. **Wessler S, Ming SC, Gurewich V, Freiman OG.** Critical evaluation of thromboangiitis obliterans: The case against Buerger's disease. *N Engl J Med* 1960; **262**: 1149-1160.
6. **Samuels SS.** Buerger's disease. *Angiology* 1969; **11**: 213-219
7. **McKusick VA, Harris WS, Ottesen OE, et al.** Buerger's disease: A distinct clinical and pathological entity. *JAMA* 1962; **181**: 5-12.
8. **Szilagyi DE, De Russo FJ, Elliot J.P** Thromboangiitis obliterans. Clinico-angiographic correlations. *Arch Surg* 1964; **88**: 824-838.
9. **Cutler DA, Runge MS.** 86 Years of Buerger-s Disease- What have we learned? *Am J Med Sci* 1995; **309**: 74-75
10. **Joyce J.W.** Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans). *Rheum Dis Clin N Am* 1990; **16(2)**: 463 - 470.
11. **Olin JW, Young JR, Graur RA, et al.** The Changing Clinical spectrum of throboangiitis obliterans (Buerger's disease) *Circulation.* 1990; **82 (Suppl IV)**: IV 3-IV 8.
12. **Susuki S, Yamada Y, Himeno Y.** Angiographic findings in Buerger disease. *Int J Cardiol* 1996; **54 suppl**: s189-s195.
13. **LILACS/ CD-ROM-** 25a edición, LILACS.
14. **Echeverri LG, Namen O.** Actualización bibliográfica y análisis retrospectivo de casos de enfermedad de Buerger 1975 - 1985. Hospital San Juan de Dios - Departamento de Cirugía. 1986.
15. **Patiño JF, Covelli VH.** Insuficiencia arterial periférica en adultos jóvenes. *Rev de la Fac de Medicina.* 1967; **35(2)**: 29-41.
16. **Vásquez R.** Insuficiencia arterial de las extremidades inferiores. *Bol Hosp San Juan de Dios;* 1983; **30(6)**: 356-359.

## Enfermedad de Buerger

17. **Correa LD, Cortés Of, Del Río JF, et al.** Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger). Actualización bibliográfica y revisión epidemiológica. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía. 1993.
18. **Saabi DL, Londoño JC, Ariza A, et al.** Patrones arteriográficos en la enfermedad de Buerger. *Acta Med Col* 1994; **19(5)**: 292-299.
19. **Jannaut MJ, Zúñiga LR, Arango CM, et al.** Enfermedad de Buerger asociada a anticuerpos antifosfolípidos: a propósito de dos casos. *Rev Mex Reumat* 1995; **10**: 147-154.
20. **Tashiro T.** Epidemiological studies on Buerger's disease in Japan, (in Japanese). *Gendai Iryo* 1976; **8**: 1231-1237.
21. **Papa M, Bass A, Adar MD, et al.** Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's Disease), The role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992; **111**: 527-531.
22. **Aerbajinai W, Tsuchiya T, Kimura A, Yasukochi Y, Numano F.** HLA class II DNA typing in Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1996; **54 suppl**: s197-s202.
23. **Yasuda K, Yokota A, Tanabe T.** HLA antigens in Buerger and Takayasu disease (in Japanese). *Nihon Rinsho* 1978; **36**: 3171-3175.
24. **Mills JL, Tailor L M, Portes J M.** Buerger's Disease in the Modern Era. *Am J Surg* 1987; **154**: 123-129.
25. **Papa M Z, Rabil, Adar R.** A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vase Surg* 1996; **11(3)**: 335-339.