



Tromboangiitis obliterans ali Buergerjeva bolezen; diagnostična merila

Thromboangiitis obliterans – Buerger's disease; diagnostic criteria

Peter Poredoš,¹ Aleksandra Visnovič Poredoš,² Pavel Poredoš³

Izvleček

Buergerjeva bolezen (BB), znana tudi kot tromboangiitis obliterans, je napredujoča neaterosklerotična vnetna bolezen majhnih in srednje velikih arterij spodnjih in redkeje tudi zgornjih udov. Čeprav so nekateri klinični znaki in simptomi podobni kot pri arterijski aterosklerotični bolezni, je BB posebna in od ateroskleroze neodvisna bolezen, ki je tesno povezana s kajenjem, med tem ko drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo pri osebah z BB praviloma ni. Za razliko od ateroskleroze se BB pojavlja pri osebah, mlajših od 50 let, in jo spremljajo drugi klinični znaki, ki pa niso značilni za aterosklerozo, kot sta migracijski tromboflebitis in Raynaudov sindrom. Pri BB gre za vnetje arterijske stene in zato za trombotično zaporo distalnih arterij spodnjih udov in neredko tudi spremljajočih ven. Arterijske zapore so ostro omejene od preostalih žilnih odsekov, ki imajo povsem gladke žilne stene in so brez aterosklerotičnih leh. Za razlikovanje od arterijske aterosklerotične bolezni in vaskulitisov so se oblikovala diagnostična merila, ki opredeljujejo BB in vključujejo: kajenje, nastop bolezni pred 45. letom starosti, značilne angiografske spremembe z omejenimi zapori delov podkolenskih arterij in odsotnost morfoloških sprememb, ki so značilne za aterosklerozo ter patohistološke značilnosti prizadetih arterij, ki vključujejo vse 3 plasti arterijske stene.

Glede na patogenezo se zdravljenje BB pomembno razlikuje od terapevtskih pristopov pri aterosklerotični bolezni. Opustitev kajenja je temeljni terapevtski ukrep, od katerega je odvisen potek bolezni. Bolniki s kritično ishemijo uda potrebujejo simptomatsko zdravljenje, ki vključuje analgetike in vazodilatatorje. Zdravila, ki zavirajo napredovanje bolezni, so analogi prostaciklina, zlasti iloprost. Kirurški in endovaskularni posegi so manj učinkoviti kot pri aterosklerotični bolezni perifernih arterij.

¹ Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Aleksandra Visnovič Poredoš, e: saska35@hotmail.com

Ključne besede: kajenje; zapore perifernih arterij; vitičaste in direktne kolaterale; vnetje arterijske stene; analogi prostaciklina

Keywords: smoking; peripheral artery occlusions; corkscrew and direct collaterals; inflammation of arterial wall; prostacyclin analogs

Prispelo / Received: 9. 10. 2025 | **Sprejeto / Accepted:** 3. 12. 2025

Citirajte kot/Cite as: Poredoš P, Visnovič Poredoš A, Poredoš P. Tromboangiitis obliterans ali Buergerjeva bolezen; diagnostična merila. Zdrav Vestn. 2026;95(1–2):46–52. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3664>



Avtorske pravice (c) 2026 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Buerger's disease (BD), also known as thromboangiitis obliterans, is a progressive nonatherosclerotic inflammatory disease that most often affects small and medium arteries of the lower and, less often, the upper extremities. Although some symptoms and clinical signs are identical to those in patients with peripheral arterial atherosclerotic disease, BD is an entity independent of atherosclerotic disease. It is closely related to smoking, while other classical risk factors of atherosclerosis are absent in patients with BD. Unlike atherosclerosis, BD usually occurs in subjects younger than 50 years and is accompanied by signs such as migrant thrombophlebitis and Raynaud syndrome. In BD, inflammation affects all three layers of the arterial wall, leading to thrombotic occlusions of affected arteries and, occasionally, accompanying veins. There are typically »cut-off« occlusions of affected arteries and a smooth outline of other arterial segments without atherosclerotic lesions. To distinguish BD from atherosclerotic disease and vasculitis, specific diagnostic criteria were created, which include: smoking, occurrence of the disease before the 45th year of age, typical angiographic findings with limited segmental closures of below-knee arteries, the absence of morphological changes characteristic of atherosclerotic disease, and typical pathohistological characteristics of affected arteries, which includes all three arterial wall layers.

