

**UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONSIDERAȚII MORFOLOGICE ȘI  
ETIOPATOGENICE ASUPRA APONEVROZEI  
PALMARE ÎN BOALA DUPUYTREN**

**REZUMAT**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC,  
Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU**

**DOCTORAND:  
Dr. BRATU IULIAN CĂTĂLIN**

**CONSTANȚA 2012**

## CUPRINS

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abrevieri folosite în text:                                                                       | 6  |
| I. PARTEA GENERALĂ                                                                                |    |
| CAPITOLUL I                                                                                       | 8  |
| INTRODUCERE                                                                                       | 8  |
| CAPITOLUL II                                                                                      | 10 |
| ANATOMIA MÂINII                                                                                   | 10 |
| 2.1 Noțiuni introductive                                                                          | 10 |
| 2.2 Structura osoasă                                                                              | 12 |
| 2.3 Mușchii și tendoanele                                                                         | 12 |
| 2.4 Arterele și venele                                                                            | 18 |
| 2.5. Nervii                                                                                       | 20 |
| 2.6 Articulațiile                                                                                 | 21 |
| 2.7. Aponevroza palmară                                                                           | 23 |
| 2.7.1 Țesutul conjunctiv palmar și compartimentele<br>profunde                                    | 24 |
| 2.7.2 Embriologia aponevrozei palmare                                                             | 24 |
| 2.7. 3 Elementele aponevrozei tenare                                                              | 29 |
| 2.7.4 Funcțiile aponevrozei palmare                                                               | 31 |
| CAPITOLUL III                                                                                     | 34 |
| ASPECTE ETIOPATOGENICE ÎN BOALA DUPUYTREN                                                         | 34 |
| 3.1 Definiție. Noțiuni introductive                                                               | 34 |
| 3.2 Aspecte etiologice                                                                            | 35 |
| 3.3 Mecanisme patogenice implicate în apariția bolii Dupuytren                                    | 40 |
| 3.4 Aspecte fiziopatologice implicate în inflamația cronică din<br>boala Dupuytren                | 42 |
| 3.5 Stresul oxidativ implicat în boala Dupuytren                                                  | 42 |
| 3.5.1 Noțiuni introductive despre stresul oxidativ                                                | 42 |
| 3.5.2 Radicalii liberi                                                                            | 44 |
| 3.5.3 Importanța superoxid - dismutazei și glutatation -<br>peroxidazei ca mecanisme antioxidante | 48 |
| 3.5.4 Metabolismul celular în condiții de hipoxie                                                 | 52 |
| CAPITOLUL IV                                                                                      | 55 |
| ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE IN BOALA DUPUYTREN                                                 | 55 |
| 4.1 Evoluția bolii Dupuytren                                                                      | 55 |
| 4.2 Tratamentul bolii Dupuytren                                                                   | 59 |
| 4.2.1 Tratamentul chirurgical                                                                     | 60 |
| 4.2.2 Alte metode terapeutice în boala Dupuytren                                                  | 62 |
| Bibliografie selectivă                                                                            | 65 |
| II. PARTEA PERSONALĂ                                                                              |    |
| CAPITOLUL V                                                                                       | 72 |
| MATERIAL ȘI METODĂ                                                                                | 72 |
| 5.1 Selecția loturilor de studiu                                                                  | 72 |
| 5.1.1 Structura lotului test                                                                      | 73 |
| 5.1.1.1 Distribuția pacienților în funcție de sex și<br>grupe de vârstă                           | 73 |

|                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.1.2 Repartizarea pacienților în funcție de mediul de viață, profesie și patologia asociată               | 75  |
| 5.1.1.3 Distribuția pacienților în funcție de stadiul evolutiv al bolii Dupuytren                            | 77  |
| 5.1.2. Criterii de includere în lotul de studiu                                                              | 79  |
| 5.1.3. Criterii de excludere din studiu                                                                      | 79  |
| 5.1.4. Structura lotului martor                                                                              | 80  |
| 5.1.5. Recoltarea materialului biologic de studiu                                                            | 80  |
| 5.2. Metode de determinare                                                                                   | 80  |
| 5.2.1 Studii epidemiologice. Anchete descriptive                                                             | 80  |
| 5.2.2. Determinări biochimice și a markerilor stresului oxidativ                                             | 85  |
| 5.2.2.1. Determinarea glicemiei, transaminazelor și a profilului lipidic                                     | 85  |
| 5.2.2.2. Determinarea serică a statusul antioxidant total (TAS- Total Antioxidant Status)                    | 97  |
| 5.2.3. Determinări morfobiometrice                                                                           | 99  |
| 5.2.3.1. Tehnica folosită pentru efectuarea examenului cito-histologic și analiza microscopică               | 99  |
| 5.3. Tehnici chirurgicale în boala Dupuytren                                                                 | 107 |
| 5.4 Prelucrarea statistică a datelor                                                                         | 117 |
| CAPITOLUL VI                                                                                                 | 122 |
| REZULTATE                                                                                                    | 122 |
| 6.1. Rezultatele studiilor epidemiologice                                                                    | 122 |
| 6.1.1. Aspecte epidemiologice în boala Dupuytren. Studii retrospective și prospective                        | 122 |
| 6.2 Rezultatele determinărilor biochimice                                                                    | 147 |
| 6.2.1. Profilul glucidic și lipidic                                                                          | 148 |
| 6.2.2 Studiul indicatorilor de citoliză hepatică                                                             | 152 |
| 6.2.3 Interpretarea rezultatelor markerilor stresului oxidativ (statusul antioxidant total)                  | 158 |
| 6.3 Rezultatele și discuțiile studiilor de morfometrie celulară microscopică la pacienții cu boală Dupuytren | 165 |
| 6.4. Eficiența tratamentului chirurgical și evoluția postoperatorie a pacienților lotului test               | 174 |
| CAPITOLUL VII                                                                                                | 175 |
| IMPORTANȚA STUDIULUI, CONTRIBUȚII PERSONALE                                                                  | 175 |
| CAPITOLUL VIII                                                                                               | 177 |
| DISCUȚII                                                                                                     | 177 |
| CAPITOLUL IX                                                                                                 | 181 |
| CONCLUZII                                                                                                    | 181 |
| CAPITOLUL X                                                                                                  | 185 |
| CAZURI CLINICE                                                                                               | 185 |
| Bibliografie selectivă                                                                                       | 195 |
| BIBLIOGRAFIE GENERALĂ                                                                                        | 200 |
| ANEXA 1                                                                                                      | 219 |

**Abrevieri folosite în text:**

|                               |                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| HO <sup>•</sup>               | - radicalul hidroxil                          |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | - peroxidul de hidrogen                       |
| ONOO <sup>•</sup>             | - peroxinitritul                              |
| <sup>1</sup> O <sub>2</sub>   | - oxigenul singlet                            |
| ROS                           | - specii reactive de oxigen                   |
| ROO <sup>•</sup>              | - radicalul peroxil                           |
| RO <sup>•</sup>               | - radicalul alcoxil                           |
| HOO <sup>•</sup>              | - radicalul hidroperoxil                      |
| HOCl                          | - acidul hipocloros                           |
| MPO                           | - mieloperoxidaza                             |
| EPO                           | - eozinofil-peroxidaza                        |
| XDH                           | - xantindehidrogenază                         |
| SOD                           | - superoxid-dismutaza                         |
| GSH-Px                        | - glutation-peroxidaza                        |
| GSH                           | - glutationul                                 |
| HSPs                          | - Heat Shock Proteins                         |
| TAS                           | - statusul total antioxidant                  |
| IFG                           | - impaired fasting glucose                    |
| IGT                           | - impaired glucose tolerance                  |
| ALT (ALAT)                    | - alaninaminotransferaza                      |
| TGP                           | - transaminaza glutamipiruvica                |
| NH <sub>2</sub>               | - gruparii amino                              |
| VLDL                          | - lipoproteine cu densitate foarte joasă      |
| LDL                           | - lipoproteine cu densitate joasă             |
| HTA                           | - hipertensiune arterială                     |
| ICC                           | - insuficiență cardiacă cronică               |
| AVC                           | - accident vascular cerebral                  |
| RX                            | - radiografie                                 |
| AHC                           | - antecedente heredocolaterale                |
| IGT                           | - impaired glucose tolerance                  |
| IFG                           | - impaired fasting glucose                    |
| IMA                           | - infarct miocardic acut                      |
| HX-Fe <sup>III</sup>          | - methemoglobină                              |
| X-[Fe <sup>IV</sup> =O]       | - feril mioglobină                            |
| ABTS <sup>®</sup>             | - 2,2'-Azino-di-[3-etilbenztiazolin sulfonat] |
| HE                            | - hematoxilină- eozină                        |

**Cuvinte cheie:** aponevroză palmară, retracție, stress oxidativ, status antioxidant total, fibroblaști, flexie, aponevrectomie.

## **INTRODUCERE**

Mâna nu este doar un segment locomotor, este un organ de simț, un organ de creație, fiind în cel mai înalt grad, alături de creier cel mai distinctiv segment uman.

Dorința de cunoaștere a reprezentat și continuă să reprezinte condiția esențială a existenței umane.

Lucrarea de față se înscrie printre preocupările moderne de cercetare medicală privind aspecte etiopatogenice și mecanisme fiziopatologice implicate în apariția bolii Dupuytren, incomplet elucidate încă.

Aponevroza palmară a constituit un subiect de studiu pentru cercetători, anumiști, chirurghi, timp de aproape 200 de ani, de când baronul Guillaume de Dupuytren în 1831 a descris pentru prima dată boala care-i poartă numele. Necunoașterea maladiei Dupuytren își are rădăcinile în necunoașterea mecanismelor etiopatogenice și fiziopatologice care acționează atât sistemic cât și local prin modificările structurale de la nivelul aponevrozei palmare.

Scopul acestei lucrări este de a oferi o imagine de ansamblu asupra unor mecanisme fiziopatologice ce implică stresul oxidativ și aspecte morfopatologice care conduc la declanșarea bolii Dupuytren.

Alături de aceste aspecte am evidențiat și elemente noi epidemiologice legate de incidența acestei boli în județul Constanța, precum și abordarea terapeutică a pacienților care au constituit lotul test.

