

INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA: DALLA MACRO ALLA MICROCIRCOLAZIONE Epidemiologia, Fisiopatologia e Clinica

G.M. Andreozzi

INTRODUZIONE

L'insufficienza venosa cronica (IVC) è un quadro clinico caratterizzato da sintomi e segni legati all'ipertensione venosa, dipendente da alterazioni strutturali o funzionali delle vene. Le cause più frequenti sono un'alterazione primitiva della parete e delle valvole delle vene soprafasciali degli arti inferiori, con dilatazione e reflusso (varici) o alterazioni secondarie dovute a precedenti trombosi venose profonde (TVP) con ostruzione persistente, ricanalizzazione con reflusso, o entrambe (sindrome post-trombotica: SPT). Solo un terzo delle IVC è dovuto a SPT, mentre i due terzi sono legati ad una malattia varicosa non trattata chirurgicamente. Uno studio personale ha dimostrato una prevalenza di IVC da varici nel 62% e da SPT nel 38%⁸.

La IVC si può instaurare anche per una primitiva incontinenza valvolare del sistema profondo. Si tratta di una particolare entità anatomica dovuta ad anomalie congenite della parete venosa⁴⁹. Descritta già cinquant'anni fa sulla base di studi flebografici¹¹, secondo alcuni Autori rappresenta meno del 10% di tutte le IVC¹⁵. Altri riferiscono una prevalenza maggiore (35% di tutte le IVC)⁵⁶, probabilmente in relazione al tipo di flebografia impiegata. Relativamente poco nota in passato, viene oggi ricercata sistematicamente anche per la possibilità di correzione terapeutica mediante valvuloplastica o innesto di vena sana valvolata, e la prevalenza attuale è stimata intorno al 15% di tutte le IVC severe^{50,51}. Tipizzare eziologicamente la IVC non ha solo valenza nosografica ma è importante anche sotto il profilo terapeutico perché il management è profondamente differente nella IVC primitiva o nella secondaria.

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici fino ad oggi pubblicati riguardano soprattutto la prevalenza di vene varicose ed ulcere. I valori di prevalenza e di inciden-

za annuale prodotti da studi diversi sono frequentemente discordanti, a causa del differente disegno degli studi (comunità, popolazione, pazienti ricoverati), dalla stratificazione dell'età e del sesso del campione esaminato e dai criteri diagnostici utilizzati per definire le varici e la IVC^{14,19,24,29,35,58,64}.

La prevalenza di vene varicose nella popolazione adulta dei paesi occidentali è del 25-33% nelle donne e del 10-20% negli uomini, ed aumenta con l'età (Fig. 1A).

Vene varicose e IVC prediligono il sesso femminile con un rapporto tradizionale stimato di 3:1 ed una incidenza per anno del 2,6% nelle donne e del 1,9% nei maschi adulti entro la 5^a decade. Con l'aumentare dell'età si ha una tendenza all'inversione del rapporto. Nello studio di Edimburgo^{24,58} la prevalenza degli stadi più avanzati di IVC nella fascia di età superiore alla quinta decade è del 21.2% nei maschi e del 12% nelle femmine (fig. 1B).

Edema, pigmentazione cutanea, ed eczema hanno una prevalenza del 3%-11%; mentre l'incidenza di ulcere attive è dello 0.3%, con una prevalenza combinata di ulcere attive e cicatrizzate dell'1%.

FATTORI DI RISCHIO

Il fattore di rischio più rilevante della IVC è la *familiarità*. Il 70-80% dei pazienti affetti da vene varicose hanno una storia familiare di flebopatie, anche se manca l'identificazione di un meccanismo genetico specifico. È stato segnalato che il rischio di sviluppare varici all'interno di un nucleo familiare aumenta parallelamente al numero di parenti affetti, se si è maschi, e se la patologia si presenta precocemente⁵³.

Negli anni '70-'80 del secolo appena concluso si era soliti distinguere le varici in:

- *congenite o displastiche* (presenti sin dalla nascita^A),
- *primitive o varici essenziali*,

Direttore Unità Operativa Complessa di ANGIOLOGIA Azienda Ospedaliera - Università - Padova

Past President della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare e della Società Italiana per lo Studio della Microcircolazione

Italian National Delegate of International Union of Angiology, Central European Vascular Forum, Mediterranean League for Angiology and Vascular Surgery

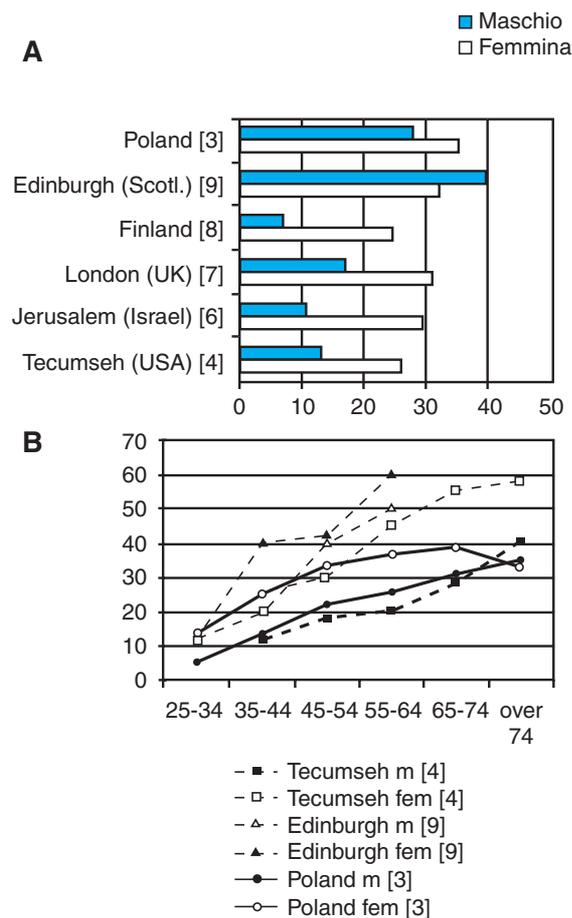


Fig. 1. A. Dati di prevalenza di vene varicose estratti da diversi studi di popolazione. B. Prevalenza di IVC per età (m = male; fem = female). Dati tratti da Jawien, 2003³⁰

– *secondarie* ad altra patologia (come le varici post-tromboflebitiche, o secondarie a fistola artero-venosa^B),

e le cause di malattia varicosa in:

- *fattori predisponenti* o *fattori di rischio veri e*
- *fattori favorenti* o *facilitanti* la loro comparsa.

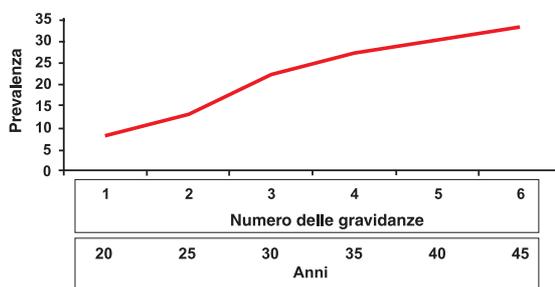
La *familiarità* rientra certamente tra i primi e probabilmente rimane il solo fattore di rischio vero, dovendosi tutti gli altri considerare come fattori facilitanti la comparsa di IVC, a condizione che esista quella predisposizione individuale, o familiare, che Bensousseau descrisse come ipostenia generalizzata del tessuto elastico, Crusius come habitus varicosus e Lunedei come mesenchimosi¹.

