

[Titlul aici, până la 12 cuvinte, pe una sau două linii]

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

CONSTANTA

2020



UNIVERSITATEA
„OVIDIUS”
DIN CONSTANȚA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT:

STUDIU MORFOPATOLOGIC AL MATRICEI FIBRILARE ÎN LEZIUNI CUTANATE NETUMORALE

DOCTORAND
LILIANA MOCANU
CODUCĂTOR DE DOCTORAT
MARIANA AȘCHIE



Cuprins

I. INTRODUCERE	7
II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	8
II.1 Matricea extracelulară	8
II.1.1 Generalități, definiții.....	8
II.2 ȚESUTUL ELASTIC	9
II.1.1 Generalitati, definitii, compoziție	9
II.3 MICROSCOPIA POLARIZATA ȘI APLICATIILE SALE IN STUDIUL COLAGENULUI DERMAL	9
III.CONTRIBUTIA PERSONALA	10
III.1 Mapa de lucru.....	10
III.2 Metoda de lucru.....	10
III.3 REZULTATE ȘI DISCUTII	14
III.3.1 Studiul cazurilor de morfee	14
III.3.2. Studiul cazurilor de lichen scleros.....	15
III.3.3. Studiul cazurilor de lichen plano-pilar	17
III.3.4 Studiul cazurilor de lupus eritematos discoid	17
III.3.5 Studiul Cutis laxa	18
IV. CONCLUZII GENERALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI.....	18

I. INTRODUCERE

Studiul prezent și-a propus să abordeze una din cele mai complexe și mai controversate teme ale momentului, și anume modificările proteinelor fibrilare dermale în boli cutanate non-tumorale, cu scopul de a veni în ajutorul numeroaselor cazuri practice în care un diagnostic de certitudine și diferențial este foarte dificil.

Studiile efectuate în această teză au confirmat observații existente în momentul actual în literatura dedicată, cum ar fi prezența benzilor de scleroză, diversele tipuri de scleroză, reducerea sau absența țesutului elastic în boli ca lichenul scleros, granulomul inelar sau cutis laxa.

În plus, am încercat să găsesc elemente de diagnostic specific și diferențial cu ajutorul unei metode complementare, relativ simple și puțin costisitoare, ca microscopia polarizată, și am constatat ca această metodă poate fi de mare ajutor în cazurile în care este necesară confirmarea hialinizării sau necrobiozei colagenului, dar și în situații în care aprecierea varstei leziunii prezintă importanță în stabilirea diagnosticului final.

II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

II.1 Matricea extracelulară

II.1.1 Generalități, definiții

Spațiul extracelular este compus în cea mai mare parte din matricea extracelulară (ECM) și din fluidele interstițiale. ECM este la rândul ei compusă din biomolecule majore: glycozaminoglycani (GAGs) și proteine fibrilare (colagen, elastină, fibrilină, fibronectina și laminina). Toate aceste componente sunt secretate local și organizate într-o rețea numită matrice extracelulară (ECM).

Țesutul conjunctiv este o matrice compusă din ECM, celule (în principal fibroblaști) și substanța fundamentală.

Substanța fundamentală este un complex de GAGs, proteoglycani și glycoproteine (în principal laminina și fibronectina).

În cele mai multe țesuturi conjunctive constituenții matriceali sunt secretați în principal de fibroblaști dar, în anumite țesuturi conjunctive specializate, cum ar fi țesutul osos și cartilagin, de osteoblaști și respectiv de condroblaști¹.

ECM nu este doar absolut necesară pentru interconectarea celulelor pentru a forma țesuturi, dar este și substratul în care migrația celulară este ghidată în timpul embriogenezei și al vindecării/reparației. De asemenea este responsabilă de eliberarea semnalelor ambientale spre suprafața celulară.

ECM este compusă de 3 clase majore de biomolecule:

1. Proteine structurale: colagen, fibriline și elastina
2. Proteine specializate: fibronectin, laminine, integrine
3. Proteoglycani: compuși din miez proteic la care se atașează canale lungi de unități dizaharidice repetitive, formând GAGs (componente complexe cu greutate moleculară mare²).

