

MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ARTERIALE ȘI VENOASE ÎN BOALA VASCULARĂ PERIFERICĂ ATEROSCLEROTICĂ

MARIA-CRISTINA ANDREI¹, DAN GHEBAN², AUREL ANDERCOU¹

¹Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

²Catedra de Anatomie Patologică, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Acest studiu prospectiv urmărește să ilustreze modificările histopatologice arteriale și venoase din boala vasculară aterosclerotică a membrelor inferioare.

Obiectivul studiului este de a găsi existența unei legături între aceste modificări.

Material și metodă. Un număr total de 30 segmente de arteră și venă poplitee, prelevate de la pacienți care au suferit amputație de membru inferior, au fost examinate în perioada iulie 2011 - februarie 2012. Au fost cuantificate gradul de stenoză arterială, mediocalcinoza, gradul de afectare a peretelui venos.

Rezultate. Placa de ateroscleroză a fost constatată la toate cele 30 segmente de arteră poplitee examinate. Mediocalcinoza a fost observată în 18 (60%) din segmentele de arteră. 15 (50%) dintre segmentele de venă poplitee examinate aveau o îngroșare a calibrului. Există o asociere pozitivă între îngroșarea peretelui venos popliteu și gradul de stenoză a arterei poplitee ($p=0,026$) și o asociere negativă între tipul histopatologic al leziunilor aterosclerotice și calibrul venos ($p=0,000$).

Concluzii. Se poate face o asociere pozitivă între modificările aterosclerotice de la nivelul arterelor și modificările de la nivelul peretelui venos în boala periferică aterosclerotică. Această constatare ar trebui să fie confirmată de investigații suplimentare.

Cuvinte cheie: amputație membrul inferior, ateroscleroză, mediocalcinoză, modificări venoase.

ARTERIAL AND VENOUS HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

Abstract

Introduction. This prospective study aimed to document and illustrate the arterial and venous histomorphological changes underlying atherosclerotic peripheral vascular disease.

The aim of the study is to find a link between these changes.

Material and method. A total of 30 popliteal arterial and venous segments were examined, from patients undergoing lower limb amputation between July 2011 and February 2012. The degrees of atherosclerotic stenosis, medial calcification and the degrees of damage to the vein wall were histologically quantified.

Results. Atherosclerotic plaque was noted in all 30 popliteal artery segments examined. Medial calcification was observed in 18 (60%) of artery segments. The degrees of damage to the vein wall was observed in 15 (50%) segments. There is a positive association between popliteal vein wall thickening and degree of stenosis of the popliteal artery ($p=0.026$) and a negative association between the histological classification of the atherosclerotic lesions and the venous diameter ($p=0.000$).

Conclusions. There is a positive association between atherosclerotic changes and the vein wall changes in peripheral atherosclerotic disease. These findings should be confirmed by further investigations.

Keywords: lower limb amputations, atherosclerosis, medial calcification, venous changes.

INTRODUCERE

Boala vasculară periferică aterosclerotică este o patologie frecvent întâlnită. Ateroscleroza poate afecta multe artere din organism, dar în special cele de la nivelul inimii, creierului și membrelor inferioare și constă în stenozarea lumenului și întreruperea progresivă a fluxului în segmentele afectate. Merită remarcat faptul că persoanele cu diabet și dislipidemie au în general un risc crescut de dezvoltare a aterosclerozei [1,2].

În afară de modificările aterosclerotice, mediocalcinoza este cea mai comună modificare la pacienții cu boală vasculară periferică, cunoscându-se puțin despre etiologia sau semnificația exactă a acestei patologii, dar ea a fost descrisă în cadrul altor boli ca diabetul zaharat și stadiul final al bolii renale cronice [3,4].

Boala arterială și venoasă au fost privite ca și patologii diferite, cu factori de risc, patologie și tratament diferit. O potențială asociere între boala venoasă și ateroscleroză a fost descrisă pentru prima dată în 2003 [5].

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza modificările histopatologice arteriale și venoase apărute în boala vasculară periferică aterosclerotică și existența unei legături între modificările apărute în cele două vase.