La *postura*, intesa sia come *ortostatismo prolungato* sia come *alterazione dell'appoggio plantare* è frequentemente correlata con lo sviluppo di IVC, sia nei maschi che nelle femmine. Studi di comu-

nità segnalano un'associazione compresa tra il 64 e il 76% con l'ortostatismo lavorativo e l'esposizione ad alte temperature^{30,35,64}. *Obesità e costipazione* (dieta povera in fibre che determina un ripetuto aumento della pressione intraddominale durante lo sforzo da defecazione), sono coinvolti certamente nella progressione della IVC³⁰. I maschi sembrano risentire maggiormente di questo aspetto⁴⁵ probabilmente perché i fattori di progressione della malattia nelle donne sono più numerosi. A supporto del ruolo della funzionalità dell'alvo sulla IVC è stata segnalata un'importante associazione tra diverticolite e varici²⁴.

La *gravidanza*, dopo il sesso, è una delle condizioni di maggiore associazione con la IVC tanto che in clinica è invalso l'uso della definizione di varici post-gravidiche. In base alle considerazioni appena fatte, questa definizione non è corretta perché inquadrebbe le varici comparse dopo una o più gravidanze come varici secondarie, mentre la gravidanza è solo un fattore facilitante, attivo solo se esiste la predisposizione di cui s'è detto.

La prevalenza di IVC aumenta parallelamente al numero di gravidanze, e le donne pare presentino un rischio relativo di IVC superiore del 20-30% rispetto alle nullipare⁶⁵. Va tuttavia considerato che il numero di parità dipende necessariamente dall'età che, come abbiamo visto, è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IVC. Potrebbe quindi supporre che il numero di parità influenzi la prevalenza di IVC non *per se*, ma in quanto legato ad aumento dell'età (fig. 2). I dati disponibili non consentono una risposta al riguardo. Va inoltre considerato che nei Paesi in via di sviluppo, nonostante il tasso di natalità sia decisamente superiore a quello occidentale, il numero di parità non si accompagna ad aumento di varici. La minore durata media della vita potrebbe spiegare questa apparente contraddizione, tuttavia va sottolineato che donne provenienti da aree geografiche a bassa prevalenza di IVC, una volta immigrate in aree occidentali, acquisiscono l'incidenza e la prevalenza proprie di queste aree³⁰,



Strano A: Trabia Study (I) '84⁶⁵

Fig. 2. Relazione tra incidenza di malattia varicosa, numero di gravidanze ed età

^A Sindrome di Klippel-Trenaunay, sindrome di Parks-Weber, sindrome di Servelle

^B Sindrome di Pratesi, sindrome di Malan, sindrome di Martorell

come se fattori ambientali e abitudini di vita modificate (fumo, dieta povera di fibre, uso di contraccettivi) intervenissero nel determinismo di questi cambiamenti epidemiologici.

La gravidanza rimane comunque un fattore rilevante nella epidemiologia della IVC, e questa rilevanza, insieme alla complessità patogenetica coinvolta, impongono un approfondimento particolare.

Tabella 1. Fattori di rischio per lo sviluppo di IVC

Familiarità
Obesità
Dieta povera in fibre/costipazione
Ortostatismo prolungato
Posizione seduta prolungata
Gravidanza
Contraccettivi orali
Trombosi venosa

GRAVIDANZA, ORMONI SESSUALI E SISTEMA VENOSO

Le interazioni gravidanza-sistema venoso non si limitano al citato aspetto epidemiologico, ma coinvolgono una serie di modificazioni fisiopatologiche temporanee del sistema venoso riguardanti il contenente (vena), il contenuto (sangue) e la velocità di flusso, che creano dei disturbi flebologici anche in assenza di varici.

Le modificazioni del contenente sono conseguenza della fisiologica sindrome generale di adattamento della gravidanza, finalizzata all'espletamento del parto e coinvolgente tutto il mesenchima. Questo adattamento è regolato dagli estrogeni, responsabili del rilasciamento mesenchimale, e dal progesterone, responsabile di un effetto miolitico generalizzato. Questi effetti sul sistema venoso si traducono in un disancoraggio vaso-tessuto (estrogeni) e in una riduzione del tono venoso (progesterone). Il recettore progestinico è particolarmente presente in sede safenica, localizzato sulle cellule muscolari lisce della tonaca media e in sede sub-endoteliale^{44,52} e ciò spiega la facile comparsa di dilatazioni venose durante la gravidanza.

Le modificazioni del contenuto sono rappresentate dalla sindrome da coagulazione intravascolare latente ipercompensata, che va considerata una sindrome parafisiologica in equilibrio instabile, ed è responsabile dell'aumento del rischio trombotico venoso che, dallo 0,1% nella popolazione europea totale, passa all'1% durante la gravidanza [0,7% perinatale e 0,3% puerperale], e al 10-15% nelle gravide flebopatiche, con varici o con pregresse TVP.

La velocità di flusso si riduce a partire dalla 12^a-15^a settimana, quando le dimensioni dell'utero divengono rilevanti; si tratta di una modificazione

fisiopatologica importante per la funzione venosa ma non è correlata con la comparsa di varici, presenti già in epoca antecedente quando le dimensioni dell'utero non sono ancora aumentate. Il rallentamento della velocità di flusso nel sistema venoso degli arti inferiori nella maggioranza dei casi viene compensato da una risposta ipertonica a monte; tuttavia se gli effetti del progesterone sulle miocellule e degli estrogeni sul connettivo sono di notevole entità, la risposta ipertonica di compenso può essere inefficace o assente del tutto.

Nella gravidanza sono quindi presenti sia le componenti della triade virchowiana responsabile del rischio trombotico, sia la sindrome ipotonica tipica delle varici e della IVC.

La forte relazione epidemiologica tra varici IVC e gravidanza è quindi ampiamente motivata. Essa tuttavia non deve essere subita come un fatto ineluttabile, ma necessita di un'adeguata attenzione clinica, distinguendo la *gravidanza con disturbi flebologici* dalla *gravidanza in flebopatia*.

I disturbi venosi in gravidanza possono presentarsi durante tutto il periodo di gestazione. Nelle prime 12-15 settimane sono generalmente legate all'ipotonia parietale cui, nelle settimane tardive, si aggiunge l'aumento ponderale e la ritenzione idrica^C. Possono comparire anche varicosità primitive; generalmente si tratta di dilatazioni a carico di segmenti venosi in cui era già presente una modesta incontinenza valvolare con reflusso. Nella gran parte dei casi esse rientrano nei primi mesi dopo il parto; ma se alla gravidanza si aggiungono altri fattori facilitanti (aumento di peso, obesità, costipazione, altre gravidanze) esse divengono permanenti.

