

SEMNIIFICAȚIA PROFILULUI MORFOLOGIC AL VENELOR VARICOASE ÎN ETIOPATOGENIA BOLII VARICOASE

F. Comșa^{1,2}, Carmen Maria Ardelean³, Cornelia Amălinei¹,
Simona Eliza Giușcă⁴, Irina-Drăga Căruntu¹

1 Disciplina Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

2 Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș” București

3 Institutul Național de Cercetare – Dezvoltare „Victor Babeș” București

4 Disciplina Sănătate Publică și Management,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

THE SIGNIFICANCE OF THE MORPHOLOGICAL PROFILE OF VARICOSE VEINS IN THE AETIOPATHOGENY OF CHRONIC VENOUS DISEASE (Abstract): The main stream of publications focused on chronic venous disease research includes many studies on etiological factors, clinical manifestations and treatment of varicose veins, but reports on biological, tissue and molecular events that might lead to venous wall dilatation are limited. In this context the present study analyses histopathological changes in varicose veins, our research being centered on endothelial, collagen, elastic and muscular structural components, of which features are altered in comparison with the normal status and can sustain the alteration of venous physiology. The studied group was formed by 13 patients with varicose veins: 8 in stage CEAP II-III (subgroup 1), 5 in stage CEAP IV-VI (subgroup 2), hospitalized in Dr. Victor Babes Diagnosis and Treatment Center, Bucharest. All cases underwent surgical treatment, 1 centimeter fragments of veins being taken from the saphenofemoral junction, internal saphenous vein, leg varicose package and perforating veins. The vein fragments were processed for histopathological exam with standard and special stains. The main morphological changes consisted of endothelial lesions, hypertrophy of intima (by fibrillar extracellular matrix) and hypertrophy of media (by smooth muscular cells hypertrophy and marked increasing of fibrillar extracellular matrix). The histopathological exam revealed the constant presence of the same lesions at the vein fragments taken from different sites and the lesions specific to the two stages of the varicose veins presented an important degree of overlapping. According to the clinical manifestations, the comparison between the histopathology of the lesions from stage CEAP II-III with those from the stage CEAP IV-VI shows only the dynamic evolution of the existing pathological substratum towards the complications of the disease. The morphological finding has double significance: aetiopathogenic, signifying that the high venous pressure acts irrespective of territory and venous diameter, and clinical, signifying that varicose veins disease requires early treatment measures.

KEY WORDS: VARICOSE VEINS, ENDOTHELIUM, COLLAGEN, ELASTIN, SMOOTH MUSCLE CELLS

Correspondență: Prof. dr. Irina-Drăga Căruntu, Disciplina Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași; e-mail: irina_caruntu@yahoo.com*.

INTRODUCERE

Accesul la mijloacele de investigație moderne, dublat de creșterea nivelului de educație medicală a populației a condus la creșterea numărului de cazuri de boală varicoasă diagnosticate, prevalența raportată la începutul acestui deceniu fiind între 10% și 50% [1].

* received date: 16.09.2010

accepted date: 15.10.2010

Studiul patogeniei bolii varicoase prezintă încă lacune, deși de-a lungul timpului au fost emise numeroase ipoteze. Concepțiile patogenice clasice pot fi grupate în trei teorii esențiale: parietală, valvulară și anastomotică [2]. La ora actuală, sub raport fiziopatologic, este unanim recunoscut rolul insuficienței valvulare, a dilatării venelor și a creșterii presiunii venoase, controversate vizând stabilirea factorului primordial [3-5]. Aceste modificări, care caracterizează instalarea și evoluția bolii varicoase, au însă un substrat patogenetic mult mai profund, încă neelucidat.

Sub raport clinic, categoriile de diagnostic și stadializare a bolii varicoase au condus la realizarea Clasificării CEAP (*Clinic–Etiologic–Anatomic–Pathophysiologic*), ținând cont de categoria clinică (*clinical severity*), etiologică (*etiology*), anatomică (*anatomy*) și mecanismul patologic (*pathophysiology*) al dezvoltării refluxului venos [6,7]. Această clasificare, care extrapolează modelul TNM existent pentru patologia tumorală, a fost reevaluată în 2004, prin modificări atât la nivelul de definiție a unor termeni, cât și la nivelul claselor de clasificare, și prin introducerea de noi criterii. A rezultat Clasificarea CEAP simplificată a bolii venoase cronice [8], utilizată actualmente pe scară largă deoarece pentru parametrul clinic se folosește un singur indicator – cel mai sever, iar parametrii etiologici, anatomici și patogenici sunt completați prin adăugarea indicatorilor pentru venele superficiale (*s*), perforante (*p*) sau profunde (*d*).

Sub raport strict histopatologic, leziunile interesează, în grade diferite, toate segmentele sistemului venos, fiind mai accentuate la nivelul sistemului cav inferior, cu precădere la venele membrului pelvine. Leziunile cele mai avansate sunt întâlnite în peretele sistemului venos superficial, la nivelul varicelor, care interesează frecvent vena safenă internă, mai rar safenă externă și extrem de rar ambele. În peretele venos, primele modificări morfologice microscopice au ca localizare fie partea internă, fie partea externă a mediei. Ulterior, ele se extind în interior, înspre lumenul vascular și în exterior, spre adventice și țesutul periadventicial, determinând o afectare în evoluție a vasului, cu corespondență macroscopică organizată în 4 stadii [9], care includ în succesiune dilatare, hipertrofie moderată, hipertrofie severă, atrofie, scleroză periflebitică. Conform investigațiilor microscopice, transformările majore afectează, la nivelul intimei și al mediei, matricea extracelulară a țesutului conjunctiv și țesutul muscular neted.

