

Varices cruris et femoris ossificantes

prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc.¹, prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD.², MUDr. Zuzana Červená¹

¹Chirurgická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Martin

²Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Martin

Autori uvádzajú raritnú kazuistiku osifikujúcich krčových žíl na dolnej končatine. 70-ročnej pacientke bola vykonaná radikálna chirurgická operácia varikózných žíl. Bioptické vyšetrenie potvrdilo dystrofické zmeny žilovej steny s ložiskami kalcifikácie a osifikácie.

Kľúčové slová: osifikácia žíl, kalcifikácia žíl, varixy.

Varices cruris et femoris ossificantes

The authors present a rare case of ossifying varices of the low extremity veins in 70-year old female, who absolved a radical surgical varicectomy. Bioptic analysis showed dystrophic changes of the venous wall including calcification and ossification.

Key words: veins ossification, veins calcification, varicose veins.

Vask. med., 2014, 6(1): 44–46

Osifikujúce varixy patria medzi raritné komplikácie krčových žíl pri chronickej venóznei insuficiencii. Predpokladom vzniku metaplastickej osifikácie býva predchádzajúce poškodenie žilovej steny dystrofickou kalcifikáciou, ktorá niekedy môže aj osifikovať. Nie je ešte presne známe, aké momenty môžu tieto heterotopické osifikácie iniciovať. Uvažuje sa o význame zápalových procesov, metabolickom syndróme a diabetes mellitus. Pacientka, ktorej sa týka kazuistika v príspevku, má v anamnéze diabetes mellitus.

Kazuistika

A. M., 70-ročná, ktorá bola prijatá na Chirurgickú kliniku JLF UK a UNM v Martine na operáciu varixov pravej dolnej končatiny (PDK) s chronickou

Obrázok 1. Insuficiencia VSM na stehne a na predkolení vpravo. Pri operácii boli na pohmat tuhé a histologicky osifikované



venóznou insuficienciou (CHVI) trvajúcou 20 rokov. V anamnéze uvádzala diabetes mellitus na inzulíne, ischemickú chorobu srdca, hypertenziu, fibriláciu ľavej predsene, stav po koronaroplastike.

Prezentovaný prípad operovanej pacientky bol pozoruhodný tým, že išlo o ženu s 20-ročnou rozvinutou chronickou insuficienciou s rozsiahlymi varixami na stehne a predkolení na PDK podľa CEAP v klinickom štádiu C₄ AS_{2,3} Ap₁₈ Pr (obrázok 1). V oblasti safenofemorálnej junkcie (SFJ) bola vena saphena magna (VSM) aneuryzmaticky rozšírená (14 mm) s evidentným refluxom (obrázok 2). V dolnej polovici stehna a na predkolení boli hmatateľné tvrdé konvolúty varikózných žíl a hmatateľný III. Cockettov perforátor (obrázok 2, 3).

Obrázok 2. Aneuryzmatické rozšírenie SFJ 14 mm. V dolnej polovici stehna osifikované varixy VSM



Operačne bola vypreparovaná terminálna časť aneuryzmaticky rozšírenej VSM a SFJ (obrázok 4). Nasledovala krosetómia, stripper sa podarilo zaviesť zhora len do hornej polovice VSM, lebo v strede VSM bola výrazne tuhá prekážka.

Distálna časť takto zmenenej VSM sa mohla extirpovať len z jednotlivých incízií na stehne a predkolení. Patologicky zmenená VSM bola tvrdá ako „kameň“ a nedala sa zachytiť do peánu. Operačný resekat VSM mal patologicky zmenenú a stvrdnutú stenu varixu (obrázok 5).

Histologicky bol vyšetrený zaslaný materiál v početných rezoch. Na všetkých histologických obrazoch sa zistili ťažké dystrofické zmeny. Vo väčšine dominovali kalcifikácie cievnej steny varikózne VSM a dokonca v niektorých rezoch sa detegovala

Obrázok 3. Osifikované varixy v hornej tretine pravého predkolenia a hmatateľný III. Cockettov perforátor



metaplastická osifikácia dystroficky poškodenej žilovej steny (obrázok 6). Paleta patologických zmien v mikroskopických obrazoch bola pestrá, prítomné boli výrazné fibrózne proliferácie žilovej steny zužujúce lúmen cievy (obrázok 7), dystrofické pláty v stene vény (obrázok 8), patologická vaskularizácia dystroficky poškodenej vény, dystrofická osifikácia s novotvorbou pletivovej kosti (obrázok 6) a dystrofická kalcifikácia cievnej steny (obrázok 7), ako aj fragmentácia muskulárnej vrstvy v stene žily.