The treatment of BD differs significantly from that of atherosclerotic disease. Smoking cessation is a cornerstone of BD management and helps prevent the perpetuation of the disease. Patients with critical limb ischemia need symptomatic treatment, which includes analgesic drugs and vasodilators. Prostacyclin analogs, especially iloprost, are effective in preventing disease progression. Surgical and endovascular procedures are less effective in BD than in patients with peripheral atherosclerotic disease.

1 Uvod

Buergerjeva bolezen (BB), poimenovana tudi tromboangiitis obliterans (TAO), je kronična neaterosklerotična vnetna bolezen, ki prizadene drobne in srednje velike arterije spodnjih in zgornjih udov. Na bolezen je leta 1879 prvi opozoril Winiwarter, leta 1908 pa je patolog Leo Buerger opisal patohistološke spremembe v arterijah amputiranega uda. Prvotno so bolezen povezovali z aterosklerozo, kasnejše raziskave pa so pokazale, da gre za samostojno bolezen, pri kateri je v ospredju vnetje žilne stene, ki trombotično zapre vene in arterije spodnjih udov. Redkeje so prizadete arterije zgornjih udov. Vzrok bolezni ni znan, toda pojav in napredovanje bolezni sta tesno povezana s kajenjem (1,2).

Bolezen se praviloma pojavi pri moških kadilcih v starosti 35 do 50 let. Za začetek bolezni je značilno pojavljanje klavdikacijskih (od napora odvisnih) bolečin v stopalu ali v roki, medtem ko se pri aterosklerotični bolezni težave začno kazati v obliki klavdikacij v mečih. Kasneje nastopijo ishemične bolečine v mirovanju in pojavijo se razjede na prstih nog in rok (3).

Buergerjeva bolezen se pogosto ne prepozna. Zamejnja se s periferno arterijsko aterosklerotično bolezen. Zato je namen tega preglednega prispevka natančneje opredeliti klinične značilnosti in diagnostična merila za to razmeroma redko bolezen perifernih arterij, ki zahteva drugačno zdravljenje kot arterijska aterosklerotična bolezen.

2 Etiologija

Vzrok za pojav BB ni povsem pojasnjen. Nastop in napredovanje bolezni pa sta tesno povezana s kajenjem. Nikotin in druge sestavine tobaka naj bi izzvale imunski odgovor oz. preobčutljivostno reakcijo pri osebah z genetsko predispozicijo (4). Bolezen se pojavlja predvsem pri strastnih kadilcih ne glede na obliko kajenja (5). Sestavine tobaka naj bi izzvale preobčutljivostno reakcijo na kolagen tipa I in III in povzročile endotelno disfunkcijo. V literaturi se pojavljajo tudi domneve, da naj bi bila v patogenezo BB vpletena tudi okužba z rikecijo. Toda zaenkrat zanesljivih dokazov o vpletenosti rikcije v patogenezo BB ni (6).

3 Epidemiologija

Bolezen se pretežno pojavlja pri mlajših kadilcih moškega spola in je pogostejša na določenih geografskih področjih, kot so: Srednji vzhod, Koreja in Japonska in je v 45–63 % vzrok za bolezen perifernih arterij, v Izraelu pa celo v 80 % (7). Pogostost bolezni je bistveno manjša v zahodni Evropi in ZDA, kjer bolniki z BB predstavljajo le 5,6 % vseh bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (8). Bolezen pretežno prizadene mlajše moške. Ženske redkeje zbolijo za BB in predstavljajo le 11–23 % bolnikov s to boleznijo (9). Toda v zadnjem času se pogostost zbolevanja z BB pri ženskah povečuje, kar je verjetno posledica naraščanja števila kadilk v primerjavi z moškimi. Poleg intenzivnosti kajenja na

prevalenco BB verjetno vplivajo tudi socialno-ekonomske razmere. Raziskave kažejo, da so neustrezni socialno-ekonomski pogoji dejavnik tveganja za pojavnost BB (10). V Sloveniji se bolezen redko pojavlja in o njej ni zanesljivih epidemioloških podatkov. Toda glede na klinična opazovanja BB predstavlja manj kot 10 % vseh bolezni perifernih arterij. BB opazujemo predvsem pri priseljencih iz južnih republik bivše Jugoslavije.

