

Rezumatul tezei de doctorat

Factori implicați în evoluția postterapeutică a bolii Dupuytren

Doctorand **Dr. Valeriu Nicula**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Remus Orăsan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

Introducere	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	3
1. Studiul 1. Factori prognostici implicați în evoluția postterapeutică a bolii Dupuytren.....	3
Material și metodă	4
Rezultate	4
<i>Structura lotului de studiu</i>	<i>4</i>
<i>Analiza factorilor asociați cu extensia bolii. Analiza univariată</i>	<i>5</i>
<i>Analiza multivariată</i>	<i>7</i>
Concluzii.....	9
2. Studiul 2: Rolul stresului oxidativ în etiopatogenia bolii Dupuytren.....	9
Introducere	9
Material si metodă	10
Au fost incluși în studiu un număr de 66 subiecți.....	10
✓ <i>Colectarea probelor</i>	<i>10</i>
✓ <i>Dozări biochimice</i>	<i>10</i>
Rezultate	10
3. Studiul 3: Evoluția pe termen mediu și lung a pacienților cu boală Dupuytren tratați chirurgical.....	11
Introducere	11
Obiective	12
✓ <i>Criterii de includere</i>	<i>12</i>
✓ <i>Criterii de excludere.....</i>	<i>13</i>
4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	16

Cuvinte cheie: contractură, Dupuytren, fasciotomie, fasciectomie, malondialdehida donori de hidrogen, ceruloplasmina, tehnica elongației continue.

Introducere

Boala Dupuytren reprezintă o patologie benignă fibroproliferativă care afectează țesutul subcutanat palmodigital, responsabilă de noduli și coarde însoțindu-se pe termen lung de retracție progresivă în flexie-contractură rezultând în pierderea treptată a funcției mâinii. Este una dintre cele mai frecvente fibromatoze cu transmitere ereditară.

Deși cunoscută de aproximativ 400 de ani (fiind atribuită ca descoperire în 1831 lui Guillaurme Dupuytren), entitatea rămâne încă o enigmă din punct de vedere etiopatogenetic și terapeutic.

O serie de factori au fost implicați în apariția bolii Dupuytren și anume: arealul geografic, sexul pacienților, vârsta înaintată, antecedentele heredocolaterale, alcoolul, fumatul, suprasolicitarea fizică, traumatismele în antecedente, nivelele ridicate ale lipidelor serice și unele comorbidități precum diabetul zaharat, boala reumatoidă, epilepsia, ciroza hepatică, HIV/SIDA.

Studii recente consideră boala Dupuytren ca fiind o maladie sistemică a țesutului conjunctiv, grevată de modificări biochimice subtile care generează depozite fibroase ectopice. Teoria se bazează pe observarea asocierii contracturii palmare, cu sau fără afectarea articulațiilor interfalangiene proximale, cu acumulări de țesut conjunctiv la nivelul cotului, a plantei, a pavilionului auricular și a penisului.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Partea generală a tezei prezintă stadiul actual al cunoașterii în domeniul abordat. Această parte a tezei reprezintă fundamentul teoretic al cercetării personale. Primul capitol intitulat „Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice, anatomopatologice și fiziopatologice în boala Dupuytren”, descrie informații de actualitate și cuprinde 5 subcapitole, după cum urmează. Primul subcapitol „Epidemiologie”, tratează aspecte legate de distribuția geografică, vârsta de apariție a bolii, prevalența pe genuri și importanța antecedentelor heredocolaterale. Cel de-al doilea subcapitol „Etiopatogenie” tratează în concordanță cu datele din literatura de specialitate, cei mai importanți factori de risc asociați bolii, cum sunt consumul de alcool, fumatul, suprasolicitarea fizică și traumatismele mâinii; diverse patologii asociate cum sunt diabetul zaharat, epilepsia, boala reumatoidă, boala Peyronie, ciroza hepatică, dislipidemia, HIV-SIDA; precum și factorii genetici implicați. În subcapitolul 3 intitulat „Anatomopatologie”, se prezintă tipurile de modificări morfopatologice patognomonice și apariția progresiv cronologică a acestora în cadrul bolii Dupuytren. Subcapitolul 4 „Fiziopatologie” descrie elementele responsabile de modificările prezente în declanșarea sau evoluția maladiei pre și postoperator. Ultimul subcapitol „Prezentarea clinică” descrie aspectul macroscopic al leziunilor și clasificarea stadială a patologiei în funcție de prezența contracturii aponevrotice, încadrarea în cele două entități clinice responsabile de proliferarea fascială palmară, precum și prezentarea formei difuze, severe - diateza Dupuytren.

Capitolul 2 „Criterii de selecție a tratamentului în boala Dupuytren”, prezintă modalitățile de tratament conservator și chirurgical, iar în cadrul celui din urmă se descriu tehnicile abordate, managementul și complicațiile posibile în postoperator ale pacienților.

În capitolul 3 „Recuperarea postoperatorie a pacienților cu boală Dupuytren. Aportul tratamentului de recuperare postoperatorie”, sunt descrise procedeele de îngrijire a plăgii, cele de mobilizare activă și pasivă, exercițiile de fizioterapie și momentul aplicării acestora.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Studiul 1. Factori prognostici implicați în evoluția postterapeutică a bolii Dupuytren

Introducere

Boala Dupuytren este o afecțiune fibrocontractilă cronică asimptomatică sau cu simptomatologie redusă de tip arsuri, paretezii digitale. Reprezintă o retracție fibroasă a aponevrozei palmare și digitale responsabile de noduli și coarde și însoțită pe termen lung de retracție palmodigitală, flexia-contractura rezultând într-o pierdere progresivă a funcției mâinii.

Maladia este mediată de miofibroblaști, debutând în general prin apariția unor noduli la nivelul palmei sau degetelor, apoi progresia se face prin dezvoltarea unor coarde patologice, corespondente benzilor pretendinoase, determinând deformitatea palmodigitală.

Nodulii fasciei bolnave sunt epicentrul primar al progresiei bolii, precedând apariția coardelor și conțin miofibroblaști cu contractilitate crescută. Nodulii sunt alcătuiți din colagen și hiper celularitate în timp ce coardele au o celularitate mai redusă.

Pielea supraiacentă procesului patologic devine îngroșată, indurată, aderentă, contractată favorizând apariția fibrozei și sechelelor articulare rezistente la tratament.

Totuși evidențele legate de factorii ce influențează evoluția postterapeutică a bolii Dupuytren sunt limitate sau chiar absente, rezultatele cercetărilor pe plan internațional fiind constrânse de prevalența redusă a bolii (cu număr consecutiv mic de pacienți), precum și de intervalul relativ lung necesar validării evenimentelor postoperatorii de tip evolutiv.

Obiective

Studiul de față își propune evaluarea factorilor implicați în evoluția postoperatorie a pacienților cu boală Dupuytren.

Material și metodă

S-a realizat un studiu longitudinal prospectiv analitic.

Criterii de includere

Au fost incluși în studiu un număr de 135 de pacienți care au fost diagnosticați cu boală Dupuytren. Diagnosticul a fost pus pe baza următoarelor criterii: leziuni patognomonice ale bolii Dupuytren cu apariția proceselor patologice pe căi anatomice bine definite în aponevroza palmară, de-a lungul liniilor de tensiune longitudinale. Principala structură afectată a fost inserția în evantai a mușchiiului palmar lung sau, în lipsă, fascia palmară unită cu fascia profundă antebrahială, ori retinaculul flexor volar. Semnele clinice sunt: apariția nodulilor la terminarea benzilor longitudinale superficiale în vecinătatea pliului palmar distal și uneori digital. Rareori au localizări ectopice: articulația radiocarpiană, fascia antebrahială, nodulii Garrod dorsali digitali - mai rari, distorsiunea pliurilor palmare - frecvent distal cu ombilicări și subdenivelări. Corzile derivate patologice ale benzilor, apar în stadii avansate din noduli preexistenți dar pot apărea și *de novo*. Contracturile articulare în flexie afectează primar articulația metacarpofalangiană cu restricția progresivă a extensiei. Afectarea articulației interfalangiene proximale apare în stadiile avansate, progresiv, cu limitarea extensiei greu corectabilă, excepțional macerația pliurilor palmodigitale și încastrarea fanerelor la nivel palmar.

Diagnosticul de diateză Dupuytren, se face pe baza decelării: afectării radiale a mâinii, afectarea singulară sau nu a razei V, cel puțin trei degete afectate, bilateralitatea, nodulii dorsali digitali Garrod, leziunile ectopice, leziunile plantare (boala Ledderhose), boala Peyronie - sunt markeri de evoluție agresivă și recurență, împreună cu debutul precoce, istoricul familial pozitiv și asocierea altor factori: diabet zaharat, alcoolism, epilepsie, etc.

De asemenea, s-au înregistrat valorile parametrilor serici: trigliceride (TG) și colesterol total (Col). Au fost considerate normale valorile TG<150, respectiv Col<220.

Pacienții au fost urmăriți până la data de 01.02.2009. S-au înregistrat extensiile bolii, precum și recurența. S-a definit extensia prin noduli și coarde apărute în afara ariilor inițiale ale bolii. Recurența a fost considerată ca fiind reapariția de noduli și coarde în aceeași zonă primară potențial tratată.

Criterii de excludere : au fost excluși pacienții care nu au efectuat tratament chirurgical.

Metode statistice:

Pentru validarea factorilor de risc pentru extensie sau recurență, s-au utilizat testele: Chi square sau Fisher, după caz, pentru variabilele de tip calitativ. În cazul variabilelor cantitative s-au utilizat testele Student pentru loturi nepereche sau Mann-Whitney "U" Test, în funcție de normalitatea datelor.

După stabilirea factorilor de risc semnificativi în analiza univariată, s-au utilizat modele de regresie logistică multiplă pentru selectarea factorilor de risc independenți. Analizele s-au dublat de calculul unor indici epidemiologici precum: Odds ratio, împreună cu limitele sale de confidență de 95%.

Pentru toate testele utilizate s-a ales un prag de semnificație statistică $p < 0,05$.

Rezultate

135 de pacienți au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 66 pacienți (48.88%) au fost excluși din analiză, lotul final de studiu fiind de 69 de pacienți cu boală Dupuytren, care au efectuat tratament chirurgical.

Structura lotului de studiu

Lotul studiat a cuprins 34 de femei și 101 bărbați. Raportul femei:bărbați a fost, în studiul de față, de 1:3, genul masculin fiind semnificativ statistic mai bine reprezentat ($p < 0.001$).

La nivelul întregului lot, pacienții au prezentat vârste cuprinse între 23 și 82 de ani, cu o medie de 57,87ani. Vârsta pacienților în momentul diagnosticului a fost diferită în funcție de gen, astfel, la bărbați s-a observat apariția leziunilor patologice la o vârstă mai precoce, în medie cu 7,75 ani. Pacienții operați au prezentat vârste cuprinse între 23 și 76 de ani, cu o medie de 55,51 ani.

De asemenea în lotul studiat s-a observat la bărbați o frecvență mai crescută a cazurilor cu debut precoce. Au fost observate 17 cazuri la genul masculin și 2 cazuri la genul feminin, de debut al simptomelor înainte de vârsta de 45 ani. S-a considerat vârstă precoce, vârsta mai mică de 45 ani pentru boala Dupuytren, având în vedere consensurile privind diateza Dupuytren, la care ne putem raporta. Deasemenea cel mai precoce s-a constatat apariția leziunilor la vârsta de 23 ani, la un pacient de gen masculin, fără antecedente heredocolaterale sau patologice semnificative, fumător (20 țigarete pe zi), consumator de alcool, din mediul rural.

Diateza Dupuytren a fost observată la 12 pacienți, reprezentând 8,88% din numărul total de cazuri. Dintre aceștia 10 sunt de gen masculin și 2 de gen feminin. Vârsta medie a pacienților cu diateza Dupuytren a fost de 46,5 ani. Vârsta medie a pacienților cu maladie Dupuytren fără diateza Dupuytren este de 58,83 ani. Diferența de vârstă a pacienților cu diateză Dupuytren, comparativ cu pacienții cu maladie Dupuytren, este de 12,33 ani.

Analiza factorilor asociați cu extensia bolii. Analiza univariată

Extensia bolii a fost prezentă numai la genul masculin. În acest grup prezența acestui tip de evoluție nefavorabilă s-a înregistrat la 4 pacienți, reprezentând 5,8% din total. Tiparul evolutiv studiat s-a asociat cu o medie de vârstă semnificativ mai scăzută decât a pacienților cu evoluție favorabilă, vârsta mai mică putând fi considerată factor de risc pentru extensia bolii.

Mediul rural de proveniență a prezentat un potențial de risc crescut în apariția extensiei bolii Dupuytren. Astfel, 21,42% din pacienții provenind din mediul rural față de numai 1,82% din pacienții provenind din mediul urban au fost identificați cu acest tipar evolutiv.

Antecedentele heredocolaterale au fost observate la 37 de pacienți, reprezentând 27,41% din întreg lotul, dintre care 32 de sex masculin și 5 de sex feminin. Vârsta medie de debut a simptomelor pentru pacienții de sex masculin cu antecedente heredo-colaterale de boală Dupuytren a fost de 59,06 ani, iar pentru pacienții de sex feminin cu antecedente heredo-colaterale a fost de 61,6 ani.

Din lotul studiat 4 pacienți cu antecedente heredocolaterale de contractură Dupuytren s-au încadrat în profilul diatezei Dupuytren, toți fiind de gen masculin, cu consum cronic de alcool și cu recurență după tratament chirurgical. Deasemenea 3 dintre ei prezentau asociat afectarea bilaterală și 2 prezentau asociat ca factor de risc fumatul; 2 din cei 4 au avut recurență bilaterală după tratament chirurgical.

Antecedentele heredocolaterale de boală Dupuytren nu au demonstrat potențial de risc, din 4 pacienți care au prezentat extensie în perioada de urmărire, 3(75%) neraportând existența unei încărcături familiale în privința bolii Dupuytren. Un singur pacient, (25%) a raportat existența antecedentelor familiale de boală Dupuytren.

La lotul studiat s-a observat consumul de alcool la 105 pacienți, reprezentând 77,78% din totalul pacienților incluși în studiu. Se observă că aproximativ 3 din 4 pacienți cu boală Dupuytren consumă alcool. De asemenea la bărbați s-a observat o medie de vârstă de 56,74 ani, globală în cazul consumului de alcool, iar la femei s-a observat o medie de vârstă globală de 61,15 ani. Comparativ cu vârsta medie a întreg lotului, se observă la genul masculin un debut mai precoce cu 1,13 ani, global și la genul feminin un debut mai tardiv cu 3,28 ani. La pacienții cu contractură Dupuytren și boală bilaterală s-a observat, la genul masculin, o vârstă medie de 57,73 ani, iar la genul feminin o vârstă medie de 65,67 ani. Astfel se observă o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), la pacienții de gen masculin, cu afectare bilaterală. Pacienții de gen masculin din lotul studiat sunt consumatori de alcool în proporție de 89,21%.

