

Estudio clínico e histopatológico cutáneo en el síndrome postrombótico

Clinical and skin histopathological study in postthrombotic syndrome

R. Romero Campos - A. García García - J. A. Gutiérrez del Manzano - J. M. López Martínez - F. Ardila Merchán - F. J. Bermudez Rodríguez

Unidad de Angiología y Cirugía Vascular
(Jefe de Unidad: F. Ardila Merchán)
Hospital Universitario de Valme
Sevilla (España)

RESUMEN

Objetivos: Identificar los elementos clave determinantes de los trastornos tróficos cutáneos y estudiar las alteraciones de la matriz extracelular cutánea en Varices Postrombóticas y Esenciales.

Pacientes y Método: Examen de biopsias cutáneas en áreas de lipodermatosclerosis y piel sana de miembro inferior, en 34 pacientes intervenidos por varices postrombóticas, previo estudio clínico, hemodinámico y flebográfico, comparándolo con biopsias de piel sana de 50 pacientes intervenidos por varices esenciales de miembro inferior, en relación a 20 pacientes de grupo control. Todas las biopsias fueron sometidas a las siguientes tinciones: Hematoxilina-Eosina, Orceína (fibras elásticas), Tricrómico de Masson (fibras colágenas), PAS (glicoproteínas de estructura), Azul Alcian a pH 0.5 y 2.5 (proteoglicanos) y Azul de Toluidina (metacromasia).

Resultados: La extremidad inferior izquierda ha sido la más afectada ($p=0.02$), siendo más frecuente la localización infrainguinal (tipo I de Cockett), estando implicado el sector sural-poplíteo en su conjunto, en el 85.3% de los pacientes.

En relación al control, el contenido en colágeno y fibras elásticas de las áreas de lipodermatosclerosis está significativamente disminuido, encontrándose elevadas las glicoproteínas de estructura. Respecto al grupo de varices esen-

ciales, la piel de pacientes postrombóticos presenta una disminución de colágeno y proteoglicanos y un aumento de fibras elásticas y glicoproteínas de estructura.

Conclusiones: 1) El mayor tiempo de evolución y la asociación del reflujo superficial y profundo, especialmente de los sectores sural y poplíteo, determinan una mayor gravedad clínica.

2) La piel de los pacientes con varices postrombóticas presenta significativas disminuciones de fibras colágenas y elásticas, y un aumento de glicoproteínas de estructura, más evidente en áreas de lipodermatosclerosis.

3) La piel de pacientes con varices postrombóticas y la de varicosos esenciales presenta como trastorno común la disminución de fibras colágenas y elásticas.

4) Nuestros hallazgos histopatológicos sugieren que la microangiopatía venosa hipertensiva y el déficit de oxígeno son elementos clave conducentes a una isquemia, responsable de las alteraciones estructurales y lesiones tróficas cutáneas, más severas en pacientes con varices postrombóticas.

Palabras clave: matriz extracelular cutánea, síndrome postrombótico, lipodermatosclerosis.

SUMMARY

Goals: The aim was to identify determinant factors of cutaneous trophic changes and study cutaneous extracellular matrix disorders in postphlebotic and essential varicose veins.

Methods: We examined lower extremity skin biopsies

containing areas of lipodermatosclerosis and healthy skin, from 34 patients treated surgically because of postphlebotic varicose veins, previous clinical, hemodynamic and venographic study, compared with healthy skin biopsies of lower extremities from 50 patients surgically treated due to lower limb essential varicose veins, correlated with 20 patients (control group). All biopsies were stained with the following techniques: Hematoxylin-Eosin, Orcein (elastic fibers), Masson's Trichrome (collagen fibers), PAS (structural glycoproteins), Alcian Blue pH 0.5 and 2.5 (proteoglycans), and Toluidine Blue (metachromatic).

Results: Left lower extremity was, most affected ($p=0.02$), being infrainguinal location (Cockett's type I) the most common, with the entire popliteal-sural area being involved in 85.3% of the patients with the control group, the amount of collagen and elastic fibers in lipodermatosclerosis areas is significantly decreased, with increased levels of structural glycoproteins. Respect to the essential varicose vein group, skin in postphlebotic patients presents a decreased amount of collagen and proteoglycans, and an increased amount of elastic fibers and structural glycoproteins.

Conclusions: 1) A longer evolution and the association of deep, and superficial reflux specially in the popliteal and sural area, lead to a greater clinical severity.

2) Skin in patients with postphlebotic varicose veins presents a significant decrease in the amount of collagen and elastic fibers, and an increase in the amount of structural glycoproteins, more evident in lipodermatosclerotic areas.

3) Skin in patients with postphlebotic varicose veins and patients with essential varicose veins, present as a common disorder a decrease in collagen and elastic fibers.