La gravidanza in flebopatia (gravide con varici preesistenti, sindrome post-trombotica, pregresse trombosi venose, sia superficiali sia profonde), è clinicamente importante non tanto e non solo per l'inquadramento patogenetico, ma soprattutto per la strategia del management. Tutte queste condizioni presentano un elevato rischio relativo di trombosi venosa rispetto a gravide coetanee senza flebopatia attuale o pregressa e necessitano di opportuna profilassi.

L'indiscussa relazione gravidanza-flebopatie-trombosi ha esteso il rischio di IVC al trattamento contraccettivo. Per correttezza d'informazione va precisato che una relazione tra contraccettivi e sindrome ipotonica non è stata dimostrata⁷, mentre il rischio trombotico è significativamente ridotto con i farmaci attualmente in uso.

Per ulteriore completezza due brevi cenni sull'aborto spontaneo ripetuto da cause vascolari, che rappresenta un epifenomeno della trombofilia parafisiologica e si avvale di adeguata profilassi

^C Prima di attribuire un edema in gravidanza a causa vascolari è importante escludere lo screezio nefrosico

eparinica e, in ambito ginecologico, il rischio di tromboembolismo venoso in corso di terapia ormonale sostitutiva, che aumenta nei primi sei mesi di trattamento, limitatamente alle pazienti portatrici di fattori genetici di rischio trombotico.

PATOGENESI

Vene varicose

Sono una patologia primitiva legata ad alterazioni strutturali della parete e delle valvole venose. Le principali alterazioni riguardano la struttura del connettivo^{20,23,45,60}, della matrice cellulare^{36,61}, e la disfunzione delle cellule muscolari lisce⁵⁷. La presenza di alterazioni cellulari e molecolari ha indotto alcuni Autori a ritenere le varici una malattia congenita; tuttavia, considerando che la semplice alterazione molecolare senza la presenza di fattori facilitanti non conduce a comparsa di varici, esse rimangono una patologia primitiva ed il termine congenito va utilizzato soltanto per indicare la patologia venosa presente alla nascita.

Le varici evolvono verso la IVC nei casi non trattati chirurgicamente o nei casi di recidiva, ed il momento cruciale è rappresentato dal coinvolgimento emodinamico delle vene perforanti, le cui strutture valvolari possono cedere per meiotragia strutturale o per sovraccarico e usura emodinamica.

Sindrome post-trombotica

Dopo la fase acuta della trombosi venosa, il trombo va incontro ad un processo di ricanalizzazione, che non sempre rappresenta un evento favorevole nella evoluzione del quadro clinico. Esistono una ricanalizzazione falsa, legata alla

retrazione fibrinica ed all'adesione del trombo alla parete, ed una ricanalizzazione vera, dovuta alla proteolisi locale, con formazione di un nuovo canale all'interno del trombo⁴⁸. Il processo proteolitico coinvolge anche gli apparati valvolari eventualmente coinvolti nella trombosi, creando una incontinenza con reflusso. Se il trombo originario interessava anche una vena perforante il processo proteolitico coinvolgerà anche questa sede ed il processo di ricanalizzazione con reflusso sarà più rapido¹².

La gravità e la rapidità di comparsa della SPT dipendono dalla sede della TVP originaria; in un recente studio retrospettivo la prevalenza di SPT era dell'11% in caso di TVP alla gamba, del 37% nel caso di TVP di coscia, del 47% quando la TVP coinvolgeva la vena iliaca²⁸. La prevalenza di SPT dopo una TVP varia nelle differenti casistiche dal 30 al 40%; l'incidenza è maggiore nei primi 2 anni dall'evento acuto (22,8% dopo 2 anni) ma cresce sino a 8-10 anni (29,1% dopo 8 anni)⁵⁵. Nella grande maggioranza dei casi, la trombosi responsabile di SPT è quella del sistema profondo, mentre la TV superficiale è ritenuta una patologia benigna che non richiede particolare attenzione²⁷. Ciò è vero solo in parte, in quanto la TVS può causare embolia polmonare⁶⁶ ed indurre una SPT quando coinvolge il sistema perforante.

FISIOPATOLOGIA DELLA IVC

Fase emodinamica macrocircolatoria

Le vene varicose con il reflusso safenico e la SPT con il reflusso nelle vene profonde realizzano un *sovraccarico di volume* nel sistema venoso degli arti inferiori, un *caput mortuum* che, spinto

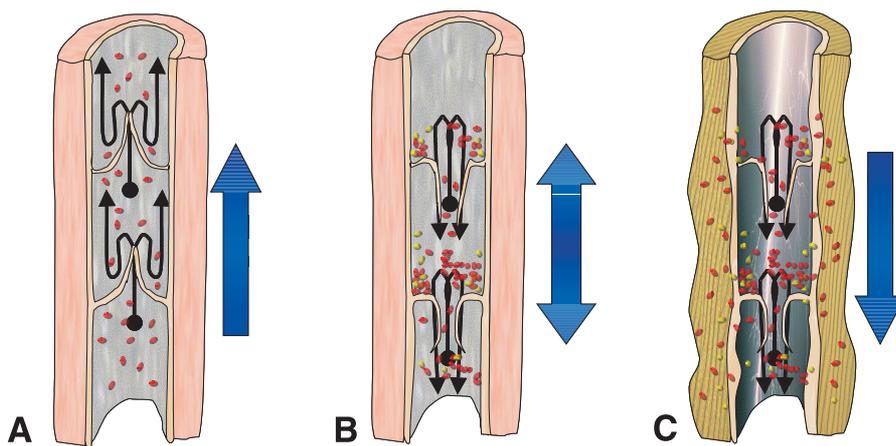


Fig. 3. A: vena normale, la chiusura delle valvole durante la diastole muscolare garantisce la unidirezionalità del sangue verso il cuore; B: incontinenza valvolare da meiotragia del tessuto connettivo con iniziale reflusso all'inizio della diastole muscolare; C: incontinenza valvolare e dilatazione della parete venosa realizzano il quadro anatomico della vena varicosa, importante reflusso.

I circoletti rossi simboleggiano gli eritrociti, la loro stasi nelle sacche valvolari (B) e la diapedesi (C); i circoletti gialli indicano i leucociti attivati, con infiltrazione parietale e tissutale, e conseguente disfunzione endoteliale.

Fig. 4 Pressione venosa deambulatoria in pazienti con IVC, con progressiva riduzione dello svuotamento venoso e del fisiologico decremento deambulatorio della pressione venosa.