În mod cert, în vederea stabilirii corecte a diagnosticului și a stadiului bolii, la ora actuală elementele examenului clinic nu mai pot fi privite separat de noțiunile de morfologie. Cu toate acestea, deși numărul lucrărilor din fluxul principal de publicații, axate pe factorii etiologici, clinici și tratamentul bolii varicoase, este foarte mare, investigațiile asupra evenimentelor biologice, tisulare și moleculare care ar putea conduce la dilatarea peretelui venos sunt limitate [10-20].

În acest context, prezentul studiu are ca obiectiv analiza modificărilor histopatologice prezente în venele varicoase, investigația noastră fiind concentrată asupra componentelor structurale colagenice, elastice și musculare al căror raport cantitativ modificat în comparație cu statusul de normalitate poate susține afectarea fiziologiei venoase.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost constituit din 13 pacienți cu boală varicoasă: 8 în stadiul CEAP II-III (sublot 1), 5 în stadiul CEAP IV-VI (sublot 2), internați în Centrul de Diagnostic și Tratament Dr. Victor Babeș București. Sub raport clinic, pacienții din

stadiul CEAP II-III au prezentat dilatații varicoase la nivelul membrilor inferioare, asociate cu edem.

Pacienții din stadiul CEAP IV-VI au avut, ca manifestări suplimentare, tulburări trofice cutanate (hiperpigmentare – 5 cazuri, atrofie albă cu semnificație de ulcer vindecat – 1 caz, și ulcer activ – 2 cazuri) și varicoflebită (2 cazuri, 1 caz cu afectarea safenei interne pe întreg traiecul, 1 caz cu afectarea pachetelor varicoase gambiere). Toate cazurile au fost tratate chirurgical, practicându-se crosectomie largă a safenei interne, safenectomii segmentare și ligatură de vene perforante, marcate ecografic preoperator. De la fiecare pacient, din piesa operatorie s-au prelevat fragmente de 1 cm din crosa safenei interne, vena safenă internă, pachet varicos gambier și venele perforante.

Fragmentele recoltate, fixate în formalină tamponată, au fost ulterior incluse în parafină și procesate pentru examenul histopatologic. Au fost utilizate colorațiile hematoxilina-eozină (H-E), van Gieson - elastic, PAS-hematoxilina.

REZULTATE

Tablou morfologic pentru boala varicoasă – stadiul CEAP II-III

Pentru crosa safenei, vena safenă internă și pachetul varicos, examenul histopatologic în colorația standard HE a relevat îngroșarea segmentară a intimei și mediei (Fig. 1,2), fie cu distribuție uniformă pe întregul fragment de venă examinat, fie în alternanță cu segmente normale sub raportul grosimii peretelui venos – cu mențiunea că, în comparație cu zonele îngroșate, aceste segmente au fost considerate, inițial, ca fiind caracterizate prin reducerea grosimii peretelui (subțiate). Pentru venele perforante, aspectul general a fost reprezentat de îngroșare circumferențială a intimei și mediei, uniformă de-a lungul întregului fragment recoltat.

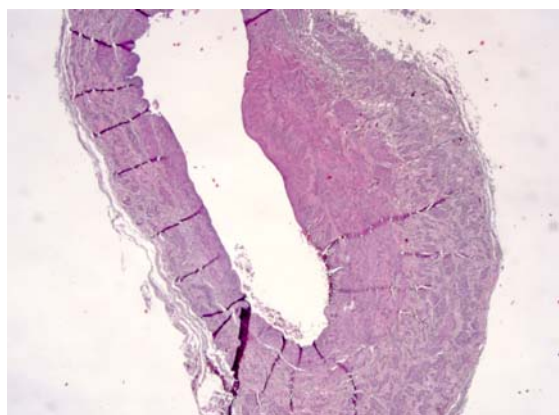


Fig. 1 Venă cu perete neuniform, prin hiperplazie importantă a mediei (HE, x 2,5)

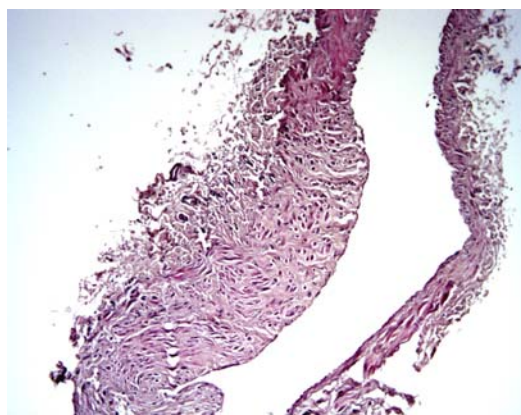


Fig. 2 Hiperplazie musculară excentrică; proliferare papilară intraluminală (HE, x 10)

La nivelul intimei au existat semne evidente de activare a celulelor endoteliale, profilul pavimentos al acestora fiind înlocuit cu un profil cuboidal, iar citoplasma conținând vacuole. Pentru fragmentele îngroșate, colorația specială van Gieson - elastic a permis evaluarea țesutului conjunctiv, cu evidentă creștere a cantității de matrice extracelulară nefibrilară. Tunica medie a prezentat hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare, fasciculele musculare netede cu dispoziție concentrică în jurul lumenului devenind voluminoase (Fig. 3). Și la acest nivel, colorațiile speciale au permis

evidențierea netă a țesutului conjunctiv, cu importantă creștere a cantității de matrice extracelulară fibrilară și nefibrilară (Fig. 4). Componenta fibrilară colagenică (Fig. 5), organizată în manieră cordonală, cu rare fibroците asociate, a inclus uneori vase de tip capilar. Componenta fibrilară elastică, extrem de bine reprezentată, a format condensări în grosimea peretelui venei, ca o reacție la presiunea venoasă crescută (Fig. 6). De asemenea, a fost observată prezența focală, în grosimea mediei, a unor arii vacuolare.

