



Universidad de
Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Inervación sensitiva de la fascia palmar

TESIS DOCTORAL

Irene García Martínez

Octubre de 2018



Universidad de
Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Inervación sensitiva de la fascia palmar

TESIS DOCTORAL

Irene García Martínez

Directores:

José Antonio Vega Álvarez

Olivia García Suárez

Octubre de 2018



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: INERVACION SENSITIVA DE LA FASCIA PALMAR	Inglés: SENSITIVE INNervation HAND FASCIA

2.- Autor	
Nombre: IRENE GARCÍA MARTÍNEZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Introducción: La fascia es un elemento importante en la biomecánica muscular, coordinación motora periférica, propiocepción y regulación de la postura. El sistema fascial está ricamente inervado con abundantes terminaciones nerviosas libres y encapsuladas. Sin embargo, existen pocos estudios acerca de la inervación sensitiva de la fascia palmar.

Material y métodos: El estudio se diseña para describir la inervación sensitiva de la fascia palmar de individuos sanos y afectados con la enfermedad de Dupuytren. Se obtienen muestras de fascia palmar de 12 individuos, 9 enfermos y 3 sanos. Se realizan tinciones básicas de hematoxilina eosina y tricrómico de Masson e inmunohistoquímica simple mediante método indirecto PAP. Procedemos a un análisis cualitativo y cuantitativo.

Resultados: Las muestras de fascia palmar sana contienen numerosas formaciones nerviosas formando pequeños nervios, fibras nerviosas aisladas y plexos perivasculares. Por lo que respecta a los corpúsculos sensitivos, en el sistema fascial se han localizado diferentes morfotipos de corpúsculos: corpúsculos paciniformes y de tipo Golgi-Mazzoni, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Pacini y formaciones capsuladas que no se corresponden con ninguno de los morfotipos clásicos. Los corpúsculos sensitivos mejor identificables en la aponeurosis palmar son los corpúsculos de Pacini. En cuanto al perfil inmunohistoquímico de los corpúsculos de Pacini de la aponeurosis palmar humana es semejante al conocido para los corpúsculos de Pacini humanos en otras localizaciones. En la aponeurosis de los individuos afectados por enfermedad de Dupuytren se localizan nervios de diferentes calibres que contienen un número variable



de fibras nerviosas y plexos nerviosos perivasculares. Los morfotipos de corpúsculos sensitivos encontrados son los mismos que los descritos para la aponeurosis palmar sana. Los corpúsculos de Pacini son los que más alteraciones presentan en la enfermedad de Dupuytren. Muchos de los corpúsculos observados muestran tamaños mayores a los encontrados en los tejidos normales. Una observación reiterada en algunos corpúsculos de Pacini de los pacientes afectados de enfermedad de Dupuytren es la ausencia de inmunorreacción para el neurofilamento en los axones, así como la existencia de restos de inmunorreacción para la proteína S100 solo en los sectores más periféricos del núcleo interno. Con carácter general, la densidad de corpúsculos sensitivos y de formaciones nerviosas libres se incrementa ligeramente en los sujetos con enfermedad de Dupuytren, corpúsculos de Pacini en los sujetos afectados de enfermedad de Dupuytren muestran corpúsculos de Pacini de mayor tamaño y con mayor número de láminas en el complejo núcleo externo-cápsula, así como atrofia total o parcial del núcleo interno.

Discusión: La inervación de aponeurosis palmar humana ha sido poco estudiada. El único trabajo acerca de dicho tema es el del grupo de Stecco y Cols. Concluimos que la aponeurosis palmar humana contiene terminaciones nerviosas libres y diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos en densidad bastante baja, con un patrón inmunohistoquímico básico equivalente al de otras localizaciones y que en la mayoría de los casos expresan mecanoproteínas por lo que funcionalmente han de considerarse como mecanorreceptores. En contra de lo observado por Stecco y Cols. no hemos encontrado un aumento en la densidad de las terminaciones nerviosas libres. Lo que sí hemos evidenciado son cambios semicuantitativos y cualitativos evidentes en los corpúsculos de Pacini de aponeurosis palmar de enfermos con Dupuytren. Al contrario de lo descrito por la mayoría de los investigadores, en nuestro estudio se ha observado que en un porcentaje elevado de casos el axón está ausente, el núcleo interno está desestructurado o ausente y hay claras evidencias inmunohistoquímicas de denervación.