4 Patološke-histološke značilnosti

Buergerjeva bolezen je kronična vnetna bolezen, ki prizadene arterijsko steno majhnih in srednje velikih arterij in ven, ki jo spremljajo s trombozo povzročene zapore prizadetih arterij (5). Za razliko od arterijske aterosklerotične bolezni, pri kateri so v ospredju degenerativne spremembe v intimi in deloma v mediji, pri BB prevladuje vnetje v vseh plasteh arterijske stene z značilnimi patohistološkimi spremembami v akutnem in kroničnem obdobju. V akutni fazi sta žilna stena in krvni strdek, ki povzroča zaporo prizadete arterije, infiltrirana z nevtrofilci. V krvnem strdku se pojavljajo tudi majhni abscesi. Pri tem ostane osnovna sestava žilne stene nespremenjena za razliko od aterosklerotičnih sprememb. V subakutnem in kroničnem obdobju se krvni strdek in žilna stena fibrozno preobrazita (6,11).

V prid vnetni naravi bolezni in imunskemu odgovoru poškodovanega žilnega endotela govorijo tudi zvečane koncentracije protiteles in imunskih kompleksov v prizadeti žilni steni in večje koncentracije cirkulirajočih protiteles proti elastinu, kolagenu in endotelni celici (12).

Za razliko od ateroskleroze, pri kateri z vnetjem povezane degenerativne spremembe prizadenejo predvsem intimo in medijo žilne stene in tromboza povzroči zaporo arterije v poznem obdobju bolezni, pri BB vnetje vključuje vse 3 plasti arterijske stene in izzove nastanek okluzivnega krvnega strdka že v zgodnjem obdobju bolezni.

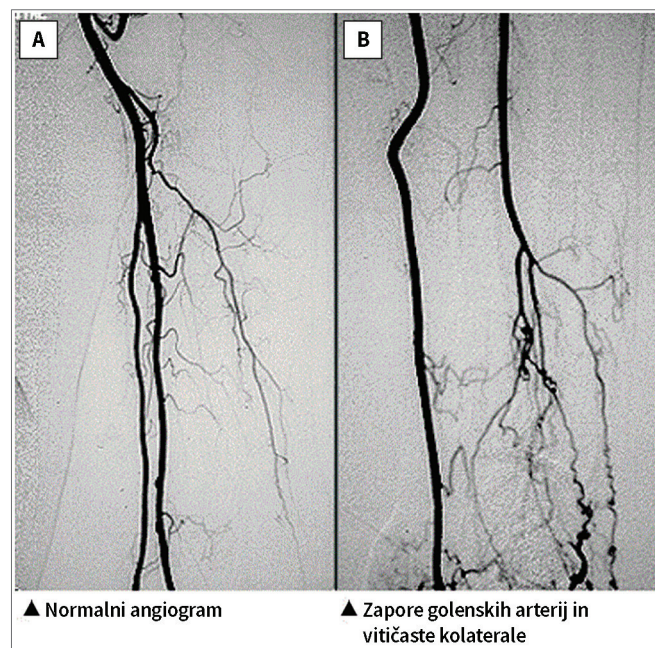
5 Klinične značilnosti

V nasprotju z aterosklerozo, pri kateri so v prvi vrsti prizadete večje arterije spodnjih udov, so pri BB prizadete manjše periferne arterije. Zato se klinični znaki bolezni pojavljajo v najbolj oddaljenih delih spodnjih in tudi zgornjih udov. Pri periferni arterijski aterosklerotični bolezni med najzgodnejše pojavnne simptome sodi z naporom povezana bolečina v mečih prizadetega uda (intermitentna klavdikacija), pri BB pa se klavdikacija običajno prične pojavljati v stopalu. Že na začetku