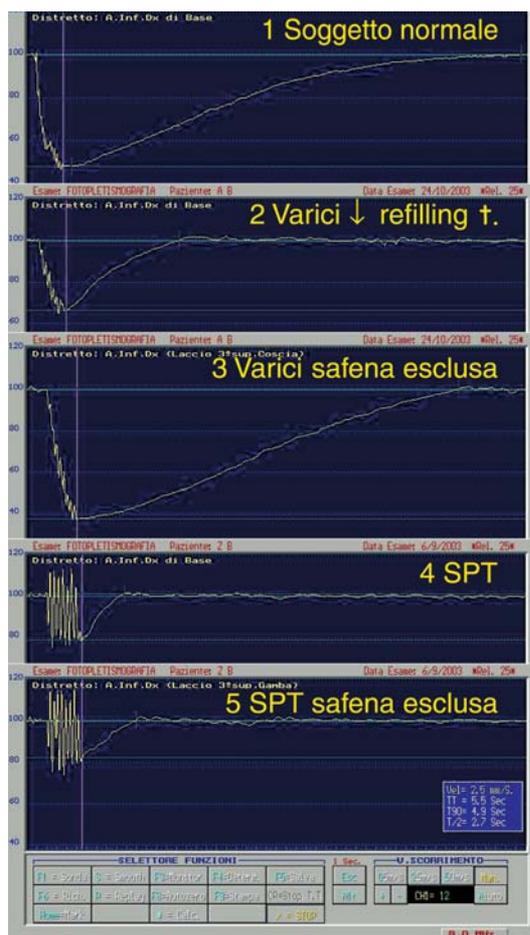
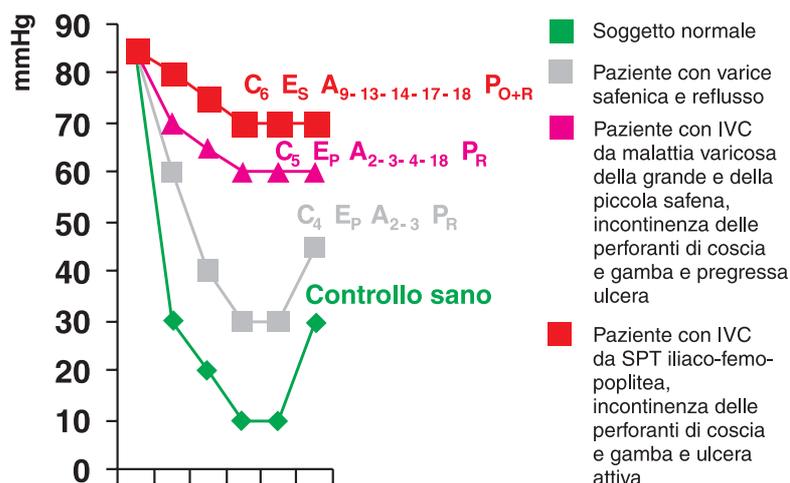


Fig. 5. Fotoplethysmografia infrarossa. 1 soggetto normale; 2 varici: ridotto svuotamento venoso deambulatorio e riduzione del refilling time a causa dell'incontinenza valvolare safenica; 3 varici: escludendo la safena con un laccio si ottiene la normalizzazione del tracciato (predittività del risultato della safenectomia); 4: sindrome post-trombotica, 5: svuotamento venoso deambulatorio molto ridotto senza alcuna variazione dopo esclusione della safena

verso il cuore ad ogni sistole muscolare di coscia e polpaccio, ritorna indietro durante la diastole. Il sovraccarico di volume è per lungo tempo compensato dal sistema venoso integro (il profondo nelle varici ed il superficiale nella SPT) (fig. 3).

L'efficienza emodinamica di questo compenso è basata sul sistema delle vene perforanti nelle quali il flusso è fisiologicamente diretto dal sistema superficiale verso il profondo, mentre quando le valvole divengono incontinenti si realizza un movimento di va e vieni. In questa fase il flusso durante la diastole muscolare può continuare a dirigersi prevalentemente verso il sistema profondo (*perforante incontinente compensata*) o andare verso il sistema superficiale realizzando un va e vieni apparente senza alcun reale drenaggio (*perforante incontinente scompensata*)³⁸. In questo momento inizia lo scompenso della IVC, con comparsa di *ipertensione venosa passiva* e riduzione dello svuotamento venoso durante la deambulazione, che in condizioni normali è pressoché totale (fig. 4).

Fase emodinamica microcircolatoria

Seguendo la legge generale dell'emodinamica, l'ipertensione venosa passiva ed il ridotto svuotamento venoso durante la deambulazione si ripercuotono sul distretto vascolare immediatamente a monte, rappresentato in questo caso dal sistema microcircolatorio, venule e capillari. Il mancato svuotamento deambulatorio coinvolge anche questi distretti, come dimostrato dalle alterazioni rilevate dalla fotoplethysmografia infrarossa (figg. 5-6)²⁶ e dal laser-Doppler (fig. 7)^{40,41}, con una marcata stasi microcircolatoria che, da un iniziale stato di sofferenza funzionale espressa dalle alterazioni reticolari^D visibili alla capillaroscopia, passa alle tipiche alterazioni organiche con comparsa delle for-

^D Le formazioni reticolari sono legate alla dilatazione venulare e capillare sotto l'influenza della ipertensione venosa e della stasi

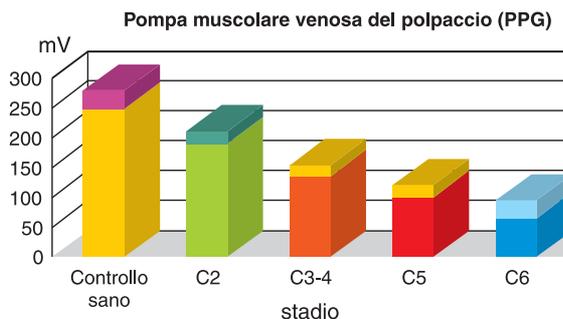


Fig. 6. Fotopletismografia infrarossa in pazienti con IVC; progressiva riduzione dello svuotamento venoso durante attivazione della pompa muscolare, nei vari stadi clinici

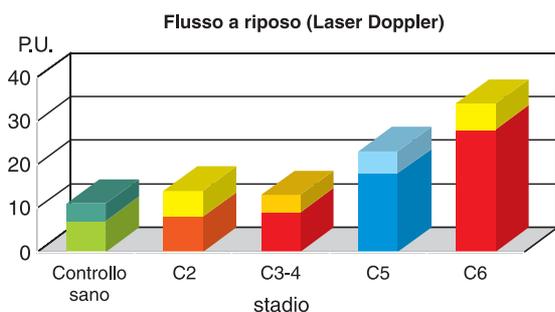


Fig. 7. Progressivo aumento del resting flux del Laser Doppler, espressione di stasi microcircolatoria, nei vari stadi clinici della IVC

mazioni gomitolari (*halo formation*)^{E,42}, aumento della permeabilità ed edema connettivale (fig. 8)^{31,43}.