4) Our findings suggest that hypertensive venous microangiopathy and oxygen deficit are the main factors that lead to ischemia, determinant of the cutaneous trophic lesions, more severe in patients with postphlebotic varicose veins.

Key Words: cutaneous extracellular matrix, postphlebotic syndrome, lipodermatosclerosis.

Introducción

La Insuficiencia Venosa Crónica (IVC) representa un complejo síndrome multifactorial del que, en el actual estado de conocimientos, todavía se conocen mejor las consecuencias que sus causas.

El Síndrome Posttrombótico (SPT) constituye la forma más común, en cuanto a incidencia y prevalencia, de IVC secundaria, con una mayor trascendencia sociolaboral y económica que las varices esenciales, siendo responsable del 80% de las úlceras venosas, mientras que sólo el 15% son atribuibles a las varices primarias (1); sin embargo, tras el factor inicial trombo-parietal, seguimos sin identificar la diferente importancia de los elementos que intervienen en el desarrollo de este síndrome, su mutua influencia, así como la exacta cronología de los diversos mecanismos fisiopatológicos conducentes a la progresión y manifestaciones clínicas más severas de esta enfermedad.

Por ello y con el objetivo de contribuir al esclarecimiento de su patogénesis, nos hemos propuesto el estudio clínico de pacientes con síndrome posttrombótico evolucionado, tratando de determinar los factores inductores de las alteraciones cutáneas, así como identificar los trastornos microcirculatorios y las alteraciones de la matriz extracelular del tejido dermo-hipodérmico de miembro inferior de estos pacientes, valorando si son superponibles o no a las posibles alteraciones estructurales cutáneas de pacientes con varices esenciales.

Pacientes y métodos

Desde abril a octubre de 1995 fueron intervenidos quirúrgicamente 34 pacientes afectados de varices posttrombóticas, 19 varones y 15 mujeres, con edades comprendidas entre los 32 y 53 años (media de 45.24 ± 6.04 años), seleccionados con restringidos criterios de inclusión: sistema venoso profundo bien recanalizado y con varices posttrombóticas, con severos trastornos tróficos cutáneos, que presentasen un comportamiento refractario al tratamiento médico conservador y situación preulcerosa o de úlcera reci-

divante. Asimismo y para evitar sesgos que pudiesen desvirtuar los resultados, fueron contemplados los siguientes *criterios de exclusión*: edad superior a 55 años, enfermedades del colágeno, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o congestiva, hipertensión arterial evolucionada y arteriosclerosis obliterante crónica.

Todos los pacientes fueron estudiados desde el punto de vista clínico, realizándose el análisis del funcionalismo venoso mediante Doppler, determinándose a través de flebografía ascendente la localización, asiento topográfico-lesional y extensión de la trombosis venosa profunda previa, así como la existencia de recanalización del sistema venoso profundo y perforantes insuficientes.

La cirugía fue realizada bajo anestesia regional en todos los casos, practicándose la eliminación de los puntos de reflujo hacia el sistema superficial mediante crosectomía y ligadura extrafacial de perforantes insuficientes, así como, si fuese necesario, la fleboextracción de safena, parcial o total, junto a la resección de paquetes varicosos, permaneciendo ingresados los pacientes un día.

El segundo grupo de pacientes, afectados de varices esenciales, quedó integrado por 50 enfermos en edades comprendidas entre los 24 y 54 años, intervenidos siguiendo los criterios habituales de indicación y técnica quirúrgica clásica, bajo anestesia regional en todos los casos.

El grupo control quedó constituido por 20 pacientes, en edades entre 32 y 48 años, en los que se descartó la existencia de patología venosa previa, intervenidos por patología ósteo-articular de miembro inferior, traumatológica o no, y que, al igual que los pacientes con varices esenciales, cumpliesen los criterios de exclusión antes señalados.

En los tres grupos de pacientes se obtuvieron, en territorio perimaleolar interno, biopsias de piel macroscópicamente sana, así como de áreas de lipodermatosclerosis en el grupo de varices postrombóticas –de aproximadamente 10 x 5 mm–, que fueron reservadas y sometidas a un análisis semicuantitativo –de una a tres cruces– tras las siguientes técnicas

histológicas de tinción: 1) estudio básico con Hematoxilina-Eosina; 2) Orceína para la valoración de fibras elásticas; 3) Tricrómico de Masson para las fibras colágenas; 4) PAS para la distribución de las glicoproteínas de estructura; 5) Azul Alcian a pH 2.5 para determinar los proteoglicanos sulfatados y no sulfatados y a pH 0.5 para valorar de manera selectiva los sulfatados; 6) Azul de Toluidina, para una correcta valoración de la reacción metacromática de proteoglicanos.