MATERIAL ȘI METODĂ

Segmentele de arteră și venă poplitee, prelevate de la nivelul a 30 de membre amputate, de la pacienți cu boală periferică aterosclerotică, au fost examinate la Clinica Chirurgie II, Cluj-Napoca în perioada iulie 2011 - februarie 2012. Acest studiu a inclus pacienții care au avut amputație deasupra genunchiului per primam, pentru leziuni ischemice severe. Au fost excluși pacienții cu amputații de alte cauze: după revascularizări eșuate, ischemie acută depășită. Informațiile despre pacienți au fost luate sub forma unui protocol și toți pacienții și-au dat acordul la realizarea studiului. După efectuarea amputației deasupra genunchiului, disecția membrului s-a făcut într-un interval de 10 minute până la 1 oră. Disecția a vizat descoperirea porțiunii III (porțiune distală) a arterei poplitee și a venei poplitee care însoțește artera în acest segment. S-au recoltat 3 cm de arteră poplitee proximal de bifurcația acesteia și 3 cm de venă poplitee. Piese obținute au fost plasate în 10% formaldehidă. S-au realizat ulterior secțiuni ale pieselor care au fost trimise pentru fixare în parafină. Toate secțiunile au fost examinate prin microscopie optică în colorație hematoxilină-eozină. Probele au fost examinate utilizând un microscop optic Leica DM750 cu sistem de achiziție de imagine Leica ICC50HD.

La nivel arterial s-au evaluat următorii parametri: gradul de stenoză a lumenului (grad 1 = 0-50%; grad 2 = 50-75%; grad 3 = mai mult de 75% din lumen obstruat); clasificarea histologică a leziunilor aterosclerotice după

Stary și co. (tipul 4 (aterom) = depozite extracelulare de lipide sub forma cristalelor de colesterol; tipul 5 = fibroaterom: 5a- placă fibrolipidică, 5b- placă calcificată, 5c- placă fibroasă; tipul 6 = placa complicată cu ulcerare, fisură, tromboză, hemoragie sau calcifiere intensă); modul de dispunere a plăcii de ateroscleroză (circumferențial; localizat); mediocalcinoza (absentă; prezentă - localizat sau circumferențial).

La nivel venos s-au urmărit următorii parametri: calibrul venei (1 = calibr normal; 2 = îngustarea calibrului); aspectul peretelui venos (1 = fără modificări; 2 = îngroșarea peretelui venos focal sau circumferențial).

De asemenea, au fost notate date cu privire la factorii de risc pentru boala vasculară periferică aterosclerotică: diabetul zaharat (definit pe baza criteriilor American Diabetes Association - valoare a glicemiei mai mare de 120 mg/dl), hipertensiunea arterială (valoare a TAS mai mare sau egală cu 140 mmHg), hipercolesterolemia (valoare a colesterolului total mai mare de 200 mg/dl), fumatul.

Analiza statistică a fost făcută folosind programe de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft EXCEL. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului Shapiro-Wilk, în funcție de rezultatul acestui test s-a decis aplicarea testului: U Mann Withney, analiza univariată cantitativă ANOVA, mai exact analiza post-hoc de comparație multiplă (test Bonferroni), testul Chi-Square, urmărindu-se valoarea lui p cu prag de semnificație alfa stabilit la 0,05.

REZULTATE

Datele demografice, clinice și factorii de risc ai bolii vasculare aterosclerotice periferice sunt arătați în Tabelul I.

Tabel I. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților din lotul studiat (pentru variabile continue - means±standard deviation, și număr (procent) pentru variabile categorice).

Caracteristici	Pacienți (n=30)
Vârsta (ani)	67,87±8,625; 95%CI (64,65; 71,09)
Sexul (masculin/feminin)	22 (73,3%)/8 (26,7%)
Fumatul	21 (70%)
Nivelul TAS	156,53±25,428; 95%CI (147,04; 166,03)
Nivelul sanguin al glucozei	142,43±75,671; 95%CI (114,18; 170,69)
Nivelul sanguin al colesterolului	185,24±42,828 95%CI (185,24; 217,23)

Date histopatologice

Placa de ateroscleroză a fost constatată la toate cele 30 segmente de arteră poplitee examinate. 2 (6,6%) din segmentele de arteră poplitee examinate prezentau depozite extracelulare de lipide sub forma cristalelor de colesterol. 3 (10%) din segmentele de arteră poplitee examinate aveau plăci fibrolipidice; 10 (33,3%) plăci calcificate; 6 (20%) intima era îngroșată și înlocuită de țesut fibrotic conjunctiv, iar cantitatea de lipide era minimă. 9 (30%) dintre segmente au arătat plăci aterosclerotice complicate. Dintre plăcile aterosclerotice intinale, 16 (53,3%) au fost dispuse circumferențial și 14 (46,7%) au fost dispuse focal. Stenoza

sub 50% (grad 1) a fost văzută în 8 (26,7%) segmente; 50-75% (grad 2) în 9 (30%) segmente și peste 75% (grad 3) în 13 (43,3%) segmente. Mediocalcinoza s-a observat în 18 (60%) din cele 30 segmente de arteră. Calcificarea a fost circumferențială în 3 (10%) din segmente și nodulară sau localizată în 15 (50%).