Colagenii sunt cele mai frecvente proteine întâlnite în regnul animal, și principalul constituent al pielii umane³. Reprezintă structura proteică majoră a ECM. Există 44 gene diferite de colagen în cadrul genomului uman. Aceste 44 gene generează proteine ce se combină în variate moduri

și creează 28 de tipuri diferite de collagen, identificate prin numere romane. Dintre toate, cele mai frecvente sunt tipurile I, II, III, V, care aparțin grupului fibrillar și collagenul tip IV, ce aparține grupului non-fibrilar³. Dintre aceste tipuri de collagen, tipul I este cel mai frecvent, reprezentând cca. 90% din tot collagenul corpului uman și din collagenul dermal(85-90%). Tipul III reprezintă 8-11% din collagenul dermal, iar tipul V 2-4%.

II.2 ȚESUTUL ELASTIC

II.1.1 Generalități, definiții, compoziție

Fibrele elastice constituie mai puțin de 4% din masa uscată a pielii, formând o rețea extensivă în derm și reprezentând cea mai importantă componentă mobilă a țesutului conjunctiv⁵⁷.

Componentele fibrelor elastice sunt:

- 1 elastina – principalul component, în proporție de 90% în fibra elastică matură – și precursorul acesteia, tropoelastina,
- 2 microfibrilele, având drept component principal fibrilinele
- 3 integrinele
- 4 lamininele
- 5 fibronectina
- 6 glucozaminoglicanii (GAGs)⁵⁸

II.3 MICROSCOPIA POLARIZATA ȘI APLICATIILE SALE ÎN STUDIUL COLAGENULUI DERMAL

Leziunile collagenului pot fi studiate și cu tehnici microscopice speciale, cum ar fi: microscopia polarizată clasică liniară²⁰², microscopia polarizată cantitativă²⁰³⁻²⁰⁴, laser microscopia cu scanare confocală²⁰⁴, microscopia cu lumină divizată în unghiuri mici²⁰⁵ și microscopia multifotonică²⁰⁶, dintre care, în mod evident, cea mai ieftină metodă este microscopia polarizată liniară.

În domeniul medical, microscopia polarizată poate detecta alterări ale fibrelor de collagen ce determină indici de refracție diferiți²⁰⁸. În secțiunile histologice, intensitatea luminii depinde de orientarea fibrelor de collagen sub unghiul de vizualizare^{209,210}.

Birefringența țesutului collagenic depinde în mare măsură de proprietățile fibrelor de collagen, respectiv: densitate, orientarea, forma de depozitare²¹¹

III.CONTRIBUTIA PERSONALA

III.1 Mapa de lucru

Cazurile luate in studiu au fost reprezentate de urmatoarele patologii: lichen plano-pilar (2 cazuri), lichen scleros (13 cazuri), morfee (10 cazuri), granulom inelar (13 cazuri), lupus eritematos discoid (10 cazuri), cutis laxa (1 caz).

Aceste cazuri au fost selectate din arhiva Spitalului Clinic Universitar de Urgenta Constanta, pe o perioada de 5 ani, intre 2015 – 2019.

Luarea in studiu a cazurilor a implicat notarea, la fiecare caz, de date clinice și histopatologice, respectiv: suspiciunea sau suspiciunile clinice, diagnosticul histopatologic, localizarea clinica a leziunii, tipul de biopsie (incizionala, excizionala, punch), varsta pacientului, sexul pacientului.

Toti pacientii au avut piele de culoare alba.

Toti pacientii au semnat declaratia de consimtamant, protocol inclus in cadrul foii de observatie clinica a pacientului.

III.2 Metoda de lucru

Proceduri și etape de lucru:

1. Fiecare proba biopsiata a fost preluata in Laboratorul de anatomie patologica in fixator (formalina neutra tamponata 10%). Dupa preluare, fiecare proba biopsica a fost masurata, și au fost notate aspecte caracteristice, daca a fost cazul, dupa care proba a urmat etapele conventionale de prelucrare. Perioada de fixare a probelor a variat intre 24 ore și 72 ore.
2. Prelucrarea histopatologică (deshidratare, clarificare și impregnare cu parafină). In Laboratorul de anatomie patologica al Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Constanta, aceasta etapa se realizeaza prin metoda automata in Histoprocesorul Diapath Donatella, SN 19807.
3. Includerea in bloc de parafina. Se realizeaza de asemenea prin metoda automata in aparatul de includere in parafina Diapath Canova.