de fibras nerviosas y plexos nerviosos perivasculares. Los morfotipos de corpúsculos sensitivos encontrados son los mismos que los descritos para la aponeurosis palmar sana. Los corpúsculos de Pacini son los que más alteraciones presentan en la enfermedad de Dupuytren. Muchos de los corpúsculos observados muestran tamaños mayores a los encontrados en los tejidos normales. Una observación reiterada en algunos corpúsculos de Pacini de los pacientes afectados de enfermedad de Dupuytren es la ausencia de inmunorreacción para el neurofilamento en los axones, así como la existencia de restos de inmunorreacción para la proteína S100 solo en los sectores más periféricos del núcleo interno. Con carácter general, la densidad de corpúsculos sensitivos y de formaciones nerviosas libres se incrementa ligeramente en los sujetos con enfermedad de Dupuytren, corpúsculos de Pacini en los sujetos afectados de enfermedad de Dupuytren muestran corpúsculos de Pacini de mayor tamaño y con mayor número de láminas en el complejo núcleo externo-cápsula, así como atrofia total o parcial del núcleo interno.

Discusión: La inervación de aponeurosis palmar humana ha sido poco estudiada. El único trabajo acerca de dicho tema es el del grupo de Stecco y Cols. Concluimos que la aponeurosis palmar humana contiene terminaciones nerviosas libres y diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos en densidad bastante baja, con un patrón inmunohistoquímico básico equivalente al de otras localizaciones y que en la mayoría de los casos expresan mecanoproteínas por lo que funcionalmente han de considerarse como mecanorreceptores. En contra de lo observado por Stecco y Cols. no hemos encontrado un aumento en la densidad de las terminaciones nerviosas libres. Lo que sí hemos evidenciado son cambios semicuantitativos y cualitativos evidentes en los corpúsculos de Pacini de aponeurosis palmar de enfermos con Dupuytren. Al contrario de lo descrito por la mayoría de los investigadores, en nuestro estudio se ha observado que en un porcentaje elevado de casos el axón está ausente, el núcleo interno está desestructurado o ausente y hay claras evidencias inmunohistoquímicas de denervación.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction: The fascia is an important element in muscle biomechanics, peripheral motor coordination, proprioception and regulation of posture. The fascial system is richly innervated with abundant free and encapsulated nerve endings. However, there are few studies about the sensory innervation of the palmar fascia.

Material and methods: The study is designed to describe the sensory innervation of the palmar fascia of healthy individuals affected with Dupuytren's disease. Samples of palmar fascia are obtained from 12 individuals, 9 sick and 3 healthy. Basic stains of hematoxylin eosin and Masson's trichrome and simple immunohistochemistry are performed by indirect PAP method. We proceed to a qualitative and quantitative analysis.

Results: Samples of healthy palmar fascia contain numerous nerve formations forming small nerves, isolated nerve fibers and perivascular plexuses. With regard to the sensory corpuscles, different morphotypes of corpuscles have been located in the fascial system: paciniform and Golgi-Mazzoni type corpuscles, Ruffini corpuscles, Pacini corpuscles and capped formations that do not correspond to any of the classic morphotypes. The best identifiable sensory corpuscles in the palmar aponeurosis are the Pacini corpuscles. The immunohistochemical profile of the Pacini corpuscles of the human palmar aponeurosis is similar to that known for human Pacini corpuscles in other locations.

In the aponeurosis of subjects affected by Dupuytren's disease, nerves of different calibers are found that contain a variable number of nerve fibers and perivascular nerve plexuses. The morphotypes of sensory corpuscles found are the same as those described for the healthy palmar aponeurosis. The corpuscles of Pacini are those that more alterations present in the disease of Dupuytren. Many of the observed corpuscles show larger sizes than those found in normal tissues. A repeated observation in some Pacini corpuscles of patients suffering from Dupuytren's disease is the absence of immunoreaction for the neurofilament in the axons, as well as the existence of immunoreaction residues for the S100 protein only in the most peripheral sectors of the internal nucleus. In general, the density of sensory corpuscles and free nerve formations increases slightly in subjects with Dupuytren's disease, Pacini corpuscles in subjects affected by Dupuytren's disease show larger Pacini corpuscles with a greater



number of laminae in the external core-capsule complex, as well as total or partial atrophy of the inner core.

Discussion: The innervation of human palmar aponeurosis has been little studied. The only work on this topic is that of the Stecco y Cols group. We conclude that the human palmar aponeurosis contains free nerve endings and different morphotypes of sensory corpuscles in a very low density, with a basic immunohistochemical pattern equivalent to that of other locations and that in most cases they express mecanoproteins, so functionally they must be considered as mechanoreceptors. Against what was observed by Stecco and Cols. we have not found an increase in the density of the free nerve endings.

What we have evidenced are semiquantitative and qualitative changes evident in Pacini corpuscles of palmar aponeurosis of patients with dupuytren. Contrary to that described by most of the investigators, in our study it has been observed that in a high percentage of cases the axon is absent, the internal nucleus is unstructured or absent and there is clear immunohistochemical evidence of denervation.