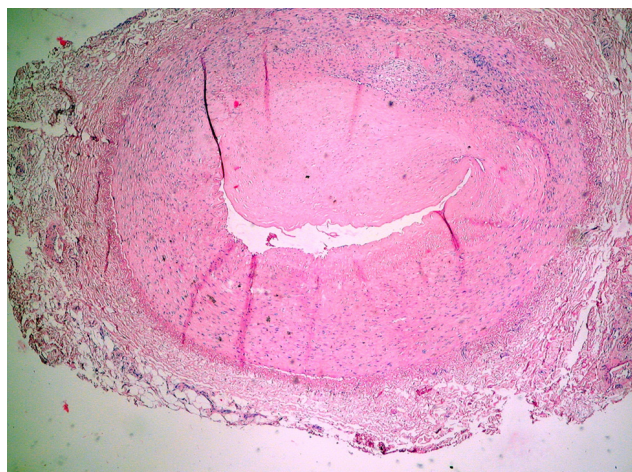


Fig. 1. Gradul 5C de ateroscleroză a arterei poplitee – inflamație la nivelul mediei, intima este îngroșată și înlocuită de țesut fibrotic conjunctiv, iar lipidele sunt în cantitate minimă.

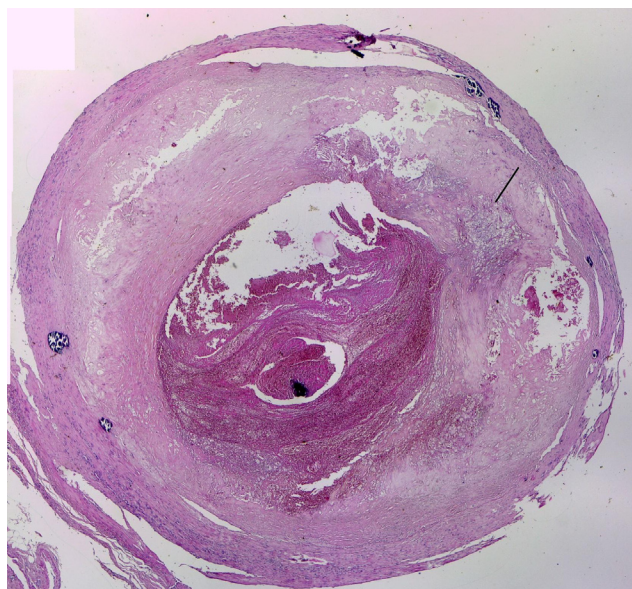


Fig. 2. Segment de arteră poplitee cu ocluzie aterosclerotică și trombotică. Se constată ulcerare la nivelul plăcii lipidice.

Diferențe semnificative statistic au fost descrise între nivelul mediu al colesterolului și tipul de leziune aterosclerotică de la nivelul arterei poplitee ($p=0,000$). Au fost găsite diferențe semnificative statistic între tipul de leziune aterosclerotică și nivelul mediu al glicemiei ($p=0,003$).

S-au constatat diferențe semnificative între

valorile medii ale colesterolului și mediocalcinoza arterei poplitee ($p=0,001$); valorile medii ale colesterolului în absența mediocalcinozei sau în prezența mediocalcinozei nodulare sunt semnificativ mai mici decât valorile medii ale colesterolului în mediocalcinoza circumferențială ($p=0,018$ vs $p=0,000$). S-au constatat, de asemenea, diferențe semnificative între valorile medii ale glicemiei și mediocalcinoza arterei poplitee ($p=0,012$), valorile medii ale glicemiei în mediocalcinoza dispusă nodular sunt semnificativ mai mici decât în cazul mediocalcinozei dispuse circumferențial ($p=0,001$).

15 (50%) din segmentele de venă poplitee examinate aveau o îngustare a calibrului. 8 segmente de venă (26,7%) prezentau o îngroșare focală a peretelui, iar 6 (20%) o îngroșare circumferențială. S-a constatat existența diferențelor semnificative între valorile medii ale colesterolului și calibrul venei poplitee ($p=0,049$), respectiv valorile medii ale colesterolului în îngustarea ușoară a calibrului venei poplitee sunt semnificativ mai mici decât în îngustarea severă ($p=0,034$). Calibrul venei poplitee nu este influențat de nivelul mediu al glicemiei ($p=0,755$).