Prin această teză am încercat să centralizez și să actualizez cunoștințele legate de această afecțiune, care presupune o suferință cronică a structurilor anatomice de la nivelul aponevrozei palmare ce implică aspecte fiziopatologice cu efecte microcirculatorii, de hipoxie și hiperproducție de radicali liberi.

În selectarea cazuisticii și facilitarea investigării pacienților cu boală Dupuytren înrolați în studiul de față și internați în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, am avut sprijinul domnului Prof. Univ. Dr. Bordeianu Ion, șeful acestei clinici, care m-a îndrumat cu un deosebit profesionalism pe tot parcursul acestui studiu și căruia țin să-i mulțumesc pe această cale.

## **I. PARTEA GENERALĂ**

### **2.7. Aponevroza palmară**

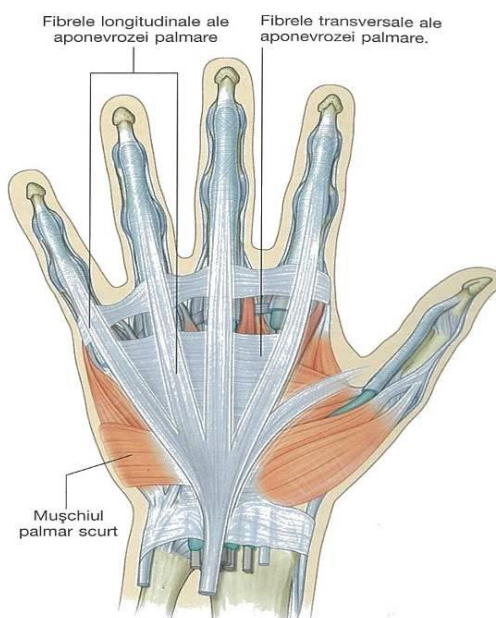
Aponevroza palmară este o condensare triunghiulară a fasciei profunde ce acoperă palma și este ancorată distal la piele.

Vârful triunghiului este continuat de tendonul palmarului lung, când acesta există; în situațiile absenței palmarului lung, el este ancorat la retinaculul flexorilor. Din acest punct, fibrele se extind radiar spre bazele degetelor, proiectându-se apoi spre index, medius, inelar și auricular și printr-o extensie mai slab reprezentată spre police.

Fibre transverse interconectează fasciculele longitudinale ce se continuă la degete.

Vasele, nervii și tendoanele flexoare lungi se situează profund de aponevroză la nivelul palmei. [1]

#### **2.7.2 Embriologia aponevrozei palmare**



**Fig. 11 Aponevroza palmară (Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell, 2010)**

Aponevroza palmară este acea formațiune structurală permanentă a mâinii, care reprezintă, încă de la amfibii, baza de inserție a mușchilor scurți (intrinseci) ai mâinii. De remarcat că aponevroza palmară este de la început aponevroză, adică are structură tendinoasă, în legătură nemijlocită cu inserțiile musculare și niciodată nu poate fi confundată, nici structural, nici funcțional cu fascia.

Aponevroza palmară nu mai este doar o formațiune specială individualizată, ci reprezintă însuși scheletul fibros al palmei, ea fiind cea care formează canalele fibroase ale scripetilor palmei, degetelor și canalele lombricalilor, după cum ea furnizează în continuare aparatul fibros

tenar și hipotenar. Prin semnificația ei dinamică, aponevroza palmară este considerată, ca o structură funcțională, ceea ce excede mult, în concepția multor autori, noțiunea de obicei restrânsă de element anatomic. Această noțiune de structură integrată, este foarte importantă, întrucât mulți chirurghi de mână, mai tineri și chiar unii mai bătrâni, consideră că există o aponevroză separată de scripeții fibroși ai palmei. [7]

Aponevroza palmară este formată din fibre transversale și fibre longitudinale rezultând materialul fibrelor de construire a septurilor palmare și de ancorare a dermului mai ales a pliurilor palmare.

## **ASPECTE ETIOPATOGENICE ÎN BOALA DUPUYTREN**

### **3.1 Definiție. Noțiuni introductive**

*Boala Dupuytren se caracterizează clinic prin retracția (contractarea) în flexie permanentă și progresivă a unuia sau mai multor degete datorită unor fenomene degenerative conjunctive predominante la nivelul aponevrozei palmare și debutează prin apariția unor noduli și bride longitudinale palmare.* [18]

Pentru înțelegerea leziunilor este necesar a reaminti câteva elemente de anatomie, respectiv anatomia normală a aponevrozei palmare.

Numeroase fibre ale aponevrozei palmare se prind de fața profundă a pielii, astfel încât retracția aponevrozei apare cu retracția cutanată („gropița”).

Fibrele longitudinale ale aponevrozei palmare înconjoară fața dorsală a falangelor bazale și medii, explicând retracția în flexie a falangelor medii pe proximale și a celor din urmă pe metacarpiene.

Fibrele circulare ale aponevrozei palmare acoperă vasele și nervii mâinii și astfel se explică retracția a vaselor ce penetrează aponevroza ducând la apariția tulburărilor trofice de la nivelul țesutului celular subcutanat și tegumentelor.

Relația aponevrozei palmare cu pielea are o semnificație anatomică și clinică în boala Dupuytren: pielea palmară este mai groasă pentru că straturile epidermice au o grosime mai mare, stratul germinativ este mult mai adânc cutat, iar pătura formată de țesutul fibros este mult mai pronunțată. Pliurile palmare constituie linii de fixare a pielii la aponevroză, în principiu pe fața de flexie a articulațiilor și are semnificație funcțională legată de principalele mișcări. [19]

Aponevroza palmară este împărțită de unii autori în două componente: *aponevroza palmară superficială* și *aponevroza palmară profundă* (formațiunile fibroase subjacente cu scripeții, canalul lombricalilor și „pieptenele fibros falangian”).

Această pasiune pentru clasificări a semănat multă confuzie în populația chirurgicală a corpului medical, care consideră aponevroza palmară ca o structură separată, anexată palmarului lung și independentă de structurile fibroase specifice ale palmei. [7]

### **3.2 Aspecte etiologice**

Contractura Dupuytren apare predominant la albi, caucazieni și este mai frecventă la popoarele nordice. În 60% dintre cazuri, vârsta bolnavilor se înscrie între limitele de 40 și 60 de ani. Cel mai tânăr caz întâlnit a fost de 11 ani. [7]

Boala apare la ambele mâini în 40% dintre cazuri și mâna predominantă nu pare mai frecvent afectată. Poate să apără la toate degetele, dar cel mai frecvent la degetul inelar și auricular dar policele nu este exclus din statistică. [20]

Autorii afirma ca boala se gasește în mod egal la profesiunile intelectuale și la cele manuale și că, modificările afectează toți bătrânii și maladia Dupuytren apare la vârsta a treia. S-a constatat că nu există raport între tipul de profesiune, adică solicitarea normală și incidența bolii.

### **3.3 Mecanisme patogenice implicate în apariția bolii Dupuytren**

Transmiterea ereditară a maladiei Dupuytren reprezintă o verigă importantă în etiopatogenia bolii, rămânând deschis conceptul filozofic și științific ce înglobează multitudinea de idei și teorii pentru a le sintetiza într-o concepție unitară care să explice patogenia și patologia acestei afecțiuni.

Au fost emise multe teorii etiopatogenice, dar nici una nu a întrunit accepțiunea generală; dar există o înțelegere asupra existenței unor factori predispozanți pentru apariția bolii.

Un număr de pacienți cu această boală au avut un istoric familial pozitiv (**teoria genetică**), adică au avut ascendenți pe linie masculină (80-90% din cazuri). Astfel se explică apariția tardivă a bolii în rândul populației feminine. La această categorie de pacienți, nodulii și deformările articulare apar precoce, la 20-30 de ani, putând prezenta și fibroză plantară și peniană.

Predispoziția genetică asociată cu alți factori exogeni, cum ar fi: traumatismul, intoxicațiile cronice, infecții, tulburări metabolice, pot determina un dezechilibru al țesutului conjunctiv prin dezintegrarea acestuia în favoarea proliferării celulare, rezultând tesutul cicatriceal

**Microtraumatismele repetate** sunt considerate factori favorizanți esențiali. În urma studiilor s-a constatat ca maladia este declanșată de modificări de flux sanguin și/ sau de inervație, considerându-se că este o scădere a fluxului sanguin la nivelul palmei rezultând apariția nodului subcutanat.

### 3.5 Stresul oxidativ implicat în boala Dupuytren

Boala Dupuytren este o afecțiune fibroproliferativă familială cu debut tardiv care afectează mâinile. Este extrem de frecventă la persoanele din Europa de Nord. Studiile genetice nu au identificat încă genele implicate în formarea bolii. Stresul oxidativ și producerea de radicali liberi pot fi factori importanți în patogenia bolii Dupuytren. Genele mitocondriale sunt, de asemenea, incluse în reglajul de apoptoză. Țesutul bolnav conține un număr mare de miofibroblaste, care dispar prin apoptoză în timpul vindecării normale a rănilor. Un număr mare de mitocondrii a fost observat în fibroblaste derivate din țesutul bolnav. În lumina acestor dovezi, genomul mitocondrial reprezintă o potențială locație a genelor susceptibile pentru această tulburare cu debut tardiv.[38]

#### 3.5.1 Noțiuni introductive despre stresul oxidativ

Noțiunea de "*stres oxidativ*", în sistemele biologice datează de la începutul perioadei de cercetare în domeniul oxigenului activat, inițial studiile fiind focusate pe toxicitatea oxigenului și a radiațiilor X.[38] O mare parte a literaturii de specialitate cu privire la stresul oxidativ a fost revizuită în 1979 de către Chance într-un articol în care făcea referire la metabolismul hidroperoxidului în organele mamiferelor.[39]

Conceptul de "*stres oxidativ*" a fost elaborat pentru prima dată de Helmut Sies cu termeni sinonimi de "*stres oxidant*", "*stres pro-oxidant*" sau "*stres reductiv*" pe baza observațiilor rezultate în urma experiențelor de laborator efectuate la nivel molecular.[40-42]

#### 3.5.2 Radicalii liberi

Radicalii liberi apar ca produși metabolici intermediari, în condiții normale de viață, la toate organismele aerobe și nu induc modificări patologice decât în situația când nu mai pot fi controlați de antioxidanții specifici endogeni.