A mis padres, Fermín y Berta,
a mi hermano Fermín y su mujer, Sonia,
y a José, mi marido,
por estar siempre a mi lado.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a los miembros del grupo de investigación SINPOs (Sistema Nervioso periférico y Órganos de los sentidos, del Cluster de Biomedicina, Campus de Excelencia Internacional, de la Universidad de Oviedo. A Yolanda García Mesa por su ayuda con la inmunohistoquímica, a la Doctora Olivia García Suárez por el tiempo empleado durante mi estancia en el laboratorio y, en especial, al Doctor José Antonio Vega Álvarez por haberme dado una oportunidad hace 5 años para llevar a cabo este proyecto. Admiro su profesionalidad, el espíritu emprendedor y actitud positiva con la que realiza sus proyectos.

A Marta Sánchez Pitiot, miembro de la Unidad de Histopatología Molecular de Modelos Animales del IUOPA por el procesado de los tejidos.

A los componentes del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario Central de Asturias por la recogida de las muestras.

Y, finalmente, a José Rozado Castaño por haberse convertido en la persona de referencia para mi vida académica y profesional.

Creer en la Auctoritas y no en la Potestas

Índice

1.- INTRODUCCIÓN, 19

2.- ESTADO ACTUAL, 22

- 2.1 Introducción a las fascias, 22
- 2.2 La fascia palmar, 25
 - 2.2.1 Región palmar, 25
 - 2.2.2 Región digital, 28
- 2.3 Inervación de las fascias, 30
 - 2.3.1 Inervación general de las fascias, 30
 - 2.3.2 Inervación macroscópica de la fascia palmar, 31
 - 2.3.3 Inervación microscópica de la fascia palmar, 32
 - 2.3.4 Descripción general de los corpúsculos sensitivos de la fascia palmar, 32
 - 2.3.4.1 Corpúsculos de Pacini, 34
 - 2.3.4.2 Corpúsculos de Ruffini, 39
 - 2.3.4.3 Corpúsculos de Golgi-Mazzoni, 41
 - 2.3.4.4 Terminaciones nerviosas libres, 42
 - 2.3.5. Biología molecular de la mecanocepción, 42
- 2.4 Enfermedad de Dupuytren, 45
 - 2.4.1 Epidemiología y fisiopatología, 45
 - 2.4.2 Etiología y etiopatogenia, 46
 - 2.4.3 Clínica, 47
 - 2.4.4 Anatomía patológica, 49
 - 2.4.5 Tratamiento, 50
- 2.5 Cambios en el patrón de inervación y en los corpúsculos sensitivos en la enfermedad de Dupuytren, 52

3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS, 55

- 3.1 Hipótesis, 55
- 3.2 Objetivos, 55

4.- MATERIAL Y TÉCNICAS, 57

- 4.1 Material, 57
 - 4.1.1 Fascia palmar humana con enfermedad de Dupuytren, 57
 - 4.1.2 Fascia palmar humana normal, 57
- 4.2 Técnicas, 58
 - 4.2.1 Procesamiento de las muestras, 58
 - 4.2.2 Tinciones básicas: hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, 59
 - 4.2.3 Inmunohistoquímica simple mediante método indirecto PAP, 60
 - 4.2.4 Análisis cuantitativo, 61

5.- RESULTADOS, 63

- 5.1 Inervación de la fascia palmar normal, 63
- 5.2 Inervación de la fascia palmar en la enfermedad de Dupuytren, 71
- 5.3 Resultados del estudio cuantitativo, 79