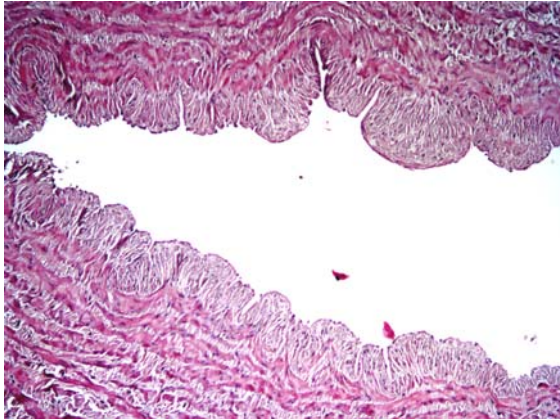


Fig. 3 Intimă îngroșată neregulat, hiperplazie musculară cu colagenizare minimă (HE, x 10)

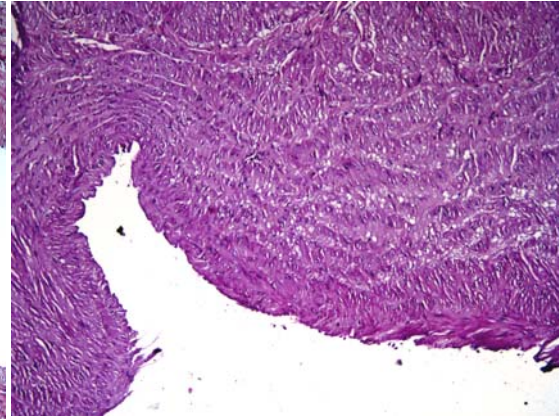


Fig. 4 Marcată colagenizare pericelulară în tunica musculară (PAS, x 10)

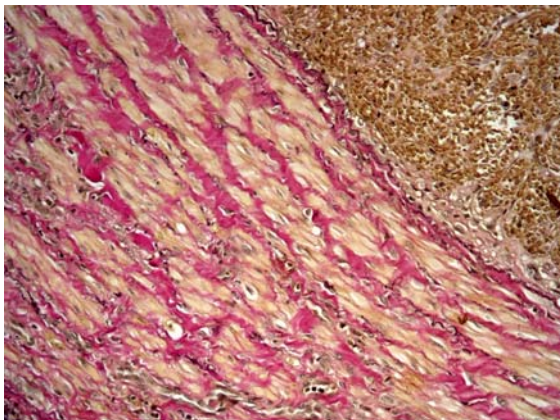


Fig. 5 Perete venos trombozat, recanalizat; hiperplazie musculară; moderată colagenizare intraparietală (Van Gieson-Elastic, x 20)

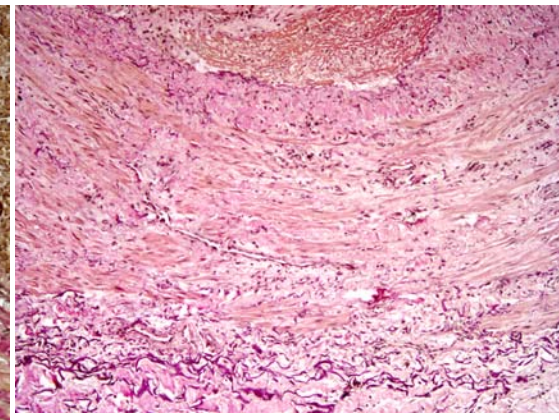


Fig. 6 Perete venos cu hiperplazie musculară – fibre musculare subțiate alternând cu fibre de colagen îngroșate; hiperplazie de fibre elastice; fibre elastice fragmentate (Van Gieson-Elastic, x 10)

Tablou morfologic pentru boala varicoasă – stadiul CEAP IV-VI

Modificările histologice anterior descrise la nivelul mediei au fost amplificate prin hiperplazia marcată a țesutului conjunctiv (Fig. 7,8), cu rezultat în fragmentarea fasciculelor musculare în insule sau înlocuirea acestora în totalitate – fleboscleroză. Consecutiv procesului de fibrozare a mediei (Fig. 9), au fost înregistrate leziuni diferite determinate de invadarea progresivă a intimei și adventiceii.

Afectarea intimei a fost severă (Fig. 10), fiind observată detașarea endoteliului și înlocuirea ariei corespunzătoare intimei prin fibre colagene dense, unele în curs de hialinizare, separate prin fibre elastice hiperplaziate. Aceste modificări de endoflebită au determinat evoluția spre tromboză (Fig. 11,12).

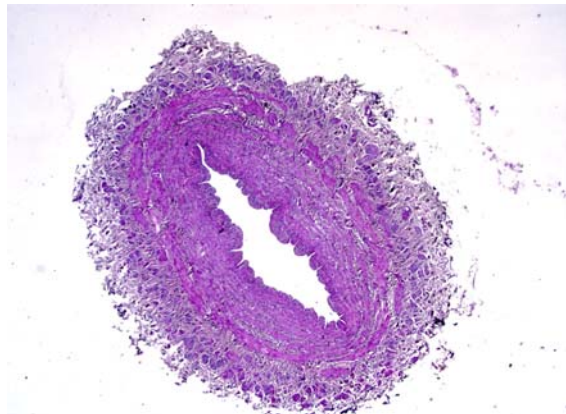


Fig. 7 Hiperplazie musculară concentrică (PAS, x 2,5)

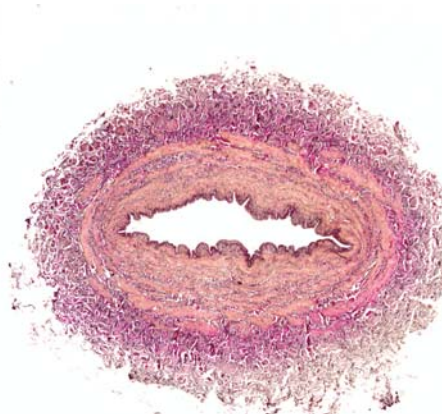


Fig. 8 Hiperplazie musculară concentrică (Van Gieson-Elastic, x 2,5)