Fig. 3. Afectarea tuturor tunicilor venoase (îngroșare intimală, modificarea mediei, hipercolagenizare).

Există o asociere pozitivă între îngroșarea peretelui venos popliteu și gradul de stenoză a arterei poplitee ($p=0,026$). Asociere negativă s-a găsit între tipul histopatologic al leziunilor aterosclerotice și calibrul venos popliteu ($p=0,000$), dar nu s-a găsit o asociere între tipul de îngroșarea peretelui venos popliteu și tipul histopatologic al leziunilor aterosclerotice ($p=0,086$).

DISCUȚII

Boala vasculară periferică aterosclerotică, diagnosticată tardiv, duce adesea la serioase modificări ale confortului pacientului și la dizabilități, care în final duc la amputația membrului afectat. Amputarea, care prin actul chirurgical duce la deformări ale corpului, este o metodă

acceptată de îmbunătățire a calității vieții unui individ, de eliminare a durerii, a membrului nefuncțional și de înlăturare a unui focar de infecție persistent și recurent. Este o procedură destul de comună la persoanele cu leziuni tisulare extinse fără tendință la vindecare și fără posibilitate de reconstrucție vasculară.

Media vârstei la pacienți a fost de 67 ani, majoritatea pacienților fiind de sex masculin (73,3%). Acest lucru este conform datelor din literatură [6,7,8].

Artera poplitee a fost examinată aproape de bifurcație, deoarece se cunoaște faptul că leziunile aterosclerotice tind să fie mai severe la nivelul bifurcațiilor și din cauza modificărilor hemodinamice de la acest nivel.

Clasificarea histologică a leziunilor aterosclerotice demonstrează severitatea bolii aterosclerotice la pacienții din studiu. Am folosit clasificarea histologică avansată a leziunilor aterosclerotice propusă de Stary în 1995 [9].

Se cunoaște că nivelul crescut al colesterolului și al glicemiei se asociază cu riscul de aterotromboză. În studiu s-a constatat faptul că un stadiu avansat al leziunilor aterosclerotice s-a corelat cu nivele crescute ale colesterolului sanguin și ale glicemiei sanguine, fapt atestat de datele din literatură [10].

O descoperire interesantă în studiul de față este faptul că nivelul colesterolului la pacienții cu îngustare severă a calibrului venei poplitee este mai mare decât la pacienții cu îngustare minimă a calibrului. Nu am găsit date în literatură care să arate o asociere între nivelul colesterolului și modificările de calibr venos, doar studii care arată că nivelul crescut al colesterolului și al glicemiei sanguine se asociază și cu risc de boală venoasă tromboembolică, cunoscându-se faptul că în boala venoasă tromboembolică există modificări la nivelul peretelui venos [11,12,13]; dar există și studii care infirmă această asociere [14].

De asemenea, se cunoaște faptul că peretele venos devine mai gros și fibros odată cu înaintarea în vârstă sau când este expus pentru mult timp unei tensiuni intravasculare prelungite. Modificările sunt cunoscute sub denumirea de fleboscleroză. Dacă studiile efectuate acceptă faptul că ateroscleroza este o boală cu leziuni care implică alterări anatomice, sunt puține studii care privesc fleboscleroza ca pe un proces independent. Dacă ateroscleroza rezultă din cauza depozitelor lipidice de la nivelul peretelui arterial, este necesar a se demonstra că există asemenea depozite și la nivelul venelor, cu scopul de a arăta legătura între fleboscleroză și ateroscleroză [15].

Nu s-au descoperit nici urmă de lipide în intima sau media venei, creșterea grosimii peretelui venei se datorează hipertrofiei musculaturii netede și proliferării țesutului de legătură dintre cele trei straturi.