Índice

1.- INTRODUCCIÓN, 15

2.- ESTADO ACTUAL

2.1 Introducción a las fascias, 17

2.2 La fascia palmar, 20

2.2.1 Región palmar, 20

2.2.2 Región digital, 23

2.3 Inervación de las fascias

2.3.1 Inervación general de las fascias, 25

2.3.2 Inervación macroscópica de la fascia palmar, 26

2.3.3 Inervación microscópica de la fascia palmar, 27

2.3.4 Descripción general de los corpúsculos sensitivos en la fascia palmar

2.3.4.1 Corpúsculos de Pacini, 29

2.3.4.2 Corpúsculos de Ruffini, 34

2.3.4.3 Corpúsculos de Golgi-Mazzoni, 36

2.3.4.4 Terminaciones nerviosas libres, 37

2.4 Enfermedad de Dupuytren

2.4.1 Epidemiología y fisiopatología, 40

2.4.2 Etiología y etiopatogenia, 41

2.4.3 Clínica, 42

2.4.4 Anatomía patológica, 44

2.4.5 Tratamiento

2.5 Cambios en el patrón de inervación y en los corpúsculos sensitivos en la Enfermedad de Dupuytren, 47

3.- OBJETIVOS, 49

4.- MATERIAL Y TECNICAS

4.1 Material

4.1.1 Fascia palmar humana con enfermedad de Dupuytren, 51

4.1.2 Fascia palmar humana normal, 52

4.2 Métodos

4.2.1 Procesamiento de las muestras, 52

4.2.2 Tinciones básicas: hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, 53

4.2.3 Inmunohistoquímica simple mediante método indirecto PAP, 54

4.2.4 Análisis cuantitativo, 55

5.- RESULTADOS

5.1 Inervación de la fascia palmar normal, 57

5.2 Inervación de la fascia palmar en la enfermedad de Dupuytren, 64

5.3 Resultados del estudio cuantitativo, 71

6.- DISCUSION

6.1 Consideraciones generales

- 6.2 La inervación de la fascia palmar
- 6.3 La inervación de la fascia palmar en la enfermedad de Dupuytren, 78
- 6.4 Limitaciones del o y trabajo y perspectivas futuras de trabajo, 80

7.- CONCLUSIONES, 81

8.- BIBLIOGRAFIA, 83

1. INTRODUCCION

La inervación a niveles microscópico y molecular de las fascias y aponeurosis, es uno de los temas menos estudiados por los anatomistas, a pesar de que estas estructuras desempeñan papeles fundamentales en la propiocepción y son el origen de disestesias en numerosas patologías (fascitis plantar, síndrome de fibromialgia).

Con carácter general se acepta que las fascias, al igual que los tendones y los ligamentos, contienen diferentes tipos de corpúsculos sensitivos (Pacini, Golgi-Mazzoni, Ruffini) y terminaciones nerviosas libres. Y esta regla general también se aplica para la aponeurosis palmar. Algunos estudios clásicos (Seto, 1963) y recientes (Stecco y Cols., 2018) han demostrado la existencia de diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos en esta estructura mediante técnicas de impregnación argéntica y de inmunohistoquímica; pero casi todos ellos se limitan a cuantificarlos, determinar su tamaño y distribución anatómica. En ningún caso, hasta donde conocemos, se ha realizado un estudio detallado de estas formaciones sensitivas para establecer si hay diferencias de composición proteica respecto a las que existen en la piel o en el peritoneo, por ejemplo.

Por otro lado, y también como norma, en las situaciones de microtraumatismos mecánicos repetidos, el número y tamaño de los corpúsculos sensitivos, suele estar aumentado (Zelena, 1994). Es bien conocido que la enfermedad de Dupuytren se asocia con ese tipo de lesiones y, en consonancia con la teoría dominante, en la aponeurosis palmar se han descrito alteraciones en el tamaño de los corpúsculos de Pacini, sin que existan datos sobre el resto de los morfotipos de corpúsculos.

En el presente trabajo de tesis doctoral se ha estudiado la inervación microscópica de la aponeurosis palmar en condiciones de normalidad y en la enfermedad de Dupuytren. El trabajo se ha centrado sobre todo en los corpúsculos sensitivos, tanto en sus aspectos cuantitativos como cualitativos. Se han analizado sus características morfológicas, así como las propiedades inmunohistoquímicas básicas y las relacionadas con la mecanorrecepción. En las páginas que siguen se exponen con detalle todos los aspectos analizados en el trabajo.

Este trabajo se incluye la línea de investigación principal del grupo SINPOS (Sistema Nervioso Periférico y Órganos de los Sentidos) y pretende contribuir al conocimiento de la inervación de la fascia palmar humana en condiciones de normalidad y patológicas.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

En este capítulo se ha realizado una puesta al día sobre los aspectos relacionados en el tema de la tesis. Tras una breve introducción sobre las fascias y su inervación, se describen las características de los corpúsculos sensitivos que, según la bibliografía, se encuentran esas formaciones anatómicas. A continuación, se repasan los conceptos básicos de la mecanotransducción y de las proteínas implicadas en ella que serán objeto de estudio en este trabajo. Finalmente, se hará una puesta al día sobre la enfermedad de Dupuytren con especial énfasis en los aspectos relacionados con la inervación de la fascia palmar.