En relación al análisis estadístico, se emplearon los test no paramétricos de Wilcoxon y Mann-Witney, así como el test chi-cuadrado y el coeficiente de corrección por rangos de Spearman, considerándose resultados significativos a partir de $p < 0.05$.

Resultados

Desde el punto de vista etiológico de la trombosis inicial, los accidentes locoregionales han sido los más numerosos (79.4%), en el que se incluyen los traumatismos (41.2%) y las intervenciones quirúrgicas (38.2%), seguido por el postparto (11.8%) y la inmovilización (8.8%), resultando afectada la extremidad izquierda en el 67.7% de pacientes ($p=0.02$).

Atendiendo a la clasificación topográfica, la localización preferente ha sido la tipo I de Cockett, infrainguinal, en 20 pacientes (58.8%), seguida por el tipo III de Cockett (26.5%) y el tipo II (14.7%), siendo el sector sural-poplíteo, aislado, el que ha mostrado más incidencia (44.1%), estando implicado el sector sural de forma aislada o con otros sectores en el 85.3% de los operados; la vena poplíteica resultó afectada, asociada a otros territorios, en el 79.5% de los casos, y la vena femoral en el 52.9% del total.

La mayoría de pacientes han tenido un tiempo de evolución, hasta su intervención, que podemos considerar como medio-largo, pues el 52.9% se incluían en un período entre 6 y 10 años, el 23.55% entre 11 y 15 años y el otro 23.55% de los pacientes superaban los 15 años de evolución, encontrándose clínicamente en grado II el 76.5%, y en grado III el 23.5% restante.



Fig. 1: Tinción con Hematoxilina-Eosina de piel afectada por lipodermatosclerosis con moderado engrosamiento del estrato escamoso (Acanthosis), marcada elongación de las crestas interpapilares (Papilomatosis) y aumento de los depósitos de melanina en la capa epitelial basal.

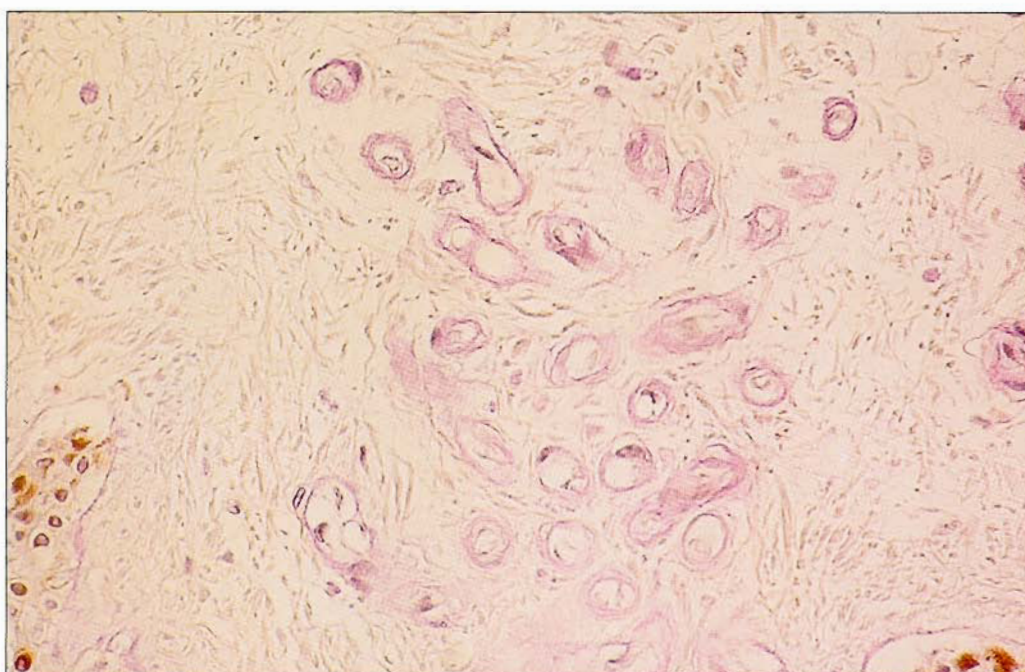


Fig. 2: Tinción con Hematoxilina-Eosina de área de lipodermatosclerosis, en la que se puede observar un acúmulo de neocapilares en dermis, moderadamente dilatados y con paredes engrosadas, con abundantes infiltrados inflamatorios perivascuales.

En relación al reflujo venoso profundo, se evidenció la mayor afectación de los sectores sural y poplíteo, con un 85.3% y 82.3% de insuficiencias respectivas en el contexto global, resultando significativo en relación al sector femoral ($p=0.001$) y al sector ilíaco ($p<0.001$), siendo incompetentes alguna de las perforantes de Cockett en la totalidad de los pacientes, y el grupo de Boyd en el 11.76% de los enfermos; el confluente safeno-femoral resultó insuficiente en el 35,3% de los pacientes, y el safenopoplíteo en el 8.8%.

