

## IPERTENSIONE VENOSA E ULCERE

# Ipertensione venosa, microcircolo e ulcera: dalla causa all'effetto

L'ipertensione venosa generata dal reflusso conseguente ad alterata funzione valvolare induce una riduzione dello shear stress causando eventi che determinano edema e lesioni ulcerative



Giorgio Guarnera

Chirurgia Vascolare - Aurelia Hospital, Roma  
Già presidente Associazione italiana ulcere cutanee (AIUC)

Luca Guarnera<sup>1</sup>, Salvino Bilancini<sup>2</sup>, Massimo Lucchi<sup>2</sup>, Gabriella Lucchi<sup>2</sup>, Sandro Antonio Tucci<sup>2</sup>, Pierluigi Edgard Molloy<sup>3</sup>, Federica Pomella<sup>4</sup>, Giulia Vittori<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Specialista in Ematologia - Policlinico Tor Vergata, Roma

<sup>2</sup> Centro Studi Malattie Vascolari JF Merlen, Frosinone

<sup>3</sup> Specialista in Angiologia Medica, Geriatria e Gerontologia - INI Divisione Città Bianca Veroli (Frosinone) e Clinica Privata Accredita Villa Gioia Sora (FR)

<sup>4</sup> Specialista in Angiologia Medica - Clinica Privata Accreditata Villa Gioia Sora (Frosinone)

<sup>5</sup> Master di II Livello in Angiologia - Studio Angiologico Galeno Colferro (Roma)

## Introduzione

L'ipertensione venosa generata dal reflusso, conseguente ad alterata funzione valvolare, induce una riduzione dello shear stress, la forza di attrito generata sulla parte venosa dalla corrente ematica. Tale modificazione causa una disfunzione endoteliale e l'innescamento di un complesso processo infiammatorio a livello del microcircolo. La distruzione del glicocalice, l'aumento di permeabilità, l'interazione leucociti-endotelio con produzione di citochine proinfiammatorie ed enzimi proteolitici che causano un rimodellamento della matrice extracellulare, lo scompenso del circolo linfatico sono tutti eventi che determinano edema e lesioni ulcerative.

## Ipertensione venosa

La comparsa di un'ulcera venosa è correlata fisiopatologicamente all'ipertensione venosa.

Nella maggior parte dei casi l'ipertensione venosa è causata dal reflusso attraverso valvole incontinenti, anche se, in taluni casi il movente eziopatogenetico è riconducibile a una ostruzione venosa o a deficit della pompa muscolare del polpaccio.

I tre sistemi venosi (superficiale, profondo, perforanti) possono essere coinvolti dal reflusso a vari livelli e in diversa combinazione. Studi con ecocolordoppler su varie casistiche di pazienti affetti da ulcera venosa documentano che il modello emodinamico più frequentemente riscontrato è rappresentato dal reflusso venoso superficiale (fig. 1).

Qualunque sia il sistema prevalentemente interessato, l'ipertensione venosa si riflette sul distretto microcircolatorio e in particolare sul letto capillare nutritizio.

Il danno del microcircolo, innescato dal reflusso, è precoce e graduale ma spesso a lungo asintomatico. Nelle fasi iniziali, infatti, l'aumento del tono venoso (ipertensione venosa attiva) riesce ad assicurare una normale velocità



Fig. 1: varici e ulcera venosa

di scorrimento, mentre vengono messi in opera diversi meccanismi di compenso a protezione dei distretti distali. Ma con lo scompenso funzionale (ipertensione venosa passiva) i meccanismi messi in opera divengono ben presto insufficienti.

### Shear stress

La modificazione funzionale connessa all'ipertensione venosa è l'alterazione dello shear stress, normale attrito indotto sulla parete vasale dalla corrente ematica. In condizioni di fisiologico flusso laminare, lo shear stress induce l'endotelio a produrre fattori antinfiammatori e antiradicali liberi. Se viceversa lo shear stress si riduce o si abolisce, come in condizioni di flusso turbolento o invertito, viene attivato un processo infiammatorio che causa la produzione di radicali liberi e sostanze pro-trombotiche.

### Interazione leucociti-endotelio

Uno dei capisaldi culturali acquisiti negli ultimi anni è quello che pone l'interazione leucocita-endotelio al centro della malattia. Con il progredire della stasi venosa le cellule del sangue tendono ad aggregarsi e i leucociti circolanti si pongono all'esterno di questa massa cellulare, interagendo con le cellule endoteliali attraverso l'espressione di molecole di adesione. Il legame tra le L-selectine espresse sulla membrana dei leucociti con le E-selectine poste sulla superficie endoteliale determina il rotolamento sulla superficie endoteliale dei leucociti che, attraverso altre molecole della famiglia delle integrine, aderiscono stabilmente sull'endotelio. Dalla superficie endoteliale i leucociti migrano nello spazio interstiziale, liberando

enzimi proteolitici e citochine proinfiammatorie. Questa serie di eventi infiammatori dissolve il glicocalice, sottile film formato da glucosaminoglicani, che protegge l'endotelio e contribuisce a mantenere normale lo shear stress. Ciò provoca la perdita dei poteri antitrombotici e della modulazione delle risposte endoteliali agli stimoli meccanici, biochimici e ormonali del flusso ematico, oltre che incrementare l'infiammazione stessa attraverso l'ulteriore adesione leucocitaria, sostenuta e amplificata dall'espressione di citochine infiammatorie.