4. Secționarea la microtom a prelevatului inclus în parafina. Sectionarea blocurilor de parafina a fost efectuată cu microtom Sakkura Accu Cut SRM 200, SN 1429-1389. Grosimea secțiunilor microscopice a fost de 5 microni.
5. Etalarea secțiunilor pe lame (obținerea preparatului histopatologic necolorat). Această etapă în laboratorul nostru se efectuează manual, folosind gelatina întinsă pe suprafața lamei, și sursa de căldură pentru întinderea corectă și lipirea secțiunii pe lama.
6. După sectionare și întindere pe lama, preparatele stau în camera termostat la 70 °C timp de 20 minute, după care se introduc în autostainer.
7. Colorarea secțiunilor întinse pe lama microscopica - în laboratorul nostru se realizează automat pentru colorația convențională (hematoxilina-eozina) – în Leica Autostainer - și manual pentru colorațiile speciale folosite în acest studiu, respectiv pentru colorația Van Gieson pentru țesut elastic și pentru colorația Picro Sirius Red. Lamele microscopice utilizate au fost lame convenționale.
8. Montarea și acoperirea secțiunilor cu lamele – permite protecția și conservarea preparatului histopatologic colorat. Pentru această etapă folosim balsam de Canada.

Tabel 7 - Protocol de prelucrare automată în Histoprosesorul Donatella (Diapath), SN 19807

Nr.	Reactiv	Timp procesare (ora)	Temp	Presiune/ Vacuum	Timp scurgere
1.	Formalina tampon 10%	00:10	23°C	P/V	60 sec.
2.	Apa	01:30	37°C	P/V	60 sec.
3.	Ottix Shaper	03:00	37°C	P/V	60 sec.
4.	Ottix plus	01:10	37°C	P/V	60 sec.
5.	Ottix plus	01:10	37°C	P	60 sec.
6.	Ottix plus	01:30	37°C	P/V	60 sec.
7.	Parafina	03:00	37°C	P/V	60 sec.
8.	Parafina	03:00	52°C	P	60 sec.

9.	Parafina	03:00	52°C	P	60 sec.
----	----------	-------	------	---	---------

Tabel 8 - Protocol de lucru pt coloratia Hematoxilina-eozina, metoda automata - Leica Autostainer:

Nr crt	Reactiv	Timp (min)
1	Ottix plus	10
2	Ottix plus	5
3	Uscare	2
4	Ottix Shaper	3
5	Ottix Shaper	2
6	Apa robinet	2
7	Hematoxilina	9
8	Apa robinet	10
9	Eozina	4
10	Apa robinet	3
11	Ottix Shaper	6
12	Ottix plus	5
13	Ottix plus	3

Rezultat: nuclei - negru; citoplasme- rosu

Tabel 9 - Protocol de colorare manuala coloratia Van Gieson pentru țesut elastic – kit Elastica Van Gieson nr. 115974 Merck

1.	Deparafinare conventionala	
2.	Rehidratare conventionala	

3.	Aplicare reagent 3 (solutie rezorcina-fucsina)	10 min
4.	Spalare in apa de robinet	1 min
5.	Solutie hematoxilina ferica	5 min
6.	Spalare apa de robinet	1 min
7.	Aplicare Reagent 4 (solutie picrofucsina)	2 min
8.	Etanol 70 %	1 min
9.	Etanol 70 %	1 min
10.	Etanol 96 %	1 min
11.	Etanol 96 %	1 min
12.	Etanol 100 %	1 min
13.	Etanol 100 %	1 min
14.	Toluen	5 min
15.	Toluen	5 min

Rezultat: nucleii – negru; fibre elastice – negru; collagen – roșu; fibre musculare – galben

Protocolul a fost preluat din documentele de insotire ale kit-ului

Tabel 10 - Protocol de colorare manuala Picro Sirius Red (kit ab. 150681 - kit destinat pentru activitati de cercetare) – preluat din documentele de insotire ale kit-ului

1.	Deparafinare conventionala
2.	Hidratare in apa distilata
3.	Se aplica sol. Picro-Sirius Red in asa fel incat sa acopere complet sectiunea, apoi se incubeaza 60 min
4.	Trecere rapida de 2 ori in solutie acid acetic, cu schimbarea solutiei
5.	Spalare in alcool absolut
6.	Deshidratare in 2 timpi in alcool absolut, cu schimbarea solutiei
7.	Clarificare

Rezultate:

- In microscopia optica conventionala: collagen – rosu; fibre musculare – galben
- In microscopia polarizata: fibre de collagen tip I (groase) galben-oranj; fibre collagen tip III (subtiri) verde

Lamele microscopice au fost vizualizate cu microscop Leica DM750, prevazut cu kit de polarizare liniara, imaginile au fost transferate in computer cu camera Leica ICC 50HD, prin intermediul software LAS V6.4.0, pentru care s-a achizitionat licenta de utilizare.