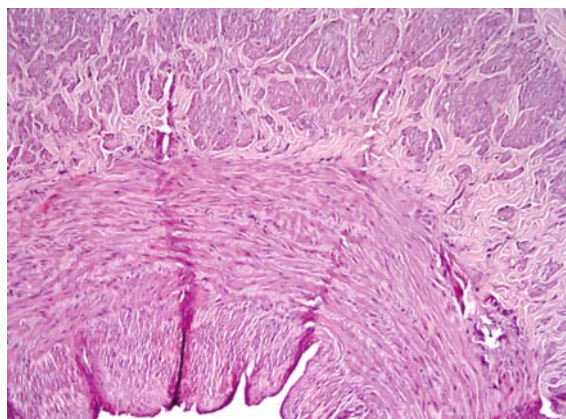


Fig. 9 Intimă îngroșată; hiperplazie musculară importantă; marcată colagenizare predominant în stratul muscular extern al peretelui venos (HE, x 10)

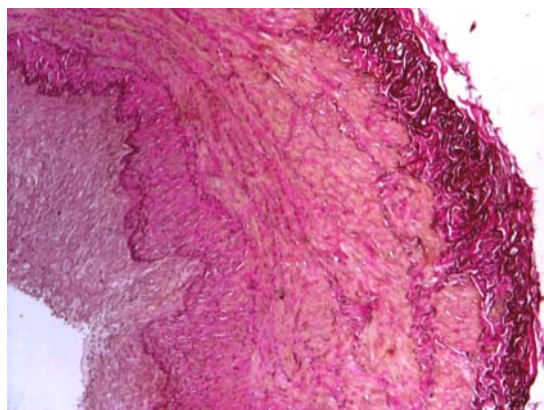


Fig. 10 Hiperplazie endotelială marcată, hiperplazia și dedublarea fibrelor elastice în tunica medie (Van Gieson-Elastic, x 4)

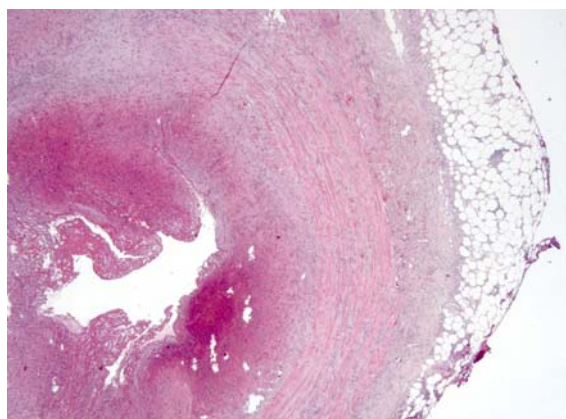


Fig. 11 Crosă safenă: perete venos trombozat, recanalizat; marcată hiperplazie musculară; bogat infiltrat inflamator intramural; țesut de granulație (HE, x 2,5)

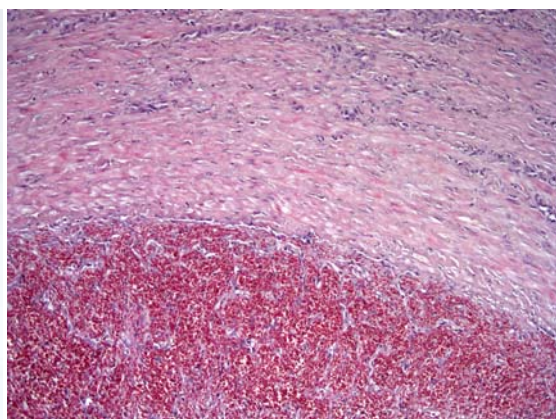


Fig. 12 Detaliu pentru peretele venos trombozat, recanalizat; hiperplazie musculară; marcată inflamație cronică intraparietală (HE, x 10)

La nivel adventicial, au fost prezente modificări ale terminațiilor nervoase (nevrită difuză) și ale vasa vasorum (Fig. 13). Vasa vasorum, extrem de bine reprezentate (Fig. 14), au apărut dilatate mult și anastomozate între ele, uneori înconjurând vena lezată și imprimându-i un aspect cavernos. Un caz a fost caracterizat prin expansiunea spre interior a vasa vasorum, penetrând în structura mediei și determinând leziuni de mezoflebită vegetantă.

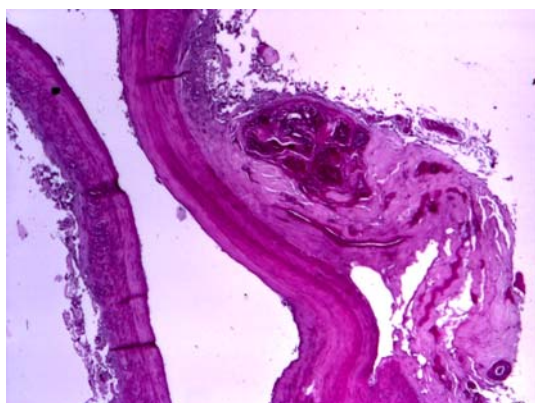


Fig. 13 Leziuni la nivelul adventiciei: marcate depozite de colagen în vasa vasorum cu hiperplazie nodulară angiomatoasă (PAS, x 4)

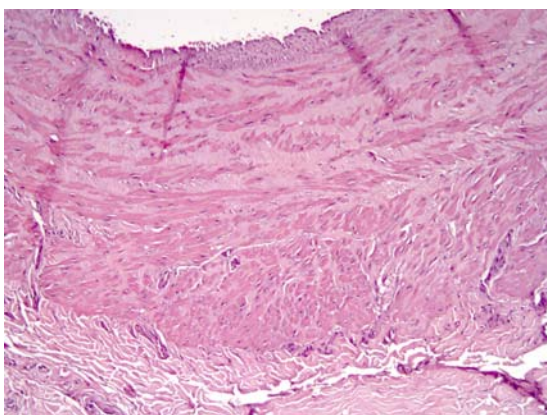


Fig. 14 Proliferare importantă a vasa vasorum la nivelul adventiciei (HE, x 10)

Nu au fost identificate diferențe majore între leziunile prezente la nivelul croșei, a venei safene interne, a pachetului varicos și, respectiv, a venelor perforante – toate zonele fiind caracterizate prin hipertrofie concentrică, omogenă.