bolezni bolniki navajajo mravljinčenje in odrevenelost v prstih rok in/ali nog. Spremeni se tudi barva distalnih delov (prstov) rok in nog. Koža je rdečkaste ali modre barve. Pri večini bolnikov se že v začetku bolezni pojavlja t. i. Raynoudov sindrom, za katerega je značilno, da pride ob nizkih temperaturah okolja ali med stresom do vazospazmov. Prsti rok najprej pobledijo, nakar koža pordi in se končno obarva modrikasto. Spremembo barve kože spremlja mravljinčenje, trgajoča ali topa bolečina. Spremembe v obliki Raynoudovega sindroma se najpogosteje pojavljajo na prstih rok in nog, lahko pa prizadenejo tudi nos, ustnice in ušesa (13,14). Eden od pogostih kliničnih znakov BB je migrantni tromboflebitis, ki se pojavlja pri več kot 50 % bolnikov (15). Vnetje povrhnjih ven se najpogosteje pojavlja na zgornjih udih in na nogi, na kateri je prizadeta arterijska prekrvitev. Tromboflebitis se lahko pojavi tudi nekaj let pred pojavom drugih kliničnih znakov BB.

6 Angiografske značilnosti Buergerjeve bolezni

Za BB so značilne lokalno omejene zapore manjših perifernih arterij in značilne kolaterale, ki jih je možno prepoznati s kontrastnimi angiografskimi preiskavami (Slika 1). Zato angiografske spremembe sodijo



Slika 1: Značilne angiografske spremembe pri bolniku z Buergerjevo boleznijo (BB). Normalni angiogram (A); zapora golenskih arterij in vitičaste kolaterale (B).

Vir: lasten arhiv.

med temeljne diagnostične značilnosti BB (16). Pri BB praviloma ni najti za aterosklerozo značilnih aterosklerotičnih leh. Stene večjih arterij v območju medenice in stegna so namreč gladke. Prisotne pa so ostro omejene segmentne zapore podkolenskih arterij. Neredko se hkrati vidijo tudi zapore spremljajočih globokih ven (17). Najpogosteje sta prizadeti tibialni arteriji, medtem ko se zapore femoro-poplitealne arterije pojavljajo redko, in sicer le pri napredovali bolezni.

Za BB so značilne posebne kolaterale, ki jih ni najti pri aterosklerotični arterijski bolezni. Pojavljajo se t.i. direktne kolateralne arterije, ki potekajo skozi arterijsko steno s trombozo povzročene žilne zapore. Poleg tega se pri napredovali bolezni razvijejo t.i. vitičaste kolaterale, ki premostijo žilno zaporo (18). Na ta način kolaterale premostijo arterijske zapore, zlasti v območju poplitealne arterije. Vitičaste kolaterale se razvijejo iz drobnih arterij, ki oskrbujejo žilno steno in spremljajoče periferne živce (19).

Nadalje so za BB značilni vazospazmi, ki jih verjetno izzove kontrastno sredstvo med slikanjem arterij (20). Za razliko od aterosklerotičnih zapor perifernih arterij, ki so v glavnem omejene na arterije spodnjih udov, se pri BB pogosto pojavljajo tudi segmentne zapore arterij zgornjih udov, zlasti ulnarne in radialne arterije. Običajno se pojavljajo nad zapestjem in jih spremljajo zvite kolaterale (21).

7 Diagnostična merila

Postavitev diagnoze BB je pogosto zapletena. Klinični znaki so namreč podobni tistim, ki jih najdemo pri aterosklerotični periferni žilni bolezni ali pri različnih oblikah vaskulitisev. Zato so oblikovali različna diagnostična merila. Najpogosteje se uporabljajo diagnostična merila, ki jih je na osnovi kliničnih znakov in simptomov oblikoval Shionoya. Vključujejo: podatek o kajenju, nastop bolezni pred 50. letom starosti, zapore infrapoplitalnih arterij, migrantni tromboflebitis, odsotnost dejavnikov tveganja za aterosklerozo, razen kajenja. Diagnoza BB je zanesljiva le, če je izpolnjeno vseh 5 meril (22). Kasnejše raziskave so pokazale, da lahko merila Shionoya zaradi visoke občutljivosti vodijo do lažno pozitivnih rezultatov in precenijo prevalenco BB (23). V Evropi se v zadnjem času v pretežni meri uporabljajo Olinova merila, ki so bolj specifična in je zato manj lažno pozitivnih rezultatov pri postavljanju diagnoze BB (1). Ta merila vključujejo: starost pod 45 let, anamnestični podatek o kajenju, zapore distalnih arterij pod kolenom, izključitev avtoimunskih bolezni, hiperkoagulantnih stanj, sladkorne bolezni in z embolijo

