

ROLUL EREDITĂȚII ÎN BOALA VENOASĂ CRONICĂ

THE ROLE OF HEREDITY IN CHRONIC VENOUS DISEASE

NICUȚA MANOLACHE*, GABRIELA STOLERIU**, IONELA DANIELA FERȚU*,
MIHAELA LUNGU**

Rezumat

Datorită frecvenței crescute în rândul populației și a consecințelor grave asupra individului și asupra societății, boala venoasă cronică reprezintă un domeniu de înalt interes medical, fiind una dintre patologiile cu cel mai mare impact asupra scăderii calității vieții pacientului, comparabilă cu diabetul zaharat, insuficiența cardiacă și bolile oncologice. Împreună cu factorii determinanți și cauzatori ai bolii venoase cronice (varice, tromboză venoasă profundă, displazii venoase congenitale, sindromul de compresie venoasă profundă), un rol important în debutul și progresia bolii îl au factorii favorizanți (factori de risc): ereditatea, factorii constituționali (sex feminin, obezitate, anomalii statice ale piciorului), factori ocupaționali (lipsa exercițiilor fizice, ortostatismul). Asocierea frecventă a mai multor factori favorizanți la același pacient crește riscul de agravare a bolii.

Cuvinte cheie: boală venoasă cronică, vene varicoase, factori favorizanți, factori de risc, ereditate.

Summary

Due to the increased frequency among the population and the serious consequences upon the individual and upon the society, the chronic venous disease represents a field of high medical interest, being one of the pathologies with the greatest impact on patient decreasing the quality of life, comparable to diabetes mellitus, heart failure and oncological diseases. Together with the determinant and causative factors of chronic venous disease (varicose veins, deep vein thrombosis, congenital venous dysplasia, deep vein compression syndrome), an important role in the onset and progression of the disease is due to favoring factors (risk factors): heredity, constitutional factors (female sex, obesity, static foot anomalies), occupational factors (lack of physical exercises, orthostatic). The frequent association of several favoring factors in the same patient increases the risk of worsening the disease.

Key words: chronic venous disease, varicose veins, favoring factors, risk factors, inheritance.

Intrat în redacție: 4.05.2022

Acceptat: 31.05.2022

Received: 4.05.2022

Accepted: 31.05.2022

* Universitatea "Dunărea de Jos" Galați, Facultatea de Medicină și Farmacie, Departamentul Științe Farmaceutice, Galați, România.

"Dunărea de Jos" University of Galați, Faculty of Medicine and Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, Galați, România.

** Universitatea "Dunărea de Jos" Galați, Facultatea de Medicină și Farmacie, Departamentul Medicină Clinică, Galați, România.
"Dunărea de Jos" University of Galați, Faculty of Medicine and Pharmacy, Clinical Medical Department, Galați, România.

Introducere

Considerat de René Leriche „o perturbare a vasomotricității, secundară ea însăși unei tromboze venoase”, „un sindrom de decompensare în patologia circulatorie a membrilor inferioare, comparabil cu insuficiența cardiacă (IC) în patologia inimii” de P. Brînzeu, definită de Nicolaides drept „etapa de decompensare a circulației venoase la nivelul membrilor inferioare cu simptome și semne clinice produse de hipertensiunea venoasă ca urmare a anomaliilor structurale și funcționale venoase”, boala venoasă cronică (BVC) este considerată astăzi o boală inflamatorie progresivă cu patogenie complexă, care afectează întregul sistem venos al membrilor inferioare, sau doar un anumit teritoriu anatomic. [1], [2]

Prevalența crescută, amploarea manifestărilor clinice, complicațiile severe, precum și problemele de practică medicală și socio-economice ridicate, plasează BVC printre patologii multidisciplinare complexe. Impactul sever asupra calității și stilului de viață al pacienților cu BVC transformă această patologie într-o problemă de sănătate publică comparabilă cu cancerul, diabetul zaharat, IC sau etilismul. [3-8] Calitatea vieții (QoL) la pacienții cu BVC este afectată progresiv de la clasa C1 la C5-C6 CEAP (clasificarea Clinică, Etiologică, Anatomică și Fiziopatologică) comparabil cu alte afecțiuni cronice severe.

Identificarea și evaluarea impactului pe care factorii de risc îl au asupra progresiei BVC a fost și rămâne o preocupare pentru lumea medicală, reprezentând „cheia pentru prevenirea și managementul eficient al bolii” [3], [4], [7], [9] și o dovadă a importanței multidisciplinarității. [10], [11]

Ereditate

Rolul eredității în BVC a fost semnalat în 1851 de Virchow, iar în 1868 Gay a întocmit pedigriurile a două familii cu vene varicoase (VV) a membrilor inferioare.