Afectarea bilaterală a fost asociată cu consumul de alcool și contractura Dupuytren la 56 de cazuri, reprezentând 81,16% din numărul total de pacienți cu afectare bilaterală. Raportat la cazurile cu consum de alcool și contractură Dupuytren, s-a observat prezența bilateralității la 49 pacienți de gen masculin, reprezentând 90,74% din totalul pacienților de gen masculin la care s-a observat asocierea consumului de alcool și contractura Dupuytren și 7 pacienți de gen feminin, reprezentând 46,67% din totalul pacienților de gen feminin la care s-a observat asocierea consumului de alcool și contractura Dupuytren.

Ciroza hepatică asociată contracturii Dupuytren a fost observat că în 6 cazuri, toți acești pacienți fiind de gen masculin și având asociat consumul de alcool și afectare bilaterală. Vârsta medie a pacienților cu ciroză hepatică la lotul studiat a fost de 57,67 ani, o vârstă superioară cu

1,59 ani, față de vârsta medie a pacienților de sex masculin din lotul studiat și o vârstă medie relativ apropiată de vârsta medie a pacienților potatori de sex masculin din lotul studiat.

Deși prezența în sine a consumului de alcool nu s-a validat ca factor de risc, cantitatea zilnică de alcool ingerată a fost semnificativ mai ridicată la pacienții cu extensia bolii după cura chirurgicală.

Nici fumatul, prezent la 50% din cazurile cu extensie posttratament, nici intensitatea acestuia măsurată în numărul de țigări pe zi nu au fost factori de risc semnificativi. Totuși, s-a observat un nivel ușor mai ridicat al intensității zilnice a tabagismului la pacienții prezentând tiparul nefavorabil evolutiv studiat.

S-a observat și impactul mediului de proveniență asupra bolii Dupuytren. În lotul studiat 29 pacienți proveneau din mediul rural. Dintre aceștia, 21 au fost de gen masculin, reprezentând 72,41% din numărul total de cazuri din mediul rural, având o medie de vârstă de 53,75 ani, iar 8 pacienți de gen feminin, reprezentând 27,59% din numărul total de cazuri din mediul rural, având o medie de vârstă de 65,5 ani. Se observă apariția bolii Dupuytren la pacienții de gen masculin la o vârstă mai precoce cu aproximativ 2,17 ani.

18 pacienți de gen masculin din cei 21 proveniți din mediul rural sunt consumatori de alcool. Procentul pacienților de gen masculin ce provin din mediul rural, cunoscuți ca fiind consumatori de alcool, este ușor mai scăzut decât procentul consumatorilor de alcool de gen masculin pe întreg lotul studiat. În cazul pacienților de gen feminin provenind din mediul rural doar 2 femei din 8 sunt consumatoare de alcool.

Suprasolicitarea fizică a mâinii a fost prezentă la toți pacienții prezentând extensia bolii după cura chirurgicală. Prin contrast, pacienții cu evoluție locală favorabilă au raportat suprasolicitarea fizică a mâinii în numai 33,84% din cazuri (22 pacienți). În mod interesant, suprasolicitarea de tip vibratoriu a fost absentă la pacienții cu extensie a bolii Dupuytren posttratament, pacienții raportând numai suprasolicitări mecanice de altă natură. Din lotul de pacienți cu evoluție locală favorabilă care au raportat suprasolicitările mâinii, acestea au fost în 10,3% din cazuri de tip vibratoriu, respectiv 89,7% de alte cauze.

Traumatismele membrului superior nu au fost validate ca și factor de risc în analiza univariată, fiind absente la lotul cu extensie a bolii Dupuytren posttratament, și prezente în 10,8% din cazuri la lotul cu evoluție favorabilă.

Diabetul zaharat a fost observat în lotul studiat la 63 de pacienți, reprezentând 46,66% din numărul total de pacienți. Dintre aceștia 40 au fost de gen masculin și 23 de gen feminin. Vârsta medie a pacienților de gen masculin cu contractură Dupuytren și diabet zaharat la lotul studiat, a fost de 58,7 ani, iar în cazul femeilor a fost de 65,9 ani. Se observă astfel o diferență de vârstă la lotul studiat între vârsta medie globală, a pacienților de gen feminin și cea a pacienților de gen masculin, de aproape 13 ani, pacienții cu diabet zaharat și contractură Dupuytren având o vârstă mai înaintată, în cazul lotului studiat.

Pacienții cu diabet zaharat, diagnosticați cu maladie Dupuytren, au avut manifestări mai atenuate ale bolii. Deasemenea s-a observat absența recidivelor la pacienții cu diabet zaharat tratați chirurgical pentru leziuni de tip Dupuytren.

Diabetul zaharat nu s-a validat ca factor cu influență semnificativă asupra extensiei posttratament. Rezultatele, arată totuși că la pacienții supuși tratamentului chirurgical și care prezintă diabet zaharat, extensia a bolii posttratament este absentă (0%), comparativ cu 5,8% din pacienții la care această patologie este prezentă, sugerând coexistența acestei patologii ca fiind factor protectiv în evoluția pacientului postterapie.

Asocierea contracturii Dupuytren cu boală reumatoidă s-a observat la 9 pacienți din lotul studiat, reprezentând 6,66%. Dintre aceștia, 3 pacienți au fost de sex masculin și 6 de gen feminin. La 3 paciente s-a observat și asocierea diabetului zaharat, alături de boala reumatoidă și de contractura Dupuytren. Se observă o diferență de vârstă importantă, în funcție de gen, la pacienții cu boală reumatoidă și contractură Dupuytren. La lotul studiat s-a observat asocierea între prezența bolii reumatoidă și a contracturii Dupuytren la bărbați cu 8,42 ani, comparativ cu femeile. Vârsta medie de apariție a contracturii Dupuytren la pacienții cu boala reumatoidă asociată a fost de 60,58 ani, pentru bărbați și de 69,17 ani, pentru femei. La ambele genuri debutul bolii se constată la o vârstă mai înaintată.

Nivelurile serice ridicate de colesterol total, respectiv trigliceride nu au fost prezente în procent foarte mare în grupul pacienților la care s-a obiectivat extensia a bolii. Nivelul de risc indus de colesterolul crescut, trigliceridele ridicate, respectiv ambii parametri serici simultan crescuți, nu au fost semnificativi statistic în analiza univariată, determinările neputând fi considerate factori de risc pentru evoluția extensiei posttratament chirurgical a bolii Dupuytren.

Eșantionul de studiu a înregistrat prezența unor alte comorbidități în proporții reduse (insuficiente pentru prelucrarea impactului de risc).

Diateza Dupuytren a fost observată a 3 pacienți din lotul studiat, reprezentând 2,22% din numărul total de pacienți, conform criteriilor stabilite în 2012 pentru diateza Dupuytren. Dintre aceștia, 2 pacienți erau de gen masculin și un pacient de gen feminin.

Modul de manifestare al bolii Dupuytren nu a reprezentat un factor de risc pentru evoluția extensivă posttratament. În mod individual, nici apariția de noduli, de ombilicări, de îngroșări, și nici formarea de coarde nu au fost factori de risc independenți.

Bilateralitatea bolii ca marker de severitate, s-a demonstrat a fi factor de risc semnificativ pentru extensia bolii Dupuytren. 23,08% din pacienții cu boală bilaterală față de numai 1,78% din pacienții cu boală unilaterală au prezentat tiparul evolutiv analizat. Bilateralitatea a fost prezentă la un număr însemnat de cazuri la ambele genuri. În cazul femeilor 44,11% dintre paciente prezentau modificări bilaterale, iar la bărbați bilateralitatea a fost observată la 52,47% din cazuri.

La întreg lotul, bilateralitatea a fost observată la 69 de cazuri, reprezentând 51,11% din numărul total de pacienți. De asemenea este importantă repartitia pe genuri a cazurilor cu afectare bilaterală, se observă absența unei diferențe importante între femei și bărbați în cazul frecvenței afectării bilaterale a maladiei Dupuytren.

Între pacienții cu boală unilaterală afectarea mâinii drepte a fost mai frecventă (42, 62,69% vs 25, 37,31%). Gradul afectării mâinii drepte, pentru acest subgroup de pacienți a fost, de asemenea, mai ridicat decât gradul mâinii stângi. Totuși, diferențele nu au atins pragul de semnificație statistic ($p=0.850$). Pacienții cu boală bilaterală au prezentat, afectarea predilectă a mâinii drepte.

Extensia bolii a fost asociată cu un grad mai sever, deși ne semnificativ al afectării mâinii. Pentru aprecierea globală a gradului afectării s-a luat în considerare gradul mâinii unice afectate (în cazul bolii unilaterale) sau gradul mâinii mai sever afectate (în cazul bolii bilaterale).

Pentru pacienții cu boală Dupuytren s-a efectuat tratamentul chirurgical la 69 de pacienți, reprezentând 51,11% din cazuri.

Tipul de tratament aplicat a fost diferit la pacienții în studiu. S-a practicat fasciotomia în 2 cazuri, fasciectomia limitată standard în 41 de cazuri, fasciectomia parțială în 22 cazuri, fasciectomia regională în 3 cazuri și fasciectomia totală într-un singur caz. Totuși, rezultatele analizelor arată că extensia bolii nu se poate asocia semnificativ cu un tip de tratament sau altul ($p=0.929$).

De asemenea, extensia tratamentului chirurgical, cuantificată în numărul de raze implicate, nu a indus diferențe semnificative în procentul de extensie a bolii Dupuytren posttratament ($p=0.091$).

Analiza multivariată

Modelul de regresie logistică multiplă s-a constituit prin includerea următoarelor variabile: vârsta, mediul de proveniență, cantitatea zilnică de alcool consumată, suprasolicitarea fizică a mâinii, bilateralitatea bolii. În urma analizelor, mediul rural de proveniență și bilateralitatea bolii au fost considerați ca factori de predicție independenți.

Recurența reprezintă un element important în monitorizarea pacienților care au fost supuși unui tratament chirurgical. Deși poate avea aspectul clinic al bolii inițiale, abordarea terapeutică a recurenței e prudentă și complet diferită. Din punct de vedere practic delimitarea se face cu dificultate.

În acest studiu recurența bolii Dupuytren postchirurgical s-a înregistrat în 8 cazuri (11,59% din cazurile care au beneficiat de tratament chirurgical), genul masculin a fost reprezentat în 75,0% din cazurile de recurență a bolii, fiind bine reprezentat și în subgroupul de pacienți care nu au prezentat recurență postchirurgical (88,52%). Impactul de risc al genului a fost considerat nesemnificativ ($p=0,341$).

Vârsta pacienților din grupul care a prezentat recurența bolii posttratament a fost mai redusă ($p=0,043$), validându-se ca factor de risc semnificativ statistic.

Mediul urban de proveniență a pacienților a fost mai bine reprezentat în cadrul grupului cu evoluție nefavorabilă a bolii Dupuytren, prin apariția recurenței posttratament. Astfel 7 (87,5%) din pacienții care au prezentat recurență după tratament au provenit din areale urbane, comparativ cu 47 subiecți (77,05%) din pacienții cu evoluție fără recurență. Totuși, diferențele nu au demonstrat impact de risc semnificativ ($p=0,5666$).

87,5% (7) pacienți din grupul cu recurență postchirurgicală, comparativ cu 29,51% (18) pacienți din grupul care a prezentat evoluție fără recurență pe termen lung, au raportat existența antecedentelor heredocolaterale. Impactul de risc al încărcăturii genetice s-a validat prin ($p=0,003$).

În studiul nostru prezența consumului de alcool nu a fost factor de risc semnificativ statistic, deși s-a constatat o ușoară predominanță a consumului de alcool în grupul care a prezentat recurență a bolii posttratament ($p=0,5594$). Totuși, contrar extensiei bolii, cantitatea de alcool consumată nu a fost semnificativ mai ridicată la grupul prezentând evoluția nefavorabilă studiată ($p=0,1716$), neconstituind factor de risc semnificativ pentru recurența bolii Dupuytren.

Fumatul s-a evidențiat la 5 pacienți (62,5%), din grupul prezentând recurența bolii Dupuytren. Prin contrast, pacienții ce nu au prezentat acest tipar de evoluție nefavorabilă au raportat fumatul în proporție de 73,77% (45) pacienți). Totuși, diferențele observate nu au fost considerate semnificative statistic ($p=0,502$). De asemenea, nici intensitatea fumatului cuantificată în număr de țigări pe zi, ($p=0,438$) sau în numărul de ani în care pacientul a fumat, nu au înregistrat diferențe semnificative între loturi.

Suprasolicitarea fizică a mâinii a fost prezentă în proporții simetrice atât la grupul de pacienți care au prezentat recurență a bolii Dupuytren (62,5%), cât și la cel care nu a prezentat acest tipar evolutiv (59,01%). Potențialul de risc s-a infirmat prin ($p=0,530$), neexistând un impact de risc suplimentar nici pentru suprasolicitarea de tip vibrator a mâinii ($p=0,586$).

Prezența în antecedente a traumatismelor a fost raportată de către 2 pacienți din lotul care a prezentat recurență a bolii Dupuytren (25%). Prin contrast, lotul care nu a prezentat acest tipar evolutiv nefavorabil pe termen lung a raportat prezența traumatismelor într-o proporție de 8.19% (5 pacienți). Totuși, diferențele nu au atins pragul de semnificație statistică necesar validării ca factor de risc pentru recurența după tratamentul chirurgical al bolii Dupuytren ($p=0,139$).

Pacienții prezentând diabet zaharat au înregistrat o evoluție postchirurgicală cu recurență a bolii Dupuytren în proporție de 18,18%. Prin comparație, pacienții fără tulburări majore ale metabolismului glucidic au prezentat recurență a bolii în 10,34% din cazuri. Diferențele între loturi, nu au fost semnificative statistic ($p=0,4842$).

Recurența bolii Dupuytren după tratament chirurgical, nu a fost semnificativ asociată cu nivelele serice ridicate de colesterol ($p=0,384$), trigliceride ($p=0,431$), sau nivele simultan crescute ale celor doi markeri serici ($p=0,783$), nefiind validate ca factori de risc predictive pentru recurența bolii Dupuytren după tratamentul chirurgical

Comorbiditățile sunt prezente într-un procent redus, numărul acestora nu permite evaluarea impactului de risc a fiecărui tip de comorbiditate analizat asupra evoluției pe termen mediu a bolii Dupuytren. Totuși, se observă că prezența acestora este înregistrată în special în lotul cu evoluție favorabilă.

Manifestarea clinică macroscopică a bolii, nu a reprezentat un factor de risc pentru recurența bolii Dupuytren după tratament. Nici apariția nodulilor ($p=0,3880$), a ombilicărilor ($p=0,082$), a îngroșărilor la nivel palmar ($p=0,132$), cât și a apariției de coarde ($p=0,715$), nu au fost factori de risc semnificativi în analiza univariată .

Bilateralitatea bolii ca indice de severitate, nu a fost semnificativ la dezvoltarea recurenței după tratament. Astfel, din pacienții cu boală bilaterală, 10,71% au prezentat recurența a bolii după cura chirurgicală, comparativ cu 12,2%, în cazul pacienților cu boală unilaterală. Numărul membrelor superioare afectate s-a infirmat ca factor de risc prin următoarele rezultate ($p=0,8736$).

Gradul afectării mâinii stângi și a celei drepte au fost comparabile, cu o ușoară supraafectare a mâinii drepte ($p=0,261$). De asemenea, gradul afectării, nu a fost semnificativ mai ridicat la aceasta categorie ($p=0,451$).