Fase tessutale

La comparsa della stasi microcircolatoria e delle alterazioni capillari segnano l'inizio della fase tessutale della IVC, nella quale particolare importanza ha la microcircolazione della cute, vero organo bersaglio della IVC. Questa fase, al contrario della fase emodinamica, non è caratterizzata da una cascata di eventi fisiopatologici l'uno conseguente all'altro, bensì dal contemporaneo coinvolgimento di quel network cellulare e molecolare che gli esperti di microcircolazione indicano come *microvascular flow regulating system* (MFRS) e *microvascular defence system* (MDS). Si tratta del sistema endoteliale, piastrinico e leucocitario e delle molecole paracrine da essi prodotte; attivatori e inibito-

^E Le formazioni gomitolari sono caratterizzate da una enorme dilatazione capillare, con tortuoso aspetto similaneurismatico, contornato da una zona di imponente edema (alone pericapillare o *halo formation*) dovuto alla stasi ed alla coesistente insufficienza linfatica

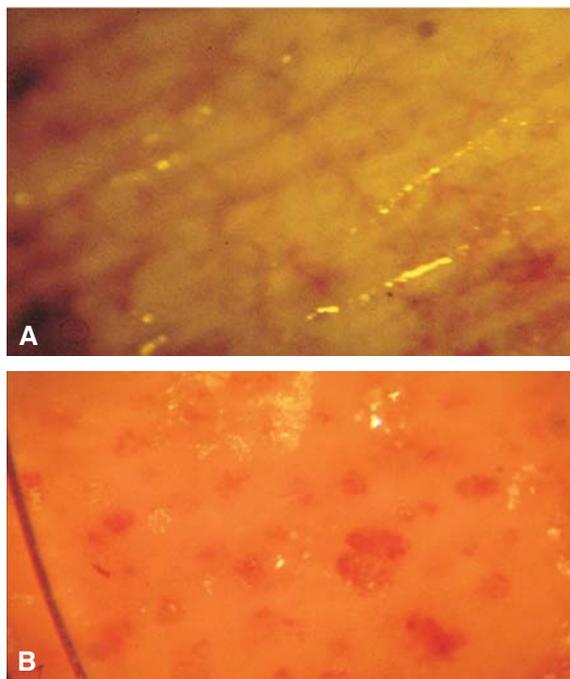


Fig. 8. Pattern capillaroscopici (cute perimalleolare) della IVC. A) reticular network; B) halo formation.

ri fisiologicamente in continua produzione e rimozione, in un equilibrio dinamico che caratterizza la funzione microcircolatoria in base alle richieste generali e distrettuali².

La stasi e l'ipertensione venosa inducono repentinamente sull'endotelio un aumento della permeabilità ed un'alterazione della sua funzione^{31,59}.

L'aumento della permeabilità si traduce in un aumento della filtrazione nella unità microvascolotessutale, con aumento del liquido e della pressione interstiziali. Inizialmente questo aumento è compensato dal drenaggio microlinfatico che tuttavia è destinato ad esaurirsi sia per il raggiungimento della soglia massima di drenaggio, sia per la frequenza di microlinfangiti reattive al considerevole incremento del flusso linfatico. Il mancato compenso comporta un ulteriore aumento della stasi che favorisce l'evoluzione fibrotica dell'edema, il rischio di infezioni, la comparsa delle alterazioni trofiche cutanee, con possibilità anche di degenerazione maligna⁴⁶.

Con l'aumento della permeabilità nell'interstizio passano non solo liquidi e cristalloidi, ma anche macromolecole come il fibrinogeno e i globuli rossi (diapedesi). Il fibrinogeno, fuori dal vaso, polimerizza rapidamente in fibrina, che si deposita a manicotto intorno ai capillari impedendo l'ossigenazione tessutale¹⁸, come dimostrato dalla riduzione della $TcpO_2$ (fig. 9) nelle fasi avanzate della IVC^{4,31}.

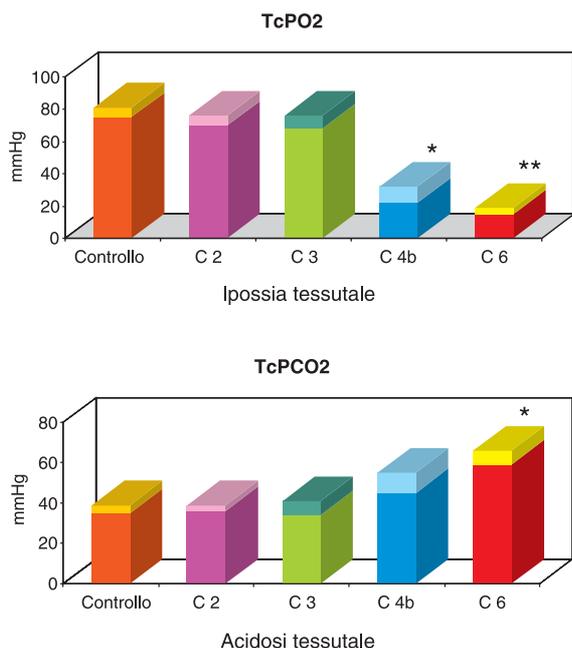


Fig. 9 Gas-analisi Trans-cutanea in pazienti con IVC di vario grado (C2, C3, C4b, C6); caduta della perfusione cutanea nei pazienti con ulcera attiva (C6), che presentano anche un aumento della acidosi (TcPCO₂); una ipossia relativa è presente anche nei pazienti con severe alterazioni cutanee (C4b).

L'ipoperfusione tissutale da manicotto di fibrina è stata ritenuta la principale responsabile della patogenesi dell'ulcera^{16,17,67}. Studi successivi non hanno confermato né smentito del tutto la teoria; i manicotti di fibrina pericapillare sono una reazione tissutale frequentemente presente, che spesso persiste anche dopo la guarigione²⁵.

La *sofferenza endoteliale*, d'altro canto, si esprime con una drastica riduzione dell'ATP intracellulare, attivazione della fosfolipasi A₂ (PLA₂) e della cascata dell'acido arachidonico, con un'umentata produzione di mediatori infiammatori^{1,48,51} e di fattori di crescita attivi sulle cellule muscolari lisce (bFGF)^{21,22,59}, con attivazione e adesione dei leucociti (ICAM-1 e VCAM-1), che aggregano soprattutto nel distretto venulare e, infine, con aumento della lipoperossidazione, produzione di radicali liberi^{9,62,63}. Tutta questa serie di reazioni si traduce

Tabella 2. Relazione tra fisiopatologia e i segni clinici di IVC

↑↑ permeabilità	→ Edema
↑↑ attivazione infiammatoria	→ Lipodermatosclerosi, eczema
↑↑ diapedesi eritrocitaria ed emosiderina	→ Dermite oca [emosiderinica] di Favre
↓↓ perfusione tissutale – microtrombosi	→ Ulcera

in trombosi microvasale (fig. 10), attivazione dei processi di morte cellulare (apoptotica e non) e necrosi^{7,39}.

La *diapedesi eritrocitaria* e la successiva lisi causano accumulo di emoglobina ed emosiderina che rappresenta un ulteriore stimolo chemiotattico per i macrofagi. L'effetto *scavenger* rimane tuttavia insufficiente a causa dell'adesione leucocitaria e l'emosiderina rimane per la gran parte nei tessuti^{37,68}.

SINTOMI, SEGNI E MANAGEMENT

Ipertensione venosa passiva, stasi, aumento della permeabilità, disfunzione endoteliale, attivazione infiammatoria sono i punti chiave della fisiopatologia della IVC. I segni clinici della IVC sono correlati alle alterazioni fisiopatologiche descritte (tabella 2); al contrario i sintomi soggettivi, come il senso di peso ortostatico, le gambe senza riposo o l'edema serotino, pur se facilmente collegabili con l'ipertensione venosa e la stasi non hanno mostrato una significativa specificità.