2.1. Introducción a las fascias

El término fascia (*fascia*) aparece en los escritos médicos en el siglo I d.C cuando Celso lo utilizó para referirse a “venda o al acto de vender”. Sin embargo, hasta el siglo II d.C el término fascia no adquiere las connotaciones de lo que hoy se entiende como fascia superficial al ser utilizado en este sentido por Galeno (Smith-Agreda y Cols., 2004). Siglos más tarde, en el siglo XVII, Speigel y Winslow relacionaron la fascia con el tejido que envuelve la musculatura (Spigelii y Cols., 1627). En la actualidad, este término se utiliza en anatomía para describir agrupaciones de tejido conjuntivo visibles al ojo humano; se trata de una estructura compuesta principalmente por fibras de colágeno entrelazadas (Standring, 2008).

Por otro lado, debido a que el término *fascia* se emplea en múltiples disciplinas, existe controversia en cuanto a su uso correcto. Por ello, la Sociedad de Investigación de las Fascias (*Fascia Research Society*, FRS) decidió abordar el problema estableciendo un Comité de Nomenclatura de las Fascias (*Fascia Nomenclature Committee*, FNC) con el propósito de aclarar la terminología. En

este contexto, en 2016, se propuso la siguiente definición funcional de sistema fascial: “*El sistema fascial consiste en una estructura continua tridimensional de tejidos conectivos fibrosos blandos que contienen colágeno, laxo y denso, que circundan el cuerpo. Incorpora elementos como tejido adiposo, adventicia y vainas neurovasculares, aponeurosis, fascias profundas y superficiales, epineuro, cápsulas articulares, ligamentos, membranas, meninges, expansiones miofasciales, periostio, retináculos, septos, tendones, fascia visceral, y, finalmente, todo el tejido conectivo intramuscular e intermuscular incluyendo endomisio, perimisio y epimisio*”. Pero habitualmente, cuando se habla de fascia se entiende una estructura continua y tridimensional que proporciona el soporte y recubrimiento necesario a músculos, huesos y órganos (Findley y Cols., 2012) que posibilita el funcionamiento independiente de la contracción del músculo y permite formar conductos para el paso de estructuras nerviosas, vasculares y linfáticas (Guimberteau y Cols., 2010; Bhattacharya y Cols., 2010). Además, la fascia colabora en la propiocepción y la nocicepción y puede responder a presiones, cambios de temperatura y vibración (Yahia y Cols., 1992; Stecco y Cols., 2007; Langevin y Huijing, 2009). Muy recientemente, Adstrum (2017), la define como un órgano inervado, continuo y funcional de la estabilidad y el movimiento formado por matrices de colágeno tridimensionales. En las fascias predomina el tejido conjuntivo (Ross y Pawlina, 2011) rico en colágeno de tipo I (Brickley-Parsons, 1981).

La Nomenclatura Anatómica Internacional sigue una visión descriptiva y divide las fascias en **fascia superficiales** (*fascia superficialis*; tejido por debajo de la piel y formado por tejido adiposo y conectivo laxo) y **fascia profunda** (*fascia profunda*; situada por debajo de la anterior); la fascia profunda, a su vez, se puede diferenciar dependiendo de las estructuras que envuelve (por ejemplo: fascia muscular o visceral) o de la zona donde se encuentra (por ejemplo: fascia del cuello o del muslo). Siguiendo esta diferenciación, la fascia superficial (formada

por tejido adiposo y conectivo laxo) es una red de tejido conectivo que situada en el plano subdérmico que se extiende hasta la fascia profunda. Forma diferentes membranas horizontales (separadas entre ellas por cantidades variables de grasa) y conectadas entre sí por medio de septos fibrosos de recorrido vertical y oblicuo, y contiene nervios y vasos (Abu-Hijleh y Cols., 2006; Benjamin, 2009). Los septos de tejido conectivo facilitan la conexión con la dermis y la agrupación de la grasa superficial en pequeños compartimentos, determinando su capacidad de deslizamiento (Lockwood, 1991; Abu-Hijleh y Cols., 2006; Pilat, 2003). Por otro lado, la fascia profunda (formada por tejido conectivo denso) se dispone por debajo de la fascia superficial, con la que mantiene una íntima relación a través de conexiones fibrosas (Pilat, 2003). Su función principal es envolver a los músculos y realizar tabiques compartimentales (Benjamin, 2009). Se continúa con el epimisio, el perimisio, el endomisio y los septos musculares (Kumba y Cols., 2009) y su espesor puede variar en función de su ubicación de forma que a medida que aumenta la exigencia mecánica se densifica su estructura (Pilat 2003).

En 2013, Kumka y Cols. hicieron una división funcional de las fascias según la cual se pueden agrupar en dinámicas (en las que el papel más relevante es colaborar con el movimiento) y pasivas (cuya función principal es la propiocepción y la compartimentación). Estos mismos autores las agrupan en fascias fasciculares (responsables de transmitir la fuerza miofascial y de proteger los vasos y los nervios), fascias de compresión (encargadas de realizar tensiones y compresiones que faciliten tanto la coordinación como la eficiencia muscular) y fascias de separación (estructuras que reducen la fricción durante la contracción muscular de grupos musculares antagónicos).