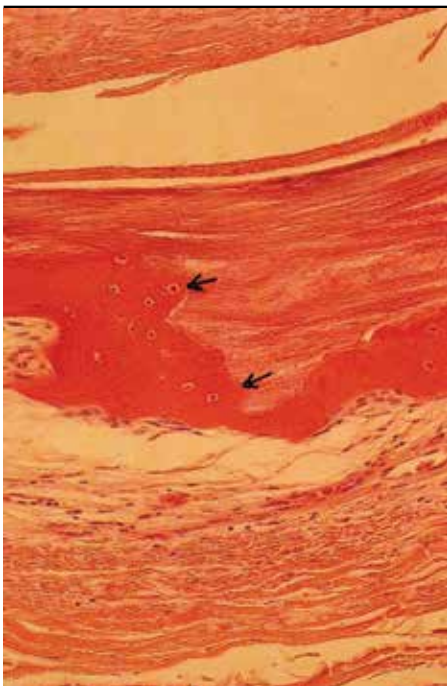
Špeciálnymi farbivami metódami sa dokázali aj znaky porušenia priebehu elastických vlákien, a to tak ich výrazná fragmentácia, ako aj ich ložisková absencia. Klasická štruktúra steny žily bola zmazaná proliferáciou a hyalinizáciou kolagénového väziva zvýrazneného farbiacou metódou podľa Massona s centrálnym uložením ložísk kalcifikácie detegovanej impregnačnou metódou podľa Kossu.

V niektorých ložiskách bolo možné pozorovať abruptnú prítomnosť pletivového až lamelárneho kostného tkaniva bez výraznejšieho lemu osteoblastov, ale s početnejšími osteocytmi v kostnej hmote (obrázok 6). Chrupkové tkanivo nebolo detegované. Minimálne ložiská kostnej drene pozostávali z bunčového väziva, zrelého tuku a ojedinelých polyklónových plazmocytov (vyšetrenie Kappa+/Lambda+) a lymfocytov T aj B pôvodu (CD3+ T-Ly, CD20+ B-Ly), čo v súlade s literatúrou možno pokladať za zápalový prejav a nie vývoj hemopoetickej drene.

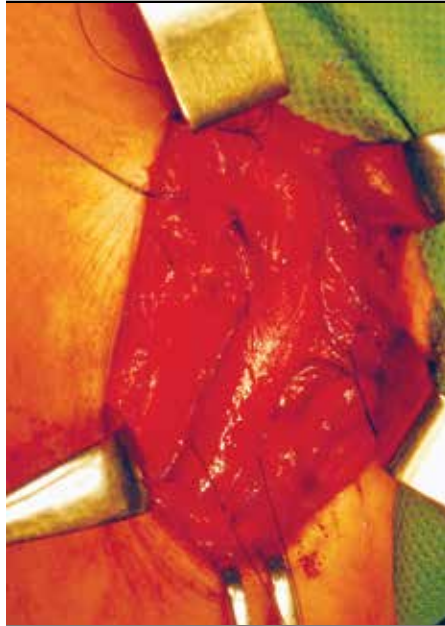
Diskusia

Histopatologické zmeny varikózných žíl s rozvinutou chronickou insuficienciou v zmysle osifikácie a kalcifikácie, tak ako sú znázornené

Obrázok 6. Osifikácia hyalinizovanej steny varikózne žily (označené šípkami; HE 240 x)



Obrázok 4. Vypreparovaná terminálna časť VSM a SFJ, ktorá je aneuryzmaticky rozšírená