Tipurile de tratament chirurgical aplicate au fost diferite, dar impactul acestora asupra viitoarei evoluții nu a fost semnificativ ($p=0,523$). Prezența cea mai mare a recurențelor bolii Dupuytren s-a înregistrat în cazul utilizării fasciectomiei limitate standard, iar absența recurențelor s-a constatat la utilizarea fasciotomiei, sau a fasciectomiei extensive.

Extensia tratamentului nu a fost asociată cu un patern evolutiv pe termen mediu a bolii Dupuytren ($p=0,389$). extensii diferite de tratament au determinat efecte inomogene evolutive. Cele mai multe recurențe s-au înregistrat în cazul implicării unei raze în tratamentul chirurgical (7,25%).

Din analiza univariată, singurele variabile de impact sunt prezența încărcăturii familiale și vârsta ridicată a pacienților iar din cea multivariată singurul factor cu putere independentă de risc a fost prezența antecedentelor heredocolaterale.

Concluzii

- S-a observat o frecvență mai crescută a bolii Dupuytren la genul masculin, observându-se o frecvență de 1:3 în studiul realizat și de 1:6,7 în grupul care a suferit intervenții chirurgicale. Această frecvență are tendința să scadă cu înaintarea în vârstă, ajungând la un raport de 1,45:1, după decada a VIII-a.
- Boala Dupuytren apare la bărbați cu o frecvență mai mare la vârste precoce. Înainte de vârsta de 40 ani boala a fost observată cu o frecvență de 10 ori mai mare la genul masculin.
- Leziunile specifice bolii Dupuytren sunt mai puțin exprimate la femei adeseori trecând nediatezate mai mulți ani, iar pacientele diagnosticate în stadii incipiente, sau cu leziuni minime, refuză adesea orice formă de tratament a bolii Dupuytren, în prezența unor patologii asociate.
- Diateza Dupuytren are o frecvență scăzută, comparativ cu boala Dupuytren.
- Aspectul evolutiv nefavorabil posttratament chirurgical a fost asociat cu mediul rural - care implică și suprasolicitarea mâinilor posttratament chirurgical, lipsa complianței la tratamentul complementar, precum și afectarea bilaterală - care sugerează impactul tiparului genetic, în paralel cu impactul factorilor de mediu și comportamentali.
- Agregarea familială a fost observată la un număr important de pacienți. Agregarea familială se delimitează ca factor prognostic primordial în precipitarea bolii.
- Diabetul zaharat este asociat frecvent cu boala Dupuytren, pentru pacienții în vârstă, fiind regăsit ca factor declanșator, însă nu a putut fi validat ca și factor de risc cu influență semnificativă asupra extensiei posttratament.
- Afectarea bilaterală a evidențiat o diferență semnificativă între vârstele pacienților ($p<0,05$), iar asocierea cu consumul de alcool a fost majoritară la sexul masculin. Consumul de alcool a fost asociat statistic semnificativ cu sexul masculin ($p<0,001$).
- Diferențele între vârstele pacienților dovedind un debut mai precoce cu 1,13 ani la bărbați
- Fumatul nu reprezintă un factor de risc semnificativ în maladia Dupuytren.
- Dereglările metabolice nu reprezintă un factor de risc pentru extensia bolii.
- Fasciectomiile parțiale limitate rămân intervențiile cele mai des utilizate pentru abordul chirurgical al bolii Dupuytren. Ele asigură corecții mai importante, cu rate de recidivă și evolutivitate mai mică decât metodele minim invazive.
- Extensia boli posttratament chirurgical apare mai frecvent la genul masculin și la pacienți proveniți din mediul rural. În general, cura chirurgicală a bolii Dupuytren are rezultate bune, extensiile sau recurențele ale bolii situându-se sub pragul de 20% în pacienții operați.

2. Studiul 2: Rolul stresului oxidativ în etiopatogenia bolii Dupuytren

Introducere

Prin boală Dupuytren se înțelege retractia fibroasă a aponevrozei palmare și digitale, având până la ora actuală mecanisme intrinseci etiopatogenetice incomplet cunoscute. Numeroase studii au incriminat o serie de factori de risc ai apariției bolii Dupuytren, cum ar fi: arealul geografic, genul pacienților, vârsta înaintată, antecedentele heredocolaterale, alcoolul, fumatul, suprasolicitarea fizică, traumatismele în antecedente, nivelele ridicate de lipide serice. De asemenea, unele comorbidități : diabetul zaharat, epilepsia, boala reumatoidă, ciroza hepatică, boala Peyronie, Ledderhose, HIV/SIDA s-au demonstrat a avea ca și manifestare asociată contractura Dupuytren.

Cu toate acestea mecanismele intrinseci etiopatogenetice ale bolii nu sunt încă cunoscute. Deși entitățile nosologice pentru care asocierea cu contractura Dupuytren a fost demonstrată prezentă, sunt foarte adesea rezultatul unor mecanisme patogene între care stresul oxidativ și inflamația joacă un rol cheie (exemplu: diabetul zaharat), până în acest moment nu există studii dedicate investigării acestor tipuri de mecanisme în boala Dupuytren. Mai mult decât atât

observațiile clinice arată grade mai reduse de severitate pentru pacienții care prezintă diabet zaharat (DZ) asociat contracturii Dupuytren comparativ cu pacienții care nu prezintă această comorbiditate asociată.

Obiective

Studiul de față își propune determinarea balanței oxidanți/antioxidanți (homeostazia redox), în salivă și urină:

1. Investigarea relației între mecanismele de stress oxidativ, inflamație și boala Dupuytren.
2. Investigarea modificărilor induse de prezența diabetului zaharat în mecanismele patogenetice menționate, la pacienții cu contractură Dupuytren.

Material si metodă

Au fost incluși în studiu un număr de 66 subiecți

Dintre aceștia, un număr de 36 subiecți, selectați în perioada 2005-2007 din următoarele unități sanitare: Clinica Chirurgie I, Spitalul Militar Cluj-Napoca, Clinica de Diabet și Boli de Nutritie Cluj-Napoca, Clinica Interservisan Cluj-Napoca, Spitalul Orășenesc Chișineu-Criș. Criteriile de selecție au fost prezența leziunilor patognomonice ale bolii Dupuytren. S-au exclus pacienții prezentând ciroza hepatică pentru reducerea nivelului de interferență cu rezultatele biochimice.

Au mai fost incluși în studiu două loturi martor de 15 subiecți sănătoși și 15 subiecți cu diabet zaharat tip II. Aceștia au fost voluntari, selectați în perioada 2005-2010.

Repartiția grupului studiat (n = 66) pe loturi a fost:

- lotul I, martori sănătoși (M = 15 subiecți)
- lotul II, diabetici (DZ = 15 subiecți)
- lotul III, pacienți cu boală Dupuytren (BD = 8 subiecți)
- lotul IV, pacienți diabetici cu boală Dupuytren (BD+DZ = 28 subiecți).

Cercetările au fost efectuate cu acordul informat al subiecților luați în studiu, cu acordul Comisiilor de Etică din unitățile sanitare unde au fost diagnosticați și tratați. Perioada de studiu a fost 1 ian. 2005 - 31 dec. 2013.

✓ *Colectarea probelor*

Tuturor acestor pacienți li s-au recoltat probe de salivă și urină. Recoltarea salivei s-a realizat dimineața, înainte de perierea dinților/ folosirea aței dentare, înainte de mâncare/băutura. S-a indicat subiecților să realizeze o curățire a cavității orale de 2 ori cu apa rece. După care, în condiții bazale (fără stimulare prin mestecare gumă) s-a indicat subiecților să colecteze saliva în recipiente cu capac (tuburi Eppendorf). Recoltarea urinei s-a realizat din prima urină de dimineată, după toaletă locală, din mijlocul jetului urinar. Colecția s-a realizat în recoltoare speciale.

✓ *Dozări biochimice*

Pentru probele de urină s-a realizat dozarea malondialdehidei precum și a donozilor de hidrogen. Din probele de salivă s-a determinat nivelul de malondialdehidă, donozii de hidrogen, precum și ceruloplasmină. Determinările s-au realizat la Laboratorul de Stres Oxidativ din cadrul Disciplinei de Fiziologie al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", din Cluj-Napoca.

- Metoda de dozare a malondialdehidei (MDA) prin fluorescență
- Determinarea capacității de donozii de hidrogen
- Determinarea ceruloplasminei serice (metoda Ravin)

✓ *Metode statistice*

Pentru analiza datelor s-a optat pentru teste non-parametrice, după testarea prealabilă a normalității distribuției datelor (testul Kolmogorov Smirnov). Testele utilizate au fost testul Kruskal-Wallis, respectiv Mann-Whitney "U" Test. Valorile parametrilor numerici continui au fost exprimate ca mediana (min-max). Datele au fost prelucrate utilizând pachetul statistic SPSS 17.0. (Chicago, IL).

Rezultate

Dintre cazurile selecționate (n=28), au prezentat diabet zaharat în paralel cu manifestări specifice bolii Dupuytren. Restul de 8 de cazuri, nu au prezentat acest tip de comorbiditate.

Valoarea malondialdehidei a fost semnificativ mai ridicată la grupul pacienților cu boală Dupuytren. Astfel, grupul cu boală Dupuytren a prezentat valoarea mai ridicată decât cea a lotului martor. Diferența înregistrată a fost semnificativă statistic: p=0,016.

Analiza separată efectuată pe subgrupul de pacienți cu diabet zaharat, respectiv pacienții fără diabet zaharat, comparativ cu lotul martor, a arătat nivele ridicate ale malondialdehidei la pacienții fără diabet. Valorile au fost semnificativ crescute atât față de subgrupul de pacienți

prezentând diabet zaharat, cât și față de lotul martor. Nivelul înregistrat la pacienții cu diabet a fost, de asemenea, semnificativ diferit de cel al martorilor ($p=0,016$).

Valoarea donozilor de hidrogen în urină a fost mai crescută la pacienții aparținând lotului II, comparativ cu pacienții aparținând lotului martor. Totuși, diferența nu a atins pragul de semnificație statistică ($p>0,05$).

Analiza realizată pe subgrupuri de pacienți a arătat un comportament diferit al celor două subgrupuri de pacienți component ale lotului test. Astfel, dacă la pacienții prezentând boala Dupuytren fără asocierea diabetului zaharat, nivelurile capacității antioxidante totale au fost mai reduse față de lotul martor, nivelele donozilor de hidrogen la subgrupul de pacienți diabetici au fost mai ridicate comparativ cu cele ale martorilor ($p=0,898$). Valorile au fost semnificativ diferite între cele două subgrupuri ale lotului test ($+/- DZ, p=0,045$).

Nivelul malondialdehidei salivare, a fost comparabil la pacienții prezentând contractură Dupuytren cu nivelele martorilor ($p=0,885$). Astfel, lotul martor a înregistrat valori mediane, comparativ cu lotul test, care a înregistrat un nivel al markerului.

Analiza separată, pe subgrupuri a demonstrat prezența nivelelor celor mai ridicate ale markerului la bolnavii Dupuytren care nu au prezentat diabet zaharat, cu scăderea nivelelor la pacienții diabetici, comparabil cu nivelele înregistrate la lotul martor. Nici una dintre comparații între subgrupuri nu a fost, însă, semnificativă statistic ($p<0,05$).

Nivelurile donozilor de hidrogen (capacității antioxidante totale) au fost mai crescute în saliva pacienților purtători ai manifestărilor specifice de contractură Dupuytren, comparativ cu lotul martor. Astfel, lotul test a prezentat o mediană a valorilor înregistrată comparativ cu cele din lotul martor. Diferența între cele două loturi nu a atins pragul de semnificație ($p>0,05$).

Analiza detaliată pe subgrupurile de pacienți caracterizate de prezența diabetului zaharat asociat a arătat niveluri ale donozilor de hidrogen scăzute în cadrul lotului fără diabet zaharat, comparativ cu martorii. De asemenea, nivelurile lotului cu diabet zaharat s-au situat la nivele similare cu ale martorilor. Nivelul ceruloplasminei lotului III, a fost foarte scăzut, iar nivelul loturilor II și III au fost mai ridicate. Semnificativ statistic a fost nivelul lotului I vs lot III sau vs IV și lot III vs IV.

Nivelul ceruloplasminei salivare a fost scăzut la pacienții cu contractură Dupuytren față de martor. Diferența a avut semnificație statistică ($p=0,0001$).

Analiza efectuată separată, pe subgrupuri de pacienți în funcție de prezența sau absența diabetului zaharat a decelat nivele foarte scăzute ale markerului la pacienții care nu au prezentat diabet zaharat. Nivelele ceruloplasminei la pacienții purtători de diabet zaharat au fost mai ridicate decât acest subgroup. Diferențele observate între grupuri au fost semnificative statistic. Pentru boala Dupuytren fără diabet zaharat versus martori am obținut un $p=0,005$, pentru diabet zaharat versus martori un $p=0,005$, boala Dupuytren cu diabet zaharat versus boala Dupuytren fără diabet zaharat, un $p=0,025$).

Concluzii

1. Studiul neinvaziv al indicatorilor balanței oxidanți-antioxidanți în urină și salivă arată implicarea stresului oxidativ în patogeniza bolii Dupuytren și a diabetului zaharat.
2. Diabetul zaharat, prin mecanisme proprii antioxidante poate determina atenuarea mecanismelor inflamatorii și oxidative specifice contracturii Dupuytren.
3. Diminuarea stresului oxidativ la pacienții cu boală Dupuytren, boală Dupuytren cu diabet zaharat asociat, precum și cei cu diabet zaharat poate fi atribuită și intervenției antioxidante a ceruloplasminei, care scade semnificativ.
4. Monitorizarea ne semnificativă în urină a malondialdehidei, ca marker al stresului oxidativ la pacienții cu boală Dupuytren, poate oferi indicații pentru introducerea în programul terapeutic al tratamentului cu antioxidanți

3. Studiul 3: Evoluția pe termen mediu și lung a pacienților cu boală Dupuytren tratați chirurgical

Introducere

Maladia Dupuytren reprezintă o afecțiune idiopatică cronică, benignă și proliferativă a aponevrozei palmare și digitale a membrelor superioare, cu evoluție progresivă, determinând contractura în flexie a degetelor. Contractura articulară în flexie se manifestă în funcție de frecvență, primordial la nivelul articulației metacarpofalangiene, apoi interfalangiene proximale, mai puțin interfalangiene distale și rar la nivelul primului spațiu interdigital.

Tratamentul chirurgical continuă să fie standardul de aur pentru contractura progresivă Dupuytren, este considerat ca fiind cel care poate oferi o rezolvare eficientă și pe termen lung.

Acesta poate consta în metode minim invazive, fiind reprezentate de fasciotomii percutane, precum și din metode chirurgicale deschise, care au ca scop înlăturarea parțială sau completă a țesutului fibromatos proliferat de-a lungul tendoanelor flexoare. O alternativă nonchirurgicală minim invazivă este fasciotomia enzimatică prin injectarea locală de enzime tip colagenază clostridială (CCH), sau uneori injectarea de corticosteroizi și verapamil, etc. De asemenea o nouă abordare terapeutică regenerativă (PALF), a fost descrisă, care constă în aponevrotomia percutană asociată în același timp chirurgical cu lipofillingul subdermal al regiunii afectate. Pentru a observa eficacitatea tratamentului chirurgical, urmărirea pe termen mediu și lung a cazurilor la care s-a practicat un anumit tratament cu viză curativă, este necesar.