DISCUȚII

În conformitate cu tratatele de chirurgie generală și vasculară, precum și cu terminologia aferentă unor specialități medicale care vin în contact cu patologia de tip varicos, dilatațiile varicoase caracteristice bolii varicoase se clasifică în [21]: (i) primitive, primare sau esențiale (fără precedent patologic anterior, dezvoltate frecvent în context familial), (ii) secundare (dezvoltate în urma unor procese patologice anterioare grave – tromboflebite profunde, neoplazii operate, accidente rutiere grave, fracturi, imobilizare îndelungată la pat – care au evoluție mai rapidă și complicații frecvente), (iii) congenitale (dezvoltate în displaziile congenitale ale sistemului venos al membrilor inferioare, în copilărie sau adolescență, cu evoluție variabilă, de cele mai multe ori nefavorabilă, cu lipsă de răspuns la tratamentul efectuat și recidive frecvente). În lotul studiat, toate cele 13 cazuri au fost diagnosticate ca varice primare, 8 de tip simplu (stadiul CEAP II-III) și 5 de tip complicat (stadiul CEAP IV-VI).

Mecanismul patogenic al bolii varicoase trebuie privit unitar, în toată complexitatea lui, ca rezultat al intricării a numeroase verigi patogenice, substratul morfologic lezional determinând tulburările funcționale specifice, traduse prin simptomatologia clinică. O prezentare sintetică a teoriilor clasice [2] permite înțelegerea modului în care au evoluat, în timp, concepțiile propuse pentru a explica patogenia bolii varicoase. Teoria anastomotică, propusă de Piulachs și Vidal-Baraquer, în 1953, a accentuat disfuncția anastomozelor (șunturilor) arterio-venoase, dezvoltate în situații speciale, ca sarcina de exemplu.

Fluxul sanguin masiv care pătrunde prin șunt în sistemul venos îl dilată și determină deteriorarea sistemului valvular, condiționând apariția varicelor. Teoria parietală, formulată de Puglionisi și Ruberti, în 1960 a susținut, ca factor primordial, rezistența redusă moștenită a peretelui venos la fluctuațiile presiunii venoase în anumite circumstanțe. În copilărie, alterarea pereților venoși este compensată (mascată) de hipertrofia tunicii musculare a venelor, specifică acestei vârste. Mai târziu, factorii etiologici supraadăugați – printre care sporirea presiunii venoase cu ocazia eforturilor fizice, intervenția factorul endocrin, a factorului metabolic – duc la decompensarea venelor, la dilatarea lor și, secundar, la insuficiența valvulară, cu apariția consecutivă a varicelor. Deși numeroase studii clinice și experimentale indică drept cauză a bolii varicoase un defect al peretelui venos, teoriei parietale i-au fost aduse însă obiecții, cea mai importantă fiind aceea că primordialitatea alterărilor peretelui venos nu a putut fi demonstrată obiectiv. Teoria valvulară, introdusă de Warwick, Moore, Collens și Wilensky, a susținut rolul inițial al factorului ereditar în apariția insuficienței valvulare. În boala varicoasă, ereditatea este un factor important [14,22], mai mult de jumătate din cei afectați având antecedente heredo-colaterale pozitive, fapt care sugerează o calitate proastă a peretelui venos, moștenită genetic. Pe fondul moștenit ereditar, se valorifică și devine manifestă acțiunea factorilor favorizanți.

Contestarea acestei teorii s-a bazat pe ideea că insuficiența valvulară este, fiziopatologic, consecința leziunii parietale, și nu cauza ei. Atât la venele control, cât și la venele varicoase, valvele sunt identice ca număr, morfologie și funcție [23]. Mai mult, dilatațiile varicoase de la nivelul membrelor inferioare pot apărea chiar și în lipsa incompetenței valvulare, sau sunt frecvent situate sub o valvă competentă [24]. Când o venă este supusă unor presiuni crescute (de exemplu în cazul insuficienței unei vene perforante sau când vena este folosită ca graft într-un by-pass arterial), peretele se hipertrofiază în primă fază și ulterior se dilată uniform sau neuniform. Alternanța segmentelor aparent normale cu cele mult dilatate, observată la nivelul venelor varicoase, nu are legătură cu locul de dispunere a valvei sau de funcționalitatea ei, majoritatea segmentelor venoase dilatate sunt situate imediat sub nivelul valvelor care la examinarea Doppler apar competente [24].

În mod evident, în condițiile în care pereții venoși sunt dilatați cu ușurință de presiunile normale din sistemul venos, determinând apariția de dilatații și afectarea sistemului valvular [25], în mecanismul etiopatogenic al bolii varicoase există o interferență a factorilor responsabili (peretele venos și insuficiența valvulară secundară), considerați a acționa inițial și individual de fiecare teorie clasică în parte [26,27].

Dezvoltarea tehnicilor de biologie celulară și moleculară au permis aprofundarea modificărilor structurale ale componentelor celulare și tisulare din peretele venos, cu rezultat într-un concept etiopatogenic modern, conform căruia boala varicoasă este o boală inflamatorie cronică, dependentă de hipertensiunea venoasă, care afectează valvulele, peretele venos (tunica intimă și tunica medie) și pielea suprajacentă [28].

Modificările morfologice principale care caracterizează boala varicoasă sunt rezultatul interferențelor între lezarea endotelială, hipertrofia intimală prin creșterea matricei extracelulare conjunctive și modificările celulelor musculare.