En algunas regiones anatómicas como la palma de la mano (*palma manus*) y la planta del pie (*planta pedis*) se precisa una adherencia fuerte entre piel y sistema fascial para favorecer el agarre y el apoyo respectivamente (Figura 2.1).

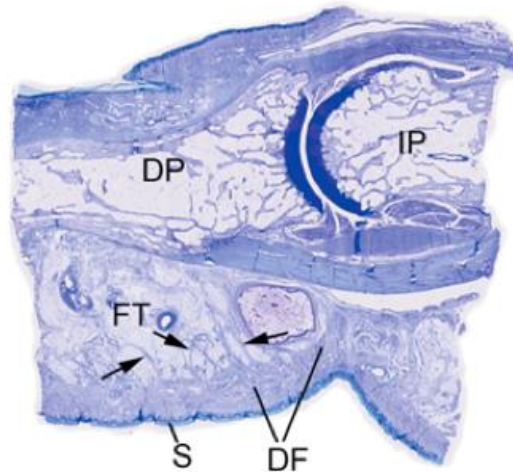


Figura 2.1 Sección sagital de un dedo a nivel de la articulación interfalángica distal. Se observa la piel de la palma (S) íntimamente adherida a la fascia subyacente (DF). (FT: panículo adiposo; DP: falange distal; IP: falange media). Modificado de Benjamin (2009).

2. 2. La fascia palmar (*Fascia palmaris*)

La palma de la mano presenta 3 regiones anatómicas bien diferenciadas: una porción media excavada llamada región palmar media y dos eminencias, correspondientes a la raíz del dedo pulgar y del dedo meñique denominadas eminencia tenar (*eminencia thenaris*) y eminencia hipotenar (*eminencia hypothenaris*), respectivamente. En cada una de ellas se diferencian los siguientes planos de superficie a profundidad: piel, tejido celular subcutáneo, fascia palmar superficial, músculos palmares, fascia palmar profunda y metacarpianos.

2.2.1. Región palmar (Figura 2.2)

La fascia o aponeurosis palmar es una lámina triangular de tejido fibroso, situada inmediatamente por debajo del tejido celular subcutáneo de la palma de la mano y está compuesta por dos o capas, superficial y profunda; el vértice del triángulo recibe la inserción del tendón palmar largo (*m. palmaris longus*) y se extiende del

primero al quinto metacarpiano. De la fascia superficial nacen dos septos (tabiques): el medial, que se fija por atrás en el quinto metacarpiano, y el lateral, en el tercero.

Las fibras que componen la aponeurosis palmar discurren en sentido longitudinal, transversal y vertical al plano de la palma (Boisen-Moller y Schmidt, 1974). Las **fibras longitudinales** representan los tendones flexores de las articulaciones metacarpofalángicas degenerados filogenéticamente. Las que se originan en el tendón del palmar largo, cruzan sobre los fascículos transversos de la fascia palmar y se dividen en forma de abanico en 4 bandas, denominadas pretendinosas, situadas por encima de los tendones flexores de cada dedo. Distalmente las fibras longitudinales se dividen en tres capas (McGrouther, 1982): capa 1, superficiales, que se insertan en la piel entre el pliegue palmar distal y el pliegue digital proximal; capa 2, intermedias, pasan en profundidad al ligamento metacarpiano transversal superficial (*lig. metacarpale trasversum superficiale*) para insertarse en las fibras longitudinales del dedo; y capa 3, profundas, que perforan el ligamento metacarpiano transversal profundo (*lig. metacarpale trasversum profundus*) y se insertan en los metacarpianos, falange proximal y aparato extensor.

Las **fibras transversales** forman una estructura denominada ligamento transversal superficial o ligamento transversal de la aponeurosis palmar (*fasciculi transversi*), que se extiende desde la base del pulgar siguiendo el pliegue palmar distal hasta la eminencia hipotenar y se dispone en un plano profundo respecto a las bandas pretendinosas. Las fibras transversales de la fascia palmar también incluyen el ligamento metacarpiano transversal superficial, que se extiende a través de la base de los dedos y que se inserta en la piel suprayacente, así como en las estructuras más profundas. En su superficie profunda se originan tabiques verticales que se dirigen dorsalmente formando los denominados septos de

Legueu y Juvara (Legueu y Juvara, 1892). El ligamento natatorio es una banda fibrosa transversal continua de aproximadamente 1 cm de ancho que se extiende desde el lado cubital de la base del 5º dedo hasta la base del pulgar. Se localiza en las comisuras de los dedos, rodeando el paquete vasculonervioso digital propio. Sus fibras transversas se denominan ligamento metacarpiano transverso superficial. La porción que se extiende por la primera comisura recibe el nombre de *ligamento comisural distal*. Este ligamento, aparte de la protección, limita la abducción (separación) de los dedos, momento en que observamos cómo se tensan sus fibras y la piel distal a la articulación metacarpofalángica. A su paso por las comisuras digitales envía prolongaciones fibrosas en cada lado de la base de los dedos que se localizan por fuera del paquete neurovascular y se fusionan con las bandas espirales dando lugar a la *lámina fascial lateral digital* (Thomine, 1965).