Obiective

Acest studiu își propune să urmărească evoluția pe termen mediu și lung a pacienților luați în studiu, care au putut fi urmăriți prin controale periodice de-a lungul anilor, supuși tratamentului chirurgical, frecvența recidivelor și a evoluției bolii Dupuytren, precum și impactul prezenței factorilor de risc asupra evoluției posttratement.

Studierea pacienților s-a realizat prin urmărirea unor parametri anatomici și funcționali, sugestivi pentru evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical ales.

Material și metodă

S-a realizat un studiu longitudinal prospectiv analitic.

Cercetările au fost efectuate cu acordul informat al pacienților, cu acordul Comisiilor de Etică din unitățile sanitare unde au fost diagnosticați și tratați pacienții incluși în studiu.

✓ Criterii de includere

S-a urmărit evaluarea celor 69 de pacienți din studiul 1, care au fost tratați exclusiv chirurgical prin fasciectomii selective, regionale și extensive. Dintre aceștia doar un număr de 21 au putut fi urmăriți de-a lungul anilor, la intervale regulate, oferind un feed-back util în evaluarea postoperatorie a rezultatelor.

Diagnosticul în boala Dupuytren a fost stabilit la pacienții incluși în studiu aproape exclusiv clinic, utilizând următoarele criterii: leziuni patognomonice ale bolii, debutul leziunilor patologice la nivelul formațiunilor fasciale ale aponevrozei palmare, de-a lungul liniilor de tensiune longitudinale. Probele sangvine și investigațiile imagistice utilizate sunt nespecifice, putând oferi mai ales informații asupra comorbidităților asociate. Doar examenul histologic este util, oferind confirmarea diagnosticului secundar.

Diateza Dupuytren s-a observat la anumiți pacienți luați în studiu. La aceștia s-a constatat afectarea radială a mâinii, afectarea razei V, interesarea a cel puțin trei degete, bilateralitatea, nodulii dorsali digitali Garrod, leziunile ectopice, leziunile asociate concomitente - boala Ledderhose și boala Peyronie. Debutul precoce, leziuni concomitente, recurența, istoricul familial pozitiv și asocierea altor factori: alcoolism, fumat, epilepsie, sunt markeri de evoluție agresivă, cu recăderi predictibile în etapa postoperatorie, în timp ce coexistența diabetului zaharat și bolii reumatoide, s-a dovedit a fi un marker de evoluție benignă, autolimitată.

În stadiul II-III, are loc flexia-contractură a articulației metacarpofalangiană, interfalangiană proximală, interfalangiană distală și contractia în adducție a spațiilor interdigitale, datorită retracției tendoanelor flexoare, a unui istoric de traumă, iatrogen. Pot intra în discuție cicatricile volare postcombustionale și posttraumatice, afecțiunile congenitale cum ar fi camptodactilia și clinodactilia, trigger-finger blocat în flexie, „deformitatea în butonieră”, aderențe tendinoase, contracturi articulare, spasticitate.

Urmărirea pacienților s-a realizat pe o perioadă cuprinsă între 90 și 135 de luni. S-au urmărit complicațiile precoce, reprezentate de infecții locale, dehiscențe ale plăgii, tulburări neurologice locale, precum și complicații pe termen mediu și lung reprezentate de leziuni anatomo-patologice specifice, prin identificarea unor elemente caracteristice recidivei maladiei Dupuytren: noduli, îngroșări, ombilicări, coarde, în regiunea abordată chirurgical anterior, sau extensia la structurile de vecinătate, scăderea forței musculare. Urmărirea pacienților s-a realizat prin consultații postoperatorii, la 10 zile, 1 lună, 6 luni, 2 ani, 5 ani și 10 sau mai mulți ani.

Au fost incluși în acest studiu doar pacienții care au fost supuși tratamentului chirurgical curativ, prin fasciectomie, iar tratamentul chirurgical a fost condus, ca prim operator sau ajutor, de același chirurg plastician, în echipă cu medici chirurghi din clinicile menționate, pentru o acuratețe mai mare a rezultatelor postoperatorii pe termen scurt și lung și concordante cu studiile anterioare.

Datorită perioadei lungi de urmărire, a unor condiții personale ale pacienților, a unor factori socio-economici și geografici, precum și a patologiilor asociate, s-a reușit urmărirea pe termen lung, documentată, cu criterii complete, a doar 21 pacienți. Stadializarea leziunilor s-a realizat conform clasificării Tubiana.

✓ *Criterii de excludere*

Au fost excluși din studiu, pacienții care nu au putut fi urmăriți riguros pe termen lung: cei cu date incomplete privind evoluția, cei decedați între momentul intervenției și momentul realizării studiului, pacienții care nu s-au prezentat periodic la controalele postoperatorii.

Au fost excluși din studiu pacienții care au fost tratați chirurgical de alți medici chirurghi, în afara celor menționați în studiile anterioare, pentru evitarea apariției unor rezultate diferite, în funcție de particularitățile tehnice și experiența chirurgicală a fiecărui operator. De asemenea au fost excluși bolnavii cu boala Dupuytren tratați minim invaziv sau operați prin alte metode decât cele menționate, pentru a menține omogenitatea lotului.

✓ *Metode statistice*

Datele obținute de la pacienții care au fost supuși tratamentului chirurgical deschis, elementele clinice, analizele de laborator, factorii de risc și patologiile asociate decelate preoperator, intervenția chirurgicală, elementele clinice anatomice și morfo-funcționale urmărite postoperator, complicațiile apărute, precum și elemente subiective (modul de satisfacție personală a pacienților în postoperator, au fost introduse într-un tabel Excel. Aceste date au fost interpretate cu ajutorul testelor statistice prin utilizarea funcțiilor statistice ale programelor Microsoft Excel - function - library, precum și programul de prelucrare statistică SPSS 17.0. Reprezentarea grafică a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Excel 2010, funcția „charts”.

Rezultate

Au fost luați în studiu 21 de pacienți care au putut fi urmăriți clinic, conform criteriilor de mai sus. Dintre aceștia, 19 pacienți au fost de gen masculin, reprezentând 90,47% din total. Se observă o majoritate importantă a aderenței pacienților de gen masculin în urmărirea postoperatorie, fapt datorat probabil prevalenței de gen masculine, mediei de vârstă mai scăzute, evoluției mai agresive, sau factori psihosociali ca, toleranța scăzută ce vizează impotența funcțională a mâinii din perspectiva capului de familie. Pacienții care au fost urmăriți postoperator în vederea observării evoluției au avut vârste cuprinse între 28 și 69 de ani, cu o medie de 54 de ani. S-a observat că bărbații luați în acest studiu au avut o medie de vârstă mai scăzută decât femeile, de aproximativ 3,33 ani. S-a observat de asemenea aderența la urmărire pe o perioadă lungă de timp a pacienților mai tineri. Față de lotul întreg de pacienți luați în studiu, media de vârstă a pacienților tratați chirurgical, prin metode deschise, care au putut fi observați pe o perioadă mai lungă de timp, a fost mai scăzută cu 2,25 ani. Considerând că marea majoritate a cazurilor urmărite în postoperator pe termen lung au fost de gen masculin, am decis compararea mediei de vârstă a pacienților de gen masculin din studiul 1 cu media de vârstă a pacienților de gen masculin tratați chirurgical, din studiul prezent.

S-a observat la lotul studiat o frecvență crescută a cazurilor cu debut precoce (sub 40 ani), debutul precoce fiind cunoscut ca marker de evoluție agresivă și diateză Dupuytren. 3 pacienți din cei 21 urmăriți au avut mai puțin de 45 ani. Comparativ cu lotul total de pacienți, se observă aderența exclusiv a pacienților de gen masculin la urmărirea postoperatorie, dintre cei considerați cu debut precoce. De asemenea s-a evidențiat o aderență mai crescută a pacienților tineri la urmărirea post tratament chirurgical. Pacienții cu debut precoce din studiul actual sunt la fel de numeroși, comparativ cu pacienții din studiul 1 cu debut precoce. În lotul urmărit în postoperator pacienții din mediul rural au reprezentat 19,04%. Se observă o aderență scăzută la urmărirea postoperatorie a pacienților din mediul rural.

Din acest lot de pacienți s-au constatat în preoperator prezența unor factori extrinseci, favorizanți ai maladiei Dupuytren. 19 pacienți din 21, reprezentând 90,47% din cazuri, erau consumatori de alcool. Dintre aceștia 10 pacienți, reprezentând 52,63%, consumau alcool cu frecvență crescută, iar 14 dintre ei, reprezentând 73,68%, erau consumatori cronici de alcool (peste 30 de ani). S-a observat în postoperator evoluția leziunilor Dupuytren doar la pacienții consumatori de alcool. 4 dintre aceștia, reprezentând 40%, erau considerați consumatori cronici, conform criteriilor enumerate anterior. S-a observat că, deși se constată o evolutivitate a bolii în postoperator, anumiți pacienți care consumau și alcool, s-au declarat mulțumiți de rezultatele pe termen lung, iar un pacient s-a declarat foarte mulțumit, în ciuda progresiei leziunilor.

14 pacienți din 21, reprezentând 66,66% erau fumători în momentul primei intervenției. 13 dintre aceștia, reprezentând 92,85%, erau fumători cronici. S-a considerat ca termen de fumător

cronic un pacient care fumează de peste 10 ani. De remarcat că toți fumătorii cronici din studiul III fumează de minim 20 de ani.

În studiul 3, 13 pacienți erau consumatori de alcool și fumători. 8 din cei 21 de pacienți, reprezentând 61,53%, erau consumatori cronici de alcool și fumători de peste 20 de ani. Evolutivitatea s-a constatat doar la 2 pacienți din cei 8, la care erau asociați, ca factori de risc, consumul cronic de alcool și tutun.

Suprasolicitarea mâinii s-a constatat la 15 pacienți, reprezentând 71,42% din cazuri, iar traumatismele au fost descrise de 5 pacienți, reprezentând 23,80% din cazuri. Suprasolicitarea fizică a mâinii a fost asociată cu evolutivitatea bolii Dupuytren posttratement chirurgical în 6 cazuri, reprezentând 28,57%.

5 pacienți, reprezentând 23,80%, prezentau traumatisme repetate, cel mai adesea prin prisma activităților cotidiene, la nivelul mâinii afectate. Doar la 2 pacienți care prezentau traumatisme repetate s-a constatat evolutivitatea leziunilor după tratament chirurgical.

Diabetul zaharat, ca factor de risc, a fost observat în 5 cazuri, reprezentând 23,80%. Se observă un număr redus de pacienți cu diabet zaharat în studiul III, comparativ cu studiul I, unde 61 de pacienți, reprezentând 45,18% din cazuri, au prezentat diabet zaharat

La niciun pacient nu s-au constatat toți factorii de risc prezenți. În 5 cazuri s-au identificat 4 din acești factori de risc prezenți. La 3 din cei 5 pacienți cu 4 factori de risc prezenți s-au constatat recidive după tratamentul chirurgical.

Dintre pacienții luați în studiu, tratați chirurgical și urmăriți pe termen lung, s-a observat bilateralitatea la 10 cazuri, reprezentând 47,61% din cazuri. Astfel s-a permis urmărirea a 30 de mâini tratate chirurgical prin fasciectomie. Media de vârstă a pacienților tratați chirurgical, urmăriți pe termen lung, la care s-a constatat afectarea bilaterală, a fost de 64,5 ani.

Tratamentul ales la lotul de pacienți din studiul 3 a fost chirurgical. S-a practicat la toți pacienții fasciectomie selectivă, la nivelul razelor afectate, cu extirparea nodulilor, coardelor și ombilicărilor.

În urmărirea postoperatorie s-a constatat progresia evoluției bolii la 10 pacienți supuși tratamentului chirurgical, reprezentând 47,61% din numărul total de pacienți. Media de vârstă a pacienților la care s-a constatat evolutivitatea bolii a fost de 64,5 ani, cu 10,41 ani mai crescută decât media de vârstă a pacienților urmăriți în studiul 3. Se constată asocierea dintre evoluție și vârsta înaintată la pacienții urmăriți în studiul 3.

S-a observat recidiva mâinii drepte la 7 pacienți, dintr-un total de 15 din studiul 3, care au fost supuși unui tratament chirurgical la mâna dreaptă, reprezentând 46,66 % din cazuri. La mâna stângă s-a observat recidivă a bolii Dupuytren la 4 pacienți din studiul 3, dintr-un total de 15 operați, reprezentând 26,66% din numărul total de pacienți ai studiului 3, supuși tratamentului chirurgical la mâna stângă.

În cazul mâinii drepte s-a constatat, la fel ca și în cazul mâinii stângi, extensie la 3 pacienți, adică la 6 mâini, reprezentând 19,35%. Vârsta medie a pacienților la care s-a constatat extensia bolii după tratament chirurgical a fost de 54 ani și 7 luni.

7 pacienți au prezentat noduli posttratement chirurgical. Alți 7 pacienți au prezentat ombilicări în urma tratamentului chirurgical. Prezența coardelor s-a observat la 9 pacienți din cei 15 cu afectare a mâinii drepte, din studiul 3.

În cazul mâinii stângi s-a constatat extensie la 3 pacienți. Dintre aceștia, M.N, de 64 ani în momentul intervenției prezenta diateză Dupuytren și nu a fost supus niciunui tratament chirurgical la mâna stângă (decizie personală). Acesta a evoluat în această perioadă de la stadiul II la stadiul IV și contractură, cu prezența corzilor la nivelul tendoanelor flexoare a degetelor 3,4,5 și accentuarea nodulilor, îngroșărilor și ombilicărilor. La același pacient s-a constatat la mâna dreaptă (cea supusă tratamentului chirurgical) o scădere a gradului contracturii de la gradul III la gradul II, cu dezvoltarea unor ombilicări și o nouă coardă la nivelul tendoanelor flexoare a degetului II, fără recidivă la nivelul degetelor III, IV și V, interesate anterior tratamentului chirurgical.

Contractura în flexie s-a constatat în preoperator la 15 mâini stângi și 15 mâini drepte. Gradul de contractură medie a fost, pentru mâna stângă - însumat la nivelul articulației metacarpofalangiene și interfalangiene proximale - a fost de 71°, iar la mâna dreaptă a fost de 76°.

Prezența contracturii în flexie în postoperator s-a observat la 14 mâini, dintre care 8 mâini drepte (reprezentând 53,33% din totalul mâinilor drepte) și 6 mâini stângi (reprezentând 40% din totalul mâinilor stângi). Contractura în flexie a apărut doar la 8 pacienți, 6 din cei 8 prezentau afectare bilaterală. Gradul contracturii mâinii stângi a fost de 35°, iar pentru mâna dreaptă a fost de 24°. De remarcat că în cazul mâinii drepte toți pacienții au prezentat contractură de gradul I.