Radicalii liberi nu sunt decât o formă de manifestare a dualității moleculei de oxigen, care pe de-o parte este esențială pentru menținerea metabolismului energetic celular și pentru întreținerea procesului de respirație tisulară, dar în același timp, în anumite condiții, poate pierde un electron nepereche și forma acestei specii chimice intermediare - radicalii liberi. [50]

Principalele surse de specii reactive de oxigen :

- + Transport electronic mitocondrial;
- + NADPH oxidază;
- + Ciclooxygenază și lipooxygenază;
- + Oxid nitric sintetază;
- + Mieloperoxidază;
- + Xantinoxidază;
- + Auto-oxidarea catecolaminelor.

## PARTEA PERSONALĂ

### MATERIAL ȘI METODĂ

#### 5.1 Selecția loturilor de studiu

Determinările care fac obiectul lucrării de față au fost realizate pe un lot test format din 35 de pacienți înrolați consecutiv în perioada noiembrie 2009 – mai 2012, cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani, internați în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța cu diagnosticul de boală Dupuytren și un lot martor, format din 18 persoane aparent clinic sănătoase.

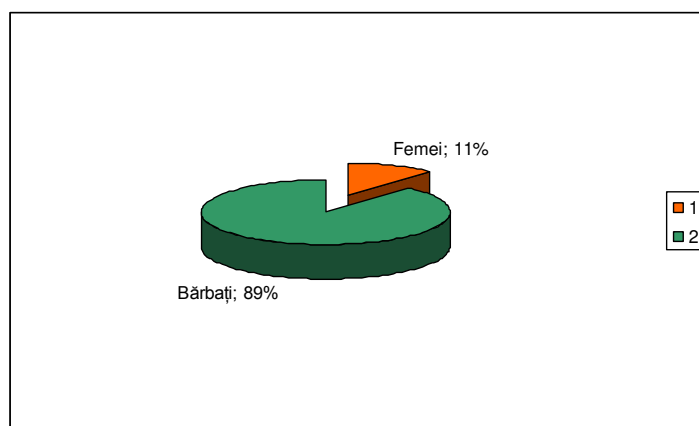
Toți pacienții (atât cei care au constituit lotul test cât și persoanele care s-au oferit voluntar, în vederea realizării lotului martor) au fost informați cu privire la înrolarea lor în acest studiu și și-au dat acordul în scris, semnând formularul pentru consimțământul exprimat în cunoștință de cauză (Anexa nr. 1 Consimțământ informat).

Diagnosticul s-a bazat, în principiu, pe examinarea clinică a mâinilor cu evidențierea retracției aponevrozei palmare și stabilirea stadiului evolutiv.

##### 5.1.1 Structura lotului test

###### 5.1.1.1 Distribuția pacienților în funcție de sex și grupe de vârstă

Lotul test este alcătuit din 31 de persoane de sex masculin (89%) și 4 persoane de sex feminin (11%)



**Fig. 21 Structura lotului test în funcție de sex**

În ceea ce privește distribuția pacienților lotului test pe grupe de vârstă, am considerat intervalele de vârstă 50-59, 60-69, 70-79 și s-a remarcat următoarea repartizare:

**Tabel 1 Structura lotului test pe grupe de vârstă**

| LOT TEST                 | 50-59 ANI | 60-69 ANI | 70-79 ANI |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| PACIENȚI DE SEX MASCULIN | 13        | 16        | 2         |
| PACIENȚI DE SEX FEMININ  | 0         | 4         | 0         |
| TOTALUL PACIENȚILOR      | 13        | 20        | 2         |

Din graficul și tabelul prezentat rezultă că incidența maximă – cel puțin pentru pacienții ce se adresează medicului – este în decadele de vârstă 50-59, 60-69 de ani și trebuie subliniat și faptul că deși, boala Dupuytren poate debuta și la vârste mai mici, noi nu am inclus în lotul de studiu decât persoane ce au depășit 50 de ani.

#### **5.1.1.2 Repartizarea pacienților în funcție de mediul de viață, profesie și patologia asociată**

În ceea ce privește apartenența pacienților lotului test la mediul de viață, se disting 29 de persoane provenind din mediul urban și 6 persoane din mediul rural.

În ceea ce privește patologia asociată bolii Dupuytren la pacienții lotului test, distingem: 27 persoane cu etilism cronic și hepatopatie cronică toxică (etilică), 24 persoane diagnosticate cu pancreatită cronică, 15 persoane cu HTA esențială și 20 persoane cu dislipidemie.

**Tabel 4 Distribuția pacienților lotului test în funcție de stadiul evolutiv**

|            | Stadiul 2 | Stadiul 3 | Stadiul 3-4 | Stadiul 4 |
|------------|-----------|-----------|-------------|-----------|
| LOTUL TEST | 0         | 15        | 3           | 17        |

#### **5.1.2. Criterii de includere în lotul de studiu**

Nu au fost restrictive, singura condiție fiind aceea, ca pacienții să respecte :

- condițiile preliminare de ordin medical privind cooperarea pe timpul studiului (pre, intra și postoperator);
- să se încadreze în grupele de vârstă pe care studiul și le-a propus;
- să semneze acceptul informat (uneori acesta este semnat și de aparținători, mai ales la pacienții de peste 70 de ani).

#### **5.1.3. Criterii de excludere din studiu**

Criteriile de excludere din studiu a pacienților au fost:

- pacienți cu vârstă peste 80 de ani;
- pacienți cu diabet zaharat grav decompensat;
- boli inflamatorii intercurrente, intervenții chirurgicale sau traume recente; (sub trei luni), existența unui neoplasm, fiind condiții care pot modifica reactivității de fază acută sau balanța oxidant/antioxidant;

- terapia anticoagulantă orală în ultimile patru săptămâni, deoarece terapia anticoagulantă poate interfera cu determinarea cantitativă a statusului antioxidant;
- terapia cu vitamine în ultimile trei luni;
- pacienți necooperanți suspectați în urma discuțiilor preliminare;
- pacienții care nu au fost de acord să participe la acest studiu.

Determinările Statusul Total Antioxidant (TAS - Total Antioxidant Status) au fost efectuate pe lotul test la internarea (preoperator) pacienților din lotul de studiu cu boala Dupuytren în Secția de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, în vederea efectuării tratamentului chirurgical. Determinările biochimice ale glicemiei, profilului lipidic și transaminazelor au fost efectuate în primele 24 de ore de la internare, determinate în ambulatoriu înaintea internării pentru tratament, inclusiv efectuarea unor examene de specialitate (cardiologie, boli de nutriție, neurologie, pneumologie) impuse de examenul preanestezic.

Astfel a fost posibilă surprinderea modificărilor fiziopatologice ce caracterizează această patologie.

#### **5.1.4. Structura lotului martor**

Pentru constituirea unui sistem de referință cât mai valid în vederea interpretării rezultatelor obținute prin investigarea lotului test, măsurarea parametrilor analizați (de biochimie, stres oxidativ) s-au efectuat și pe un lot martor, format din 18 pacienți clinic sănătoși ( 9 femei, 9 bărbați), cu vârstă cuprinsă între 40 – 55 de ani, care au participat voluntar la acest studiu.

#### **5.1.5. Recoltarea materialului biologic de studiu**

Toate determinările s-au efectuat din sângele recoltat prin puncție venoasă, în primele 24 de ore de la internarea în Secția de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Statusul total antioxidant s-a determinat din probele de sânge recoltate în eprubete cu heparină. Pentru determinarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride) s-a utilizat sânge recoltat pe EDTA-K<sub>3</sub> (2 ml), care s-a centrifugat la 3000 rot/min, folosindu-se plasma astfel rezultată. Celelalte determinări biochimice s-au efectuat din ser.

### **5.2. Metode de determinare**

#### **5.2.1 Studii epidemiologice. Anchete descriptive**

Studiile epidemiologice pot fi clasificate în observaționale și experimentale.

Abordările observaționale studiază felul în care survin evenimentele în mod natural; investigatorul măsoară dar nu intervine. În această categorie intră așa numitele studii descriptive și cele analitice. Studiile descriptive sunt cele care se limitează la descrierea apariției bolii în populațiile umane, iar aceasta constituie frecvent primul pas al investigației epidemiologice. Studiile analitice merg mai în profunzime prin analizarea relațiilor dintre starea de sănătate și alte variabile. Cu excepția celor mai simple studii descriptive, marea majoritate a studiilor epidemiologice sunt de tip analitic. [3]

### **5.2.2. Determinări biochimice și a markerilor stresului oxidativ**

#### **5.2.2.2. Determinarea serică a statusul antioxidant total (TAS- Total Antioxidant Status)**

Măsurarea compușilor antioxidanților serici totali se bazează pe proprietatea acestora de a inhiba o reacție enzimatică specifică de oxidare. ABTS<sup>®</sup> (2,2'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolin sulfonat]) se incubează cu o peroxidază (metmioglobină) și H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producându-se radicalul cationul ABTS<sup>®+</sup>. Acesta are o culoare albastră-verzuie, relativ stabilă, care este măsurată la 600 nm. Antioxidanții prezenți în proba analizată induc suprimarea producerii acestei culori, într-un grad proporțional cu nivelul concentrației lor.

Valori normale – sunt considerate ca fiind valori normale, valorile cuprinse în intervalul 1.30 – 1.77 mmoli/l plasmă; se recomandă ca fiecare laborator să-și stabilească valorile de referință care să reflecte vârsta, sexul, dieta și zona geografică a populației.

### **5.2.3. Determinări morfobiometrice**

#### **5.2.3.1. Tehnica folosită pentru efectuarea examenului cito - histologic și analiza microscopică**

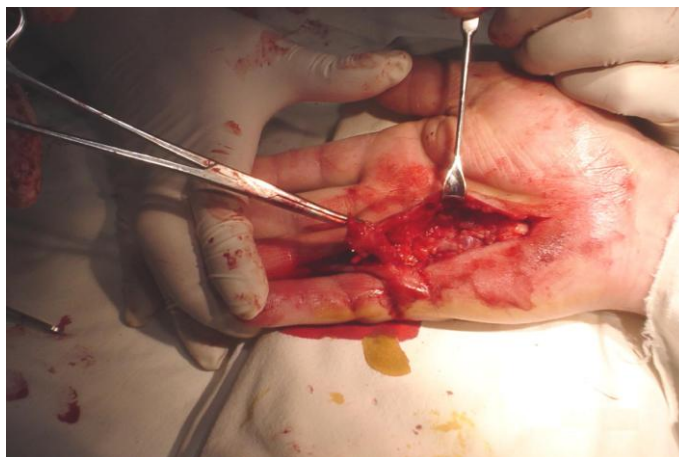
Examinarea morfo-funcțională a celulelor se face pe preparate microscopice. Un preparat microscopic este realizat în funcție de scopul analizei și anume: pot fi preparate proaspete sau temporare (extemporanee) și preparate permanente sau fixate.