### Citochine

In particolare, i leucociti, attivati e migrati nell'interstizio, liberano una citochina fibrinogenetica (tumor growth factor: TGF) responsabile della dermoipodermite che accompagna la presenza dell'ulcera e metalloproteasi (MMP), che contribuiscono alla distruzione della matrice extracellulare e allo sbilanciamento del rimodellamento tessutale. Studi biotici hanno dimostrato un significativo aumento di TGFbeta e di MMP2 nella lipodermatosclerosi e nelle ulcere non tendenti a guarigione (fig. 2).

### Il ruolo del sistema linfatico

Il sistema linfatico svolge un ruolo vitale nel mantenimento dell'omeostasi: regola la costanza dello spazio extracellulare, stabilizza la concentrazione proteica interstiziale e influenza la pressione tessutale. I linfatici iniziali o assorbiti sono organi canalicolari rivestiti da endotelio siti all'estrema periferia. Essi drenano la linfa dal tessuto con meccanismo aspirativo essendo a fondo aperto. Nella malattia venosa cronica l'ipertensione venosa determina un incremento della pressione di filtrazione

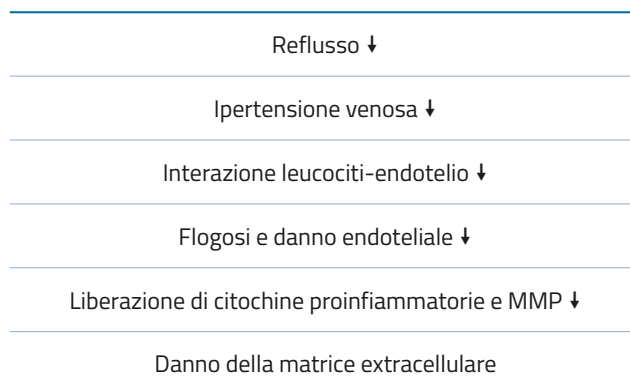


Fig. 2: sequenza di eventi che portano alla formazione dell'ulcera venosa

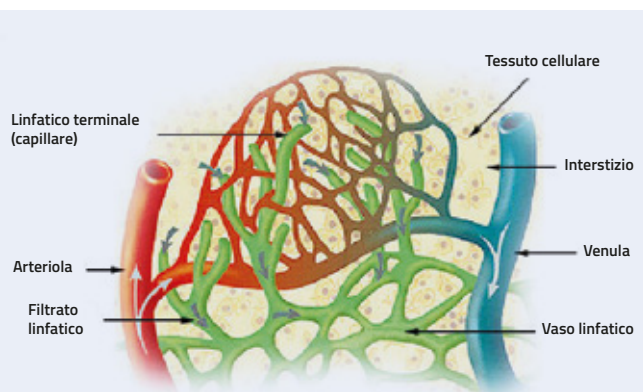


Fig. 3: l'unità microvascolotessutale



Fig. 4: flebolinfedema e ulcere venose

capillare e la circolazione linfatica è progressivamente sollecitata a sopprimere a questo squilibrio emodinamico. Quando la capacità di compenso viene meno si realizza una insufficienza linfatica dinamica e si forma l'edema. L'edema, che diviene un flebo-linfedema, tende a evolvere in forma fibrotica, costituisce un fattore favorente la formazione dell'ulcera venosa e al tempo stesso rappresenta un elemento prognostico negativo per la sua guarigione (figg. 3, 4)

## Bibliografia

1. Pascarella L, Schönbein GW, Bergan JJ. Microcirculation and venous ulcers: a review. *Ann Vasc Surg.* 2005 Nov;19(6):921-7.
2. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology.* 2005 Sep-Oct;56 Suppl 1: S11-9.
3. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Oct;283(4):H1282-91.
4. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Minerva Medica Edizioni, Torino 2016.
5. Raffetto JD. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review. *Phlebology.* 2016 Mar;31(1 Suppl):56-62.
6. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, Pekarek L, Monserrat J, Asúnsolo A, García-Honduvilla N, Álvarez-Mon M, Bujan J. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med.* 2021 Jul 22;10(15):3239.

## SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (SIM)

**Direttivo**

Presidente: Salvino Bilancini  
Vicepresidente: Giorgio Guarnera  
Segretario: Pierluigi Edgard Mollo

**Consiglieri**

Alessandro Aiello  
Luciana Bagnato  
Piero Giuseppe Bonadeo

Biancamaria Ligas

Lorenzo Pascazio  
Sandro Antonio Tucci

**Collegio dei revisori dei conti**

Antonio De Marco (presidente)  
Federica Pomella  
Franco Ribero

**Collegio dei probi viri**

Giusto Trevisan (presidente)  
Massimo Lucchi  
Francesco Paolo Palumbo