În urmărirea la distanță, în lotul studiat au existat 4 pacienți cu diateză Dupuytren. La aceștia s-a observat o vârstă medie, în momentul tratamentului chirurgical, de 50,25 ani. Toți cei 4 pacienți au fost de gen masculin. 3 dintre ei au fost din mediul urban și unul din mediul rural. Se observă, la fel ca și în studiul 1, apariția diatezei Dupuytren la pacienți cu medie de vârstă mai redusă, comparativ cu media de vârstă a pacienților cu maladie Dupuytren. În studiul 3, media de vârstă a pacienților cu diateză Dupuytren este mai redusă cu 3,41 ani, comparativ cu media de vârstă a pacienților cu maladie Dupuytren, din acest lot. De asemenea se observă, comparativ cu studiul 1, o vârstă medie a pacienților din studiul 3 cu diateză Dupuytren mai mare cu 3,75 ani. Pacienții cu diateză Dupuytren reprezintă 19,04% din numărul total de pacienți observați în studiul 3, de aproximativ 2,14 ori mai mulți decât pacienții fără diateză Dupuytren. Astfel se observă o aderență crescută a pacienților cu diateză Dupuytren, cu forme severe de boală, la urmărirea pe termen lung, post tratament chirurgical.

Pacienții cu diateză Dupuytren au prezentat postoperator recidivă locală (3 pacienți), extensie a bolii (2 pacienți) și contractură în flexie (la toți cei 4 pacienți). La pacienții cu diateză Dupuytren s-a constatat pe termen lung diminuarea contracturii după tratament chirurgical, de la 82° la 26° la mâna dreaptă, iar la mâna stângă de la 88° la 31°.

Asocierea factorilor de risc - alcoolul și fumatul (factori de risc prezenți și în postoperator) - la gradul contracturii, s-a observat că 6 din cei 8 pacienți cu contractură în flexie constatată în postoperator erau fumători. Toți erau fumători cronici - peste 20 de ani. 3 dintre pacienți erau diagnosticați cu diateză Dupuytren. Toți pacienții cu contractură erau consumatori de alcool. Dintre aceștia doar 3 erau consumatori cronici și doar 1 caz era diagnosticat cu diateză Dupuytren. La 11 pacienți din cei 21 urmăriți pe termen mediu și lung, supuși tratamentului chirurgical radical, s-a constatat absența oricăror leziuni specifice maladei Dupuytren. Aceștia reprezintă aproximativ 52,38% din cazuri. La un singur caz s-a observat în postoperator dezvoltarea unei cicatrici retractile, care a fost considerată ca o complicație locală chirurgicală posttratament, și nu o recidivă a bolii Dupuytren.

La pacienții cu recidivă postintervenție chirurgicală s-a observat, pentru mâna dreaptă, afectarea cea mai frecventă la nivelul razei degetului V, la 6 pacienți, reprezentând 66,66% din cazuri, urmat de afectarea razei degetului IV, la 5 pacienți, reprezentând 55,55% din cazuri. Pentru mâna stângă s-a observat de asemenea, la pacienții din studiul 3, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale, prezența coardelor cel mai frecvent la nivelul proiecției volare a tendoanelor flexorii ale degetului V, la toți cei 5 pacienți, reprezentând 100% din cazuri. Raza degetului IV a fost afectată la 4 pacienți din cei 5 operați la mâna stângă, în cadrul studiului 3, reprezentând 80% din cazuri.

Complicații postoperatorii imediate și pe termen mediu au fost observate la 2 pacienți, fiind reprezentate de hipoestezii, cu scăderea forței musculare asociate. Pacienții care au dezvoltat complicații imediate au reprezentat 9,52% din totalul celor luați în studiu și urmăriți la distanță în postoperator. Complicații tardive, pe termen mediu și lung, au fost observate la 4 cazuri și 5 mâini, dintre care 2 cicatrici retractile, 2 contracturi fixe în flexie a degetului V și o flexie reziduală. Un pacient a suferit o amputație la nivelul degetului V mâna stângă, secundar unei recidive postoperatorii.

Gradul de satisfacție al pacienților a fost un criteriu subiectiv urmărit pentru a evalua rezultatele tratamentului chirurgical și prin raportarea pacientului la patologia sa, nu doar după criteriile anatomomorfologice și funcționale. Astfel 2 pacienți, reprezentând 9,52% din total, s-au declarat foarte mulțumiți de rezultatele postoperatorii pe termen lung - pacienții care au dezvoltat forme posibil autolimitate sau pacienți cu non-Dupuytren disease. 13 pacienți, reprezentând 61,90% au fost mulțumiți cu rezultatele postoperatorii morfo-funcționale. 5 pacienți, reprezentând 23,80% din totalul pacienților, au fost doar satisfăcuți cu rezultatele postoperatorii pe termen lung. 1 pacient, reprezentând 4,76% din total, s-a declarat nesatisfăcut de rezultatele postoperatorii.

S-a observat de asemenea că în cazul pacienților cu diateză Dupuytren, toți cei 4 pacienți ai studiului 3, urmăriți pe termen lung postoperator, s-au declarat satisfăcuți de rezultatele postoperatorii. De asemenea se observă că 2 mâini, reprezentând 28,57% din totalul mâinilor operate la pacienți cu diateză Dupuytren în studiul 3, au avut evoluție postoperatorie fără recidivă, fără complicații imediate sau la distanță.

Concluzii

1. S-a observat o aderență mai mare la urmărirea postoperatorie și monitorizarea pe termen lung la pacienții mai tineri. Aderența crescută a acestora se explică prin modul activ de viață, implicarea în activități fizice în care este necesară utilizarea mâinilor și rată scăzută de comorbidități.

2. În urmărirea pe termen lung genul masculin demonstrează o aderență crescută la urmărirea postoperatorie.
3. Ratele de recidivă mai crescute la mâna dreaptă sunt explicabile prin procentul mare de persoane la care mâna dreaptă este cea dominantă.
4. Deși un număr crescut de pacienți prezentau factori de risc ai bolii Dupuytren - fumători cronici, consumatori cronici de alcool, suprasolicitarea fizică a mâinii, iar pacienții au continuat același stil de viață și postoperator, s-a observat că prezența a unuia sau doi factori de risc nu influențează semnificativ apariția recidivelor sau a extensiei bolii. Prezența concomitentă a 4 factori de risc a fost asociată cu apariția recidivelor după tratamentul chirurgical.
5. S-a observat o reducere importantă a gradului contracturii pe termen lung posttratament chirurgical la ambele mâini, cu diferențe nesemnificative.
6. S-a remarcat o dependență relativă în cazul contracturii posttratament chirurgical. În acest lot toți pacienții care au prezentat contractură în flexie la mâna stângă posttratament chirurgical, au prezentat această complicație bilateral.
7. La toți pacienții care au dezvoltat contractură în flexie la mâna dreaptă posttratament chirurgical, gradul contracturii pe termen lung, a fost mai redus, comparativ cu stadiul preoperator, încadrat în stadiul I, conform clasificării Tubiana.
8. Cea mai frecvent afectată rază a fost raza degetului V, urmată de raza degetului IV, pentru ambele mâini. La pacienții cu afectare a mâinii stângi s-au constatat leziuni specifice maladiei Dupuytren la raza degetului V în toate cazurile.
9. La pacienții cu diateză Dupuytren s-a constatat o aderență crescută în urmărirea pe termen lung și, în general, rezultate postoperatorii încurajatoare.
10. Majoritatea pacienților din acest studiu au considerat mulțumitoare, rezultatele postoperatorii pe termen lung.

4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Tematica abordată în cadrul prezentei teze de doctorat reprezintă un subiect vechi dar totodată incitant în literatura de specialitate. Boala Dupuytren rămâne o entitate a cărei etiopatogenie și terapie sunt subiecte încă controversate în cadrul studiilor de specialitate. Pornind de la ideea că este o maladie sistemică de țesut conjunctiv la care se adaugă modificări biochimice, diagnosticarea cât mai corectă, într-un stadiu precoce, va conduce la un procedeu terapeutic adecvat și cu rezultate favorabile pe termen lung. Numeroase studii au încercat să găsească o explicație privind eșecul terapeutic, operativ, lansând ideea implicării unor factori de risc, care ar putea fi asociați cu progresia bolii sau recidivele postterapeutice.

Originalitatea tezei constă în faptul că prezintă un studiu clinic complex pe un număr mare de pacienți cu boală Dupuytren sau diateză Dupuytren în care în cadrul celor trei studii se cercetează cu amănunțime totalitatea posibilor factori de risc ce ar putea fi asociați cu declanșarea sau evoluția nefavorabilă postoperator pe termen mediu și lung a pacienților.

De asemenea se evidențiază modificările biochimice ale balanței oxidanti-antioxidanți implicate în patogenia bolii Dupuytren, ridicând în viitor ideea unui posibil tratament adjuvant, profilactic pentru evoluția pozitivă postoperatorie.

Elementele inovative sunt reprezentate de încercarea încadrării pacienților cu boală Dupuytren în grupe de risc, reducând astfel numărul de cazuri cu evoluție nefavorabilă prin monitorizare frecventă, în faze încă ameliorabile din punct de vedere a contracturii aponevrotice.

Un alt element îl reprezintă evidențierea implicării homeostaziei redox în etiopatogenia și evoluția postoperatorie a pacienților, markerii prooxidanți și antioxidanți fiind determinați din probe urinare și salivare. O altă nouă abordare este reprezentată de studierea comportamentului pacienților cu boală Dupuytren pe termen lung stabilind corelații între aderența la urmărirea postoperatorie, evoluția în prezența factorilor de risc și efectul acestora evaluați separat sau simultan. În acest sens a fost posibilă reconsiderarea diagnosticului în cel puțin un caz, a evoluției autolimitate în alt caz, ceea ce ar putea permite elaborarea unor modele evolutive, precum și anticiparea progresiei, a unui tratament adecvat fiecărui pacient.

Abstract of the doctoral thesis

Factors involved in the post-therapeutic evolution of Dupuytren's disease

Doctoral candidate

Dr. Valeriu Nicula

Doctoral supervisor

Prof. Dr. Remus Orăsan



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

Introduction.....	3
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	3
PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	4
1. Study 1. Prognostic factors involved in the post-therapeutic evolution of Dupuytren's disease	3
Introduction	4
Objectives	4
Material and method	4
✓ <i>Inclusion criteria.....</i>	<i>4</i>
✓ <i>Exclusion criteria.....</i>	<i>5</i>
✓ <i>Statistical methods</i>	<i>5</i>
Results.....	5
<i>Structure of the study group</i>	<i>5</i>
<i>Analysis of factors associated with local disease extension. Univariate analysis.....</i>	<i>5</i>
<i>Multivariate analysis</i>	<i>7</i>
Conclusions	9
2. Study 2: Role of oxidative stress in the etiopathogenesis of Dupuytren's disease.....	9
Introduction	9
Objectives	10
Material and method	10
✓ <i>Sample collection</i>	<i>10</i>
✓ <i>Biochemical determinations.....</i>	<i>10</i>
Results.....	10
3. Study 3: Medium and long-term evolution of surgically treated patients with Dupuytren's disease	11
Introduction	11
Objectives	12
✓ <i>Inclusion criteria.....</i>	<i>12</i>
✓ <i>Exclusion criteria</i>	<i>13</i>
4. Originality and innovative contributions of the thesis.....	16

Key words: contracture, Dupuytren, fasciotomy, fasciectomy, malondialdehyde, hydrogen donors, ceruloplasmin, continuous elongation technique

Introduction

Dupuytren's disease is a benign fibroproliferative disease that affects the subcutaneous palmodigital tissues; it is responsible for nodules and cords, and in the long-term it is accompanied by progressive retraction and flexion contracture, resulting in the progressive loss of the function of the hand. It is one of the most frequent inherited forms of fibromatosis.

Although known for approximately 400 years (its discovery being attributed to Guillaume Dupuytren in 1831), this entity remains another enigma from an etiopathogenic and therapeutic point of view.

A number of factors have been involved in the development of Dupuytren's disease: the geographical area, the patients' sex, advanced age, family history, alcohol, smoking, physical overuse, a history of trauma, high serum lipid levels, and certain comorbidities such as diabetes mellitus, rheumatic disease, epilepsy, cirrhosis, HIV/AIDS.

Recent studies consider Dupuytren's disease to be a systemic connective tissue disorder, marked by subtle biochemical changes that generate ectopic fibrous deposits. The theory is based on the observation of the association of palmar contracture, with or without the involvement of the proximal interphalangeal joints, with connective tissue accumulation in the elbow, plantar, auricular and penile regions.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The general part of the thesis presents the current state of knowledge in the approached field. This part represents the theoretical foundation of personal research. The first chapter, entitled "Epidemiological, etiopathogenic, anatomic-pathological and pathophysiological aspects in Dupuytren's disease", describes updated information and includes 5 subchapters, as follows. The first subchapter, "Epidemiology", deals with aspects related to geographical distribution, onset age, sex prevalence and importance of family history. The second subchapter, "Etiopathogenesis", analyzes according to literature data the most important risk factors associated with the disease, such as alcohol consumption, smoking, physical overuse and hand trauma; various associated diseases such as diabetes mellitus, epilepsy, rheumatic disease, Peyronie disease, cirrhosis, dyslipidemia, HIV-AIDS; as well as the genetic factors involved. In subchapter 3, entitled "Anatomic-pathology", the types of pathognomonic morphological changes as well as their progressive chronological development in Dupuytren's disease are presented. Subchapter 4, "Pathophysiology", describes the elements responsible for the alterations in the onset and the pre- and postoperative evolution of the disease. The last subchapter, "Clinical presentation", describes the macroscopic aspect of lesions and the staging of the disease depending on the presence of aponeurotic contracture, the classification into the two clinical entities responsible for palmar fascial proliferation, as well as the presentation of the severe diffuse form – Dupuytren's diathesis.

Chapter 2, "Treatment selection criteria in Dupuytren's disease", presents conservative and surgical treatment modalities, and with respect to surgical treatment, the approached techniques, the management and the potential postoperative complications of the patients are described.

Chapter 3, "The postoperative rehabilitation of patients with Dupuytren's disease. Contribution of postoperative rehabilitation treatment", deals with wound care procedures, active and passive mobilization procedures, physiotherapy exercises and the time of their application.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Study 1. Prognostic factors involved in the post-therapeutic evolution of Dupuytren's disease

Introduction

Dupuytren's disease is a chronic fibrocontractile disease; it can be asymptomatic or with reduced symptoms such as finger burning sensations, finger paresthesia. It involves a fibrous

retraction of the palmar and digital aponeurosis, responsible for nodules and cords, and in the long-term it is accompanied by palmodigital retraction and flexion contracture resulting in a progressive loss of the function of the hand.

The disease is mediated by myofibroblasts, generally starting with the development of nodules in the palm or fingers, progressing through the development of pathological cords from the pretendinous bands, which results in palmodigital deformity.

The nodules of the affected fascia are the primary epicenter of disease progression, preceding the development of cords, and contain highly contractile myofibroblasts. Nodules are made up of collagen and hypercellularity, while cords have lower cellularity.

The skin overlying the pathological process becomes thick, hard, adherent, contracted, favoring the development of fibrosis and treatment-resistant joint sequelae.