#### **TRATAMENTUL CHIRURGICAL**

#### **EXCIZIA APONEVROZEI PALMARE**

Disecția este condusă proximal, spre vârful triunghiului aponevrozei palmare acolo unde se inseră tendonul mușchiului palmar lung. Septurile palmare medial și lateral se secționează cu grijă, eliberând marginile aponevrozei palmare. La apexul acesteia se secționează transversal.

Marginile aponevrozei secționată sunt prinse cu o pensă și trase distal. Secționarea se continuă cu grijă, aponevroza putând fi despicată în mici fâșii longitudinale, disecate cu grijă de structurile profunde.



**Fig.75 Aponevrectomie subtotală, după ridicarea benzii hemostatice (imagine din cazuistica secției de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța )**

În partea distală disecția este condusă până la ligamentul transvers superficial al metacarpului. [19]

Expansiunile digitale hipertrofiate ale aponevrozei sunt excizate cu mare atenție pentru a nu leza vasele și nervii, care pot avea traseu variat. După ce s-a stabilit traseul nervilor și al vaselor, masa fibrozată se excizează și se extrage. Procesul se repetă pentru fiecare deget. Excizia acestor hipertrofii digitale este facilitată de practicarea unor incizii în „Z” și expun favorabil regiunea.

Pe tot parcursul acestor intervenții pielea va fi manevrată cu grijă pentru că viabilitatea ei poate fi compromisă. [20]



**Fig.76 Aspect postoperator – (imagine din cazuistica secției de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța)**

## **5.4 Prelucrarea statistică a datelor**

Datele obținute în urma fiecărei determinări au fost introduse în tabele, fiind prelucrate și analizate statistic, iar apoi reprezentate grafic.

Au fost determinați pentru fiecare parametru cuantificabil din punct de vedere matematic **indicatori statistici caracteristici**.

Principalii indicatori care caracterizează un șir de date sunt fie indicatori de tendință centrală, fie indicatori ce caracterizează împrăștierea datelor în jurul unei valori medii. O serie de date este alcătuită dintr-un șir de valori pe care le notăm :  $x_1, x_2, \dots, x_n$ .

**Testul t Student** a fost determinat cu ajutorul utilitarului *EXCEL*. Pentru a obține probabilitatea finală  $p$  am introdus valorile celor două serii pe o foaie de calcul. Funcția „T” TEST s-a introdus într-o celulă oarecare specificând în ordine:

- zonele care conțin datele celor două serii de valori;
- valoarea: 1 sau 2 – pentru a indica dacă testul este cu un capăt sau cu două capete;
- dacă testul este cu două capete, atunci în cazul respingerii ipotezei  $H_0$  se consideră că există diferențe între mediile celor două caracteristici fără a se specifica care dintre cele două medii este mai mare;
- dacă testul este cu un capăt, atunci în cazul în respingerii ipotezei  $H_0$  este clar care dintre mediile celor două populații este mai mare. Cel mai des se utilizează testul cu 2 capete;
- tipul testului: 1, 2 sau 3:
  - 1** - dacă grupurile de date sunt dependente;
  - 2** - dacă grupurile de date sunt independente și se presupune că populațiile au aceeași dispersie ;
  - 3** - dacă grupurile de date sunt independente și se presupune că populațiile au dispersii diferite. [6]

### **Modalități de reprezentare grafică a datelor obținute**

Graficul Bland - Altman, sau graficul privind diferența, reprezintă o metodă grafică pentru a compara două tehnici de măsurători. În această metodă grafică diferențele (sau, alternativ, raporturile) între cele două tehnici sunt reprezentate grafic față de mediile celor două tehnici. În mod alternativ diferențele pot fi reprezentate grafic față de una dintre cele două metode, în cazul în care această metodă este una de referință sau percepută ca fiind „regula de aur”.

## **REZULTATE**

Boala Dupuytren este o retracție a aponevrozei palmare și a expansiunilor sale digitale, de etiologie încă necunoscută. Ea afectează mai ales pacienții de sex masculin, mai ales după 40 de ani. Evoluția, imprevizibilă, se face în pusee, și conduce la un deficit de extensie articulară a degetelor, flexia rămânând posibilă.

Manifestările locale nespecifice: indurația tegumentelor palmare, senzația de prurit persistent, urmată de apariția unei formațiuni tumorale ce evoluează cu formarea de bridă și retracția ireductibilă a degetelor în flexie, reprezintă elementele de debut ale maladiei. [26]

Diagnosticul bolii Dupuytren, atât cel pozitiv, cât și cel diferențial, este un diagnostic clinic, în general simplu, bazat pe trăsăturile fundamentale ale afecțiunii - prezența nodulilor și a bridelor. Evoluția clinică se caracterizează prin ciclicitate, cu pusee de activitate, întrerupte de perioade de stagnare, variabile ca durată.

Pacientul trebuie dispensarizat minim șase luni, de la data diagnosticării, iar momentul operator optim este ales în perioada de stagnare a bolii. Intervalul de la debutul bolii la internare este variabil, fiind de la 3 ani la 10 ani, majoritatea pacienților încercând diferite metode de tratament conservatoare înainte de a se prezenta în serviciul de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

### **6.1. Rezultatele studiilor epidemiologice**

#### **6.1.1. Aspecte epidemiologice în boala Dupuytren. Studii retrospective și prospective**

Pentru cunoașterea diferitelor aspecte ale bolii Dupuytren în județul Constanța, am efectuat un studiu retrospectiv pe cazuistica internă și tratată chirurgical în secția de specialitate a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, în perioada ianuarie 2006 – octombrie 2009 și un studiu prospectiv în perioada noiembrie 2009- mai 2012, care a relevat un număr de 124 de cazuri.

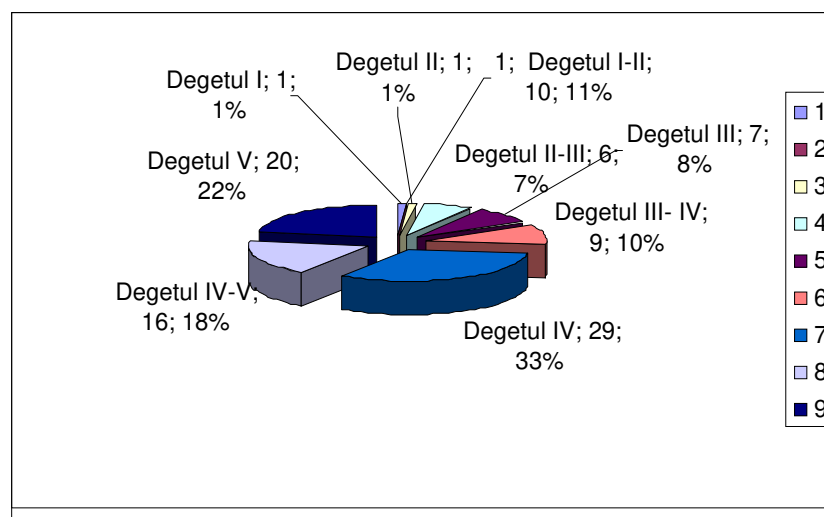
Intervenția chirurgicală nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului, aceasta fiind rezervată numai acelor pacienți cărora retracția în flexie le produce un deficit funcțional, privându-i de activitățile de zi cu zi.

Am urmărit din punct de vedere teoretic condițiile etiopatogenice ale cazurilor internate, transmiterea ereditară a afecțiunii și din punct de vedere practic cura chirurgicală a bolii și redobândirea funcționalității mâinilor afectate.

Anamneza a furnizat date despre momentul de debut al leziunilor, evoluția în timp, gradul de rudenie între mai mulți bolnavi ai aceleiași comunități, conexiunile patogenice cu profesiunea pacienților sau alte afecțiuni asociate.

### **STUDIUL STATISTIC RETROSPECTIV (ianuarie 2006 - octombrie 2009)**

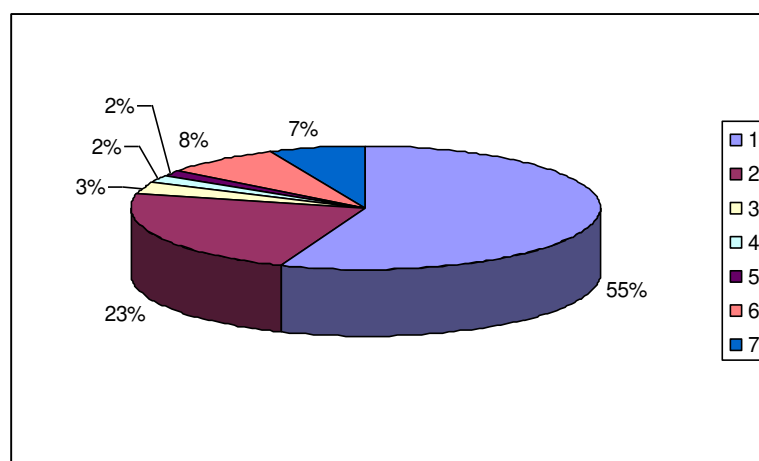
Pentru realizarea acestui studiu am analizat un lot de 89 pacienți diagnosticați cu boala Dupuytren în Secția de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Constanța.