La intervención quirúrgica paliativa conllevó la ligadura extrafascial, para no deteriorar más la bomba muscular de pantorrilla, de las citadas perforantes, así como crosectomía interna y externa en el porcentaje referido de insuficiencias, realizándose en el 26.5% de los pacientes posttrombóticos stripping completo de safena interna, siendo parcial de pierna en el 44.1 % y del sector muslo en el 5.9%; el stripping completo de la externa se realizó en el 8.8% de los casos.

No hubo complicaciones postoperatorias inmediatas, debiendo señalar la retrombosis del sector fémoro-ilíaco izquierdo que presentó un paciente a los cuatro meses de la cirugía, así como la recidiva ulcerosa en 3 pacientes (8.8%) en el período de seguimiento (36-42 meses).

Desde el punto de vista histopatológico, hemos observado en la epidermis de las áreas de lipodermatosclerosis de los pacientes posttrombóticos la presencia usual de hiperqueratosis, un moderado engrosamiento del estrato escamoso (Acanthosis), con marcada elongación de las crestas interpapilares (Papilomatosis), así como un frecuente aumento de depósitos de melanina en la capa basal de la epidermis (Fig. 1), aunque sin alcanzar significación estadística; en la dermis de estas áreas hemos constatado una proliferación de capilares que muestran sus paredes engrosadas, con asas dilatadas y tortuosas en ocasiones, con un aparente halo pericapilar (Fig. 2), y que tienden a disponerse, en la capa papilar, orientados de forma perpendicular a la epidermis, con abundantes infiltrados inflamatorios perivasculares y la presencia de numerosos depósitos de hemosiderina. Ha sido también frecuente la extravasación de hematíes, resultando más excepcional el

apilamiento y trombosis eritrocitaria en la luz capilar.

En relación al grupo control, el contenido en fibras colágenas de la piel macroscópicamente sana de los pacientes posttrombóticos y, en especial, de las áreas de lipodermatosclerosis, está significativamente disminuido con $p=0.05$ y $p=0.001$ (Fig. 3), al igual que la tasa de fibras elásticas con $p=0.001$ y $p<0.001$ respectivamente, mientras que presenta un aumento significativo de glicoproteínas de estructura en piel sana con $p=0.04$, que sólo se mantienen ligeramente elevadas en las áreas de lipodermatosclerosis. Por último, también los proteoglicanos están aumentados en las biopsias cutáneas de los pacientes posttrombóticos, pero sin alcanzar significación estadística.

El estudio comparativo entre piel sana de grupo control y la de pacientes con varices esenciales muestra, en estos últimos, la disminución de la tasa de fibras colágenas ($p=0.005$) y elásticas ($p<0.001$), así como de las glicoproteínas de estructura ($p=0.04$), mientras que se mantienen elevados los proteoglicanos.



Fig. 3: Tinciones con Tricrómico de Masson de piel con lipodermatosclerosis, en paciente con varices posttrombóticas (izquierda) y piel sana del grupo control (derecha), apreciándose una menor cantidad de colágeno en la primera.