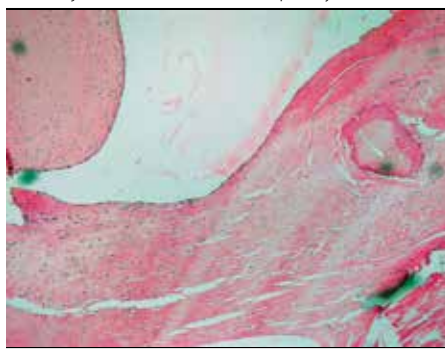
na obrázkoch 6, 7, 8, sú najčastejšie spôsobené kostnou metapláziou dystroficky zmeneného väziva. Taxonomicky sú metaplázie spôsobené zmenou úplne diferencovaného tkaniva na tkanivo iného diferencovaného typu v rámci toho istého zárodkového listu pri pôsobení neprimeraných podnetov.

Ide o zmeny v línii diferenciacie buniek a nie o transformáciu v užšom zmysle slova. Príčinou metaplázie môžu byť rôzne patologické zmeny tkaniva, najmä chronický zápal, mechanické a chemické dráždenie, vplyv hormónov, ale aj avitaminóza A.

Metaplázia je často spojená s proliferáciou, regeneráciou alebo neoplastickou transformáciou. Rozlišuje sa priama a nepriama metaplázia. Jednou z foriem priamej metaplázie je prozoplastická metaplázia, pri ktorej ide o prekročenie fyziologickej hranice diferencovania buniek.

Typickým príkladom prozoplázie v mezenchýmových tkanivách je osifikácia v hyalinizova-

Obrázok 7. Fibrózna intravaskulárna proliferácia steny vény. Hyalinizované väzivové tkanivo proliferujúce do lúmenu cievy. Obsahuje ložiská dystrofickej kalcifikácie (fialové depozity); (HE 120 x)



Obrázok 5. Časť resekovanej VSM, ktorá bola osifikovaná (potvrdené histologickým vyšetrením). Lúmen VSM je vyplnený trabekulárnou štruktúrou

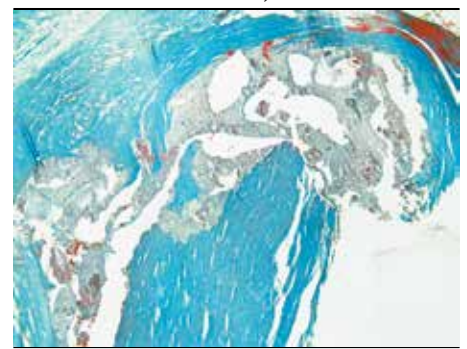


nom kolagénovom väzive alebo v jazve. Také väzivové jazvovité tkanivo je schopné vychytávať ióny vápnika a následne vytvárať kostné lamely.

Zdrojom metaplázie sú rezervné bunky schopné diferenciacie vo viacerých líniiach. Nevyhnutnou podmienkou na metaplastickú osifikáciu je prítomnosť dystrofickej kalcifikácie v tkanive. Dystrofické zväpenatenie spravidla znamená ukladanie kalciových solí do predtým patologicky postihnutých tkanív. Koncentrácia kalcia v krvi nie je zmenená. Patologické ukladania kalcia sa chemickým zložením podobajú vápenným soliam kostného tkaniva s tým rozdielom, že je zastúpená iba amorfná zložka (7).

Patogenéza heterotopickej osifikácie nie je detailne známa. V stene ciev, kde je osifikácia spolu s dystrofickou kalcifikáciou častejšia, sa však predpokladá zníženie aktivity metabolismu svalových buniek média a procesov glykolyzy s následným zvýšením pH. To umožňuje ukladanie fosfátov kalcia v cievnej stene. Kaplan et

Obrázok 8. Dystrofické pláty v stene vény. Densné modro zafarbené tkanivo steny je prerušované bledšími ložiskami „ateroma-like“ hmôt s ložiskami zakrvácania (Massonov modrý trichróm; HE 120 x)