povzročenih zapor perifernih arterij (17). Dosledna uporaba Olinovih meril lahko vodi do neprepoznave določenih bolnikov z BB, zlasti ko je bolezen še v zgodnjem obdobju. Zato je skupina strokovnjakov, ki se ukvarjajo z obravnavo bolnikov z BB pod vodstvom Fazelijske, pripravila mednarodni dogovor Delphi (International Delphi Consensus Study) o diagnostičnih merilih za BB (3). Dogovor Delphi je metoda za oblikovanje enotnih stališč o obravnavni določenih bolezenskih stanj. Pri tem gre za interaktivni proces, ki temelji na seriji anonimnih vprašalnikov z namenom, da se oblikuje optimalno stališče za obravnavo določene bolezni (24). Delovna skupina je priporočila 3 glavna merila za potrditev diagnoze BB: anamnestični podatek o aktualnem kajenju ali kajenju v preteklosti, značilne angiografske spremembe in patohistološke spremembe prizadetih arterij. Med manj pomembna merila po mnenju ekspertne skupine sodijo: nastop bolezni pred 45. letom starosti, znaki ishemije spodnjih udov, kot so odsotnost stopalnih pulzov, patološke vrednosti gleženjskega indeksa in trofične spremembe kože in nohtov. Nadalje med manj pomembna merila sodijo: prizadetost arterij zgornjih udov ter migrantni tromboflebitis in značilna rdečkasto obarvana koža prstov rok in nog. Za dokončno potrditev diagnoze BB je potrebna prisotnost glavnih meril in vsaj 4 kliničnih znakov, ki so značilni za to bolezen.

8 Zdravljenje Buergerjeve bolezni

Opustitev kajenja sodi med temeljne ukrepe pri zdravljenju bolnikov z BB, saj lahko že 1 sama pokajena cigareta na dan vzdržuje bolezenski proces. Prav tako na potek bolezni tudi neugodno vpliva uporaba nadomestkov nikotina (25). Pri bolnikih, ki imajo vazospazme, zlasti Raynoudov sindrom, je potrebno simptomatsko zdravljenje z vazodilatatorji, zlasti z blokatorji kalcijevih kanalčkov. V primerih, ko blokatorji kalcijevih kanalčkov niso učinkoviti ali so kontraindicirani, pridejo v poštev antagonisti endotelina, inhibitorji fosfodiesteraze-5 in antioksidanti (26). V primerih, ko gre za ishemične bolečine v mirovanju, so na mestu nesteroidna protivnetna zdravila.

Edino zdravilo, ki ima dokazane učinke na potek bolezni, je analog prostaciklina – iloprost (Ilomedin), ki je sintetični analog prostaglandina 12. Zdravilo ima vazodilatacijske učinke in preprečuje aktiviranje trombocitov ter sproščanje provnetnih dejavnikov (27). Ena prvih raziskav, v kateri so pri bolnikih z napredovalo BB primerjali učinkovitost iloprosta z aspirinom, je pokazala, da 4-tedensko zdravljenje z iloprostom v

Tabela 1: Razlike med Buergerjevo in aterosklerotično periferno arterijsko boleznijo.

	Buergerjeva bolezen	Aterosklerotična bolezen
Dejavniki tveganja	Kajenje	Klasični dejavniki tveganja
Patogeneza	Vnetje arterijske stene in trombotične zapore.	Degenerativne in vnetne spremembe arterij s tvorbo aterosklerotičnih leh.
Arteriografske spremembe	Segmentne zapore distalnih arterij spodnjih udov brez aterosklerotičnih leh.	Difuzne spremembe žilne stene s tvorbo aterosklerotičnih leh pretežno v bližnjih odsekih arterij.
Klinični znaki	Klavadikacije v stopalu in devitalizacije na prstih stopal v zgodnji odrasli dobi (45 let).	Klavadikacija v mečih ali stegnu, ishemična bolečina in devitalizacije na stopalih pri napredovali bolezni.
Zdravljenje	- Opustitev kajenja. - Prostaciklini. - Revaskularizacija je manj uspešna.	- Odstranjevanje dejavnikov tveganja. - Protitrombotična in antilipemična zdravila. - Revaskularizacija.