Lezare endotelială, hipertrofie intimală

În studiul nostru, în ambele loturi venele varicoase au prezentat o creștere a lumenului cu hipertrofia (elongarea și invaginarea) intimei prin creșterea importantă a matricei extracelulare fibrilare prezente la acest nivel. În paralel, alte leziuni evidențiate pentru subplotul corespunzător cazurilor cu varice simple au fost reprezentate de

activarea celulelor endoteliale, tradusă prin creșterea dimensiunilor și profilul proeminent intraluminal, asociat cu prezența de vacuole intracitoplasmatică. Pentru sublotul corespunzător cazurilor cu varice complicate, leziunile au inclus degenerarea marcată a celulelor endoteliale și descuamarea stratului endotelial.

Mecanismul exact al îngroșării intimei în boala varicoasă constituie o temă de polemică cu multiple controverse și teorii avansate de diferiți cercetători [14, 29-33]. Fibroplazia uniformă a intimei, reprezentată de proliferarea necontrolată a colagenului limitată strict la tunica intimă, poate fi considerată un răspuns la stresul hemodinamic al venei supuse la presiuni crescute [34], fiind observată și la pacienții cu fistulă arterio-venoasă [35], la care se poate adăuga ischemia [36].

Modificările intimale datorate hipoxiei celulelor endoteliale [37-39] sau chiar mai mult, anomalii de eliberare a oxigenului la nivelul țesuturilor [40] pot conduce ulterior la apariția modificărilor peretelui venos varicos.

Lezarea endotelială se repercutează asupra componentelor conjunctive din intimă și, respectiv, asupra mediei. Mecanismul prin care, la nivelul aortei, endoteliul lezat eliberează PDGF care determină migrarea celulelor musculare netede din tunica medie în intimă la nivelul aortei poate fi extrapolat și la nivelul peretelui venos [41]. Mai mult, se presupune că celulele musculare netede care vin în contact, prin lipsa endoteliului, cu monocitele sanguine, își amplifică proprietățile de fagocitoză și capacitatea de descompunere [29]. Alte studii sugerează faptul că, după distrugerea endoteliului, celulele musculare netede expuse la fluxul sanguin își pot modula funcțiile dependent de modificările hemodinamice [41,42].

Într-un studiu recent dedicat structurii și ultrastructurii peretelui venelor varicoase [33] se raportează dilatarea lumenului, îngroșarea generalizată a pereților și hipertrofia tunicii endoteliale, lucru care a determinat protruziunea peretelui în lumenul venos, sub formă de numeroase falduri și invaginații, în alternanță cu prezența a numeroase zone de întrerupere și descuamare a stratului endotelial.

Evidențierea distrugerii celulelor endoteliale cu descuamarea lor, cu pierderea integrității barierei endoteliale și expunerea stratului subintimal la fluxul sanguin a fost corelată direct cu pierderea de fibre de colagen și elastină în lumenul vascular, urmată de distrugerea structurii și rezistenței peretelui vascular. Porțiunile de perete vascular cu stratul endotelial distrus (parțial sau total) permit aderența elementelor sanguine (hematii, trombocite) și a lipidelor, migrarea și depunerea lor în peretele venos, fapt care ar explica procesele de tromboflebită ce complică frecvent evoluția bolii varicoase. Indiferent de mecanismul de producere, inițiat de stresul hemodinamic și/sau hipoxie, modificările ultrastructurale ale stratului endotelial sunt prezente la nivelul întregii vene safene, nu numai la segmentele dilatate varicos, ceea ce confirmă obligativitatea de a îndepărta întreaga venă safenă [15], și nu numai pachetele varicoase [43].

Totuși, lezarea endotelială nu este întotdeauna prezentă, fiind demonstrată integritatea endoteliului atât în vene varicoase, cât și la nivelul venelor control [31].

Modificările matricei extracelulare fibrilare: colagen, elastină

În studiul nostru, în ambele subloturi venele varicoase au prezentat o dezvoltare marcată a matricei extracelulare fibrilare atât la nivelul intimei, cât și la nivelul mediei. Pentru sublotul 1 – varice simple, dacă la nivel intimal fibrele de colagen au fost dispuse compact, în tunica medie aranjamentul lor a fost fascicular, printre celulele musculare netede. Asociat, a fost identificat un număr mare de fibre elastice, formând zone de condensare elastică în structura tunicii medii. Pentru sublotul 2 - varice complicate, colagenul produs a determinat îngroșarea evidentă a intimei, pe fondul

hiperplaziei colagenice instalându-se transformarea hialină. În paralel, a fost prezentă și hiperplazia fibrelor elastice. Mai mult, în tunica medie hiperplazia fibrelor de colagen a condus la disocierea fasciculele musculare și/sau înlocuirea acestora în totalitate, cu instalarea flebosclerozei.

Studiile histologice efectuate pe pereții venelor varicoase prezintă date contradictorii asupra modificărilor componente colagenice și elastice. Unele lucrări [26,44,45] au evidențiat niveluri scăzute ale colagenului, în paralel cu niveluri scăzute ale elastinei [15,45], care pot fi compensate prin creșterea mucopolizaharidelor și a scleroproteinelor insolubile. Aceste date au condus la teoria conform căreia defectul primar în cantitatea de colagen și elastină care susține endoteliul din exterior determină reducerea rezistenței la presiunea venoasă, ceea ce ar conduce la apariția dilatațiilor venoase. Alte raportări susțin că peretele venelor varicoase are un nivel crescut de colagen [24], sau că nu există nici o diferență în procentul de colagen și proteine totale între loturile control și cele cu vene varicoase [46].

Modificările celulelor musculare netede

În studiul nostru, în ambele subloturi venele varicoase au fost caracterizate prin hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare în tunica medie. Aceste modificări au fost mai evidente în sublotul 1, comparativ cu sublotul 2 – la nivelul căruia s-a înregistrat, pe fondul unei fragmentări a continuității celulelor musculare, un proces de transformare fibroasă.