Mai târziu Botkin, Secenov, Pavlov, Timiriachev [10], [12] defineau ereditatea ca „un produs al mediului extern în generațiile anterioare”, considerând că „ceea ce se moștenește sunt factorii generali neurotrofici care duc la o slăbire

Introduction

Considered by René Leriche “a disruption of the vasomotricity, secondary itself to a venous thrombosis”, “a decompensation syndrome in the circulatory pathology of the lower limbs, comparable with heart failure (HF) in the pathology of the heart” by P. Brînzeu, defined by Nicolaides as “the decompensation stage of the venous circulation in the lower limbs with symptoms and clinical signs produced by the venous hypertension as a result of the structural and functional venous abnormalities”, chronic venous disease (CVD) is considered today a chronic, progressive, inflammatory disease with a complex pathogenesis, which affects the entire venous system of the lower limbs, or just a specific anatomic territory. [1], [2]

The increased prevalence, the magnitude of the clinical manifestations, the severe complications as well as the medical practice and socioeconomic issues raised by them, places CVD among the complex multidisciplinary pathologies. The severe impact on the quality and style of life of CVD patients transform this disease into a public health issue comparable to cancer, diabetes mellitus, HF or etilism. [3], [4], [5], [6] The quality of life (QoL) in patients with CVD is progressively affected from class C1 to C5-C6 CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological) classification comparable to other chronic severe conditions.

Identifying and assessing the impact that risk factors have on CVD progression has been and remains a concern for the medical world, representing “the key for effective prevention and management of the disease” [3], [4], [7], [9] and evidence of the importance of multidisciplinary when assessing it. [10], [11]

Heredity

The role of genetic inheritance in CVD was reported in 1851 by Virchow and in 1868 Gay. They created the pedigree chart of two families with varicose veins (VVs) of the lower limbs. Later on Botkin, Secenov, Pavlov, Timiriachev [10], [12] defined the heredity as “a product of the external environment over the previous generations”, considering that “the general neurotrophic factors that lead to a loss of

a țesutului conjunctiv și elastic”, subliniind că „terenul singur sau ereditatea nu ajung să producă varicele, dacă nu intervin activ factorii care măresc presiunea venoasă”. Ulterior, în 1958 Wiedmann A. [11], [13] discuta despre „marea pre-dilecție ereditară” în apariția insuficienței venoase.

Analiza predispoziției familiale în BVC a reprezentat un domeniu de studiu pentru mulți autori. Succesiunea familială a fost apreciată în 1949 de Anning la 89,9%, de Ottleyla la 72%, de Kashimura la 66% [11], [13], în timp ce Tănase V descrie un istoric de VV la 68% dintre pacienți. În general, factorul ereditar se găsește la peste 50% dintre pacienții cu VV unilaterale și aproape 100% la pacienții cu VV bilaterale. [1] În SEPIA (Studiu Epidemiologic de Prevalență a Insuficienței Venozelor Cronice în Ambulatoriu, în România), ereditatea a fost luată în considerare în 58% din cazuri. [14] Cu toate acestea, există studii în care istoricul familial al VV a fost raportat doar în 3,5% până la 12-25% din cazuri. [13], [15]

Modul în care ereditatea intervine în insuficiența venoasă a reprezentat un alt obiectiv important de studiu pentru lumea medicală. În perioada 1950-1980 cercetătorii au considerat că factorii moșteniți au fost: „calitatea unui țesut conjunctiv care provoacă ageneză sau insuficiență valvulară și parietală”, „existența glomusului supranumerar sau anomalii ale dezvoltării și funcționării anastomozelor arterio-venoase”, o „displazie congenitală”, o „meiopragie a pereților vasculari”, sau malformații congenitale. Nierman consideră complexul varicos secundar anumitor modificări cromozomiale, iar Mureșanu a discutat în 1967 despre „o particularitate a răspunsului microcirculației”. În aceeași perioadă s-a discutat rolul eredității în flebită (75%) și conceptul de „tip embolic constituțional”. [11], [13] Studiile actuale au confirmat rolul factorilor genetici în creșterea riscului de tromboză venoasă profundă și insuficiență venoasă, dar genele implicate nu au fost încă identificate. [14-16]

La început, modul de transmitere a factorilor de risc genetic la descendenți a fost, de asemenea, un subiect controversat. Ideea eredității „exercitate în dominanță poligenică” a fost susținută de Broussais, Virchow, Quenué, Delbet, Ottley, Touraine, Curtius și Wetz, în timp ce Troisier, Le

connective and elastic tissue are the ones that are inherited”. They also insisted on the fact that “only the terrain or heredity is not enough to produce VVs, unless active factors intervene to increase venous pressure”. In 1958 Wiedmann A. [11], [13] discusses the “great hereditary predilection” in the occurrence of venous insufficiency.