Mediocalcinoza a fost descrisă pentru prima dată de Monckenberg în 1903, ca și o afecțiune progresivă descoperită la periferia arterelor, la pacienți vârstnici aparent sănătoși. Mediocalcinoza și ateroscleroza pot fi găsite în aceleași vase, ele se pot manifesta independent

sau diferit: mediocalcinoza fiind asociată cu disfuncția fibrelor musculare netede și elastice, iar ateroscleroza este consecința disfuncției endoteliale. Concret mediocalcinoza constă într-o depunere de calciu în media vaselor de sânge. Un depozit linear de calciu este inițial văzut la nivelul laminei elastice interne, progresează circumferențial, cristalele de calciu fiind înconjurate de fibre musculare netede. Deoarece această acumulare de calciu nu obstruează fluxul sanguin, mediocalcinoza este adesea considerată o descoperire nesemnificativă, dar mediocalcinoza reduce elasticitatea, distensibilitatea vasului, precum și capacitatea de a răspunde la stimuli vasodilatatori și vasoconstrictori, ceea ce poate spori dezvoltarea leziunilor intinale, cum ar fi ateroscleroza [16]. Această calcificare se dezvoltă în asociere cu comorbidități, ca de exemplu nivelul sanguin crescut în sânge al glicemiei și colesterolului [17].

O asociere între nivelul glicemiei și modul de depunere a mediocalcinozei a arătat ca nivelul glicemiei la pacienții cu mediocalcinoză circumferențială este mai mare decât la pacienții cu mediocalcinoză nodulară, dar aceste diferențe sunt discutabile, datorită numărului mic de pacienți cu mediocalcinoză circumferențială și pentru a valida aceste diferențe studiul trebuie extins pe un număr mai mare de pacienți. O corelație între severitatea mediocalcinozei și nivelul colesterolului a fost de asemenea găsită în studiul nostru. Nivelul scăzut al colesterolului a fost înregistrat la pacienții fără mediocalcinoză la nivelul arterei poplitee, față de cei cu mediocalcinoză.

Nu am găsit studii în literatură care să urmărească modificările simultane arteriale și venoase la nivelul membrului amputat din ischemie critică fără posibilități de reconstrucție vasculară. Din studiul de față reiese următorul lucru: cu cât gradul de stenoză a arterei poplitee este mai mare, cu atât îngroșarea peretelui venos este mai mare și cu cât stadiul de evoluție a plăcii de aterom este mai mare, cu atât calibrul venos popliteu este mai mic, indiferent de modul de îngroșare circumferențială sau focală a peretelui venos. O explicație posibilă ar fi faptul că în stenozele severe arteriale au loc și modificări la nivelul fluxului sanguin, care duc la modificări la nivelul fluxului capilar, ulterior la modificări la nivelul fluxului venos; modificările hemodinamice venoase putând contribui la modificări ale structurii peretelui venos, respectiv modificări de calibr venos.

CONCLUZII

În studiul nostru, leziunile histopatologice arteriale și venoase în membrele amputate au fost găsite în majoritatea vaselor examinate. Nivelele sanguine al glicemiei și colesterolului au fost factori predictivi pentru severitatea aterosclerozei, iar nivelul sanguin al colesterolului și pentru nivelul de afectare a calibrului venos. Pacienții care prezentau mediocalcinoză circumferențială au avut un nivel al glucozei sanguine mai mare.

Se poate face o asociere pozitivă între modificările aterosclerotice de la nivelul arterelor și modificările de la

nivelul peretelui venos în boala periferică aterosclerotică. Studii viitoare sunt necesare pentru a clarifica natura acestei asocieri, implicațiile asupra evoluției bolii și evaluarea asupra practicii medicale.

Bibliografie

1. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 2004; 110(6):738-743.
2. Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ*, 2012; 345.
3. Qiao JH, Doherty TM, Fishbein MC, et al. Calcification of the coronary arteries in the absence of atherosclerotic plaque. *Mayo Clin Proc*, 2005; 80:807-809.
4. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*, 2004; 95:560-567.
5. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2003; 348:1435-1441.
6. Abou-Zamzam AM, Gomez NR, Molkara A, et al. Prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg*, 2007; 21(4):458-463.
7. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*, 2007; 3:229-234.
8. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 2010; 51(1):230-241.
9. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995; 92:1355-1374.
10. Minar E. Critical limb ischaemia. *Hamostaseologie*, 2009; 29(1):102-109.
11. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*, 2005; 112: 893-839.
12. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis. A prospective, case control study. *J Thromb Haemost*, 2006; 4:1914-198.
13. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*, 2005; 48:1017-1021.
14. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Intern Med*, 2002; 162:1182-1189.
15. McCluskey RT, Wilens SL. The infrequency of lipid deposition in sclerotic veins. *Am J Pathol*, 1953; 29(1):71-83.
16. Lehto S, Niskanen K, Suhonen M, et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulindependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; 16:978-983.
17. Gursharan S, Vukin I, Shaun WL, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*, 2008; 40(4):385-391.