**Fig. 38 Distribuția pacienților după degetul inițial afectat**

**Tabel 10 Distribuția pacienților în funcție de patologia asociată**

| Afecțiuni asociate                      | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|-----------------------------------------|------|------|------|------|
| <i>Etilism(hepatita cronică toxică)</i> | 14   | 10   | 6    | 4    |
| <i>Pancreatita cronică</i>              |      | 10   | 3    | 1    |
| <i>Diabet zaharat</i>                   | 1    |      |      | 1    |
| <i>Obezitate</i>                        |      | 1    |      |      |
| <i>Epilepsie</i>                        |      |      | 1    |      |
| <i>HTA</i>                              | 3    | 1    | 2    |      |
| <i>ICC</i>                              |      | 4    |      |      |



**Fig.39 Distribuția pacienților în funcție de patologia asociată**

Din tabelul și din figura de mai sus reiese faptul că etilismul este principalul factor favorizant, deținând 55% (34 pacienți), din totalul cazurilor, fiind urmat de pancreatita cronică 23% (14 pacienți), diabet zaharat 3% (2 pacienți), obezitate 2% (1 pacient), epilepsie 2% (1 pacient), HTA 8% ( 5 pacienți), ICC 7% ( 4 pacienți).

**h) Rolul factorului familial:**

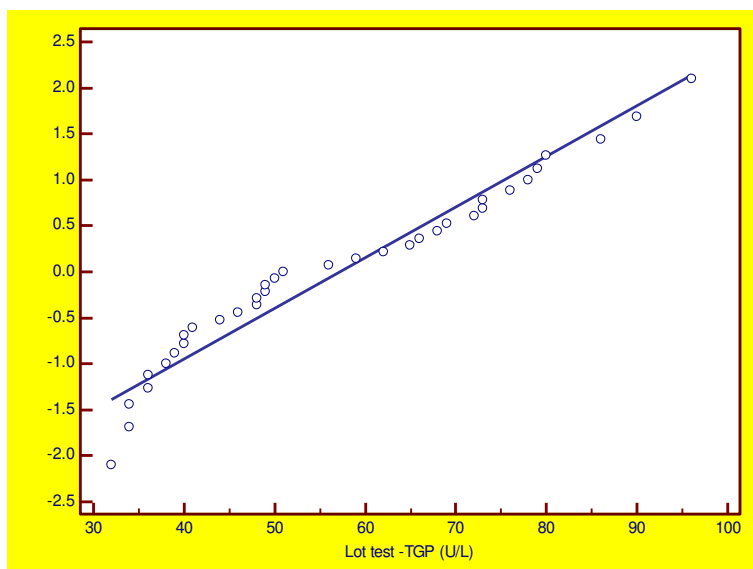
În ceea ce privesc antecedentele heredocolaterale de boală Dupuytren în cazul pacienților implicați în studiul nostru, am constatat, că din totalul de 89 de pacienți, 40% ( 36 de pacienți) au avut implicații genetice.

## **6.2 Rezultatele determinărilor biochimice**

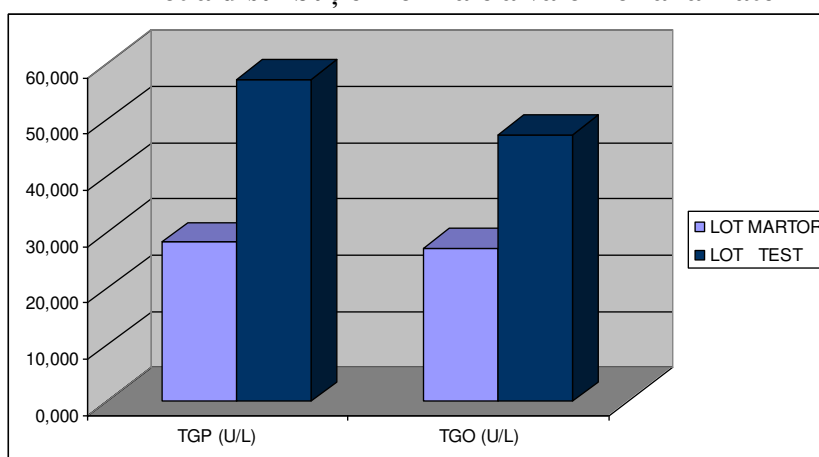
Accentul în acest studiu s-a axat, în principal, pe componenta oxidativă, cu producerea în exces a speciilor reactive ale oxigenului (SRO). Deoarece evidențierea directă a SRO impune utilizarea unor tehnici greu accesibile, studiul acestora l-am efectuat indirect, prin măsurarea activității sistemelor protective antiradicalare și anume a statusului total antioxidant (TAS).

Datele obținute la internarea pacienților diagnosticați cu boala Dupuytren, după prelucrarea statistică, sunt redată în continuare sub formă de tabele și grafice, rezultatele obținute fiind ulterior analizate comparativ cu valorile obținute la lotul martor precum și cu datele furnizate de literatura de specialitate până în acest moment.

### 6.2.2 Studiul indicatorilor de citoliză hepatică



**Fig. 56 Distribuția valorilor serice ale TGP la lotul test conform metodei de analiză**  
**Plot a distribuției normale a valorilor analizate**



**Fig. 57 Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii ale TGP și TGO la lotul test și lotul martor**

Se evidențiază o creștere statistic semnificativă a transaminazelor (TGO și TGP) la pacienții lotului test ca semn important de citoliză hepatică prezentă în special la pacienții cu hepatopatie cronică toxică (etilică), sugerând o suferință cronică hepatică.

Ca metodă de comparare a datelor obținute în urma determinărilor sanguine de TGO pe cele 2 loturi (relevată grafic mai sus, prin diagrama *Box-and-Whisker* ) se observă creșterea semnificativă a acestor valori la lotul test ( pacienți cu suferință cronică hepatică toxică – etilică și boală Dupuytren) comparativ cu lotul martor.

### **6.2.3 Interpretarea rezultatelor markerilor stresului oxidativ**

#### **(statusul antioxidant total)**

Dovezile sugerează că speciile reactive de oxigen (ROS - reactive oxygen species), pot juca un rol important în patogenia bolii Dupuytren. [38] ROS sunt capabile să reacționeze cu lipidele nesaturate și să inițieze auto-perpetuarea în lanț a reacțiilor de peroxidare a lipidelor membranare. [39]

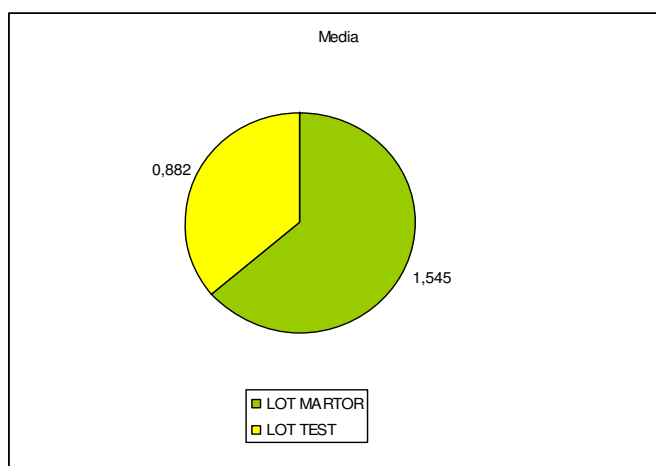
Radicalii liberi pot provoca, oxidarea grupurilor sulfhidril proteice și de asemenea, este posibilă scindarea componentelor acizilor nucleici. [40]

Antioxidanții locali inhibă sau întârzie deteriorarea oxidativă a proteinelor subcelulare a glucidelor, a lipidelor și ADN-ului. Există dovezi că antioxidanții pot realiza o protecție împotriva radicalilor liberi, care sunt responsabili pentru daunele induse de reperfuzie (post vasoconstricție locală persistentă cu hipoxie) și peroxidarea lipidelor și prin urmare, pot inhiba afectarea aponevrozei palmare. [41]

Statusul antioxidant este un instrument critic pentru evaluarea stării redox. Statusul antioxidant sau antioxidanții aferenți pot juca un rol important în protejarea organismului față de leziunile mediate de radicalii liberi și pot minimaliza daunele induse de ROS în timpul reperfuziei (post hipoxie). [42] Radicalii liberi sunt molecule foarte reactive, generate de reacțiile biochimice redox care au loc ca parte a metabolismului celulelor normale. Organismul uman are mecanisme de apărare sinergice multinivel, care cuprind două clase majore de protecție împotriva ROS celulare. [43] Enzimele scavenger și anume, superoxid - dismutaza (SOD), glutathion-peroxidaza (GPx) și catalaza (CAT) reprezintă componenta enzimatică, iar componenta non-enzimatică include un număr mare de antioxidanți naturali și compuși sintetici (sistemul glutathion și vitaminele), care au capacitate crescută de a neutraliza radicalii liberi. [38]

Sistemele protectoare antioxidante ale organismului acționează în anumite etape ale formării radicalilor liberi și sunt interconectate metabolic pentru a-și asigura regenerarea și capacitatea antioxidantă la un nivel ridicat și în toate celulele organismului: [44,45]

- antioxidanții primari (superoxid-dismutaza, catalaza, glutathion - peroxidaza) previn formarea de noi radicali liberi;
- antioxidanții secundari (de exemplu, vitamina E, C, beta - caroten, acid uric, bilirubina, albumina) elimină noii radicali liberi formați, care pot iniția reacții în lanț;
- antioxidanți terțiari (cum ar fi, enzime de reparație a ADN-ului, metionin - sulfoxid-reductaza) care repară structurile celulare alterate de atacul radicalilor liberi. [46]



**Fig. 61** Repartizarea grafică a valorilor medii ale TAS la lotul test și lotul martor

**Tabel 22** Analiza comparativă a valorilor medii ale statusului antioxidant total la ambele loturi

| TAS (mmoli/l)            | LOT MARTOR   | LOT TEST          |
|--------------------------|--------------|-------------------|
| <b>Media</b>             | <b>1,545</b> | <b>0,882</b>      |
| <b>Deviatia standard</b> | <b>0.186</b> | <b>0.246</b>      |
| <b>pT</b>                |              | <b>&lt;0.0001</b> |

În studiul meu, am evaluat gradul de implicare al stresului oxidativ la pacienții cu boală Dupuytren și hepatopatie cronică toxică- etilică reflectat prin modificarea activității sistemelor antioxidante, precum și aprecierea acestor valori comparativ cu valorile obținute la un lot martor.

Imaginea de ansamblu asupra variațiilor sistemelor de apărare antioxidantă în cazul pacienților cu aceste afecțiuni cronice a fost apreciată prin statusul total antioxidant (TAS).