Lo studio di Edimburgo¹³ segnala che molti sintomi venosi non sono "venosi come eziologia". La dolenzia e la pesantezza hanno una bassa significatività ($p < 0,01$) nelle donne e non sono significativi negli uomini, nei quali sono gonfiore e crampi ad essere significativamente ($p < 0,001$) correlati alla IVC, mentre le "gambe senza riposo" sono un sintomo fortemente correlato ($p < 0,001$) in entrambi i sessi, ma soltanto nei pazienti anziani.

Probabilmente la sintomatologia soggettiva sino ad oggi non ha ricevuto molta attenzione negli studi epidemiologici. Nel nostro lavoro sulla Flebopatia Ipotonica nel quale la sintomatologia

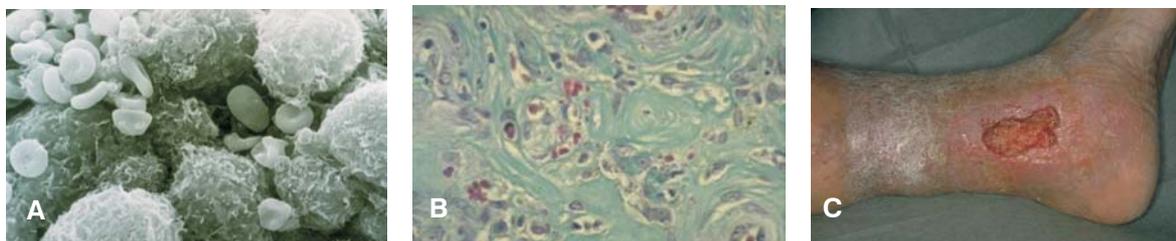


Fig. 10. A. Adesione leucocitaria (trapping) alla parete venulare in pazienti con ulcera venosa attiva (micrografia elettronica); B. Infiltrato infiammatorio e microtrombosi (biopsia cutanea al margine di un'ulcera venosa); C. ulcera venosa in fase attiva

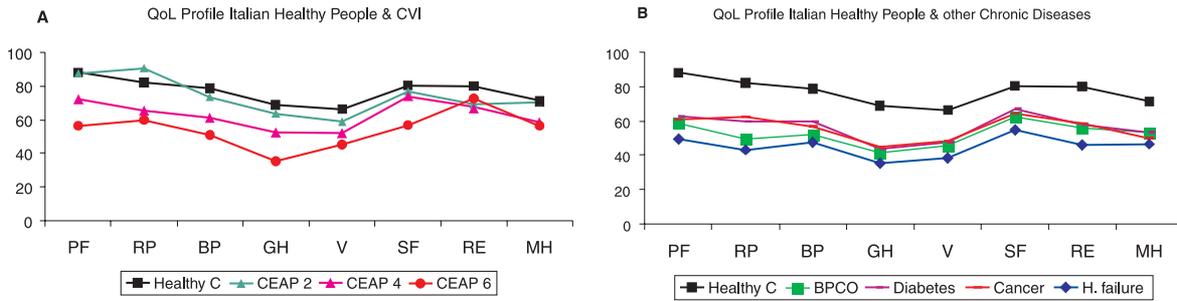


Fig. 11. Profilo della qualità della vita (QoL) misurata con il questionario SF-36. A) Le fasi iniziali della IVC mostrano una QoL sovrapponibile alla popolazione italiana normale, la comparsa di lesioni cutanee (C4) si accompagna ad un significativo peggioramento degli item fisici, che peggiorano ulteriormente quando compare l'ulcera venosa. B) L'impatto della IVC sulla QoL non è inferiore a quella di altre malattie croniche di riconosciuto valore sociale.

soggettiva in pazienti “senza varici” era il fulcro centrale dello studio, la sintomatologia soggettiva globalmente considerata correla con alcune alterazioni strumentali tipiche della riduzione del tono venoso. H. Partsch, nel benevolo commento alla pubblicazione, sottolinea che si tratta forse della prima pubblicazione nella quale i sintomi soggettivi sembrano correlare con specifiche alterazioni fisiopatologiche, e che questo aspetto della sintomatologia soggettiva merita di essere approfondita. Probabilmente la sempre maggiore diffusione della classificazione CEAP (Tabella 3)^{10,32,47,54} consentirà di chiarire meglio la relazione tra sintomi e segni della IVC e le alterazioni anatomiche e funzionali.

Anche il management, oltre ai segni e sintomi, dipende strettamente dalla fisiopatologia; i suoi punti chiave posso essere così riassunti:

- trattamento chirurgico quando indicato
- compressione elastica
- farmaci attivi sul tono venoso e soprattutto sulla microcircolazione venosa, in grado di contrastare l'aumento di permeabilità, l'attivazione infiammatoria e la riduzione del potere fibrinolitico.

Il trattamento farmacologico, sul quale non mancano evidenze di rilievo, deve essere necessariamente di lunga durata. Esso va adattato alla compliance del singolo paziente che non di rado, a causa di una elevata comorbidità, deve assumere anche altre terapie. L'approfondita conoscenza della fisiopatologia del singolo paziente ed un controllo angiologico almeno semestrale, con monitoraggio dello stato anatomico-funzionale (eco-color-Doppler, fotopletismografia, ricerca dell'emosiderinuria) nelle fasi più avanzate, possono essere d'aiuto.

Tab. 3 Schema utilizzato durante la visita del paziente con IVC per raccogliere tutte le indicazioni anamnestiche, cliniche e strumentali per la classificazione del Paziente secondo CEAP



sig

data

Clinica	DX	SN	Etiologia	Anatomia	Fisiopatol	punteggio funzionale totale	
0 assenza segni/sintomi			Congenita	1 teleangectasie			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
1 teleang. V reticolari			Primitiva	2 GS sopragenicol			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
2 varici			Secondaria	3 GS sottogenicol			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
3 edema				4 piccola safena			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
4 a distrofie cutanee iniziali				5 non safenica			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
4 b distrofie cutanee severe				6 cava inferiore			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
5 (4) + ulcera cicatrizzata				7 iliaca com			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
6 (4) + ulcera attiva				8 iliaca int			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				9 iliaca est			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				10 pelviche genitali			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				11 fem com			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				12 fem prof			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				13 fem sup			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				14 poplitea			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				15 tibiali peroneali			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				16 Gemellari			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				17 perf coscia			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
				18 perf gamba			<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>

punteggio gravità anatomica

1 punto per segmento interessato

punteggio gravità clinica

punteggio invalidità

0 asintomatico

1 vita normale senza contenzione elastica

2 può lavorare 8 ore con conten. elast.