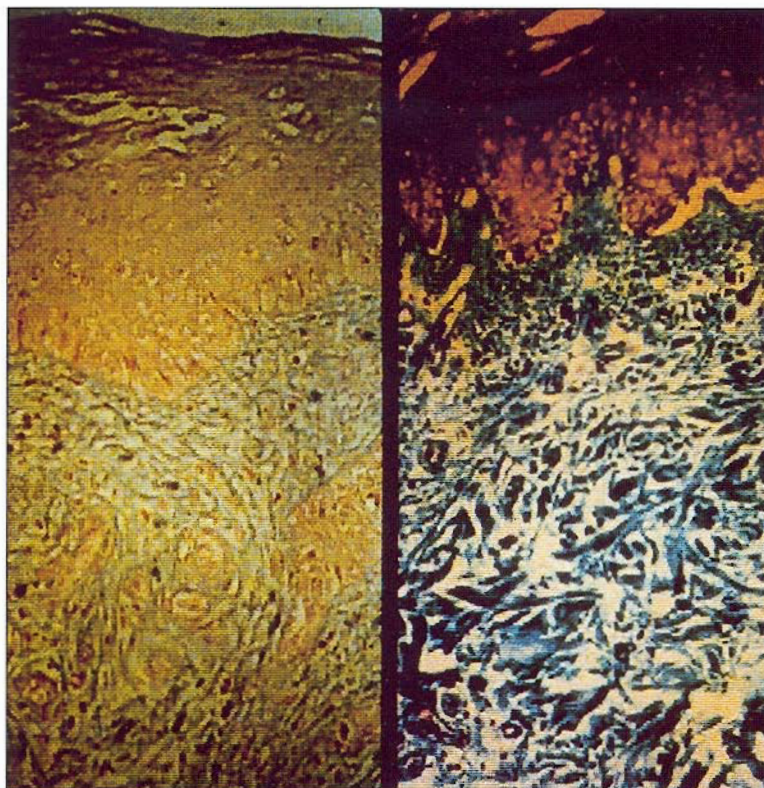


Fig. 4: Tinciones con Azul Alcian a pH 2.5 en piel sana de pacientes con varices posttrombóticas (izquierda) y varices esenciales (derecha), observándose una intensa positividad para proteoglicanos en este último caso.

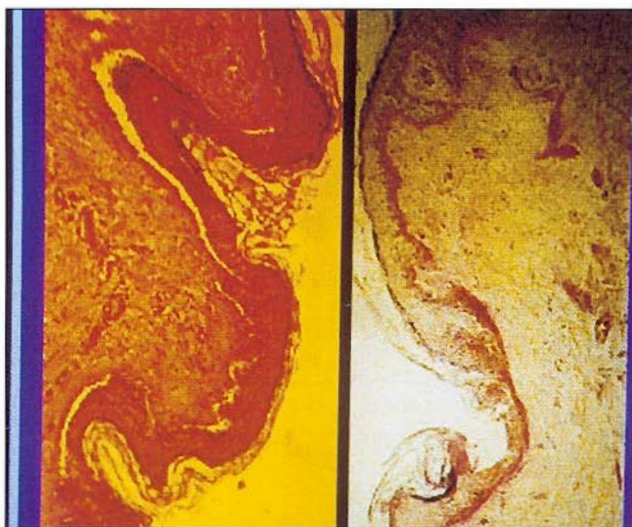


Fig. 5: Tinciones con PAS en piel sana de pacientes con varices posttrombóticas (izquierda) y varices esenciales (derecha), apreciándose una mayor cantidad de depósitos PAS positivos en la primera, que se manifiesta tanto en piel sana como en patológica.

nos sulfatados ($p=0.04$) y no sulfatados ($p=0.003$).

Ahora bien, si observamos la relación estructural cutánea entre pacientes con varices posttrombóticas y varices esenciales, podremos constatar la disminución significativa de fibras colágenas ($p=0.001$) en áreas de lipodermatosclerosis y de proteoglicanos sulfatados con $p=0.006$ (Fig. 4) y no sulfatados ($p=0.01$), tanto en piel sana como patológica de los pacientes posttrombóticos, resultando elevadas en éstos la tasa de fibras elásticas en piel sana ($p=0.04$), así como las glicoproteínas de estructura en piel sana, con $p<0.001$ (Fig. 5), y patológica, con $p=0.001$.

Discusión

El análisis de nuestros resultados demuestra que la reputación de benignidad clínica de las trombosis venosas surales, defendida por algunos autores (2), no se corresponde con la realidad y, así, Stacy (3), en su serie sobre úlceras posttrombóticas documentadas flebográficamente, encuentra casi tantas secuelas de trombosis surales aisladas (24%), como en las proximales (28%); y Browse (4), analizando trombosis venosas a los 10 años de evolución, no encuentra relación significativa entre SPT moderado o severo y el grado de extensión proximal de la trombosis inicial. Compartimos las conclusiones de estos autores y así vemos, en nuestro estudio, que el 75% de los pacientes con úlceras implican al sector sural-poplíteo, resultado significativo en relación al sector femoral e ilíaco ($p=0.001$); y es que, como ya vino a establecer Nicolaides (5), en el momento en que se efectúa el diagnóstico de trombosis venosa proximal, ésta es ya relativamente antigua a nivel sural, lo que explicaría que, aparentemente, el riesgo ulterior de manifestación clínica de SPT, sea más elevado que para una trombosis sural aislada.

Por otro lado, hemos constatado que nuestros pa-

cientes, con úlceras o con graves lesiones tróficas preulcerosas, presentan asociada a la insuficiencia distal, o distal y proximal, una incompetencia de alguna de las perforantes y del sistema superficial (varices posttrombóticas) en todos los casos, lo que nos permite identificar una poderosa asociación entre severidad clínica y reflujo venoso, de tal forma que la insuficiencia de dos y, más aún, de los tres sistemas venosos, especialmente en el territorio distal, condicionaría un grado clínico más grave, como muestran nuestros resultados. Apoyan esta hipótesis los estudios de otros autores (6, 7), al señalar que las lesiones y úlceras cutáneas se ven incrementadas cuando existe reflujo profundo distal asociado al reflujo venoso superficial.