Las **fibras verticales** son un sistema superficial de fibras cortas y fuertes que conectan la fascia palmar a la dermis y se insertan en las placas palmares de las articulaciones metacarpofalángicas. Son muy numerosas, de ahí la escasa movilidad de la piel en esta zona. Los septos de Legueu y Juvara forman compartimentos fibroóseos como parte de las fibras verticales.

En su extremo más distal, ya en la fascia palmo-digital, las bandas pretendinosas se bifurcan en 2 bandeletas que pasan a cada lado del tendón y se continúan hacia el dedo formando la *banda espiral de Gosset*. Los espacios existentes entre dichas bandas están cubiertos por una fina capa aponeurótica de fibras longitudinales denominada *membrana inter-tendinosa*. Después de cruzar el ligamento transversal de la aponeurosis palmar se dirigen hacia la parte dorsal, cruzando bajo el paquete neurovascular para continuar lateral a este último en la *lámina fascial lateral digital*. Durante su trayecto algunas de sus fibras se insertan en la cápsula articular metacarpofalángica correspondiente.

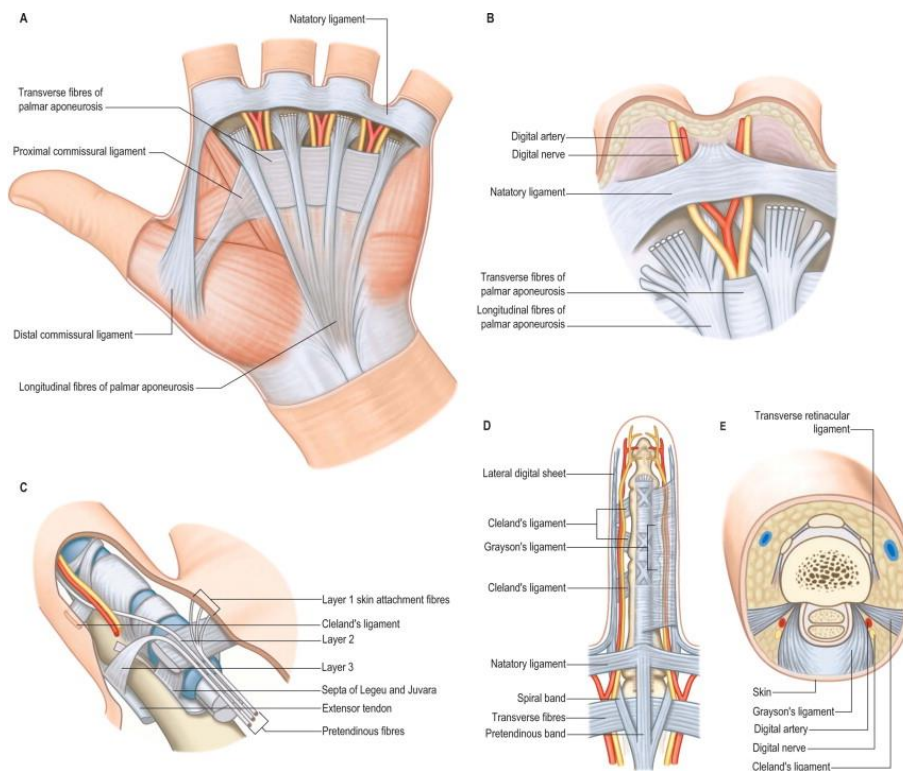


Figura 2.2 Estructura tridimensional de la fascia en la región palmar y digital. Región palmar (A), ligamento natatorio (B), división de las fibras longitudinales (C), región digital (D), sección transversal de la región digital (E). Modificado de Gray's Anatomy. Fourth Edition.

2.2.2. Región digital (Figura 2.3)

En la parte digital de la fascia hay discrepancias respecto a su concepción. Algunos autores consideran la existencia en el dedo de una estructura fascial laminar circular completa que envuelve toda la estructura osteotendinosa. Además, ésta se desdobra en la zona anterior para formar un compartimento que aísla el paquete neurovascular colateral del resto de las estructuras.