III.3 REZULTATE ȘI DISCUȚII

III.3.1 Studiul cazurilor de morfee

Cazurile de morfee luate in studiu au fost de tip morfee in placi. Din cele 10 cazuri, 7 cazuri au fost inregistrate la femei iar 3 la barbati. Varsta pacientilor a fost cuprinsa intre 48-63 ani. Localizarile au fost obisnuite: 3 abdominale, 2 pe toracele posterior, 2 pe flank, 1 caz pe fesa. Din analiza datelor acumulate in cazurile de morfee reies urmatoarele:

1. Atrofia epidermala a fost observata in jumatate din cazuri (50%), restul cazurilor prezentand un epiderm non-atrofic (40%) sau chiar hipertrofic (10%) (1 caz – reprezentand cazul de Sd. CREST).
2. Hiperkeratoza a fost observata in toate cazurile de morfee, variabila fiind reprezentata de tipul de hiperkeratoza, respectiv compacta in 40% din cazuri și mixta in 60% din cazuri. Prin hiperkeratoza mixta am desemnat cazurile care au prezentat hiperkeratoza compacta acoperita hiperkeratoza dantelata.
3. Stratul granulos a fost atenuat in 60% din cazuri și normal in 40% din cazuriile studiate.
4. Toate cazurile au prezentat leziuni difuze ale collagenului dermal, respectiv benzi de scleroza
5. Numarul glandelor sudoripare dermale a fost redus in toate cazurile, in unele vizualizand doar 1 sau 2 acini glandulari; comprimarea glandelor sudoripare și a capilarelor dermale a fost de asemenea constatata in 2 cazuri.
6. Foliculii piloși au fost absenti in 4 cazuri (40%) și rari in restul cazurilor (60%); in 2 cazuri am putut surprinde distructia foliculara. Este de retinut ca nici una din biopsii nu a fost efectuata din regiune acrala.

7. Numarul de capilare masurat in dermul papilar și dermul reticular, a reprezentat o medie a numarului de capilare numarate in 10 campuri HP, ob400x., și a fost in 60% din cazuri de 4 capilare/1 HPF in dermul papilar, și 1 capilar/1 HPF in aceleași cazuri, fiind usor marit la 5 sau chiar 6 capilare/1 HPF in dermul papilar, in restul cazurilor. Am observat ca un numar crescut de capilare in dermul papilar s-a corelat cu gradul inflamației (crescut) și cu absenta atrofiei epidermale. In dermul reticular am găsit un singur caz cu 2 capilare/HPF, acesta fiind de asemenea cazul de Sd. CREST, și asociat cu un grad mai mare de inflamație dermala.
8. Infiltratul inflamator, de tip limfo-monocitar, a fost redus sau absent in derm, un grad usor marit al inflamației constatandu-se in cazul de sd. CREST.
9. Țesutul elastic a fost pastrat transdermal in toate cazurile de morfee, cu reduceri sau atenuari in 2 cazuri in dermul papilar, și absent in jurul focarului de calcinoza cutanata
10. Coloratia PSR a aratat o reacție rosu intens difuz a colagenului dermal, cu dispozitie in benzi, și un aspect de colagen omogenizat in dermul papilar și perifolicular in 2 cazuri
11. Birefringență naturala a colagenului dermal a fost pastrata, vizualizata atat in coloratiile HE și VGET, in special in dermul reticular și mai putin in dermul papilar, și intensa transdermal in PSR. In PSR am constatat un prototip de BR, cu predominenta fibrelor groase (Oranj sau Roșii) fata de fibrele subtiri (Verzi sau Galbene).
12. Examinarea biopsiilor cutanate in PSR a permis observarea birefringentelor celorlalte structuri cutanate, respectiv am constatat ca epidermul, membrana bazala, anexele cutanate și vasele nu au birefringență; de asemenea am constatat ca birefringență firului de par (BR verde) este diferita de a keratinei epidermale (BR roșie), și ca depozitele de calciu nu au birefringență.