Por otra parte, y en función de nuestros resultados, mantenemos que existe una clara relación entre largos períodos de evolución y una mayor severidad clínica, si bien en la literatura esta relación permanece sin resolver, como muestran diversos trabajos (7-9). Vienen a ratificar nuestra posición los estudios de otros autores (10-13), que sí detectan una clara relación entre períodos largos de evolución y mayor severidad clínica; más recientemente *Saarinén* (14), estudiando a 70 pacientes con SPT, constata que a los 5 años el 22% de ellos presentan un mayor grado de severidad clínica que, a los 10 años, alcanza ya al 50% de los enfermos, como ocurre en nuestros pacientes con varices posttrombóticas y graves daños cutáneos, que superan los 11.68 años de evolución media.

Por ello sostenemos, coincidiendo con *Schmidt* (15) y *Guch* (16), que las consecuencias hemodinámicas de la enfermedad posttrombótica conducen a un verdadero círculo vicioso automantenido, que será más nocivo y deletéreo cuanto más persista en el tiempo.

En relación a nuestros resultados histopatológicos, postulamos la hipótesis de que la hipoxia existente en la sangre venosa de las extremidades afectas por varices secundarias de origen posttrombótico y, en menor grado, también presente en las afectas por varices esenciales (17), como seguidamente referiremos, conduciría a una situación de isquemia más acusada en la piel, especialmente en la afectada por lipodermatosclerosis, a la que contribuirían también las alteraciones microcirculatorias y reológicas ante-

riormente descritas, como elemento clave determinante de la disminución tan significativa de fibras colágenas y elásticas descritas en la piel de nuestros pacientes.

Y es que, por una parte, uno de los rasgos característicos del colágeno es la presencia de cantidades relativamente grandes de hidroxiprolina, para cuya síntesis se precisa como cofactores y cosustratos: oxígeno, hierro, ascorbato y alfaetoglutarato. Por tanto, las situaciones deficitarias en alguno de estos cofactores conducirían a una alteración y disminución en las fibras de colágeno extracelular, como ocurre en el escorbuto (18) y como se ha demostrado en condiciones hipobáricas en animales, observándose una pobre y lenta curación de heridas (19).

De otro lado, *Fagrell* (20) y *Burnand* (21), estudiando las causas de la lipodermatosclerosis y de la úlcera venosa en el SPT, observan una ectasia de los capilares, un ensanchamiento de los espacios intercelulares endoteliales y un halo pericapilar compuesto por edema, polisacáridos neutros y fibrina. Estos depósitos de fibrina actuarían inicialmente como matriz para la formación del colágeno, que se iría acumulando en el tejido hipodérmico, a la par que aumentaría la rigidez de la pared capilar, de forma que éstos no podrían adaptarse a las cargas hidrostáticas derivadas de los cambios posturales, incrementando aún más el filtrado capilar, con las ya conocidas consecuencias deletéreas para el tejido cutáneo y subcutáneo.

Por su parte, *Laurora* (22) objetiva un incremento del flujo sanguíneo cutáneo en biopsias de áreas con lipodermatosclerosis en pacientes posttrombóticos que, sin embargo, no se traduce en un mayor contenido de oxígeno en los tejidos, como señalan diversos autores (23, 24), al verse obstaculizada la oxigenación por las capas de fibrina pericapilar, difícilmente eliminadas al presentar estos pacientes una disminución de la actividad fibrinolítica (25, 26), lo que conduciría a una situación de hipoxia.

De hecho, trabajos como los de *Franzek* (27), *Scott* (17) y *Junger* (28), demuestran una disminución de la presión tisular de oxígeno en áreas de lipodermatosclerosis, y *Cornwall* (12) y *Lengyel* (29) señalan

la existencia de una isquemia en la insuficiencia venosa crónica, capaz de ocasionar la destrucción del conjuntivo tisular, esclerosis y úlceras cutáneas.

Trastornos reológicos como el incremento del fibrinógeno y de agregabilidad eritrocitaria, observados en pacientes con hipertensión venosa crónica (30, 31), junto con el fenómeno de atrapamiento de leucocitos por los capilares, señalado por el grupo de Colerige-Smith (32, 33), y los estudios de Dormandy (34) y Scott (35) que demuestran, respectivamente, la reducción de hasta el 30% de leucocitos en sangre venosa de extremidades afectadas por insuficiencia venosa crónica y la multiplicación por ocho en la cantidad de leucocitos en la piel afecta por lipodermatosclerosis, coadyuvarían a la malnutrición y al déficit de intercambio de oxígeno y, por tanto, a la isquemia tisular.