The analysis of the family predisposition in CVD represented the field of study of many authors. The family succession was appreciated in 1949 by Anning at 89.9%, by Ottleyla at 72%, by Kashimura at 66% [11], [13], while Tănase V describes a history of VVs in 68% of patients. Generally, the hereditary factor is found in over 50% of patients with unilateral VVs and nearly 100% in patients with bilateral VVs. [1] In SEPIA (Epidemiological Study on Prevalence of Chronic Venous Insufficiency in Ambulatory, in Romania), heredity was considered in 58% of cases. [12] However there are studies in which the family history of VVs was reported in only 3.5% to 12-25% of cases. [13], [15]

The way heredity intervenes in venous insufficiency represented another important study objective for the medical world. During 1950-1980 the researchers believed that the inherited factors were “the quality of a connective tissue that causes agenesis or valvular and parietal insufficiency”, “the existence of supernumerary glomus or abnormalities of the development and functioning of arteriovenous anastomoses”, “congenital dysplasia”, “meiopragia of vascular walls”, congenital malformations. Nierman considers the varicose complex being secondary to certain chromosomal changes and Muresanu discussed in 1967 about “a particularity of microcirculation response”. In the same period it was discussed the role of heredity in phlebitis (75%) and the concept of “constitutional tipus embolicus”. [11], [13] Current studies confirmed the role of genetic factors in increasing the risk of deep vein thrombosis and venous insufficiency but the genes involved have not yet been identified. [14-16]

At first the way of transmitting genetic risk factors to descendants was also a controversial subject. The idea of the heredity “exerted in polygenic dominance” was sustained by Broussais, Virchow, Quenué, Delbet, Ottley, Touraine,

Bayan și Huriez au propus conceptul de moștenire genetică „în recesivitate simplă sau sexuală”. [11], [13] Transmiterea VV de la părintele afectat la descendenți este în cea mai mare parte de tip dominant cu penetrare variabilă (85%), cu o predominanță netă în favoarea sexului feminin. [17-18] La un individ probabilitatea de a dezvolta VV este de 85-90% dacă ambii părinți suferă de această boală și de până la 20-22% dacă istoricul familial este negativ. [7], [9], [18-21] Când un părinte singur are VV, riscul de a dezvolta boala este de 60-62% pentru descendenții de sex feminin și de 25% pentru descendenții de sex masculin.

Dezvoltarea tehnologiei și a științelor medicale a permis o analiză mai profundă cu privire la rolul factorului genetic în BVC, evidențiind nu doar rolul metaloproteinazelor matriceale (MMP) în fiziopatologia bolii, ci și importanța acestora ca factori de risc ai BVC. Activitatea fiziopatologică excesivă a MMP în țesuturi, care este indusă de hipertensiunea venoasă (HV), este controlată de inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP). Nivelurile crescute de MMP din cauza unui dezechilibru între activitatea MMP și TIMP duc la modificări patologice ale peretelui venos și ulterior la BVC. [21], [22] Deoarece dezechilibrul dintre expresiile MMP și TIMP poate fi modulată genetic [22], [23], polimorfismul lor genetic este considerat a fi un factor predispozant important al acestui dezechilibru [23], [24], și studiul său poate ajuta la identificarea mai bună a pacienților cu risc crescut de a dezvolta BVC. [18] Analizând relația dintre polimorfismele MMP-2 (rs243864), MMP-9 (3918242), MMP-12 (rs7123600) și TIMP-2 (rs8176329) și riscul de BVC într-un studiu caz-control publicat în 2017, V. Slonková și colab. [19] au raportat că anumite alele MMP sunt mai frecvente în rândul pacienților cu BVC și că prezența lor ar putea reprezenta un factor de prognostic nefavorabil.