Evidence related to the factors that influence the post-therapeutic evolution of Dupuytren's disease is limited or even absent, the results of research at international level being constrained by the reduced prevalence of the disease (with a small consecutive number of patients), as well as by the relatively long time period required for the validation of postoperative evolution events.

Objectives

This study aimed to evaluate the factors involved in the postoperative evolution of patients with Dupuytren's disease.

Material and method

An analytical prospective longitudinal study was carried out.

Inclusion criteria

The study included 135 patients diagnosed with Dupuytren's disease. The diagnosis was made based on the following criteria: pathognomonic lesions of Dupuytren's disease, with the occurrence of pathological processes by well-defined anatomical pathways in the palmar aponeurosis, along the longitudinal tension lines. The main affected structure was the fan-shaped insertion of the palmaris longus muscle or, in its absence, the palmar fascia joined to the deep antebrachial fascia, or the volar flexor retinaculum. The clinical signs are the presence of nodules at the end of the superficial longitudinal bands in the proximity of the distal palmar and sometimes digital fold. They rarely have ectopic locations: the radiocarpal joint, the antebrachial fascia, the dorsal digital area (Garrod's knuckle pads – more rarely), palmar fold distortion – frequently distal, with umbilications and depressions. The pathologically derived cords of the bands arise in advanced stages from preexisting nodules, but they can also appear *de novo*. Joint flexion contractures primarily affect the metacarpophalangeal joint, with the progressive restriction of extension. The proximal interphalangeal joint is affected in advanced stages, progressively, with the limitation of extension that is difficult to correct, and in exceptional cases the maceration of palmodigital folds and nail digging into the palm occur.

The diagnosis of Dupuytren's diathesis was made based on the detection of the radial involvement of the hand, the singular involvement or not of ray V, at least three affected fingers, bilateral disease, Garrod's knuckle pads, ectopic lesions, plantar lesions (Ledderhose disease), Peyronie disease – aggressive evolution markers – and recurrence, along with early onset, positive family history and the association of other factors: diabetes mellitus, alcoholism, epilepsy, etc.

Also, the values of serum parameters were recorded: triglycerides (TG) and total cholesterol (Col). TG<150 and Col<220 were considered normal values.

The patients were followed up until 01.02.2009. Local disease extension and distant recurrences were recorded. Local extension was defined as nodules or cords arising outside the initial disease areas. Distant recurrence was considered as the reappearance of nodules and cords in the same potentially treated primary area.

Exclusion criteria: patients who did not undergo surgical treatment were excluded.

Statistical methods:

For the validation of risk factors for local extension or recurrence, the Chi square test or Fisher's test was used depending on the case, for qualitative variables. In the case of quantitative variables, the Student's t test for unpaired samples or the Mann-Whitney "U" test was used, depending on the normality of the data.

After establishing the significant risk factors in univariate analysis, multiple logistic regression models were used for the selection of independent risk factors. The analyses were

paralleled by the calculation of epidemiological indices such as the odds ratio, along with its 95% confidence limits.

For all the tests used, a statistical significance threshold $p < 0.05$ was chosen.

Results

135 patients were included in the study. Of these, 66 patients (48.88%) were excluded from analysis, the final study group comprising 69 patients with Dupuytren's disease, who underwent surgical treatment.

Structure of the study group

The studied group included 34 women and 101 men. The women:men ratio was 1:3, the male sex being statistically significantly better represented ($p < 0.001$).

In the entire group, patients were aged between 23 and 82 years, with a mean age of 57.87 years. The patients' age at the time of diagnosis was different depending on sex; thus, in men, pathological lesions occurred at a 7.75 year earlier age. The operated patients were aged between 23 and 76 years, with a mean age of 55.51 years.

Also, in the studied group, there was a higher frequency of early onset cases in men. 17 cases in males and 2 cases in females had an onset of symptoms before the age of 45 years. Early age for Dupuytren's disease was considered age before 45 years, given the consensus regarding Dupuytren's diathesis that can serve as reference. The earliest onset of lesions, at the age of 23 years, was found in a male patient without a significant pathological family history, a smoker (20 cigarettes per day), an alcohol drinker, from a rural environment.

Dupuytren's diathesis was seen in 12 patients, representing 8.88% of all cases. Of these, 10 were males and 2 females. The mean age of patients with Dupuytren's diathesis was 46.5 years. The mean age of patients with Dupuytren's disease without Dupuytren's diathesis was 58.83 years. The age difference of patients with Dupuytren's diathesis compared to those with Dupuytren's disease was 12.33 years.

Analysis of factors associated with local disease extension. Univariate analysis

Disease extension was present only in the male sex. In this group, the presence of this unfavorable evolution was found in 4 patients, representing 5.8% of all patients. The studied evolution pattern was associated with a significantly lower mean age than that of patients with a favorable evolution; the lower mean age can be considered a risk factor for disease extension.

The environment of origin posed an increased risk for the development of local extension in Dupuytren's disease. Thus, 21.42% of patients from rural areas compared to only 1.82% of patients from urban areas were identified with this evolution pattern.

A pathological family history was observed in 37 patients, representing 27.41% of the entire group, of which 32 males and 5 females. The mean symptom onset age for male patients with a family history of Dupuytren's disease was 59.06 years, and for female patients with a family history of the disease, it was 61.6 years.

Of the studied group, 4 patients with a family history of Dupuytren's contracture fit into the profile of Dupuytren's diathesis, all being males, with chronic alcohol consumption and recurrence after surgical treatment. Also, 3 of them had associated bilateral involvement and 2 had smoking as an associated risk factor; 2 of the 4 patients had bilateral recurrence after surgery.

The presence of a family history of Dupuytren's disease did not show a risk potential; of the 4 patients with local extension during the follow-up period, 3 (75%) did not report a family history of Dupuytren's disease. One patient (25%) reported a family history of Dupuytren's disease.

In the studied group, alcohol consumption was found in 105 patients, representing 77.78% of all patients included in the study. About 3 of 4 patients with Dupuytren's disease consumed alcohol. In men, an overall mean age of 56.74 years was observed in the case of alcohol consumption, while in women the overall mean age was 61.15 years. Compared to the mean age of the entire group, a 1.13 year earlier onset in the male sex and a 3.28 year later onset in the female sex were found. In patients with Dupuytren's contracture and bilateral disease, the mean age was 57.73 years for men and 65.67 years for women. Thus, there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in male patients with bilateral involvement. The male patients in the studied group were alcohol drinkers in a proportion of 89.21%.

Bilateral involvement was associated with alcohol consumption and Dupuytren's contracture in 56 cases, representing 81.16% of all patients with bilateral involvement. With reference to the cases with alcohol consumption and Dupuytren's contracture, bilaterality was present in 49 men, representing 90.74% of all male patients with alcohol consumption and Dupuytren's contracture, and in 7 women, representing 46.67% of all female patients with associated alcohol consumption and Dupuytren's contracture.

Liver cirrhosis associated with Dupuytren's contracture was seen in 6 cases, all these patients being men with associated alcohol consumption and bilateral involvement. The mean age of patients with liver cirrhosis in the studied group was 57.67 years, a 1.59 year higher age compared to the mean age of male patients in the studied group, and a mean age relatively close to the mean age of alcohol drinking male patients in the studied group.

Although alcohol consumption per se was not validated as a risk factor, the amount of alcohol ingested daily was significantly higher in patients with local disease extension after surgery.

Neither smoking, present in 50% of local extension cases after treatment, nor its intensity, measured by the number of cigarettes per day, was a significant risk factor. However, a slightly higher daily smoking intensity was observed in patients with the studied unfavorable evolution pattern.

The impact of the environment of origin on Dupuytren's disease was also noted. In the studied group, 29 patients came from rural areas. Of these, 21 were male, representing 72.41% of all cases from rural areas, with a mean age of 53.75 years, and 8 were female, representing 27.59% of all cases from rural areas, with a mean age of 65.5 years. The development of Dupuytren's disease in male patients at a 2.17 year earlier age could be seen.

18 of the 21 male patients from rural areas were alcohol consumers. The proportion of male patients from rural areas, known as alcohol consumers, was slightly lower than that of alcohol drinking male patients in the entire studied group. In the case of female patients from rural areas, only 2 of 8 women were alcohol drinkers.

Hand overuse was present in all patients with local disease extension after surgery. In contrast, patients with a favorable local evolution reported hand overuse in only 33.84% of the cases (22 patients). Interestingly, vibration overuse was absent in patients with local extension of Dupuytren's disease after treatment, patients reporting only mechanical overuse of other nature. In the group of patients with favorable local evolution who reported hand overuse, 10.3% of the cases had vibration overuse and 89.7% of the cases had overuse of other causes.

Upper limb traumas were not validated as a risk factor in univariate analysis, being absent in the group with post-treatment local extension of Dupuytren's disease, and present in 10.8% of cases in the group with favorable evolution.

Diabetes mellitus was found in the studied group in 63 patients, representing 46.67% of all patients. Of these, 40 were males and 23 were females. The mean age of men with Dupuytren's contracture and diabetes mellitus in the studied group was 58.7 years, and in the case of women, this was 65.9 years. Thus, the age difference between the overall mean age of female patients and that of male patients in the studied group was of almost 13 years, patients with diabetes mellitus and Dupuytren's contracture being older in the case of the studied group.

Patients with diabetes mellitus, diagnosed with Dupuytren's disease, had less severe disease manifestations. An absence of recurrences was found in patients with diabetes mellitus who were surgically treated for Dupuytren's lesions.

Diabetes mellitus was not validated as a factor with a significant influence on post-treatment local extension (OR=0.9, 95%CI=0.9-1.01, p=0.4908). However, the results show that patients with diabetes mellitus who underwent surgery had no local disease extension after treatment (0%), compared to 5.8% of patients without this pathology, which suggests that the coexistence of this pathology is a protective factor in the patients' evolution after therapy.

The association of Dupuytren's contracture with rheumatic disease was seen in 9 patients of the studied group, representing 6.66%. Of these, 3 patients were male and 6 were female. Three women also had diabetes mellitus associated with rheumatic disease and Dupuytren's contracture. An important age difference, depending on sex, was noted in patients with rheumatic disease and Dupuytren's contracture. The mean onset age of Dupuytren's contracture in patients with associated rheumatic disease was 60.58 years for men and 69.17 years for women. In both sexes, the disease onset occurred at a more advanced age.

Elevated serum total cholesterol and triglyceride levels were not present in a very high proportion of patients with local disease extension. The level of risk induced by the concomitant

presence of high cholesterol and high triglyceride values was not statistically significant in univariate analysis; the determinations could not be considered risk factors for the evolution of local extension after the surgical treatment of Dupuytren's disease.

The study sample showed the presence of other comorbidities in low proportions (insufficient for the processing of the risk impact).

Dupuytren's diathesis was found in 3 patients of the studied group, representing 2.22% of all patients, according to the criteria established in 2012 for Dupuytren's diathesis. Of these, 2 patients were male and 1 patient was female.

The way of manifestation of Dupuytren's disease was not a risk factor for the post-treatment evolution of local extension. Individually, the development of nodules, umbilications, thickenings, and the formation of cords were not independent risk factors.

Disease bilaterality as a marker of severity proved to be a significant risk factor for the local extension of Dupuytren's disease. 23.08% of patients with bilateral disease compared to only 1.78% of patients with unilateral disease had the analyzed evolution pattern. Bilaterality was present in a significant number of cases in both sexes. In the case of women, 44.11% of patients had bilateral changes, while in men, bilateral disease was noted in 52.47% of the cases.

In the entire group, bilateral disease was observed in 69 cases, representing 51,11% of all patients. The sex distribution of cases with bilateral involvement was also important; a significant difference between men and women was found regarding the frequency of bilateral involvement in Dupuytren's disease.

Among patients with unilateral disease, the involvement of the right hand was more frequent (42, 62.69% vs 25, 37.31%). The degree of involvement of the right hand for this subgroup of patients was also higher than that of the left hand. Nevertheless, the differences did not reach the statistical significance threshold ($p=0.850$). Patients with bilateral disease also had a predominance of right hand involvement.

Local disease extension was associated with a more, although insignificantly, severe degree of hand involvement. For the global assessment of the degree of involvement, the degree of the affected hand (in the case of unilateral disease) or the degree of the most severely affected hand (in the case of bilateral disease) was considered.

For patients with Dupuytren's disease, surgery was performed in 69 patients, representing 51.5% of the cases.

The type of treatment used was different in the studied patients: fasciotomy in 2 cases, standard limited fasciectomy in 41 cases, partial fasciectomy in 22 cases, regional fasciectomy in 3 cases, and total fasciectomy in 1 case. However, the results of the analyses show that local disease extension cannot be significantly associated with one treatment type or another ($p=0.929$).

Also, the extension of surgery, quantified by the number of rays involved, did not induce significant differences in the local extension of Dupuytren's disease after treatment ($p=0.091$).

Multivariate analysis

The multiple logistic regression model was developed by the inclusion of the following variables: age, environment of origin, daily alcohol amount, hand overuse, bilateral disease. Following analysis, the rural environment of origin and bilateral disease were considered independent predictive factors.

Recurrence is an important element in the monitoring of patients subjected to surgical treatment. Although it may have the clinical appearance of initial disease, recurrence requires a cautious and completely different therapeutic approach. From a practical point of view, delimitation is difficult to perform.

In this study, post-surgical recurrences of Dupuytren's disease were found in 8 cases (11.59% of cases undergoing surgery); the male sex was represented in 75.0% of recurrences, also being well represented in the subgroup of patients without post-surgical recurrence (88.52%). The risk impact of sex was considered insignificant ($p=0.286$).

The age of patients in the group with post-treatment recurrent disease was lower ($p=0.043$), being validated as a statistically significant risk factor.

The patients' urban environment of origin was better represented in the group with an unfavorable evolution of Dupuytren's disease through the development of post-treatment recurrence. Thus, 7 (87.5%) of the patients who had post-treatment recurrences came from urban areas, compared to 48 (78.68%) of the patients with a recurrence-free evolution. However, differences did not evidence a significant risk impact ($p=0.560$).

87.5% (7) of patients in the post-surgical recurrence group, compared to 29.51% (34) of patients with a long-term recurrence-free evolution, reported the presence of a pathological family history. The risk impact of genetic load was validated by ($p=0.003$).

In our study, the presence of alcohol consumption was not a statistically significant risk factor, although a slight predominance of alcohol consumption was found in the group with post-treatment recurrences ($p=0.5594$). However, contrary to the disease extension, the amount of alcohol consumed was not significantly higher in the group with the studied unfavorable evolution ($p=0.1716$), and was not a significant risk factor for the recurrence of Dupuytren's disease.

Smoking was evidenced in 5 patients (62.5%) of the group with recurrent Dupuytren's disease. In contrast, patients without this unfavorable evolution pattern reported smoking in a proportion of 73.77% (45 patients). Nevertheless, the differences observed were not considered statistically significant ($p=0.502$). The intensity of smoking quantified by the number of cigarettes per day ($p=0.438$) or by the number of years of smoking showed no significant differences between the groups.

Hand overuse was present in symmetrical proportions in the group of patients with recurrent Dupuytren's disease (62.5%) and in the group without this evolution pattern (59.01%). The risk potential was refuted by ($p=0.530$), and there was no additional risk impact for the vibration overuse of the hand ($p=0.586$).