Statusul total antioxidant reprezintă modalitatea de apreciere a mecanismelor protective antioxidante globale din serul sanguin ca răspuns la producerea speciilor reactive ale oxigenului în cadrul unui proces inflamator cronic sistemic și local ce poate favoriza la acești pacienți debutul și evoluția bolii Dupuytren.

Rezultatele sunt prezentate în continuare sub formă de tabele și grafice și prelucrate statistic, fiind considerate modificări semnificativ statistice valorile pentru care se obține un  $pT < 0.05$  (two-tail).

**Tabel 23** Analiza comparativă a valorilor medii serice ale transaminazelor și statusului antioxidant total la cele 2 loturi

| VALORI MEDII      |               |               |               |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| LOTURI            | TAS (mmoli/l) | TGP (U/L)     | TGO (U/L)     |
| <b>LOT MARTOR</b> | <b>1,545</b>  | <b>28,278</b> | <b>27,222</b> |
| <b>LOT TEST</b>   | <b>0,882</b>  | <b>57,229</b> | <b>47,400</b> |

Se constată o scădere statistic semnificativă a TAS la pacienții lotului test comparativ cu lotul martor

Acest aspect indică faptul că mecanismele de protecție antiradicalare sunt stimulate mult mai lent la pacienții cu suferință hepatică cronică în comparație cu lotul martor.

De asemenea, studiul nostru demonstrează că nu există variații ale nivelului plasmatic ale statusului antioxidant total în funcție de sex.

Putem afirma deci, că radicalii liberi și speciile reactive de oxigen sunt implicate în patologia bolii Dupuytren.

Valorile TAS la pacienții cu Dupuytren sunt foarte scăzute comparativ cu cele ale lotului martor, nivelul limitei superioare fiind situat sub nivelul medianei la martor, ceea ce denotă o accentuată afectare a mecanismelor antioxidante la acești pacienți.

### **6.3 Rezultatele și discuțiile studiilor de morfometrie celulară microscopică la pacienții cu boală Dupuytren**

Anatomopatologic, o porțiune sau întreaga aponevroză palmară suferă o continuă îngroșare și contractare, trăgând articulația metacarpofalangiană și interfalangiană proximală în flexie progresivă și fixată. Pielea supraiacentă se încrețește formând depresiuni adâncite. Acestea au un rol important de localizare a nodului, ce se situează întotdeauna proximal de depresiune.

Cea mai puternică proliferare superficială este situată la nivelul pliului palmar distal. Fibrele scurte, ce atașează fascia palmară la tegument proliferază agresiv, ducând la dispariția progresivă a grăsimii și a glandelor sudoripare, cu respectarea tendoanelor și a pachetelor vasculonervoase, astfel încât cele două structuri, aponevroza palmară și tegumentul, inițial separate, devin o placă în care epidermul este așezat direct pe fascia palmară modificată.

Prin studiile de microscopie optică s-a încercat identificarea modificărilor citomorfologice induse la nivelul aponevrozei palmare. În literatura de specialitate sunt puține informații legate de modul în care fibroza modifică structura fibroblastelor.[50]

Un aspect urmărit în studiile cito-histologice efectuate la pacienții lotului test operați în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, a fost modificarea raportului dintre numărul de celule fibroblaste și zona colagenică.

De asemenea, s-a făcut o evaluare a mărimii celulelor, aspect care poate fi corelat cu modul de funcționare și respectiv cu nivelul sau tipul de secreție colagenică.[51,52]

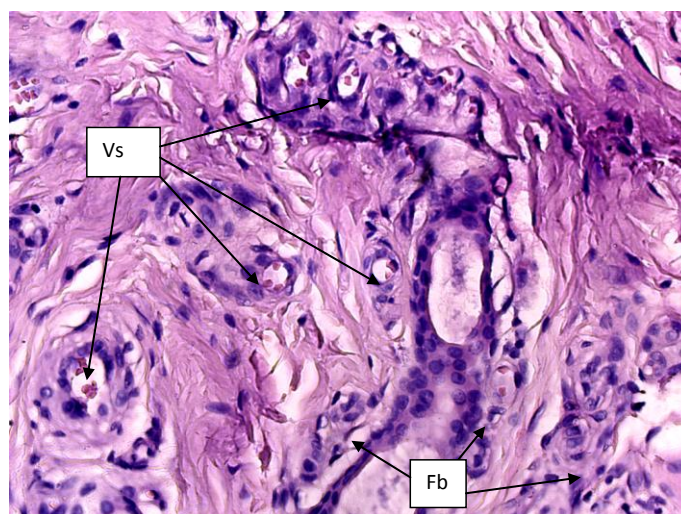
În urma acestei evaluări au fost identificate mai multe tipuri arhitecturale, în funcție de tipul și abundența celulelor fibroblaste:

I- sectorul fibroblastelor active, proliferative, de formă ovală, alungite, cu citoplasmă abundentă și nuclei mari II- sectorul cu fibroblaste puține dispuse în insule printre stucturile colagenice;

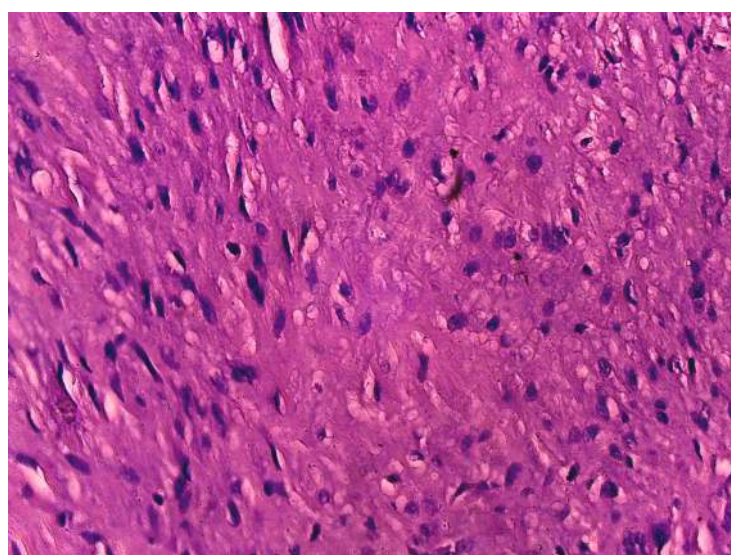
III- sectorul cu structuri colagenice dezorganizate și zone lacunare asociate cu elemente neovasculare;

IV- celule având contur neregulat și cu nuclei neuniformi, posibil în faze apoptotice

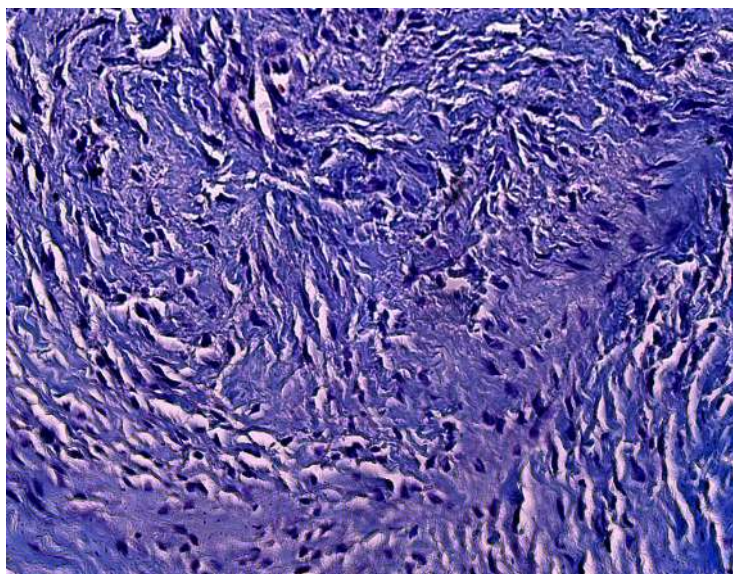
Imaginile de mai jos reprezintă secțiuni prin nodulii Dupuytren - colorație hematoxilină - eozină (HE), mărire 400X.



**Fig. 65 Zone neovasculare dispuse prin stroma conjunctivă (Fb=fibroblaste, Vs=vase sanguine)**



**Fig. 66 Zonă cu fibroblaste dispuse uniform fără structuri neovasculare, elemente lacunare în porțiunea colagenică**



**Fig. 68 Zone colagenice neuniforme și posibil fibrocite apoptotice**

Observațiile efectuate pe probele cito-histologice au permis și efectuarea unei aprecieri privind numărul de celule pe suprafața de țesut analizată astfel, fiind cuantificate pentru zonele proliferative între 7.05 celule fibroblaste / $\mu\text{m}^2$  și 2.01 celule fibroblaste/  $\mu\text{m}^2$  (tabel nr.24.), valori care explică și diferențele de activitate secretorie.

În zonele cu collagen abundant și cu fibroblaste puține se constată fie o distribuție uniformă a fibrelor, fie o dezorganizare fasciculară asociată cu vacuolizare accentuată.

Cunoscând aspectele cito-morfologice și potențialul proliferativ al fibroblastelor s-ar putea interveni în viitor, printr-un tratament țintă care să fie adecvat în funcție de stadiul (tipul celulelor și activitatea acestora) corespunzător nivelului de dezvoltare al nodulului și al modului de acțiune mecanică ce induce modelarea ultrastructurală a țesutului. [55,56]

## **IMPORTANȚA STUDIULUI, CONTRIBUȚII PERSONALE**

Printre afecțiunile cronice ale mâinii, cu rețracția aponevrozei palmare, compromiterea funcțiilor de prehensiune și împiedicarea desfășurării activităților uzuale, zilnice, se numără și boala Dupuytren a cărei incidență a crescut semnificativ în ultimii ani probabil, datorită adresabilității mai mari la serviciile medicale.

Cecetările efectuate până în prezent nu au putut stabili o legătură unitară între etiopatogenia bolii Dupuytren și modificările anatomice, ultrastructurale și fiziopatologice. Nu există încă un tratament etiologic care să limiteze evoluția bolii în condițiile coexistenței

predispoziției genetice și a factorilor favorizanți (etilism cronic, fumat, suprasolicitarea fizică, microtraumatismele cronice palmare, alte patologii asociate).