3 non può lavorare anche con cont. el.

sintom - score ->	0	1	2	
dolore	assente	no analg	si analg	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
edema	assente	moderato	grave	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
claudic venosa	assente	moderata	grave	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
pigmentazione	assente	localizzata	estesa	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
ipodermite	assente	localizzata	estesa	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
ulcera cm	assente	< 2 cm	> 2 cm	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
ulcera durata	assente	< 3 mesi	> 3 mesi	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
ulcera recidiva	assente	una sola volta	molte volte	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
ulcera numero	assente	unica	multiple	<input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>

R = reflusso < 2,5 sec
 RR = reflusso > 2,5 sec
 O = ostruzione
 o = residui ostruzione

QUALITÀ DELLA VITA

Sino ad oggi la IVC compare raramente nelle tabelle di invalidità delle Compagnie Assicuratrici e molti dei costi del suo trattamento (farmaci, calze elastiche, medicazioni) non sono coperte dal Sistema Sanitario Nazionale, perché la sua prognosi *quoad vitam* non è severa e quella *quoad valetudinem* non è stata sufficientemente misurata.

Studi recenti segnalano che IVC ha un impatto non indifferente sulla qualità della vita^{5,6,33,34}, ed un recente studio pilota condotto nel Triveneto e in corso di pubblicazione segnala che la qualità della vita è significativamente ridotta rispetto alla popolazione sana a partire dal momento in cui compare l'edema, per peggiorare progressivamente con la comparsa di alterazioni cutanee ed ulcera (fig. 11), e che l'entità di questa riduzione non è diversa da quella di altre patologie croniche socialmente rilevanti e riconosciute³.

BIBLIOGRAFIA

1. Andreozzi GM (1994). *La Flebologia per il Medico Pratico*. Minerva Medica ed, Torino
2. Andreozzi GM (1995). La microcircolazione quale fattore determinante della fase di compenso o di non compenso delle vasculopatie. In: Del Guercio R, Piovella C. Manuale di Microcircolazione per la clinica. Minerva Medica Ed Torino, pp 239-258
3. Andreozzi GM, Cordova R, Martini R, Scomparin S, D'Eri A, on behalf Triveneto Pilot Study of Working Group of Italian Society for Angiology and Vascular Medicine: Generic, Specific and Utility Assessment of Quality of Life in Patients with Chronic Venous Insufficiency (2004). Submitted
4. Andreozzi GM, Martini R, Bandieramonte G, Buttò G, Garagozzo, Di Pino L, Signorelli S (1992). L'insuffisance veineuse chronique: Pathologie macro ou microcirculatoire? In: Phlebologie '92; Raymond-Mortimbeau P, Prescott R, Zummo M Eds, Paris. J Libbey Eurotext.: 179 ab
5. Andreozzi GM, Martini R, Clerici G, Ferrari P, Iacobelli M (2000). Quality of life assessment in patient with chronic venous insufficiency. *Acta Phlebologica*, 1: 39-42
6. Andreozzi GM, Martini R, Scomparin MA, Rapisardi S, Clerici G, Ferrari P, Iacobelli M (1999). Quality of life assessment in patient with chronic venous insufficiency. *Vasomed*, 11(s1): 4
7. Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, Cacciaguerra G, Leone A, Martini R (2000). Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebo-pathy, epidemiology and pathophysiology. *The Acireale Project. Min Cardioangiol*, 48: 277-85
8. Andreozzi GM, Signorelli S, Martini R, Garozzo S, Burrafato S (1994). Epidemiological study on chronic venous incompetence (Evaluation at the first step). *Intern Angiol*, 13(s1): 60 ab
9. Andreozzi GM, Signorelli S, Martini R, Pennisi G, Leone A, Bandieramonte G, Neri S, Cordopatri F (1993). The Leucocytic Chemotaxis and the Malondialdehyde, in Stasis and Ischaemia Experimental Models, in vivo. *Proceed Eur Congr Internat Union Phlebology*, Budapest September 6th-10th, 1993, MultiScience Publication, ed Brentwood, Essex, pp 28-32
10. Antignani PL (2001). Classification of chronic venous insufficiency: a review. *Angiology*, 52: S17-S26
11. Bauer G (1948). The etiology of the leg ulcers and their treatment by resection of popliteal vein. *J Int Chir*, 8: 937-967
12. Bergqvist D, Jaroszewski H (1986). Deep vein thrombosis in patient with superficial thrombophlebitis of the leg. *Br Med J*, 292: 658-659
13. Bradsbury AW, Evans CJ, Allan PI, Lee AJ, Ruckley CV, Fowkes FG (1999). *Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland: Symptoms of Varicose Veins*. *Br J Surg*, 86(5): 700
14. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott Rd, et al (1988). The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. *Am J Prev Med*, 4: 96-101
15. Browse NL, Burnand KG, Thomas ML (1988). Primary (non-thrombotic) deep vein incompetence. In: Browse NL, Burnand KG, Thomas ML eds. *Diseases of the veins. Pathology, diagnosis and treatment*. London: Edward Arnold, pp 253-69
16. Browse NL, Gray L, Jarret PEM, Morland M (1977). Blood and vein-wall fibrinolytic activity in health and vascular disease. *Br Med J*, 1: 478-481
17. Browse NL (1983). Venous ulceration. *Br Med J*, 286: 1920-1922
18. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL (1982). Pericapillary fibrin cuff in the ulcer hearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J*, 285: 1071-1072
19. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Griffin M, Incandela L, De Sanctis MT et al. (2002). Real Epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: the San Valentino Vascular screening project. *Angiology*, 53: 119-130
20. Chello M, Mastroberto P, Zoffrea S, Marchese AR (1994). Analysis of collagen and elastin content in primary varicose veins. *J Vasc Surg*, 20(3): 490 ab
21. Coleridge-Smith PD (2001). Update of chronic venous insufficiency induced inflammatory processes. *Angiology*, 52: S35-S42
22. Coleridge-Smith PD (2002). Deleterious effects of white cells in the course of skin damage in CVI. *Int Angiol*, 21: 26-32
23. Cristóvão Porto L, Azizi MAA, pelajo-Machado M, Matos da Silveira PR, Lenzi HL (2002). Elastic fibers in saphenous varicose veins. *Angiology*, 53: 131-140
24. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ (1999). Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh vein study. *J Epidemiol Community Health*, 53: 149-153
25. Falanga V, Kirsner R, Katz MH, Gould E, Eaglstein WH, McFalls S (1992). Pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration. Persistence with treatment and during ulcer healing. *J Dermatol Surg Oncol*, 18(5): 409-414
26. Ferrara M, Minardo G, Monaco S, Lo Duca S, Oddo MG, Signorelli S, Andreozzi GM (1986). La reografia a luce riflessa nella semeiotica strumentale flebologica. *Acta Cardiol Medit*, 4(s3): 195
27. Hyers TM (1998). Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest*, 114: 516s-578s
28. Janssen MCH, Haenen JH, Vanasten WJNC, et al (1997): Clinical and Haemodynamic sequelae of deep venous thrombosis: retrospective evaluation after 7-13 years. *Clin Sci*, 93: 7-12
29. Jantet G and the RELIEF Study Group (2002). Chronic venous insufficiency : worldwide results of the RELIEF study. *Angiology*: 53: 245-256
30. Jawien A (2003). The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*, 54: S19-S31
31. Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM (2000). Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency. *Microcirculation*, 7: S3-S12
32. Kalodiki E, Nicolaidis AN (2002). Out of recent CVI consensus: some features of a basic statement. *Int Angiol*, 21: 2-11

33. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A (2003). Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg*, 37: 1047-1053
34. Kurz X, Lamping DD, Kahn SR, Baccaglioni U, Zuccarelli F, Spreafico G, Abenheim L (The Vein Study Group) (2001). Do varicose veins affect quality of life? Results of an international population-based study. *J Vasc Surg*, 34: 641-648
35. Lacroix P, Aboyans V, Preux PM, Houlès MB, Laskar M (2003). Epidemiology of venous insufficiency in an occupational population. *Int Angiol*, 22: 172-176
36. Lowell LC, Gloviczki P, Miller VM (1992). In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg*, 16(5) : 679-86
37. Malanin K, Havu VK, Kolari PJ (2004). Dynamic of cutaneous Laser Doppler flux with concentration of moving blood cell and blood cell velocity in legs with venous ulcers and in healthy legs. *Angiology*, 55: 37-42
38. Mandolesi S (2000). Ruolo delle perforanti di rientro nella fisiopatologia della sindrome post-trombotica. *Min CardioAngiol*, 48 11(s1): 24-5
39. Martini R, Bandieramonte G, Blanco G, Laudani R, Signorelli S, Andreozzi GM (1993). Does Microvascular Hemodynamic react in a common way to Ischaemia and Stasis, induced by large vessel upstream? Proceed Eur Congr Internat Union Phlebology, Budapest September 6th-10th, 1993, MultiScience Publication, ed Brentwood, Essex, pp 162-165
40. Martini R, Bandieramonte G, Blanco G, Palazzo V, Di Pino L, Signorelli S, Andreozzi GM (1992). Correlation between venoarterial reflex (VAR) after postural test and after venous occlusion test. *Int J Microcirc Clin Exp*, 11(s 1): 1-238
41. Martini R, Blanco G, Bandieramonte G, Laudani R, Signorelli S, Di Pino L, Andreozzi GM (1992). Il test posturale, valutato con metodica laser-Doppler, nella insufficienza venosa cronica. *Min Angiol*, 17 (2 suppl 3): 163-168
42. Martini R, Palazzo V, Andreozzi GM (1992). La Capillaroscopia. In: Andreozzi GM: *Manuale di Semeiotica Strumentale Angiologica* Editoriale Grasso - Bologna
43. Martini R, Palazzo V, Monaco S, Ferrara M, Di Pino L, Buttò G, Signorelli S, Andreozzi GM (1987). La capillaroscopia nella insufficienza venosa cronica. *Acta Cardiol Medit*, 5(s 1): 187
44. Mashiah A, Berman V, Thole HH, Rose SS, Pasik S, Schwarz H, Ben-Hur H (1999). Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins. *Cardiovasc Surg*, 7: 327-331
45. Maurel E, Azema C, Deloy J, Bouissou H (1990). Collagen of the normal and the varicose human saphenous vein: a biochemical study. *Clin Chim Acta*, 193(1-2): 27-38
46. Mortimer PS (1999). Implication of the lymphatic system in CVI-associated edema. *Vasomed*, 11(s1): 12 ab
47. Nicolaidis AN (2000). Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 102: e126-e163
48. Palareti G (2000). La TVP come fattore di rischio di IVC. *Min Cardioangiolo*, 48(s1): 21-23
49. Perrin M, Hiltbrand B (1996). Insuffisance valvulaire profonde primitive. *Encyclopedie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris) Cardiologie-Angéiologie*, 11-740 D-10, 4p.
50. Perrin M (1994). Insuffisance veineuse chronique des membres inferieurs. Généralités, rappel anatomique et physiologique. *Encyclopedie Médico-Chirurgicale (Elsevier Paris) Techniques chirurgicales - Chirurgie Vasculaire*: pp 43-160
51. Perrin M (1995). Primary deep vein incompetence: an update review. In: Castellani LD ed. *Progress in angiology and vascular surgery*. Edizioni Minerva Medica Torino: pp 119-132
52. Perrot-Appianat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M (1995). Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation*, 92: 2975-2983
53. Pistorius MA (2003). Chronic venous insufficiency : the genetic influence. *Angiology*, 54: S5-S12
54. Porter JM, Moneta GL, and International Consensus Committee on Chronic Venous Disease (1995). Reporting Standards in Venous Disease: An Unpdate. *J Vasc Surg*, 21: 635-645
55. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S et al (1996). The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 125: 1-7
56. Raju S (1983). Venous insufficiency of the lower limb and stasis ulceration. Chancing concepts and management. *Ann Surg*, 197: 688-697
57. Renaudin JM, Fissel C, Mercier F, Denost F, Turpault I, Falson OB, Finet M (1999). Smooth muscle differentiation in human vein wall at valvular level: comparison with non valvular wall and correlation with venous function. *Angiology*, 50(1): 21-23
58. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FGR (2002). Chronic venous insufficiency : clinical and duplex correlations. The Edinburgh vein study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg*, 36: 520-525
59. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD (1998). Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 15: 342-349
60. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Fabiani JN, Verbeuren TJ (2003). Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*, 54 (Suppl.1): S13-S18
61. Scappaticci S, Capra E, Cortinovic M, Cortinovic R, Arbustini E et al (1994). Cytogenetic studies in venous tissue from patients with varicose veins. *Cancer Genet Cytogenet*, 75: 26-30
62. Signorelli S, Arpaia G, Cimminiello C, Pennisi G, Borsetto M, Mazzullo M, Bonfardecì C, Andreozzi GM (1998). Levels of the inhibitor of PMN-Elastase in venous blood reflowing from chronically affected veins: The role of venous stasis. *Int Angiol*, 17: 49-52
63. Signorelli S, Mazzarino MC, Malaponte MG, Monte V, Di Pino L, Martini R, Andreozzi GM (1994). The venous stasis in the varicose patients and the production of some cytokines (TNF alpha & IL-6). *Int J Microcirc Clin Exper*, 14(s1): 219
64. Sobaszek A, Frimat P, Tiberquient A et al (1998). Venous insufficiency of the lower limbs and working conditions. *Phlebology*, 13: 133-141
65. Strano A, Novo S, Avellone G, et al (1984). Prévalence des varices primitives des membres inférieurs dans une population randomisée de la Sicilie occidentale. *Arteres et Veines*, 2: 167-171
66. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro M, Bui F, Martini D, Rosso F, Andreozzi GM (1999). An unexpected high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*, 30: 1113-1115
67. Woolfe JHN, Morland M, Browse NL (1979). The fibrinolytic activity of varicose veins. *Br Med J*, 66: 185-187
68. Zamboni P, Izzo M, Fogato L, Carandina S, Lanzara V (2003). Urine hemosiderin: a novel marker to assess the severity of chronic venous disease. *J Vasc Surg*, 37: 132-136

Per la corrispondenza

Giuseppe Maria Andreozzi *Unità Operativa Complessa Azienda Ospedaliera Università - Padova (gm.andreozzi@rdn.it)*