III.3.2. Studiul cazurilor de lichen scleros

In acest studiu au fost analizate 13 cazuri de lichen scleros. Din totalul de 13 cazuri, 12 cazuri au avut localizare vulvara la femei (90,8%), iar 1 caz a avut localizare torace posterior la barbat (9,2 %). Varsta pacientilor a fost cuprinsa intre 32 – 76 ani.

Din analiza datelor obtinute in urma studiului morfopatologic al cazurilor de lichen scleros, am putut constata urmatoarele:

1. 53,8% din cazurile de lichen scleros au prezentat hipertrofie epidermala și 42,8% cu atrofie epidermala
2. Toate cazurile de lichen scleros au prezentat hiperkeratoza, 69,2% din cazuri au prezentat hiperkeratoza compacta, 40,8% au prezentat hiperkeratoza mixta (compacta și dantelata) și 1 caz de hiperkeratoza mixta a prezentat și focare de parakeratoza.
3. Stratul granulos a fost pastrat in 7 cazuri (53,8%) și pierdut in 6 cazuri (42,8%).
4. Alterarea stratului bazal (vacuolizare) a fost o constanta in toate cele 13 cazuri.

5. Scleroza dermala a fost prezenta in toate cazurile, obiectivata in special prin coloratia VGTE, posibil inasa de vazut și in coloratia conventionala (HE), prin omogenizarea colagenului dermal, atat in dermul papilar cat și in dermul reticular. Un singur caz a permis vizualizarea inglobarii profunde de țesut adipos in dermul reticular, datorita tehnicii de biopsiere, care a furnizat un specimen cu profunzime suficienta.
6. Infiltratul inflamator dermal a fost intotdeauna prezent in biopsii, in 9 din cazuri redus (69,2%), in 3 cazuri moderat (23%), și 1 caz a fost intens (7,8%).
7. In 5 din cazurile studiate, in coloratiile HE și VGTE, a parut posibila aparitia focarelor de hialinizare in dermul papilar, prin omogenizarea „sticloasa” a colagenului dermal și reducerea accentuata sau chiar absenta fibrelor elastice in focarele respective, inasa birefringentă in PSR a fost pierduta in doar 2 cazuri, concluzionand astfel ca hialinizarea dermala papilara reala a fost prezenta in doar 15,3% din cazuri.
8. Densitatea medie a capilarelor dermale a fost aceeași in dermul papilar și in dermul reticular, in 2 (15,3%) cazuri media fiind de 8 capilare/1HPF, in 5 (38,4%) cazuri de 6 capilare/1HPF, in 3 (23%) cazuri fiind de 5 capilare/1HPF, in 2 (15,3%) cazuri de 4 capilare/1HPF.
9. Numarul mediu de capilare calculat pe toate cele 13 cazuri a fost de 5,7 in dermul papilar și 5,6 in dermul reticular
10. Fibrele elastice au fost absente focal in dermul papilar in 4 cazuri (30,7%), reduse in 8 cazuri (61,4%), pastrate in 1 caz (7,9%). Ambele cazuri cu absenta fibrelor elastice in dermul papilar au prezentat hialinizarea colagenului dermal, cu absenta polarizarii acestuia. In dermul reticular, fibrele elastice au fost pastrate in 12 cazuri (92,3%), 1 caz neputand fi evaluat in dermul reticular din cauza adancimii biopsiei.
11. In coloratia PSR, in microscopia optica, reactia colagenului a fost rosu-difuz, transdermala, fina, fără formare de agregari colagenice. In 2 cazuri am observat o condensare a colagenului perianexial.
12. Birefringentă colagenului dermal a fost pastrata in dermul papilar și dermul reticular in 11 din cele cazuri, cu exceptia celor 2 cazuri cu hialinizare dermala papilara focala, in toate cele 3 coloratii.
13. Birefringentă colagenului dermal in coloratia PSR a prezentat un tipar constant și difuz O+++/V+, cu 2 exceptii: 1 caz in care colagenul condensat perianexial a prezentat o birefringentă O+/V+++, și un caz in care birefringentă verde a fost relativ egala cu birefringentă oranj in dermul reticular, tip O++/V++.

III.3.3. Studiul cazurilor de lichen plano-pilar

Numarul de cazuri de lichen plano-pilar găsit in arhiva Spitalului Clinic Judetean Constanta in perioada 2015-2019 a fost foarte mic, doar 2 cazuri, fapt oarecum acceptabil daca luam in considerare faptul ca lichenul plano-pilar este o boala rara.