al. (4) pri výskume mechanizmu vzniku fibrodysplasia ossificans progressiva upozornili na vznik heterotopických osifikácií aj v ich negenetických formách osifikácie. Predpokladom je predchádzajúce patologické poškodenie mäkkých tkanív, medzi ktoré patria aj steny ciev, ktoré neskôr kalcifikujú či osifikujú. Axelrad et al. (1) zdôrazňujú význam zápalových mechanizmov na vznik heterogénnej osifikácie. Zápalová odpoveď vyvoláva produkciu špecifických biochemických mediátorov a rastových faktorov kdekolvek v mäkkých tkanivách, čo je predpokladom ich ďalšej kostnej metamorfózy. Ako uvádza Steiner (6), ide o aktívny proces, pri ktorom má hlavnú úlohu vaskulárny intersticiálny fibroblast, ktorý sa pod vplyvom rozličných stimulov stáva myofibroblastom. Časť týchto proliferujúcich buniek sa môže diferencovať do osteoblastického fenotypu s ukladaním depozitov kalcia a tvorbou uzlov kosti.

Heterotopická osifikácia bola opísaná aj pri terapeutickom použití rekombinantných kostných morfogenetických proteínov (rhBMPs-2), prípadne osteogénneho proteínu (OP-1). Táto nežiaduca heterotopická osifikácia mäkkých tkanív po terapeutickom zásahu na kostiach môže supponovať zvýšenie schopnosti diferenciácie mezenchýmových kmeňových buniek na chrupku či na kosť v prostredí zápalu a zápalového mikroenvironmentu (1). Prítomnosť oseálnych proteínov (osteopontin, osteocalcin a osteonectin) však Steiner (6) nepokladá za

nevyhnutnú na vznik lokalizovanej heterotopickéj osifikácie, o čom môže svedčiť jej výskyt v srdcových chlopiach a analogicky aj v cievnych stenách vrátane vén vzdialených od kostného tkaniva. Častejší vznik vaskulárnej osifikácie – kalcifikácie u pacientov Hayden et al. (3) pripisujú, okrem už spomínaných faktorov, aj metabolickému syndrómu a diabetes mellitus. Rôzne metabolické toxicity pôsobia na tkanivo rozličnými patofyziologickým cestami. Jednou z nich je aj aktivácia cievnych pericytov z kmeňových buniek na multipotenciálne osteoprogenitorové bunky (3).

V literatúre autori nenašli opis osifikujúcich varixov, aj keď zmienky o dystrofickéj kalcifikácii a osifikácii steny vény sa vyskytujú napríklad v prípade patologicky zmenenej v. saphena parva (5) v rámci lokálnej panikulitídy následkom chronickej venózneho insuficiencie, ktorá sa môže prezentovať ako livedo racemosa v súvislosti s hlbokou žilovou trombózou po traume chrbtice (2), respektíve pri iných patologických zmenách.

V prezentovanej kazuistike heterotopickéj osifikácie steny varikózneho žily autori nijakú z uvádzaných predlezionálnych zmien nezaznamenali. Uvažujú teda o náhodnom náleze lokalizovanej heterotopickéj osifikácie na podklade „end stage“ zápalovo fibroticky a dystroficky zmenenej steny vény. Nemožno vylúčiť, že prítomný diabetes mellitus pacientky mohol mať spolupatogenetickú rolu pri vzniku osifikujúcich varixov.

Literatúra

1. Axelrad TW, Steen B, Lowenberg DW, Creevy WR. Heterotopic ossification after the use commercially available recombinant human bone morphogenic proteins in four patients. *The bone and joint journal*. 2008;0–B:1617–1622.
2. Colachis SC 3rd, Clinchot DM. The association between deep venous thrombosis and heterotopic ossification in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Paraplegia*. 1993;31(8):507–12.
3. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb E, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulphate [online]. *Cardiovascular diabetology*. 2005. Available from: <<http://www.cardiab.com/content/4/1/4>>.
4. Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva mechanisms and model of skeletal metamorphosis. *DMM*. 2012;756–762.
5. Lekich C, Parsi K. Heterotopic ossification of small saphenous vein and panniculitis of chronic venous insufficiency presenting with livedo racemosa [online]. *Phlebology*. 2013. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846577>>.
6. Steiner I, Kašparová P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch*. 2007;450(6):653–657.
7. Zaviačič M, Adamicová K, Babál P, Böör A, Danihel L, et al. *Kompendium patológie. Špeciálna patológia*. 2. diel. Bratislava: UK; 2002:377–841.

prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc.
Chirurgická klinika JLF UK
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
mazuchj@zoznam.sk