primerjavi z aspirinom pomembno zmanjša ishemično bolečino v mirovanju in pospeši celjenje ishemičnih razjed, medtem ko zdravilo ni imelo pomembnega učinka na število amputacij v 6-mesečnem opazovalnem obdobju po končanem zdravljenju (28). Cochranova analiza, ki je vključila 5 kontroliranih raziskav (602 bolnika), je prav tako potrdila, da iloprost pospeši zdravljenje ishemičnih razjed pri BB in učinkuje protibolečinsko (29). Iloprost je učinkovit le pri vnosu v obliki infuzij, med tem ko oralna oblika zdravila ne vpliva pomembno na celjenje ishemičnih razjed (30) (Tabela 1).

9 Druge možnosti zdravljenja BB

Hiperbarično zdravljenje s kisikom je samo pri revaskularizaciji perifernih arterij pokazalo določene učinke (31), a zaenkrat ni dokazov o dolgoročni učinkovitosti hiperbaričnega zdravljenja BB s kisikom.

Simpatektomija, ki izzove vazodilatacijo, ima le prehodne in kratkotrajne učinke (32). Kirurška revaskularizacija, ki je sicer potrebna pri bolnikih s kritično ishemijo, je pri BB manj učinkovita kot pri aterosklerotični arterijski bolezni. Ker gre pri BB za prizadetost distalnih arterij manjšega premera, so kirurški rekonstruktivni posegi težko izvedljivi. Poleg tega je zlasti pri kadicah vnetni proces ves čas aktiven in zelo hitro pripelje do ponovnih zapor (23).

10 Napoved izida pri bolnikih z Buergerjevo boleznijo

Podatki o napovedi izida BB so skopi in so pretežno pridobljeni na populacijah bolnikov v Indiji in na

Japonskem. Retrospektivna multicentrična analiza, ki je vključila 224 bolnikov z BB s povprečnim spremljanjem 5,7 leta, je ugotovila, da so se različni žilni zapleti z ishemijo udov pojavljali v 58,9 %, amputacije prizadetih udov so izvršili v 21,4 %, smrtnost pa je znašala 1,4 % (33). Okužba ishemičnih razjed na prizadetem udu je pomembno vplivala na pogostost amputacije udov. Med najpomembnejšimi dejavniki, ki so vplivali na pogostost amputacij, je bila opustitev kajenja. Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolnikov z BB, imajo pretežno zgolj učinek na simptome, pomembno pa ne vplivajo na število amputacij prizadetih udov. Novejše raziskave s celičnimi in genskimi zdravili ter spodbujevalci angiogeneze so pokazale, da nekatera od teh zdravil pospešujejo celjenje ishemičnih razjed in ublažijo simptome, ne izboljšajo pa hemodinamike in ne preprečijo amputacije prizadetih udov (34). Tudi revaskularizacijski posegi so manj učinkoviti kot pri bolnikih s periferno arterijsko aterosklerotično boleznijo.

11 Zaključki

Buergerjeva bolezen je kronična vnetna bolezen perifernih arterij, ki se kaže s kliničnimi znaki, ki so podobni, kot jih najdemo pri aterosklerotični bolezni arterij spodnjih udov. Toda bolezen, ki je razmeroma redka v našem okolju, ima specifično od ateroskleroze neodvisno etiopatogenezo. Pojav bolezni je tesno povezan s kajenjem, medtem ko drugi dejavniki tveganja, ki so značilni za ateroskleroza, ne vplivajo na njeno pojavnost. Pogostejše se pojavlja pri mlajših moških, ki so kadilci; praviloma se začne pred 50. letom starosti. Buergerjeva bolezen značilno prizadene distalne (podkolenske) arterije spodnjih udov in občasno tudi

arterije zgornjih udov. Zapore arterij so področne in ostro omejene od preostalih odsekov arterije, ki imajo gladke stene in nimajo aterosklerotičnih leh. Glede na prizadetost majhnih perifernih arterij pa za razliko od aterosklerotične bolezni, pri kateri je najzgodnejši klinični znak klavdikacija v območju meč, pri BB klavdikacija običajno nastopa v območju stopala. Razmeroma zgodaj pride pri BB do ishemičnih razjed v najbolj oddaljenih delih uda – v prstih stopala in roke.