The presence of a history of trauma was reported by 2 patients in the group with recurrent Dupuytren's disease (25%). In contrast, the group without this unfavorable long-term evolution pattern reported the presence of trauma in a proportion of 8.19% (5 patients). However, differences did not reach the statistical significance threshold required for validation as a risk factor for recurrence after the surgical treatment of Dupuytren's disease ($p=0.139$).

Patients with diabetes mellitus had post-surgical recurrences of Dupuytren's disease in a proportion of 18.18%. By comparison, patients without major carbohydrate metabolic disorders had disease recurrences in 10.34% of the cases. The differences between the groups were not statistically significant ($p=0.577$).

The recurrence of Dupuytren's disease after surgery was not significantly associated with high serum levels of cholesterol ($p=0.384$), triglycerides ($p=0.431$), or concomitantly increased levels of the two serum markers ($p=0.783$), which were not validated as predictive risk factors for the recurrence of Dupuytren's disease after surgical treatment.

Comorbidities were present in a low proportion; their number did not allow to assess the risk impact of each type of comorbidity on the medium-term evolution of Dupuytren's disease. However, their presence was found particularly in the group with a favorable evolution.

The macroscopic clinical manifestation of the disease was not a risk factor for recurrent Dupuytren's disease after treatment. The development of nodules ($p=0.3880$), umbilications ($p=0.082$), palmar thickenings ($p=0.132$), and cords ($p=0.715$) was not a significant risk factor in univariate analysis.

Bilateral disease as an indicator of severity was not significant for the development of post-treatment recurrences. Thus, of patients with bilateral disease, 10.71% had recurrences after surgery, compared to 12.2% in the case of patients with unilateral disease. The number of the affected upper limbs was refuted as a risk factor by the following results ($p=0.8736$).

The degrees of involvement of the left hand and right hand were comparable, with a slightly higher degree of right hand involvement ($p=0,261$). Also, the degree of involvement was not significantly higher in this category ($p=0,451$).

The types of surgical treatment were different, but their impact on future evolution was not significant ($p=0.523$). The highest number of recurrences of Dupuytren's disease was found in the case of standard limited fasciectomy, and the absence of recurrences was evidenced in the case of fasciotomy or extensive fasciectomy.

Treatment extension was not associated with a medium-term evolution pattern of Dupuytren's disease ($p=0.389$). Different treatment extensions determined inhomogeneous effects

on evolution. The greatest number of recurrences was recorded in the case of the involvement of 2 rays in surgical treatment (7.25%).

In univariate analysis, the only impact variables were the presence of family history and the patients' advanced age, and in multivariate analysis, the only factor with independent risk power was the presence of family history.

Conclusions

- A higher frequency of Dupuytren's disease was found in the male sex, with a frequency of 1:3 in the study performed and 1:6.7 in the group undergoing surgery. This frequency tends to decrease with age, reaching a 1.45:1 ratio after the eighth decade of life.
- Dupuytren's disease more frequently occurs in men at early ages. Before the age of 40 years, the disease was found to be 10 times more frequent in male patients.
- Specific lesions of Dupuytren's disease are less expressed in women and remain undiagnosed for many years; female patients diagnosed at early stages or with minimal lesions often refuse any treatment of Dupuytren's disease, in the presence of associated diseases.
- Dupuytren's diathesis has a low frequency compared to Dupuytren's disease.
- The unfavorable evolution after surgical treatment was associated with rural environment – which also involves hand overuse after surgical treatment, no compliance with complementary treatment, as well as bilateral involvement – which suggests the impact of the genetic pattern in parallel to the impact of environmental and behavioral factors.
- Familial aggregation was found in a significant number of patients. Familial aggregation appears as a primordial prognostic factor in accelerating the disease.
- Diabetes mellitus was frequently associated with Dupuytren's disease in elderly patients, being identified as a triggering factor, but it could not be validated as a risk factor with a significant influence on post-treatment local extension.
- Bilateral involvement evidenced a significant difference between the patients' ages ($p < 0.05$), and the association with alcohol consumption was present in the majority of the male patients. Alcohol consumption was statistically significantly associated with the male sex ($p < 0.001$).
- The differences between the patients' ages demonstrated a 1.13 year earlier onset in men.
- Smoking is not a significant risk factor in Dupuytren's disease.
- Metabolic disturbances do not represent a risk factor for the extension of the disease.
- Limited total fasciectomy remains the most frequently used intervention for the surgical approach of Dupuytren's disease. It ensures more important corrections, with lower recurrence and evolution rates than minimally invasive methods.
- Disease extension after surgical treatment is more frequent in the male sex and in patients from rural areas. In general, the surgical treatment of Dupuytren's disease yields good results, with disease extension or recurrence rates lower than 20% in operated patients.

2. Study 2: Role of oxidative stress in the etiopathogenesis of Dupuytren's disease

Introduction

Dupuytren's disease involves the fibrous retraction of the palmar and digital aponeurosis, which has incompletely understood intrinsic etiopathogenic mechanisms. Many studies have incriminated a number of risk factors for the development of Dupuytren's disease, such as: the geographical area, the patients' sex, advanced age, family history, alcohol consumption, smoking, physical overuse, a history of trauma, high serum lipid levels. Also, some comorbidities: diabetes mellitus, epilepsy, rheumatic disease, cirrhosis, Peyronie disease, Ledderhose disease, HIV/AIDS have been demonstrated to have Dupuytren's contracture as an associated manifestation.

However, the intrinsic etiopathogenic mechanisms of this disorder are not yet known. Although the nosological entities for which the presence of the association with Dupuytren's contracture has been demonstrated are very frequently the result of pathogenic mechanisms among which oxidative stress and inflammation play a key role (e.g., diabetes mellitus), so far there are no studies investigating these types of mechanisms in Dupuytren's disease. Furthermore,

clinical observations evidence lower degrees of severity for patients with diabetes mellitus (DM) associated with Dupuytren's contracture compared to patients without this associated comorbidity.

Objectives

This study aims:

1. To investigate the relationship between oxidative stress mechanisms, inflammation and Dupuytren's disease
2. To investigate changes induced by the presence of diabetes mellitus in the mentioned pathogenic mechanisms in patients with Dupuytren's contracture.

Material and method

The study included 36 patients selected in the period 2005-2007 from the following health care units: Surgical Clinic I, Military Hospital Cluj-Napoca, Clinic for Diabetes and Nutrition Diseases Cluj-Napoca, Interservisan Clinic Cluj-Napoca, Chişineu-Criş City Hospital. The selection criteria were the presence of pathognomonic lesions of Dupuytren's disease. Patients with liver cirrhosis were excluded in order to reduce the interference with biochemical results.

The study also included 30 control subjects. There were 15 healthy volunteers, and another 15 type II diabetics, selected in the period 2005-2010.

Distributions group studied (n = 66):

- I, healthy volunteers (M = 15 subjects)
- II, diabetics (DZ = 15 subjects)
- III, patients with Dupuytren Disease (BD = 8 subjects)
- IV, patients diabetics with Dupuytren Disease (BD+DZ = 28 subjects)

✓ *Sample collection*

Saliva and urine samples were collected from all these patients. Saliva was collected in the morning, before tooth brushing/dental flossing, before eating/drinking. The subjects were asked to rinse their oral cavity with cold water two times. Then, under baseline conditions (without stimulation by chewing gum), the patients were asked to collect their saliva in covered containers (Eppendorf tubes). Urine was collected from the first morning urine midstream, after local cleaning. The samples were collected in special containers.

✓ *Biochemical determinations*

From urine samples, malondialdehyde and hydrogen donors were determined. From saliva samples, malondialdehyde, hydrogen donors and ceruloplasmin levels were measured. The determinations were performed in the Oxidative Stress Laboratory of the Department of Physiology of "Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

- Measurement of malondialdehyde (MDA) by the fluorescence method
- Determination of hydrogen donor capacity
- Determination of serum ceruloplasmin (the Ravin method)

✓ *Statistical methods*

For data analysis, non-parametric tests were used after previously testing the normality of data distribution (the Kolmogorov-Smirnov test). The tests used were the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney "U" test, respectively. The values of continuous numerical parameters were expressed as median (min-max). Data were processed using the SPSS 17.0. statistical package (Chicago, IL).

Results

Of all selected cases (n=28), had diabetes mellitus along with manifestations specific for Dupuytren's disease. The rest of 8 cases did not have this type of comorbidity.

The malondialdehyde value was significantly higher in the group of patients with Dupuytren's disease. Thus, the group with Dupuytren's disease had a higher value compared to the control group. The difference was statistically significant: $p=0.016$.

The separate analysis performed in the subgroup of patients with diabetes mellitus and in patients without diabetes mellitus, respectively, compared to the control group, showed high malondialdehyde levels in patients without diabetes. The values were significantly higher both compared to the subgroup of patients with diabetes mellitus and compared to the control group. The level recorded in patients with diabetes was also significantly different from that of controls ($p=0.016$).

The urinary hydrogen donor value was higher in patients of the subgroup II compared to patients of the subgroup I. However, the difference did not reach the statistical significance threshold ($p > 0,05$).

The analysis performed by subgroups of patients evidenced a different behavior of the two subgroups of patients forming the test group. Thus, if in patients with Dupuytren's disease without the association of diabetes mellitus, total antioxidant capacity levels were lower compared to the control group, hydrogen donor levels in the subgroup of diabetic patients were higher compared to those of the controls ($p=0.898$). Values were significantly different between the two subgroups of the test group (+/- DM, $p=0.045$).

The level of salivary malondialdehyde was comparable in patients with Dupuytren's contracture and controls ($p=0.885$). Thus, the control group had median values comparable to the test group.

The separate analysis by subgroups demonstrated the presence of the highest marker levels in patients with Dupuytren's disease without diabetes mellitus, with the decrease of levels in diabetic patients, comparable to the levels recorded in the control group. However, none of the comparisons between the subgroups was statistically significant ($p < 0.05$).

Hydrogen donor levels (total antioxidant capacity) were higher in the saliva of patients with specific manifestations of Dupuytren's contracture compared to the control group. Thus, the test group had median values comparable to those of the control group. The difference between the two groups did not reach the significance threshold ($p > 0.05$).

The detailed analysis of the subgroups of patients characterized by the association of diabetes mellitus showed low hydrogen donor levels in the group without diabetes mellitus compared to controls. The levels in the group with diabetes mellitus were similar to those of the control subjects. The level of subgroup III was lower and subgroup II and III were higher. None of Differences was statistically significant ($p > 0.05$) between I vs III or IV and III vs IV. The difference between the two groups did not reach the significance threshold ($p > 0.05$).

Salivary ceruloplasmin levels were lower in patients with Dupuytren's contracture compared to the control group. However, the difference did reach the statistical significance threshold ($p=0.0001$).

The separate analysis by subgroups of patients depending on the presence or absence of diabetes mellitus detected very low marker levels in patients without diabetes mellitus. Ceruloplasmin levels in patients with diabetes mellitus were higher than in this subgroup. The differences between the groups were statistically significant. For Dupuytren's disease without diabetes mellitus versus controls, we obtained a $p=0.005$, for diabetes mellitus versus controls, a $p=0.031$, for Dupuytren's disease with diabetes mellitus versus Dupuytren's disease without diabetes mellitus, a $p=0.025$.

Conclusions

- ✓ Dupuytren's contracture, both as a disease per se and as a manifestation associated with diabetes mellitus, induces inflammation and generalized oxidative stress.
- ✓ Diabetes mellitus determines through specific mechanisms a diminution of inflammatory and oxidative mechanisms specific to Dupuytren's contracture.
- ✓ The results are consistent with and can explain the clinical appearance in Dupuytren's contracture, which is reduced in severity in the presence of diabetes mellitus.

3. Study 3: Medium and long-term evolution of surgically treated patients with Dupuytren's disease

Introduction

Dupuytren's disease is a benign proliferative chronic idiopathic disease of the palmar and digital aponeurosis of the upper limbs, with progressive evolution, inducing the flexion contracture of fingers. Joint flexion contracture manifests depending on frequency primarily in the metacarpophalangeal joint, then in the proximal interphalangeal joint, less in the distal interphalangeal joint, and rarely in the first interdigital space.

Surgical treatment continues to be the gold standard for progressive Dupuytren's contracture and it is considered to provide a long-term effective solution. It may consist of

minimally invasive methods, represented by percutaneous fasciotomy, as well as of open surgical methods, aimed at the partial or complete removal of proliferative fibromatous tissue along the flexor tendons. A minimally invasive non-surgical alternative is enzymatic fasciotomy by the local injection of enzymes such as clostridial collagenase, or sometimes by the injection of corticosteroids and verapamil, etc. A new regenerative therapeutic approach (PALF) has been described, which consists of percutaneous aponeurotomy associated in the same surgical stage with subdermal lipofilling of the affected area. In order to observe the efficacy of surgical treatment, the medium and long-term monitoring of cases in which a certain treatment was applied is required.

Objectives

This study aimed to monitor the medium and long-term evolution of the surgically treated patients included in the study, who could be followed up periodically over the years; the frequency of the recurrence and evolution of Dupuytren's disease, as well as the impact of risk factors on post-treatment evolution were monitored.

The patients were studied based on anatomical and functional parameters suggestive of the results of the chosen surgical treatment.

Material and method

An analytical prospective longitudinal study was carried out.

Research was performed with the patients' informed consent and with the approval of the Ethics Commissions from the health care units where the patients included in the study were diagnosed and treated.

✓ *Inclusion criteria*

The study aimed to evaluate the 69 patients in study I, who were exclusively treated surgically, by selective, regional and extensive fasciectomy. Of these, only 21 patients could be followed-up over the years, at regular time intervals, and provided useful feedback for the postoperative evaluation of the results.

The diagnosis of Dupuytren's disease was made in the patients included in the study almost exclusively on a clinical basis, using the following criteria: pathognomonic lesions of the disease, onset of pathological lesions at the level of the fascial formations of the palmar aponeurosis, along the longitudinal tension lines. Blood tests and imaging investigations are non-specific; they can provide information particularly on associated comorbidities. Only histological examination is useful, confirming secondary diagnosis.

Dupuytren's diathesis was found in certain patients included in the study. These had radial involvement of the hand, involvement of ray V, at least three affected fingers, bilateral disease, Garrod's knuckle pads, ectopic lesions, associated concomitant lesions – Ledderhose disease and Peyronie disease. Early onset, concomitant lesions, recurrence, a positive family history and the association of other factors: alcoholism, smoking, epilepsy are aggressive evolution markers, with predictable relapses in the postoperative period, while the coexistence of diabetes mellitus and rheumatic disease has proved to be a marker of benign self-limited evolution.

In stages II-III, the flexion contracture of the metacarpophalangeal, proximal interphalangeal, distal interphalangeal joints occurs, as well as the adduction contracture of interdigital spaces, due to the retraction of the flexor tendons, to a history of trauma or iatrogenic history. Post-burn and post-traumatic volar scars, congenital disorders such as camptodactyly and clinodactyly, trigger finger locked in flexion, button hole deformity, tendinous adhesions, joint contractures, spasticity can be involved.