Am considerat că, în acest context se impune un studiu fiziopatologic care să abordeze boala Dupuytren prin implicarea mecanismelor antioxidante cu rol protectiv față de hiperproducția locală de radicali liberi precum și studiul microscopic al intervenției fibroblaștilor ce dictează evoluția și progresia bolii.

Privită ca o boală cronică inflamatorie contractura Dupuytren, maladie cu determinism genetic pare, să aibă ca factor favorizant decisiv în declanșarea bolii atât hiperproducția de radicali liberi de oxigen la nivelul fasciei palmare cu inducerea stresului oxidativ local, cât și deficitul clar demonstrat al mecanismelor antioxidante (status antioxidant total) la acești pacienți.

Proliferarea rapidă fibroblastică ce dictează evoluția acestei boli este clar rezultatul modificărilor citomorfologice induse ca urmare a infiltratului inflamator cronic, a persistenței activării locale a mastocitelor, macrofagelor, a activării stresului oxidativ prin hipoxie și eliberarea de citokine (ca factori de creștere a fibroblaștilor).

Un aspect urmărit în studiile cito-histologice efectuate la pacienții lotului test operați în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, a fost modificarea raportului dintre numărul de celule fibroblastice și zona colagenică. De asemenea, s-a făcut o evaluare a mărimii celulelor, aspect care poate fi corelat cu modul de funcționare și respectiv cu nivelul sau tipul de secreție colagenică.

Apreciez că, rezultatele acestui studiu aduc un plus la cunoștințele generale privind boala Dupuytren, elementele de noutate aparținând investigării stresului oxidativ și analizei citomorfologice a fibroblaștilor de la nivelul aponevrozei palmare, ce ar putea fi aplicate în practica medicală curentă.

## **CONCLUZII**

Cercetarea prezentă și-a propus evidențierea aspectelor epidemiologice și etiopatogenice în boala Dupuytren ce includ studiile citomorfologice și de stres oxidativ cu analiza mecanismelor protective antioxidante.

După interpretarea datelor studiului din prezenta lucrare și coroborat cu datele multiple din literatura de specialitate privind etiopatogenia bolii Dupuytren se pot sintetiza următoarele concluzii cu suport teoretic și clinic demonstrat:

- ✚ Teoriile etiopatogenice sunt numeroase (teoria traumatică, embriogenetică, malformativă, toxiinfecțioasă, endocrină, neurogenă, metabolică, autoimună) dar nici una nu a reușit să dovedească cu exactitate factorul trigger și să explice evoluția fiziopatologică progresivă, în pusee a retracției aponevrozei palmare din boala Dupuytren.
- ✚ Incidența bolii atât pe grupe de vârste cât și pe sexe variază astfel încât în studiul nostru pe 124 pacienți internați în secția de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța au fost diagnosticați cu boală Dupuytren, 107 bărbați și 17 femei, fapt ce confirmă frecvența crescută a acestei maladii la sexul masculin.
- ✚ Cei mai mulți pacienți diagnosticați cu boală Dupuytren aparțin grupei de vârstă cuprinsă între 60-69 de ani atât în studiul retrospectiv cât și în cel prospectiv, aceștia reprezentând 54 de pacienți.
- ✚ Cazurile de boală cel mai frecvent întâlnite provin din mediul urban.
- ✚ În funcție de mâna afectată, studiul statistic relevă afectarea ambelor mâini fără a evidenția o frecvență semnificativ crescută a acestei patologii la mâna dreaptă (fapt ce confirmă datele din literatura de specialitate de excludere a factorului suprasolicitare profesională ca factor declanșator al bolii). Doar 7 subiecți (18% din cazurile studiate) prezintă afectare bilaterală.
- ✚ Boala Dupuytren privită ca boală profesională, pentru cei cu microtraumatisme repetate în cadrul procesului de muncă, nu pare să aibă ca factor declanșator această acțiune traumatică cronică locală la nivelul mâinii, ci acest aspect trebuie privit, ca factor favorizant și agravant al bolii doar la subiecții predispuși genetic (antecedente heredocolaterale de boala Dupuytren).
- ✚ Studiul corelației profesiei acestor pacienți cu apariția acestei boli, arată că nu există o creștere direct proporțională a incidenței bolii Dupuytren la persoanele cu profesii ce suprasolicită mâinile prin muncă manuală, fapt ce sugerează existența determinismului genetic în apariția acestei patologii și importanța factorului profesional, ca factor favorizant în progresia acestei boli. Implicarea factorului genetic în studiile efectuate relevă un număr de 49 pacienți cu antecedente heredocolaterale de boală Dupuytren.
- ✚ Patologia asociată bolii Dupuytren la pacienții care au constituit lotul test evidențiază o creștere statistic semnificativă a asocierii acestei boli cu hepatopatia cronică toxică etilică (etilism cronic - 27 de pacienți) și pancreatita cronică. Datele din literatura de specialitate subliniază asocierea consumului de alcool cu maladia Dupuytren și faptul că acțiunea toxică la nivel microvascular și prin neuropatie periferică favorizează progresia acestei boli.

- ✚ Diagnosticul bolii Dupuytren este un diagnostic clinic, relativ simplu, bazat pe trăsăturile fundamentale ale acestei afecțiuni și anume prezența nodulilor și a bridelor. Factorii de risc favorizanți ai apariției acestor modificări patognomonice în boala Dupuytren sunt: sexul, antecedentele heredocolaterale, alcoolul, fumatul, arealul geografic, vârsta înaintată, suprasolicitarea fizică, microtraumatismele palmare în antecedente și dislipidemia.
- ✚ Studiul prezent a evidențiat la pacienții lotului test implicarea mecanismelor de stres oxidativ în boala Dupuytren. Determinarea statusului antioxidant total (cu rol esențial ca mecanism de protecție față de leziunile tisulare mediate de radicalii liberi) la pacienții cu boală Dupuytren și hepatopatie cronică etilică, evidențiază o scădere statistic semnificativă a valorilor TAS ( $pT < 0,0001$ ) comparativ cu valorile obținute la lotul martor, fapt ce denotă **o accentuată afectare a mecanismelor antioxidante la acești pacienți.**
- ✚ Hiperproducția locală de radicali liberi și efectul acestora asupra proliferării fibroblastice, pot juca un rol semnificativ în evoluția și progresia bolii Dupuytren. În ceea ce privește evaluarea citomorfologică de la nivelul aponevrozei palmare (studiu histologic al pieselor de exereză după aponevrectomia pacienților lotului test internați în secția de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța) se remarcă un important polimorfism de elemente celulare caracteristice fazelor de proliferare și involuție.
- ✚ Prin studiile de microscopie optică s-a încercat identificarea modificărilor citomorfologice induse la nivelul aponevrozei palmare. În literatura de specialitate sunt puține informații legate de modul în care fibroza modifică structura fibroblastelor. Un aspect urmărit în studiile cito-histologice efectuate la pacienții lotului test operați în Clinica de Chirurgie Plastică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, a fost modificarea raportului dintre numărul de celule fibroblaste și zona colagenică. De asemenea, s-a făcut o evaluare a mărimii celulelor, aspect care poate fi corelat cu modul de funcționare și respectiv cu nivelul sau tipul de secreție colagenică. În urma acestei evaluări au fost identificate mai multe tipuri arhitecturale, în funcție de tipul și abundența celulelor fibroblaste: **sectorul fibroblastelor active, proliferative, de formă ovală, alungite, cu citoplasmă abundentă și nuclei mari; sectorul cu fibroblaste puține dispuse în insule printre stucturile colagenice; sectorul cu structuri colagenice dezorganizate și zone lacunare**, asociate cu elemente neovasculare și celule având contur neregulat și cu nuclei neuniformi, posibil în faze apoptotice.
- ✚ În ceea ce privește variația lungimii fibroblastelor (colorație cu HE), măsurătorile efectuate indică variații ale diametrului celular cuprinse între 40-112μm în cazul celulelor proliferative și 71-162μm în cazul celulelor activ secretorii. Diferențele mediilor fiind de aproximativ

40μm cu o distribuție relativ echilibrată în jurul valorii medii. Observațiile rezultate din studiile de microscopie optică prin metoda clasică de colorare cu hematoxilină –eozină cât și prin colorația tricromică Masson, ne permit să afirmăm ca există o diferențiere citomorfologică cât și funcțională care poate fi corelată cu severitatea evoluției bolii Dupuytren. Cele mai multe date din literatură sunt direcționate spre studii de citologie moleculară în vitro și imunohistochimie, puține având în atenție aspectul morfologic al fibroblastelor ceea ce face ca studiul nostru să aducă un plus la cunoștințele generale privind boala Dupuytren.

- ✚ Cunoscând aspectele citomorfologice și potențialul proliferativ al fibroblastelor s-ar putea interveni în viitor printr-un tratament ținută care să fie adecvat în funcție de stadiu (tipul celulelor și activitatea acestora) corespunzător nivelului de dezvoltare al nodulului și al modului de acțiune mecanică ce induce modelarea ultrastructurală a țesutului.
- ✚ Studiul de față deschide noi perspective, privind etiopatogenia bolii Dupuytren, ce pot avea implicații care pot determina modificări radicale în privința tratamentului în viitor.

Tratamentul chirurgical și momentul intervenției se stabilesc în funcție de forma anatomoclinică, stadiul evolutiv al bolii, vârstă, tare asociate și localizare uni sau bilaterală. Urmărirea periodică a pacienților permite aprecierea evolutivității individuale, precum și identificarea perioadei de stagnare evolutivă, ce constituie momentul optim pentru intervenție. Procedul chirurgical recomandat este aponevrectomia subtotală, cu tendința de radicalitate, adaptată fiecărui caz în parte. Rezultatele imediate sunt condiționate de corectitudinea indicației și de existența complicațiilor postoperatorii. Postoperator toți pacienții lotului test au avut evoluție favorabilă cu recuperarea deficitului funcțional prin mobilizare activă și kinetoterapie, cu reintegrare rapidă socială și profesională.