S-a constatat că pacienții cu sindrom Klippel-Trenaunay, sindrom Parke-Weber, arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie, cu mutație a genei FOXC2, cu dereglare a desmulinei și sindrom Ehlers-Danlos dezvoltă adesea VV și BVC. [24], [25], [26]

Studii recente au raportat că pacienții cu modificări genetice precum: neutropenia obliga-

Curtius and Wetz, while Troisier, Le Bayan, and Huriez proposed the concept of genetic inheritance "in simple or sexual recessivity". [11], [13] The transmission of VVs from affected parent to the descendants is predominantly dominant with variable penetration (85%), with a net predominance in favour of female sex. [17], [18] In an individual the probability of developing VVs is 85-90% if both parents suffer from this disease and up to 20-22% if the family history is negative. [7], [9], [18-21] When a single parent has VVs the risk of developing the disease is 60-62% for female descendants and 25% for male descendants.

The development of technology and medical sciences allowed a deeper analysis regarding the role of the genetic factor in CVD, highlighting not only the role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the physiopathology of the disease, but also their importance as risk factors of CVD. The excessive pathophysiological activity of MMPs in the tissues, which is induced by high venous pressure (HVP), is controlled by their endogenous tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP). Increased levels of MMPs due to an imbalance between the activity of MMPs and TIMP lead to pathological changes of the venous wall and subsequently to CVD. [21], [22] As the imbalance between MMPs and TIMP expressions can be genetically modulated [22], [23] their genetic polymorphism is considered to be an important predisposing factor of this imbalance [23], [24], and its study can help to better identify patients at high risk of developing CVD. [18] Analyzing the relationship between the polymorphisms of MMP-2 (rs243864), MMP-9 (3918242), MMP-12 (rs7123600) and TIMP-2 (rs8176329) and CVD risk in a case-control study published in 2017, V. Slonková et al. [19] reported that certain MMPs alleles are more common among CVD patients and that their presence could represent an unfavorable prognostic factor.

It has been showed that patients with Klippel-Trenaunay syndrome, Parke-Weber syndrome, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy, FOXC2 gene mutation, desmulin dysregulation and Ehlers-Danlos syndrome often develop VVs and CVD. [24], [25], [26]

torie severă de tip 4, mutația genei C282Y, o anumită genă a factorului XIII V43L, colagenul tip 1, gena $\alpha 2$ (COLIA2) pot avea risc crescut în dezvoltarea ulcerului venos.

Concluzii

Ereditatea are o mare importanță în declanșarea și evoluția BVC. Evaluarea corectă și completă a eredității prin examinare completă (anamneză, examen clinic și genetic) a pacientului este o etapă obligatorie în managementul pacientului cu BVC și o metodă de identificare a persoanelor cu risc de a dezvolta această boală, necesitând o colaborare multidisciplinară și cooperarea pacientului.

Aplicarea unui plan de prevenire a BVC, individualizat fiecărui caz, este un obiectiv esențial în reducerea riscului de apariție a bolii sau, atunci când aceasta a apărut, a încetării progresiei, a complicațiilor și a recăderilor.

Recent studies have reported that patients with genetic changes as: severe congenital neutropenia type 4, hemochromatosis C282Y gene mutation, certain Factor XIII V43L gene, collagen type I, $\alpha 2$ (COLIA2) gene may have risk impact in developing venous ulcer.

Conclusions

Heredity has a great importance in triggering and evolving CVD. The correct and complete evaluation of heredity through complete assessment (anamnesis, clinical and genetic examination) is a mandatory stage and it is a method of identifying people at risk of developing CVD. It requires multidisciplinary collaboration and patient's compliance.

Thus, the application of a prevention plan for CVD, individualized to each case, is an essential objective in reducing the risk of developing the disease or, when it has occurred: slowing down the progression, complications and relapses.