Dovezi contradictorii există în privința patologiei celulelor musculare netede din venele varicoase. Câteva studii au evidențiat creșteri ale numărului sau activității celulelor musculare netede [30,47,48], în timp ce alte studii raportează reducerea numărului celulelor musculare netede datorate înlocuirii de țesut conjunctiv [24,48]. Separarea celulelor musculare netede prin zone conjunctive, fibroase, împiedică funcționarea tunicii medii ca un întreg, ceea ce determină modificări ale tonusului peretelui și conduce la apariția de dilatații patologice [24]. Alte studii demonstrează absența diferențelor între componenta musculară din peretele venelor varicoase și, respectiv, venele normale [49,50].

Diametrul lumenului vascular depinde nu numai de presiunea transmurală și de tensiunea generată în peretele vascular, dar și de orice creștere a peretelui, datorată hipertrofiei și/sau hiperplaziei oricăror constituenți, cum ar fi spre exemplu celulele musculare netede. Această hipertrofie și/sau hiperplazie este apărută ca o măsură de adaptare la creșterea forțelor de distensie [51], echilibrul fiind modificat în cazul bolii varicoase [14].

Mai mult, relaxarea celulelor musculare netede asociată cu degradarea structurală a lor progresivă și forța și elasticitatea scăzută a fibrelor țesutului conjunctiv pot fi responsabile pentru întinderea și dilatarea excentrică a venei [37].

Același studiu recent menționat anterior, dedicat structurii și ultrastructurii peretelui venelor varicoase [33] susține că celulele musculare netede, prin capacitatea de fagocitoză a fibrelor elastice și de colagen, joacă un rol important în patogeneza bolii varicoase. Celulele musculare netede prezintă o marcată activitate fagocitară, înglobând nu numai fibre elastice și de colagen, dar și alte celule musculare netede. Celulele musculare netede își pierd forma lor normală, comparabilă cu un fus. Ele suferă un proces de degenerare marcată, vacuolizare și dezagregare în fragmente mici, și sunt separate prin spații largi pline de fibre de colagen. O parte din celulele musculare netede, prezente în stratul subintimal, sunt detașate și eliminate în lumen. Aceste modificări sunt mai pregnante și mai accentuate la nivelul pachetelor varicoase distale

ale gambei, dar sunt prezente și la fragmentele proximale, clinic nedilate, de la nivelul coapsei ale safenei interne [32].

Sinopsis al modificărilor morfologice

În boala varicoasă, în țesutul conjunctiv crește proporția de matrice extracelulară nefibrilară (amorfă) și fibrilară, și apar modificări structurale ale fibrelor elastice și de colagen. Pentru țesutul muscular neted, procesele de hipertrofie și hiperplazie pot asocia modificări în structura celulelor musculare, prezența de vacuole sugerând un posibil rol secretor și fagocitar al acestora, ceea ce poate explica funcția contractilă anormală a celulelor musculare netede din peretele venos. Alternanța de zone de hipertrofie și atrofie la nivelul peretelui venos este considerată ca o reacție la presiunea și perfuzia deficitară de la acest nivel sau o consecință a modificărilor cantitative și calitative ale celulelor musculare netede.

Creșterea grosimii peretelui venos se datorează secvenței hipertrofie intimală – hipertrofie medie. Leziunile morfologice care au caracterizat cele două stadii ale bolii varicoase – varice simple (sublotul 1), varice complicate (sublotul 2) au prezentat un grad important de suprapunere. În corespondență cu tabloul clinic, comparația leziunilor histopatologice specifice stadiului CEAP II-III (sublot 1) cu cele specifice stadiului CEAP IV-VI (sublot 2) reflectă doar dinamica evolutivă, spre complicații, a unui substrat patologic deja instalat.

CONCLUZII

Evaluarea elementelor morfologice endoteliale, conjunctive și musculare, la nivelul intimei și mediei venoase, a relevat prezența constantă a aceluiași leziuni la nivelul segmentelor recoltate din teritorii venoase diferite. Constatarea morfologică are semnificație dublă: etiopatogenică, indicând că hipertensiunea venoasă acționează indiferent de arie teritorială și diametru venos; clinic, indicând că boala varicoasă impune practicarea precoce a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008; 23(3): 103-111.
2. Malan E, Giabbani V. Some aspects of the physiopathology of chronic venous insufficiency. *J Cardiovasc Surg* (Torino) 1964; 5: 698-702.
3. Kim D., Ryu W., Park S. Outpatient trans-illuminated powered phlebectomy under the local anesthesia might be a feasible procedure for varicose veins. *J Korean Soc Vasc Surg* 2005; 21(1):45-48.
4. Jeanneret C, Jäger KA, Zaugg CE, Hoffmann U. Venous reflux and venous dispensability in varicose and healthy veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 236-242.
5. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Sugano N, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Oral bacteria are a possible risk factor for valvular incompetence in primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34(1): 102-106.
6. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995; 21(4): 635-645.
7. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(4):338-45.
8. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40(6): 1248-1252.
9. Pop De Popa I. Boala varicoasă. In: Proca E. editor. *Patologie chirurgicală*, București: Ed. Medicală, 1994; p. 351-352.