The patients were followed up over a period ranging between 90 and 135 months. Early complications, represented by local infections, wound dehiscence, local neurological disorders, as well as medium and long-term complications, represented by specific anatomo-pathological lesions were monitored by identifying elements characteristics of recurrent Dupuytren's disease: nodules, thickenings, umbilications, cords in the area previously subjected to surgery, or extension to adjacent structures, muscle strength loss. Patients were followed up by postoperative examinations, at 10 days, 1 month, 6 months, 2 years, 5 years, and 10 or more years.

This study included only patients who underwent curative surgery by fasciectomy, and surgical treatment was conducted by the same plastic surgeon, as first or assistant surgeon, in team with surgeons from the mentioned clinics, for a better accuracy of short and long-term postoperative results, in accordance with previous studies.

Due to the long follow-up period, to personal conditions of the patients, to socio-economic and geographical factors and associated diseases, only 21 patients could be followed up in the long term based on complete criteria. Lesion staging was performed according to the Tubiana and Michon classification.

Exclusion criteria

Patients who could not be followed up rigorously in the long term were excluded from the study: patients with incomplete data regarding evolution, patients deceased between the time of surgery and the time of the study, patients who did not attend periodic postoperative control.

Patients who were surgically treated by other surgeons than those mentioned in the previous studies were excluded, in order to avoid the presence of different results depending on the technical particularities and the surgical experience of each surgeon. Patients with Dupuytren's disease who were treated by minimally invasive methods or were operated by other methods than those mentioned were also excluded, in order to maintain the homogeneity of the group.

✓ *Statistical methods*

The data obtained from the patients subjected to open surgery, clinical elements, laboratory analyses, risk factors and associated diseases detected preoperatively, surgery, clinical anatomical and morphofunctional elements monitored postoperatively, complications, as well as subjective elements (the patients' personal satisfaction post-surgery) were introduced in an Excel table. These data were interpreted by means of statistical tests, using the statistical functions of the Microsoft Excel software - function library, as well as the SPSS 17.0 statistical processing software. Graphical representation was performed with the Microsoft Excel 2010 "charts" function.

Results

The study included 21 patients who could be clinically monitored according to the criteria above. Of these, 19 patients were male, representing 90.47% of all patients. It can be seen that male patients who adhered to postoperative follow-up represented an important majority, which was probably due to the prevalence of the male sex, to the lower mean age, to the more aggressive evolution, or to psycho-social factors such as a reduced tolerance regarding the functional impotence of the hand from the perspective of the head of the family. Patients who were followed up postoperatively were aged between 28 and 69 years, with a mean age of 54 years. The mean age of men was about 3,33 years lower than that of women. Adherence to long-term follow-up was also observed in younger patients. Compared to the entire group of studied patients, the mean age of patients treated by open surgery who could be followed up over a longer time period was 2,25 years. Considering that the great majority of cases followed up postoperatively in the long term were male patients, we decided to compare the mean age of male patients in study I to the mean age of surgically treated male patients in this study.

In the studied group, there was an increased frequency of early onset cases (under 40 years), early onset being known as a marker of aggressive evolution and Dupuytren's diathesis. 3 of the 21 patients who were followed up were younger than 45 years. Compared to the entire group of patients, there was an exclusive adherence of male patients with an early onset to postoperative follow-up. Also, a higher adherence of young patients to post-surgical follow-up was evidenced. The number of patients with an early onset in the present study was equal to that of patients with an early onset in study I. In the group followed up postoperatively, patients from rural areas represented 19.04%. A low adherence to postoperative follow-up of patients from rural areas could be seen.

In this group of patients, the presence of extrinsic factors favoring Dupuytren's disease was detected preoperatively. 19 of 21 patients, representing 90.47% of the cases, were alcohol drinkers. Of these, 10 patients, representing 52.63%, drank alcohol with an increased frequency and 14 patients, representing 73.68%, were chronic alcohol drinkers (over 30 years). A progressive postoperative evolution of Dupuytren's lesions was found only in alcohol drinkers. 4 of these, representing 40%, were considered chronic alcohol drinkers, according to the previously mentioned criteria. Despite the progressive postoperative evolution of the disease, certain patients who consumed alcohol reported to be satisfied, and one patient reported to be very satisfied with the long-term results in spite of the progression of the lesions.

14 of 21 patients, representing 66.66%, were smokers at the time of the first intervention. 13 of these, representing 92.85%, were chronic smokers. A chronic smoker was considered a patient with a history of smoking of more than 10 years. It should be noted that all chronic smokers in study III had a history of smoking of at least 20 years.

In study III, 13 patients were alcohol consumers and smokers. 8 of 21 patients, representing 61.53%, were chronic alcohol consumers and smokers with a history of alcohol and tobacco use of more than 20 years. A progressive evolution was found only in 2 of the 8 patients, who had chronic alcohol and tobacco use as associated risk factors.

Hand overuse was detected in 15 patients, representing 71.42% of the cases, and traumas were described in 5 patients, representing 23.80% of the cases. Hand overuse was associated with a progressive evolution of Dupuytren's disease after surgical treatment in 6 cases, representing 28,57%.

5 patients, representing 23.80%, had repeated traumas to the affected hand, most frequently due to daily activities. Only 2 patients with repeated traumas had a progressive evolution of the lesions after surgery.

Diabetes mellitus as a risk factor was seen in 5 cases, representing 23.80%. There was a reduced number of patients with diabetes mellitus in study III compared to study I, where 61 patients, representing 45.18% of cases, had diabetes mellitus.

None of the patients had all risk factors. In 5 cases, 4 of these risk factors were present. 3 of the 5 patients with 4 risk factors had recurrences after surgical treatment.

Among the patients included in the study, who were surgically treated and followed up in the long term, bilateral disease was found in 11 cases, representing 52.38% of cases. Thus, 30 hands surgically treated by fasciectomy were followed up. The mean age of the surgically treated patients with bilateral disease who were followed up in the long term was 64 years and 6 months.

The treatment chosen for the group of patients in study III was surgery. All patients underwent selective fasciectomy at the level of the affected rays, with the removal of nodules, cords and umbilications.

During postoperative follow-up, disease progression was found in 10 patients subjected to surgical treatment, representing 47.61% of all patients. The mean age of patients with a progressive evolution of the disease was 64.5 years, 10,41 years higher than the mean age of patients followed up in study III. An association between progressive evolution and advanced age was present in patients followed up in study III.

Recurrent disease in the right hand was found in 7 patients, of a total number of 15 patients in study III, who underwent right hand surgery, representing 46.66% of cases. In the left hand, recurrent Dupuytren's disease was present in 4 patients in study III, of a total number of 15 operated patients, representing 26.66% of all patients who underwent left hand surgery.

In the case of the right hand, as well as in the case of the left hand, disease extension was found in 3 patients, i.e., in 6 hands, representing 19.35%. The mean age of patients with disease extension after surgery was 54 years and 7 months.

7 patients had nodules post-surgery. Other 7 patients had umbilications following surgical treatment. Cords were present in 9 of the 15 patients with right hand involvement, in study III.

In the case of the left hand, disease extension was found in 3 patients. Of these, MN, aged 64 years at the time of surgery, had Dupuytren's diathesis and underwent no surgical treatment in the left hand (personal decision). The disease progressed in this period from stage II to stage IV and contracture, with the presence of cords at the level of the flexor tendons of fingers 3,4,5 and the increase of nodules, thickenings and umbilications. In the same patient, the right hand (subjected to surgical treatment) presented a decrease of contracture from grade III to grade II, with the development of umbilications and a new cord at the level of the flexor tendons of finger II, without recurrence in fingers III, IV and V, affected prior to surgery.

Flexion contracture was found preoperatively in 15 left hands and 15 right hands. The mean degree of contracture in the left hand – for the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints taken together – was 71°, and in the right hand it was 76°.

The presence of postoperative flexion contracture was seen in 14 hands, of which 8 right hands (representing 53.33% of all right hands) and 6 left hands (representing 40% of all left hands). Flexion contracture occurred only in 8 patients; 6 of the 8 patients had bilateral deformity. The degree of contracture was 35° for the left hand and 24° for the right hand. It is noteworthy that in the case of the right hand, all patients had grade I contracture.

At distant follow-up, in the studied group there were 4 patients with Dupuytren's diathesis. These had a mean age of 50,25 years at the time of surgery. All 4 patients were male. 3 of them were from urban areas and one came from a rural area. Like in study I, Dupuytren's diathesis was found in patients with a lower mean age compared to the mean age of patients with Dupuytren's disease. In study III, the mean age of patients with Dupuytren's diathesis was 3 years and 5 months lower compared to the mean age of patients with Dupuytren's disease in this group. Also, compared

to study I, in study III there was a 3 years and 9 months higher mean age of patients with Dupuytren's diathesis. Patients with Dupuytren's diathesis represented 19.04% of all patients observed in study III, about 2.14 times more numerous than patients without Dupuytren's diathesis. Thus, the long-term follow-up after surgical treatment evidenced a higher adherence of patients with Dupuytren's diathesis, with severe disease forms.

Patients with Dupuytren's diathesis had postoperative local recurrence (3 patients), disease extension (2 patients) and flexion contracture (all 4 patients). In patients with Dupuytren's diathesis, long-term follow-up showed a diminution of contracture after surgery, from 82° to 26° in the right hand and from 88° to 31° in the left hand.

Regarding the association of risk factors – alcohol and smoking (risk factors also present postoperatively) – to the degree of contracture, it was found that 6 of the 8 patients with postoperative flexion contracture were smokers. All were chronic smokers, with a history of smoking of more than 20 years. 3 of the patients were diagnosed with Dupuytren's diathesis. All patients with contracture were alcohol consumers. Of these, only 3 were chronic drinkers and only 1 case was diagnosed with Dupuytren's diathesis. In 11 of the 21 patients followed up in the medium and long term, who underwent radical surgery, no lesions specific to Dupuytren's disease were detected. These represented 52.38% of the cases. One case developed a retractile scar postoperatively, which was considered a post-surgical local complication, not recurrent Dupuytren's disease.

In patients with post-surgical recurrences, the most frequent involvement in the right hand was the fifth finger ray in 6 patients, representing 66.66% of cases, followed by the involvement of the fourth finger ray in 5 patients, representing 55.55% of cases. For the left hand, patients in study III who underwent surgery mainly had cords at the level of the volar projection of the flexor tendons of the fifth finger, which were present in all 5 patients, representing 100% of cases. The fourth finger ray was affected in 4 of the 5 patients who underwent left hand surgery, in study III, representing 80% of cases.

Early and medium-term postoperative complications were found in 2 patients and consisted of hypoesthesia, with associated muscle strength loss. Patients who developed early complications represented 9.52% of all patients included in the study and followed up postoperatively in the long term. Late medium and long-term complications were detected in 4 cases and 5 hands, of which 2 retractile scars, 2 fixed flexion contractures of the fifth finger, and one residual flexion contracture. A patient had an amputation of the fifth finger of the left hand, secondarily to a postoperative recurrence.

The patients' degree of satisfaction was a subjective criterion used to evaluate the results of surgical treatment by referring patients to their pathology, not just based on anatomomorphological and functional criteria. Thus, 2 patients, representing 9.52% of all patients, reported to be very satisfied with the long-term postoperative results – patients who developed potentially self-limited forms or patients with non-Dupuytren's disease. 13 patients, representing 61.90%, were satisfied with the postoperative morphofunctional results. 5 patients, representing 23.80% of all patients, were only a little satisfied with the long-term postoperative results, and 1 patient, representing 4.76% of all patients, reported to be dissatisfied with postoperative results.

In the case of patients with Dupuytren's diathesis, all 4 patients in study III, who were followed up postoperatively in the long term, reported to be satisfied with postoperative results. Also, 2 hands, representing 28.57% of all operated hands in patients with Dupuytren's diathesis in study III, had a recurrence-free postoperative evolution, without early or late complications.

Conclusions

- A higher adherence to postoperative follow-up and long-term monitoring was found in younger patients. Their higher adherence can be explained by an active lifestyle and the involvement in physical activities requiring the use of hands and a low rate of comorbidities.
- Male patients demonstrated a higher adherence to long-term postoperative follow-up.
- Recurrence rates were higher in the right hand. This can be explained by the high proportion of persons with a dominant right hand.
- Both the recurrence rates and the extension of lesions specific to Dupuytren's disease after surgical treatment were comparable to those of the literature data, for fasciectomy.
- Although a great number of patients had risk factors for Dupuytren's disease – chronic smoking, chronic alcohol consumption, hand overuse, and they continued these behaviors postoperatively, the presence of one or two risk factors did not significantly influence the

development of recurrences or disease extension. The concomitant presence of 4 risk factors was associated with the development of post-surgical recurrences.

- In the long term, there was a significant post-surgical reduction of the degree of contracture in both hands, the differences being insignificant.
- A relative dependence was found in the case of post-surgical contracture. In this group, all patients who had flexion contracture in the left hand after surgical treatment had this complication bilaterally.
- All patients who developed flexion contracture in the right hand after surgical treatment fit into stage I according to the Tubiana and Michon classification; all these patients had a reduction of contracture in the long term, compared to the preoperative stage.
- The most frequently affected ray was the fifth finger ray, followed by the fourth finger ray, for both hands. In patients with left hand involvement, specific lesions of Dupuytren's disease were found in the fifth finger ray, in all cases.
- In some patients with Dupuytren's diathesis, a higher adherence to long-term follow-up and encouraging postoperative results were seen, while in other cases, despite an initial favorable evolution, a recurrence and aggravation of flexion contracture with time occurred.
- The majority of the patients in this study considered long-term postoperative results to be satisfactory.

4. Originality and innovative contributions of the thesis

The topics approached in this doctoral thesis represent an old but exciting subject in the literature. Dupuytren's disease remains an entity whose etiopathogenesis and therapy are still controversial in different specialized studies. Starting from the idea that it is a systemic connective tissue disorder associated with biochemical changes, a correct diagnosis at an early stage will lead to an adequate therapeutic procedure, with favorable long-term results. Many studies have attempted to find an explanation for surgical therapeutic failure, launching the idea of the implication of risk factors that could be associated with disease progression or post-therapeutic recurrences.

The originality of the thesis consists of the fact that it presents a complex clinical study on a large number of patients with Dupuytren's disease or Dupuytren's diathesis, in which all possible risk factors that might be associated with the development of this disorder or with the unfavorable medium and long-term postoperative evolution of patients are researched in detail.

Also, the biochemical changes in the oxidant-antioxidant balance involved in the pathogenesis of Dupuytren's disease are evidenced, allowing to advance the idea of a possible adjuvant prophylactic treatment for a positive postoperative evolution in the future.

The innovative elements are represented by the attempt to divide patients with Dupuytren's disease into risk groups, thus reducing the number of cases with unfavorable evolution by frequent monitoring, at stages in which aponeurotic contracture can be improved.

Another element consists of highlighting the implication of redox homeostasis in the etiopathogenesis and postoperative evolution of patients, with the measurement of prooxidant and antioxidant markers in urine and saliva samples. Another new approach is the long-term study of the behavior of patients with Dupuytren's disease and the determination of correlations between the adherence to postoperative follow-up, the evolution in the presence of risk factors, and their effect when evaluated separately or simultaneously. In this respect, reconsideration of diagnosis was possible in at least one case, while self-limited evolution was reconsidered in another case, which might allow the development of evolution models, as well as the anticipation of disease progression and adequate therapy for each patient.