Bibliografie / Bibliography

1. Manolache N. Rolul factorilor favorizanti in insuficienta venoasa cronica a membrelor inferioare. Teza de doctorat. Cond. stiintific Prof. dr Diaconu D J. UMF „Carol Davila”, București 2006: 5.
2. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008 Feb; 27(1): 1-59.
3. Căruntu C, Negrei C, Boda D, Constantin C, Căruntu A, Neagu M. Biotechnological advances for diagnosis of peripheral diabetic neuropathy. *Romanian Biotechnological Letters*, 2014; 19; 6, 9846-9858.
4. Nwabudike LC, Tatu AL. Magistral prescription with silver nitrate and Peru Balsam in difficult to heal diabetic foot ulcers *Am J Ther*. 2017. doi: 10.1097/MJT.0000000000000622 Epub ahead of print
5. Ciubara A, Burlea SL, Sacuiu I, Radu DA, Untu I, Chirita R. Alcohol Addiction – A Psychosocial Perspective. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2015; 187: 536-540.
6. Ciubara AB, Tudor RC, Nechita L, Tita O, Ciubara A, Turliuc S, Raftu G. The Composition of Bioactive Compounds in Wine and Their Possible Influence on Osteoporosis and on Bone Consolidation *REVISTA DE CHIMIE*. 2018; 69: 5: 1247-1253.
7. Blanchemaison Ph. Testing the potential risk of developing chronic venous disease: Phleboscoring. *Phlebology* 2016; 23(2):92-102.
8. Ratiu MP, Purcarea I, Popa F, Purcarea VL, Lupuleasa D, Boda D. Escaping the economic turn down through performing employees, creative leaders and growth driver capabilities in the Romanian pharmaceutical industry. *Farmacia*; 59, 1, 119-130, 2011
9. Brănișteanu DE, Nichifor M, Dorobat CM, Branisteanu DC, Petrariu FD, Molodoi AD, Radu DC, Boda D. Use of textile biomaterials for the topic treatment of chronic venous disease. *Romanian Biotechnological Letters*; 2015, 20; 4; 10618-10625.
10. Brânzeu P. Boala varicoasă. Chirurgie. Ed. Medicală București 1956; vol.II:251.
11. Buțiu O, Tudor Șt. Insuficiența venoasă periferică. Ed. Academiei RSR București 1988:26-27.
12. Andercou A, Forsea D, Petrovai IG, Tanasele R, Rădulescu S *et al.* SEPIA. An epidemiological study of the prevalence of chronic venous insufficiency among the outpatient population in Romania. *Rom J Angiol Vasc Surg* 2005; 7(1-2): 3-8.

13. Joseph N, Abhishai B, Faizan Thouseef M, Uma Devi M, Abna A, Juneja I. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. *Ann Med Surg* (London) 2016; 8: 21-27.
14. Bharath V, Kahn SR, Lazo-Lagner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood* 2014; 124: 1242-1250.
15. Baylis RA, Smith NL, Klarin D, Fukaya, E. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circ Res* 2021; 128(12): 1988-2002.
16. He RZ, Cai HY, Jiang Y, Liu RM, Zhou Y, Qin YS, Yao C, Wang SM, Hu ZJ. Integrative analysis prioritizes the relevant genes and risk factors for chronic venous disease. *J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord* 2022; 10(3): 738.
17. Bota N, Olariu S, Radu D, Turşie A, Nussbaum L. Importanța factorilor genetici în etiopatogenia varicelor primitive ale membrelor inferioare. *Revista română de flebologie* 2004; 3-4(III): 148-150.
18. Raffetto JD, Mannello F. Reviews Pathophysiology of chronic venous disease. *Int. Angiol* 2011; 33(3): 212-221.
19. Slonková V, Slonková V Jr, Vašků A, Vašků V. Genetic predisposition for chronic venous insufficiency in several genes for matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MMP-12) and their inhibitor TIMP-2. *JEADV* 2017; 31(10): 1571-1766, e428-e475.
20. Shadrina AS, Sharapov SZ, Shashkova TI, Tsepilov YA. Varicose veins of lower extremities: Insights from the first large-scale genetic study *PLoS Genet* 2019; 15(4): e1008110.
21. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. REVISION 2004. Evidence-based report by the Italian College of Phlebology del Collegio Italiano di Flebologia. *Int Angiol* 2005; 24(2): 107-168.
22. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 287-324.
23. Boisseau MR. Chronic venous disease and the genetic influence. *Phlebology* 2014; 21: 100-111.
24. Kunt AT, Isbir S, Gormus U et al. Polymorphisms of MMP9 and TIMP2 in Patients with Varicose Veins. *In vivo* 2015; 29: 461-465.
25. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85-98.
26. Raffetto JD. Inflammation in chronic venous ulcers. *Phlebology* 2013; 28(Suppl 1): 61S-67S.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Manolache Nicuța
Universitatea "Dunărea de Jos" Galați,
Facultatea de Medicină și Farmacie, Departamentul Științe Farmaceutice, Galați, România
e-mail: nicutamanolache@yahoo.com

Correspondance address: Manolache Nicuța
Department of Pharmaceutical Sciences,
Faculty of Medicine and Pharmacy, "Dunărea de Jos" University of Galați, România
e-mail: nicutamanolache@yahoo.com