10. Andreotti L, Cammelli D. Connective tissue in varicose veins. *Angiology* 1979; 30(12): 798-805.
11. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1993; 18(5): 814-820.
12. Porto LC, da Silveira PR, de Carvalho JJ, Panico MD. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous veins. *Angiology* 1995; 46(3): 243-249.
13. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Kontinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106(5): 1119-1124.
14. Travers JP, Brookes CE, Evans J, Baker DM, Kent C, Makin GS, Mayhew TM. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11(2): 230-237.
15. Venturi M, Bonavina L, Annoni F, Colombo L, Butera C, Peracchia A, Mussini E. Biochemical assay of collagen and elastin in the normal and varicose vein wall. *J Surg Res* 1996; 60(1): 245-248.
16. Waksman Y, Mashiah A, Hod I, Rose SS, Friedman A. Collagen subtype pattern in normal and varicose saphenous veins in humans. *Isr J Med Sci* 1997; 33(2): 81-86.
17. Parra JR, Cambria RA, Hower CD, Dassow MS, Freischlag JA, Seabrook GR, Towne JB. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in the saphenofemoral junction of patients with varices in the leg. *J Vasc Surg* 1998; 28(4): 669-675.
18. Ulloa J, Quist W, Phaneuf M et al. High levels of mast cell tryptase in primary varicose veins: An etiological factor? *Phlebology* 2001; 31: 3-8.
19. Gillespie DL, Patel A, Fileta B, Chang A, Barnes S, Flagg A, Kidwell M, Villavicencio JL, Rich NM. Varicose veins possess greater quantities of MMP-1 than normal veins and demonstrate regional variation in MMP-1 and MMP-13. *J Surg Res* 2002; 106: 233-238.
20. Woodside KJ, Hu M, Burke A, Murakami M, Pounds LL, Killewich LA, Daller JA, Hunter GC. Morphologic characteristics of varicose veins: Possible role of metalloproteinases. *J Vasc Surg* 2003; 38(1): 162-169.
21. Bucur G. *Flebologie practică (medicală și dermatologică), Varicele simple*. București, Ed. Infomedica, 2003.
22. Lofgren KA. Varicose veins. Their symptoms, complications, and management. *Postgrad Med* 1979; 65(6):131-5, 138-139.
23. Leu HJ, Vogt M, Pfrunder H. Morphological alterations of non-varicose and varicose veins. (A morphological contribution to the discussion on pathogenesis of varicose veins). *Basic Res Cardiol* 1979; 74(4): 435-444.
24. Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 534-543.
25. Miller SS. Investigation and management of varicose veins. *Ann R Coll Surg Engl* 1974; 55(5): 245-252.
26. Psaila JV, Melhuish J. Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in the normal and varicose veins. *Br J Surg* 1989; 76: 37-39.
27. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992; 111(4): 402-408.
28. Bergan J, Pascarella L. Venous Anatomy, Physiology and Pathophysiology. In: Bergan J. *The Vein Book*, Burlington, San Diego, London, Elsevier Academic Press, 2007, 39-46.
29. Jurukova Z, Milenkov C. Ultrastructural evidence for collagen degradation in the walls of varicose veins. *Exp Molec Path* 1982; 37: 37-47.
30. Obitsu T. Histopathological studies of the valves of varicose veins. *Phlebology* 1990; 5: 245-254.
31. Khan AA, Eid RA, Hamdi A. Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study. *Pathology* 2000; 32(4): 253-257.
32. Wali MA, Eid RA. Smooth muscle changes in varicose veins: An ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res* 2001; 37 (5,6): 123-135.
33. Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res* 2002; 38 (3): 63-74.

34. Vlodayer Z, Edwards JE. Pathologic changes in aortic-coronary arterial saphenous vein grafts. *Circulation* 1971; 44(4): 719-728.
35. Cheanvechai C, Effler DB, Hooper JR, Eschenbruch EM, Sheldon WC, Sones FM Jr, Levin HS, Hawk WA. The structural study of the saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1975; 20(6): 636-645.
36. Brody WR, Kosek JC, Angell WW. Changes in vein grafts following aorto-coronary bypass induced by pressure and ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64(6): 847-854.
37. Lengyel I, Acsady GY. Histomorphological and patho-biochemical changes of varicose veins: a possible explanation of the development of varicosis. *Acta Morph Hungarica* 1990; 38: 259-267.
38. Arnould T, Michiels C, Janssens D, Berna N, Remacle J. Effect of Ginkor Fort on hypoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31(3): 456-463.
39. Arnould T, Michiels C, Alexandre I, Remacle J. Effect of hypoxia upon intracellular calcium concentration of human endothelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 152(1): 215-221.
40. Coleridge Smith PD. The microcirculation in venous hypertension. *Vasc Med* 1997; 2(3): 203-213.
41. Milroy CM, Scott DJ, Beard JD, Horrocks M, Bradfield JW. Histological appearances of the long saphenous vein. *J Pathol* 1989; 159(4): 311-316.
42. Kohler TR, Kirkman TR, Kraiss LW, Zierler BK, Clowes AW. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ Res* 1991; 69(6): 1557-1565.
43. Mashiah A, Rose SS, Hod I. The scanning electron microscope in the pathology of varicose veins. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 202-206.
44. Svejcar J, Prerovsky I, Linhart Jz Kruivil J, Beckova B. Content of collagen, elastin and hexosamine in primary varicose veins. *Clin Sci* 1963; 24: 325-330.
45. Andreotti L, Cammelli D, Banchi G, Guarnieri M, Serantoni C. Collagen, elastin and sugar content in primary varicose veins. *Ric Clin Lab* 1978; 8: 273-285.
46. Travers JP, Dalton CM, Baker DM et al. Biochemical and histological analysis of collagen and elastin content and smooth muscle density in normal and varicose veins. *Phlebology* 1992; 7: 97-100.
47. Prerovsky I. Biochemistry of varicose veins. *Phlebologie* 1981; 34(4): 489-497.
48. Browse NL, Burnand KG, Thomas ML. *Diseases of the Veins: Pathology, Diagnosis and Treatment*. London, Edward Arnold 1988.
49. Lees TA, Mantle D, Lambert D. A comparison of smooth muscle-derived proteolytic enzymes in normal and varicose veins. *Phlebology* 1992; 92: 49-51.
50. Lees TA, Mantle D, Lambert D. Analysis of the smooth muscle content of the normal and varicose vein wall via analytical electrophoresis. *Phlebology* 1992; 92: 56-58,
51. Sumner DS. Venous dynamics - varicosities. *Clin Obst Gynaecol* 1981; 24: 743-760.