Ambele cazuri au fost inregistrate la paciente de sex feminin, cu varste de 30 și respectiv 55 ani.

Pacienta de 55 ani se afla in status postmenopauzal.

Pacienta de 30 ani se afla in perioada activa sexuala, insa cu simptome de insuficienta ovariana – menstruatii neregulate, cu perioade lungi de absenta a menstruatiei.

Ambele localizari au fost in regiunea temporală.

Diagnosticile clinice au fost in ambele cazuri de alopecie localizata, cu suspiciunea de lichen plano-pilar.

Am observat ca singurele constante in cele 2 cazuri sunt leziunile observate in coloratiile HE și VGTE, atat in microscopia optica cat și in microscopia polarizata, și anume: prezența fibrozei concentrice și a inflamației perifoliculare distructive.

Diferenta majora dintre cele 2 cazuri este birefringența diferita a collagenului perifolicular in coloratia PSR. Astfel, in primul caz collagenul perifolicular este format din fibre subtiri de collagen tip III, in timp ce in al doilea caz collagenul perifolicular este un collagen matur, reprezentat de fibre groase de collagen tip I. Aceasta constatare duce la presupunerea existentei de varste diferite lezionale in cele 2 cazuri, in sensul ca in leziunile recente fibroză perifoliculara se realizeaza cu collagen imatur de tip III, ulterior acesta fiind inlocuit de collagen gros, matur, de tip I

III.3.4 Studiul cazurilor de lupus eritematos discoid

Studiul de fata a inclus 10 cazuri de lupus eritematos cu afectare cutanata.

Din cele 10 cazuri, 6 cazuri au apartinut sexului feminin, 4 cazuri sexului masculin.

Localizarile biopsiilor evaluate au fost: scalp (5 cazuri), antebraț (1 caz), regiune cervicala (1 cazuri), torace anterior (1 caz), picior 1 caz

Varsta pacientilor a fost cuprinsa intre 11 și 58 ani.

Din cele 5 cazuri de lupus cutanat cu localizare la nivelul scalpului, 2 cazuri au avut diagnostic clinic de alopecie cicatriciala.

Concluzii:

- Leziunile collagenului și ale țesutului elastic observate in coloratiile efectuate, in microscopia optica, au fost unitare.

- Toate cazurile au prezentat dermatita de interfata, fibroză dermală, inflamație și/sau fibroză perifoliculară
- În toate cazurile s-a observat reducerea numărului de foliculi piloși
- Birefringența collagenului în colorațiile HE și VGTE a fost de 2 tipuri: redusă DP/pastrată în DR în 8 cazuri, și pastrată în DP și DR în 2 cazuri
- Birefringența collagenului în PSR a fost de 3 tipuri:
 1. BR predominant verde în DP/BR predominant oranj în DR (6cazuri),
 2. BR egală oranj/verde în DP/predominant oranj în DR (1 caz),
 3. BR predominant oranj în DP/DR (2 caz)

NA: (1 caz a fost neevaluabil în PSR).

III.3.5 Studiul Cutis laxa

În intervalul de studiu 2015-2019 am găsit 1 caz de cutis laxa, sex masculin, 36 ani, tip cu transmitere autosomal dominantă, manifestări sistemice severe, și afectare cutanată.

Biopsia cutanată a avut ca localizare bratul drept, iar histopatologic - țesut cutanat cu aplatizare și subțiere epidermală, cu dispariția focală a rețele ridges și a anexelor cutanate, îngroșare dermală prin îngroșarea fasciculelor de collagen; această collagenizare dermală se extinde în țesutul subcutanat, ce apare atrophic; țesutul elastic este redus cantitativ și focal absent, iar fibrele elastice existente apar subțiate, scurtate, dezorganizate.

IV. CONCLUZII GENERALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI

1. Studiul prezentat în această teză de doctorat este primul studiu de acest fel realizat pe plan național.
2. Modificările collagenului dermal au fost notate în toate cazurile studiate, stabilind tipuri particulare de birefringență augmentată și non-augmentată în toate tipurile de leziuni analizate.
3. Modificările țesutului elastic analizate și clasificate în cazul fiecărui tip de leziune analizată
4. Microscopia polarizată a furnizat date importante legate de tipul fibrelor de collagen din derm în cazurile studiate, și poate servi cu succes ca metodă adjuvantă de diagnostic diferențial în cazuri dificile.