En definitiva, se postula la existencia de una verdadera microangiopatía venosa hipertensiva, como señala Uitto (36), en la insuficiencia venosa crónica primaria y secundaria, en que la isquemia provocada por la deficiente oxigenación de los tejidos sería un factor determinante de las severas alteraciones cutáneas y subcutáneas en los pacientes con varices posttrombóticas, responsable de la disminución de fibras colágenas y elásticas en ellos y, en menor medida, en las varices esenciales, al verse dificultados los mecanismos de reparación y neosíntesis por el propio déficit de oxígeno, que impediría incluso la formación de sus precursores, es decir, procolágeno y proelastina en la piel, promoviendo y facilitándose así la atrofia cutánea, la formación de áreas de lipodermatosclerosis y las úlceras cutáneas.

Conclusiones

1.^a La asociación de reflujo venoso profundo y superficial, especialmente en los sectores sural y poplíteo, determina un cuadro de mayor gravedad clínica en los pacientes con varices posttrombóticas.

2.^a Las alteraciones cutáneas de los pacientes con varices posttrombóticas son más nocivas y deletéreas, cuanto más largo es el período transcurrido desde la trombosis inicial, al existir, como hemos probado en

nuestros pacientes, una clara relación entre el tiempo de evolución y un mayor grado de severidad clínica.

3.^a La piel de los pacientes con Síndrome Posttrombótico evolucionado presenta significativas alteraciones estructurales que resultan más evidentes en las áreas de lipodermatosclerosis: disminución de fibras colágenas y elásticas, así como un aumento de las glicoproteínas de estructura.

4.^a El conjunto de nuestros hallazgos histopatológicos, y a la luz de la literatura, sugieren que la microangiopatía venosa hipertensiva y el deficitario intercambio de oxígeno, son elementos clave conducentes a una situación de verdadera isquemia cutánea, determinante de las lesiones tróficas más severas en los pacientes con varices posttrombóticas.

BIBLIOGRAFIA

- FRATESI, S. J.; SCOB, T. K.: Family practice: venous ulcers. *Cam. Med. Ass. J.*, 1982; 126:631-5.
- WIDMER, L.; ZEMP, E.; SCHMITT, H. E.; BRANDENBERG, E.; VOELIN, R.; BILAND, L.: Late results in deep vein thrombosis of the lower extremity. *Vasa*, 1985; 14:264-8.
- STACY, M. C.; BURNAND, K. G.; LEA TOMAS, M.; PATTISON, M.: Influence of phlebographic abnormalities on the natural history of venous ulceration. *Br. J. Surg.*, 1991; 78:867-71.
- BROWSE, N. L.; BURNAND, K. L.; THOMAS, M. L.: The calf pump failure syndrome in diseases of the veins: pathology, diagnosis and treatment. London. Ed. Edward Arnold, 1988; pp.: 301-23.
- NICOLAIDES, A. N.; KAKKAR, V. V.; RENNEY, J. T. G.: The soleal sinuses: origen of deep vein thrombosis. *Br. J. Surg.*, 1970; 57:860-4.
- LABROPOULOS, N.; LEON M.; NICOLAIDES, A. N.; SOWADE, O.; VOLTEAS, N.; ORTEGA F.; CHAAN P.: Venous reflux in patients with previous deep vein thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms. *J. Vasc. Surg.*, 1994; 20:20-6.