### **Bibliografie selectivă**

1. **Richard L. Drake, A. Waine Vogl, Adam W.M. Mitchell**, - Gray's Anatomy pentru studenți - Ediția a- II- a, București, Prior&Books, 2010, pg. 751-774.
2. **Mincă Dana Galieta, Marcu M.G.**, - Sănătate publică și management sanitar - Ed. Universitară „Carol Davila”, București, 2005, pg.102-106.
3. **Enăchescu D., Marcu M.G.**, - Sănătate publică și management sanitar - Ed. All, București, 1998.
4. **Landrion G., Delahaye F.**, - Cercetare clinică – de la idee la publicare - Ed. Dan, 2001.
5. **Moineagu C., și colab.**, - Statistică- concepte, principii, metode - Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1976.
6. **Synevo**, - Ghidul serviciilor medicale al Laboratoarelor Synevo - Ediția a II- a, 2010, pg. 322-325, 357-358, 407-411, 463-464.
7. **Bătăiosu Monica, Catrinoiu Liliana, Jan van E.**, - Diabetul zaharat tip 2.- Ghid de practică pentru medicii de familie - Ed. Infomedica, 2005.
8. **Synevo**, - Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010 - Ref. Type: Catalog.
9. **Mogoantă L., Popescu Carmen Florina, Georgescu Claudia Valentina, Comănescu Violeta, Pirici D.**, - Ghid de tehnici de histologie, citologie și imunohistochimie- Ed. Medicală Universitară, Craiova, 2007, pg. 368.
10. **Cotrutz C.**, - Manual de lucrări practice de biologie celulară - Ed. Tehnică Chișinău, 1994, pg. 247.
11. **Dimofte Iuliana și colab**, - Lucrări practice - Biologie celulară și moleculară - Ed. Cartea Universitară, Constanța, 2003, pg. 101.
12. **Meșter R., Scripcaru D.**, - Manual de lucrări practice de biologie celulară - Ed. Univ. București, 1976, pg. 267.
13. **Litarczek G.**, - Tratat de patologie chirurgicală - vol.II Ed. Medicală, București ,1998 , pg. 30-39, 374-388, 667-668,696-698.
14. **Skoog T.**, - Dupuytren's contracture; pathogenesis and surgical treatment in Dupuytren's disease, in - „Dupuytren's disease” - red. J.T. Hueston, R. Tubiana, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1974, pg. 109.
15. **Skoog T.**, - Dupuytren's contracture; pathogenesis and surgical treatment in Dupuytren's disease, in - „Dupuytren's disease” - red. J.T. Hueston, R. Tubiana, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1985, pg. 184.
16. **McCash C.R.**, - The open palm technique in Dupuytren's contracture - Br. J. Plast. Surg., 1964, 17:271.
17. **McCash C.R.**, - The open palm technique in Dupuytren's disease, in „Dupuytren's disease” - red. J.T. Hueston și R. Tubiana, Churchill - Livingstone, N.Y., 1985, pg. 136.
18. **Boyes, J.H., Hammer M.**, - Dupuytren's disease: A study in pathogenesis in „Clinical trends in othopedics” - Stranbond Wilson, N.Y., 1982, pg. 49.
19. **Bojsen - Moller P., Schmidt L.**, - The palmar aponevrosis and the central spaces of the hand - J. Arext, 1974, 117:55.
20. **Beitran J.E.**, -Dupuytren's disease: the results of the open palm and digit technique, in „Dupuytren's disease” - red. J.T. Hueston și R. Tubiana, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1985, pg. 142.
21. **Kaplan E.B.**, - Functional and Surgical Anatomy of the Hand - J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1965, pg. 25.

22. **Kaplan E.B.**, - Operation for Dupuytren's contracture based on anatomy of palmar fascia - Bull. Press. Med. Soc. N.Y., 1939, pg. 78.
23. **Moermans, J.P.**, - Place of segmental aponeurectomy in the treatment of Dupuytren's disease - PhD Thesis 1997/ [http:// www chirurgiemain.eu/](http://www.chirurgiemain.eu/).
24. **Chiotan N., Florescu I., Matusz P.**, - Considerații critice asupra tratamentului chirurgical al maladiei Dupuytren - J. Român de Chir. Plast., 2/1993.
25. **Moermans, J.P.**, - Recurrence after surgery for Dupuytren's disease – Eur. J. Plast. Surg., 1997, 20:240-245.
26. **Enescu D.M., Bordeianu I.**, - Manual de chirurgie plastică - Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2001, pg. 327-334.
27. **Hindocha S., John S., Stanley J.K., Watson S.J., Bayat A.**, - The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance – J. Hand Surg. Am. 2006; 31:204-10.
28. **McFarlane R.M.**, - Dupuytren's contracture, in „Operative Hand Surgery” - red. D.P. Green, Churchill - Livingstone, N.Y., 1985, pg. 553.
29. **McFarlane R.M.**, - Progress in Dupuytren's disease - Rom. J. Plast. Surg., Cluj, 1998, VI, 1.
30. **Mikkelsen O.A.**, - Dupuytren's Disease. The influence of occupation and previous hand injuries. The hand, 1978, 10:1.
31. **Burch P.R.J.**, - Dupuytren's contracture: an autoimmune disease ? - J. Bone Joint Surg., 1966. 48B:312.
32. **Carantino A.M.**, - Considerații morfologice cu valoare clinică și chirurgicală privind aponevroza palmară - Teză de doctorat, Universitatea „Ovidius” Constanța, 2006, pg. 105-106, 110.
33. **Early P.F.**, - Population studies in Dupuytren's contracture - J. Bone Joint Surg., 1962, 44-B:602.
34. **Burge P., Hoy G., Regan P., Milne R.**, - Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren contracture – J. Bone Joint Surg. Br. 1977; 79:206-10.
35. **Burke F.D., Proud G., Lawson I.J., McGeoch K.L., Miles J.N.**, - An assessment of the effects of exposure to vibration, smoking, alcohol and diabetes on the prevalence of Dupuytren's disease in 97,537 miners – J. Hand. Surg. Eur. vol 2007; 32: 400-6. Epub. 2007 May 25.
36. **Skoog T.**, - Dupuytren's contraction with special reference to etiology and improved surgical treatment: its occurrence in epileptics; note on knuckle pads - Acta Chir. Scand., 1948, 96, Suppl. 139.
37. **Niculescu T., Toma I., Pavel Anca**, - Medicina Muncii, Vol. I - Ed. Medmun, București, 1999, pg. 200.
38. **Pasupathi P., Rao Y.Y., Farook J., Saravanan G., Bakthavathsalam G.**, - Oxidative Stress and Cardiac Biomarkers in Patients with Myocardial Infarction - European Journal of Scientific Research - 27 (2):275-285 ; 2009.
39. **Salvemini D., Cuzzocrea S.**, - Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine - Crit. Care Med., 31(1 Suppl): S29-S38; 2003.
40. **Kaul N., Siveski-Iliskovic N., Hill M., Slezak J., Singal P.K.**, - Free radicals and the heart - J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 30(2): 55-67; 1993.
41. **Murrell G.A., Francis M.J., Bromley L.**, - Radicalii liberi și contractura Dupuytren – Br.J. Med. (Clin Res Ed). 28 noiembrie 1987, 295 ( 6610): 1373-5.

42. **Patra R.C., Swarup D., Dwivedi S.K.,** - Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats - *Toxicology* 11; 162(2): 81-88; 2001.
43. **Muzakova V., Kandar R., Vojtisek P., Skalicky J., Vankova R., Cegan A., Cervinkova Z.,** - Antioxidant vitamin levels and glutathione peroxidase activity during ischemia/reperfusion in myocardial infarction - *Physiol. Res.*, 50: 389-396; 2001.
44. **Chabrier P.E.,** - The role of endothelin in the vessel wall - *Baillieres Clin Haematol.*, 1993; 6: 577-591.
45. **Liu J., Zeo H.C., Overvik-Douki E., Hagen T., Doniger S.J., Chu D.W., Brooks G.A., Ames B.N.,** - Chronically and acutely exercised rats biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants – *J. Appl. Physiol*; 2000, 89: 21-28.
46. **Bryson J.M., Coy P.E., Gottlob G., Hay N., Robey R.B.,** - Either Ectopic or Endogenous Origin, Protects Renal Epithelial Cells against Acute Oxidant - induced Cell Death - *J. Biol. Chem.*; 277(13), 11392-11400; 2002.
47. **Bordeianu I., Iordache I.V., Caraban B.M.,** - Chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă - Ed. Muntenia, Constanța, 2010, pg. 128-134.
48. **Guyton A.C., Hall J.E.,** – *Tratat de fiziologie a omului* - ediția a 11-a , editori: Dr. Cuculici Gh., Dr. Anca Gheorghiu, Ed. Medicală Callisto, București, 2007, pg. 149 - 159, pg. 268-276.
49. **Yi IS, Johnson G., Moneim M.S.,** - Etiology of Dupuytren's disease - *Hand Clin*, 1999 Feb; 15 (1):43-51,vi.
50. **Forsman M., Kallioinen L., Kallioinen M., Ryhänen J.,** - Dupuytren's contracture; increased cellularity – proliferation, is there equality? - *Scandinavian Journal of Surgery* 94, 2005, 71–75.
51. **Angello J.C, Pendergrass W.R, Norwood T.H, Prothero J.** - Proliferative potential of human fibroblasts: an inverse dependence on cell size – *J. Cell. Physiol.* Jul. 1987;132(1):125-30.
52. **Ivarsson M, McWhirter A, Borg T.K, Rubin K.** -Type I collagen synthesis in cultured human fibroblasts: regulation by cell spreading, platelet - derived growth factor and interactions with collagen fibers - *Matrix Biol.* Feb. 1998;16(7):409-25.
53. **Matthew J. Dalby<sup>1</sup>, Mathis O. Riehlel, Duncan S. Sutherland, Hossein Agheli , Adam S.G. Curtis,** - Morphological and Microarray Analysis of Human Fibroblasts Cultured on Nanocolumns Produced by Colloidal Lithography - *European Cell and Materials* Vol. 9,2005, pg 1– 8.
54. **Florescu I., Chiotan N., Apostolescu Ioana, Carantino A.M., Giuglea C.,** - *Maladia Dupuytren* - Ed. Național, București 1999, pg. 88-106, 132-170.
55. **Angello J.C., Pendergrass W.R., Norwood T.H., Prothero J.,** - Cell enlargement: one possible mechanism underlying cellular senescence – *J. Cell Physiol.* Aug 1989; 140(2):288-94.
56. **Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier Christine, Brown R.A.,** - Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling - *Molecular Cell Biology*, Volume 3 , May 2002, pg. 349-363.