Postavitev diagnoze BB je zahtevna in temelji na izključitvi drugih sorodnih žilnih bolezni, zlasti

ateroskleroze ter dogovorjenih diagnostičnih merilih: kajenje in značilne angiografske spremembe arterij spodnjih udov. Zgodnje prepoznavanje BB je pomembno, ker bolezen neredko pripelje do amputacije. Tudi zdravljenje BB se pomembno razlikuje od aterosklerotične žilne bolezni in v pretežni meri temelji na analognih prostaciklina, medtem ko pa so revaskularizacijski posegi manj učinkoviti.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Olin JW. Thromboangiitis Obliterans: 110 Years Old and Little Progress Made. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23). DOI: [10.1161/JAHA.118.011214](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011214) PMID: 30571606
- Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, Espitia O, Koskas F, Cluzel P, et al.; French Buerger's Network. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Complications in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease): A Multicenter Study of 224 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23). DOI: [10.1161/JAHA.118.010677](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010677) PMID: 30571594
- Fazeli B, Poredos P, Kozak M, Pecsvarady Z, Catalano M, Al Salman MM, et al. Diagnostic criteria for Buerger's disease: International Consensus of VAS - European Independent Foundation in Angiology/ Vascular Medicine. *Int Angiol.* 2023;42(5):396-401. DOI: [10.23736/S0392-9590.23.05098-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05098-8) PMID: 380100124
- Seebald J, Gritters L. Thromboangiitis obliterans (Buerger disease). *Radiol Case Rep* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. 2015;10(3):9-11. DOI: [10.1016/j.radcr.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2015.06.003) PMID: 26649109
- Tanaka K. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease. *Int J Cardiol.* 1998;66:S237-42. DOI: [10.1016/S0167-5273\(98\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00174-0) PMID: 9951825
- Fazeli B, Rezaee SA. A review on thromboangiitis obliterans pathophysiology: thrombosis and angiitis, which is to blame? *Vascular.* 2011;19(3):141-53. DOI: [10.1258/vasc.2010.ra0045](https://doi.org/10.1258/vasc.2010.ra0045) PMID: 21652666
- Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn.* 1989;39(3):153-8. DOI: [10.1111/j.1440-1827.1989.tb01494.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1989.tb01494.x) PMID: 2662703
- Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K. Current pathological and clinical aspects of Buerger's disease in Japan. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(1):148-56. DOI: [10.1007/s10016-005-9436-2](https://doi.org/10.1007/s10016-005-9436-2) PMID: 16378138
- Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation.* 1990;82(5):IV3-8. PMID: 2225420
- Fazeli B. Buerger's disease as an indicator of socioeconomic development in different societies, a cross-sectional descriptive study in the North-East of Iran. *Arch Med Sci.* 2010;6(3):343-7. DOI: [10.5114/aoms.2010.14253](https://doi.org/10.5114/aoms.2010.14253) PMID: 22371769
- Rivera-Chavarría JJ, Brenes-Gutiérrez JD. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Ann Med Surg (Lond).* 2016;7(7):79-82. DOI: [10.1016/j.amsu.2016.03.028](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.03.028) PMID: 27144003
- Papa M, Bass A, Adar R, Halperin Z, Schneiderman J, Becker CG, et al. Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery.* 1992;111(5):527-31. PMID: 1598672
- Poredos P, Poredos P. Raynaud's Syndrome: a neglected disease. *Int Angiol.* 2016;35(2):117-21. PMID: 25673314
- Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa.* 2017;46(6):413-23. DOI: [10.1024/0301-1526/a000661](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000661) PMID: 28895508
- Fazeli B, Modaghegh H, Ravrai H, Kazemzadeh G. Thrombophlebitis migrans as a footprint of Buerger's disease: a prospective-descriptive study in north-east of Iran. *Clin Rheumatol.* 2008;27(1):55-7. DOI: [10.1007/s10067-007-0652-8](https://doi.org/10.1007/s10067-007-0652-8) PMID: 17554578
- Fazeli B, Poredos P, Liew A, Stephen E, Bashar AH, Kozak M, et al.; VAS International Buerger Working Group. The Angiography Pattern of Buerger's Disease: challenges and Recommendations. *J Clin Med.* 2025;14(14):4841. DOI: [10.3390/jcm14144841](https://doi.org/10.3390/jcm14144841) PMID: 40725544
- Fazeli B, Poredos P, Scherthaner G, Stephen E, Kozak M, Catalano M, et al. An International Delphi Consensus on Diagnostic Criteria for Buerger's Disease. *Ann Vasc Surg.* 2022;85:211-8. DOI: [10.1016/j.avsg.2022.03.028](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.03.028) PMID: 35398199
- Debakkey ME, Crawford ES, Garrett HE, Cooley DA, Morris GC, Abbott JP. Occlusive disease of the lower extremities in patients 16 to 37 years of age. *Ann Surg.* 1964;159(6):873-90. DOI: [10.1097/0000658-196406000-00005](https://doi.org/10.1097/0000658-196406000-00005) PMID: 14170289
- Farzadnia M, Ravari H, Masoudian M, Valizadeh N, Fazeli B. Unexpected Inflammation in the Sympathetic Ganglia in Thromboangiitis Obliterans. *Int J Angiol.* 2017;26(4):212-7. DOI: [10.1055/s-0037-1604410](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604410) PMID: 29142485
- Dimmick SJ, Goh AC, Cauzza E, Steinbach LS, Baumgartner I, Stauffer E, et al. Imaging appearances of Buerger's disease complications in the upper and lower limbs. *Clin Radiol.* 2012;67(12):1207-11. DOI: [10.1016/j.crad.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.04.005) PMID: 22784658
- Hagen B, Lohse S. Clinical and radiologic aspects of Buerger's disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1984;7(6):283-93. DOI: [10.1007/BF02625113](https://doi.org/10.1007/BF02625113) PMID: 6529731
- Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol.* 1998;66:S243-5. DOI: [10.1016/S0167-5273\(98\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00175-2) PMID: 9951826
- Fazeli B, Dadgar Moghadam M, Niroumand S. How to Treat a Patient with Thromboangiitis Obliterans: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2018;49:219-28. DOI: [10.1016/j.avsg.2017.10.022](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.10.022) PMID: 29421414
- Daljei N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Manage Sci.* 1963;9(3):458-67. DOI: [10.1287/mnsc.9.3.458](https://doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458)
- Lawrence PF, Lund OI, Jimenez JC, Muttalib R. Substitution of smokeless tobacco for cigarettes in Buerger's disease does not prevent limb loss. *J Vasc Surg.* 2008;48(1):210-2. DOI: [10.1016/j.jvs.2008.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.02.007) PMID: 18589234

26. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6(6):167-77. DOI: [10.2147/VHRM.S4551](https://doi.org/10.2147/VHRM.S4551) PMID: [20448801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20448801/)
27. Guilmot JL, Diot E. The role of drug therapy in the treatment of critical ischemia of the lower limbs. *Presse Med.* 1999;28(12):647-50. PMID: [10228468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10228468/)
28. Fiessinger JN, Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet.* 1990;335(8689):555-7. DOI: [10.1016/0140-6736\(90\)90346-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90346-7) PMID: [1689791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689791/)
29. Cacione DG, Baptista-Silva JC, Macedo CR. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011033. DOI: [10.1002/14651858.CD011033.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011033.pub2) PMID: [26828199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828199/)
30. The European TAO Study Group. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15(4):300-7. DOI: [10.1016/S1078-5884\(98\)80032-4](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(98)80032-4) PMID: [9610341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610341/)
31. Saito S, Nishikawa K, Obata H, Goto F. Autologous bone marrow transplantation and hyperbaric oxygen therapy for patients with thromboangiitis obliterans. *Angiology.* 2007;58(4):429-34. DOI: [10.1177/0003319706292015](https://doi.org/10.1177/0003319706292015) PMID: [17652224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17652224/)
32. Bozkurt AK, Koksall C, Ercan M. The altered hemorheologic parameters in thromboangiitis obliterans: a new insight. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10(1):45-50. DOI: [10.1177/107602960401000107](https://doi.org/10.1177/107602960401000107) PMID: [14979404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14979404/)
33. Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, Espitia O, Koskas F, Cluzel P, et al.; French Buerger's Network. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Complications in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease): A Multicenter Study of 224 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23). DOI: [10.1161/JAHA.118.010677](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010677) PMID: [30571594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571594/)
34. Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5). PMID: [32364620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32364620/)