7. MILNE, A. A.; STONEBRIDGE, P. A.; BRADBURY, A. W.; RUCLEY, C. V.: Venous function and clinical outcome following deep vein thrombosis. *Br. J. Surg.*, 1994; 81:847-9.
8. KILLEWICH, L. A.; BEDFORD, G. E.; BWACH, K. W.; STRANDNESS, D. E.: Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J. Vasc. Surg.*, 1989; 9:89-97.
9. MARKEL, A.; MANZO, R. A.; BERGELIN, R. O.; STRANDNESS, D. E.: Valvular reflux after deep vein thrombosis, incidence and time of occurrence. *J. Vasc. Surg.*, 1992; 15:377-84.
10. EICHLISBERGER, R.; WIDMER, M. T.; FRUCHIGER, B.; WIDMER, L. K.; JAGERK: The incidence of post-thrombotic syndrome. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1994; 144:192-5.
11. LEU, H. J.: The current concept of the pathogenesis of trophic skin lesions in chronic venous insufficiency from the morphologic viewpoint. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1994; 144:199-200.
12. CORNWALL, J. V.; DORIC, C. J.; LEWIS, J. D.: Leg ulcers. *Br. J. Surg.*, 1986; 73:693-6.
13. CALLAM, M. J.; RUCLEY, C. V.; HAPER, D. R.: Chronic ulceration of the leg, extent of this problem and provision of care. *Br. Med. J.*, 1985; 29:1855-6.
14. SAARINEN, J.; SISTO, T.; LAURIKKA, J.; SALENIOUS, J. P.; TARKKA, M.: Late sequelae of acute deep venous thrombosis: evaluation five and ten years after. *Phlebology*, 1995; 10:106-9.
15. SCHMIDT, C.: Venous post-thrombotic disease. *Rev. Prat.*, 1994; 44:745-50.
16. GUCH, A.A.; GRIGORASH, G. A.; SOROKA, A. M.; RADCHENKO, I. V.: The significance of the functional status of the crural muscles in the pathogenesis of the postthrombophlebitic syndrome. *Vrach. Delo.*, 1992; 4:47-9.
17. SCOTT, H. J.; CHEATLE, T. R.; MC MULLIN, G. M.: Reappraisal of the oxygenation of blood in varicose veins. *Br. J. Surg.*, 1990; 77:934-6.
18. BARNES, M. J.; KODICEK, E.: Biological hydroxylations and ascorbic acid with special regard to collagen metabolism. *Vitam. Horm.*, 1972; 30:1-64.
19. UITTO, J.; PROCKOP, D. J.: Synthesis and secretion of underhydroxylated procollagen at various temperatures by cells subject to temporary anoxia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1974; 60:414-23.
20. FRAGELL, B.: Microcirculatory disturbances, the final causes for venous leg ulcers? *Vasa*, 1982; 11:101-3.
21. BURNAND, K. G.; WHIMSTER, I.; NAIDOO, A.: Pericapillary fibrin in the ulcerbearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulcerations. *Br. Med. J.*, 1982; 285:1071-9.
22. LAURORA, G.; PIZZICANNELLA, G.; CESARONE M. R.; BELCARO, G.; NICOLAIDES, A. N.: Skin flux and histology in venous hypertension. *Vasc. Surg.* 1993; 3:110-4.
23. BROWSE N. L.: The aetiology of venous ulceration. *World. J. Surg.*, 1986; 10:938-43.
24. BURNAND, K. G.; WIMSTER, I, NAIDOO, A.: Pericapillary fibrin in the ulcer bearing skin of the leg. *Br. J. Surg.*, 1977; 285:1071-3.
25. NILSON, I. M.; ISACSON, S.: New aspects of the pathogenesis of thromboembolism. In Allgower M. Ed.: *Progress in Surgery II*. Basel Karger., 1973; p. 46.
26. BURNAND, K. G.; BROWSE, N. L.: The postphlebotic leg and venous ulceration. In Russell Ed.: *Recent advances in Surgery II*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1982, p. 225.
27. FRANZECK, U. K.; BOLLINGER, A.; HUCH, R.: Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence. *Circulation*, 1984; 70:806-11.
28. JUNGER, M.; HAHN, V.; BORT, S.; KLYSCZ, T.; HAHN, M.; RASSNER, G.: Significance of cutaneous microangiopathy for the pathogenesis of dermatitis in venous congestion due to chronic venous insufficiency. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1994; 144:206-10.
29. LENGUEL, I.; ACSADY, G.: Histomorphological and pathobiochemical changes in varicose veins. A possible explanation of the development of varicosis. *Acta Morphol. Hung.*, 1990; 38:259-67.
30. LOOSEMORE, T. L.; DORMANDY, J. A.: Chapter in physiology and pathophysiology of leucocyte adhesion. Ed. Granger N, Schmid-Schombein G. Oxford University Press., 1995; 24:445-57.
31. KARINO, T.: Macroscopic structure of disturbed flows in the arterial and venous system, and its implication in the localitation of vascular diseases. *Inter. Angiol.*, 1986; 5:297-313.
32. COLERIDGE-SMITH, P. D.; SCURR, J. H.: Pathogenesis of varicose veins and chronic venous insufficiency. In: *Varicose Veins and Telangiectasias*.

- Bergan J. J., Goldman M. P. Eds. Sant Luis, 1993; pp.: 41-57.
33. COLERIDGE-SMITH, P. D., THOMAS, P.; SCURR, J. H., DORMANDY, J. A.: Causes of venous ulceration: A new hypothesis. *Br. Med. J.*, 1988; 296:1726-72.
34. THOMAS P. R. S.: NASH, G. B.; DORMANDY, J. A.: White cell accumulation in the dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br. Med. J.*, 1988; 296:1693-5.
35. SCOTT, H. J.; COLERIDGE-SMITH P. D.; SCURR, J. H.: White cells and venous disease: A histological study. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1991; 18:91-8.
36. Uitto, J.; FYHANEN, L.; TAN, E. M. L.: - Connective Tissue Disease. Basel: Markel Dekker, 1987; p. 135.