Está constituida por los siguientes componentes:

- a) **Elementos de sostén del aparato extensor:** ligamento triangular, banda sagital, ligamento retinacular transverso, y ligamento retinacular oblicuo de Landsmeer.

- b) **Ligamentos de sostén cutáneos:** tienen una función importante en la protección del paquete vasculonervioso digital propio y en la transmisión de tensión entre los movimientos de los dedos y la piel. Los más importantes y relevantes son el ligamento metacarpiano transversal superficial, los ligamentos de Cleland, los ligamentos de Grayson y las fibras cutáneo-tendinosas dorsales (lámina fascial lateral digital y fascia retrovascular de Thomine (Thomine, 1965).
- c) **Los ligamentos de Grayson** se originan en las vainas fibrosas de los dedos de las manos (*vaginae fibrosae digitorum manus*), concretamente a nivel de la segunda y tercera polea anular de los dedos. Pasa anteriormente respecto al paquete vasculonervioso digital propio. Sus fibras se dirigen oblicuas, la porción proximal hacia distal y a la inversa, aunque realmente se extienden prácticamente por toda la cara volar de los dedos. Forman los pliegues palmares de las articulaciones interfalángicas. Unen la piel palmar con la vaina de los tendones flexores, localizados palmar a los paquetes vasculonerviosos digitales propios.
- d) Los **ligamentos de Cleland** están formados por cuatro tabiques fibrosos laterales que se localizan dorsal a los paquetes neurovasculares colaterales y unen el hueso a la dermis. Estos ligamentos tienen unos orificios que permiten el paso de elementos vasculonerviosos hacia el dorso.
- e) **Lámina fascial lateral digital:** Localizada en ambos lados de cada dedo lateral al paquete neurovascular. Está formada por fibras procedentes de otras estructuras: fascia superficial digital (plano superficial), prolongaciones del ligamento metacarpiano transversal superficial, (plano intermedio) y banda espiral (plano profundo).
- f) **Fascia retrovascular de Thomine:** se trata de una banda longitudinal, dorsomedial al paquete neurovascular y localizada palmar los ligamentos de Cleland. Conecta en el área proximal con el ligamento metacarpiano

transverso superficial y tiene puntos de fijación en la piel y en la base de la falange proximal y articulaciones interfalángicas.

En la enfermedad de Dupuytren los componentes fasciales superficiales son los que suelen estar implicados, es decir, banda pretendinosa, banda espiral, lámina fascial digital lateral, ligamentos de Grayson, ligamento metacarpiano transverso superficial; únicamente los ligamentos de Cleland y de Landsmeer quedan libres.

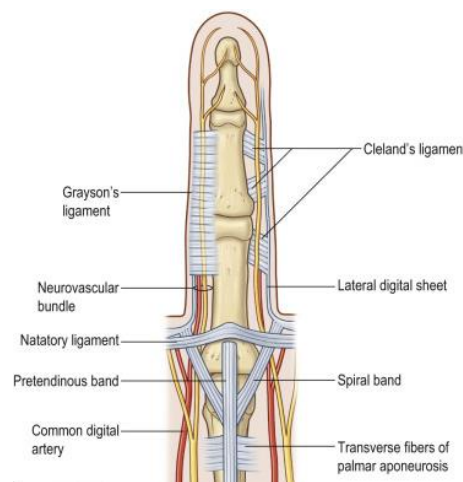


Figura 2.3 Estructura tridimensional de la fascia en la región digital. Se distinguen los ligamentos de sostén cutáneos. Modificado de Plastic Surgery Volume 6: Hand and Upper Extremity. Fourth Edition

2.3. Inervación de las fascias

La fascia es un elemento importante en la biomecánica muscular, coordinación motora periférica, propiocepción y regulación de la postura (Stecco, 1991). Al ser un lugar de inserción de músculos, la contracción muscular se transmite a la fascia activando los receptores sensitivos que se localizan en ella. Existen pocos estudios acerca de los corpúsculos sensitivos en el tejido fascial y algunos autores consideran que las fascias como tejido conectivo amorfo con un papel principalmente de soporte estructural.

2.3.1. Inervación general de las fascias

El sistema fascial está ricamente innervado y contiene abundantes terminaciones nerviosas libres y encapsuladas. La innervación de la fascia se ha estudiado en numerosas regiones del cuerpo humano. En modelos murinos se ha demostrado que las fascias toracolumbares están innervadas (Corey y Cols., 2011; Tesarz y Cols., 2011) y que el número de receptores nociceptivos aumenta si estas fascias están inflamadas, lo que podría explicar el dolor (Hoheisel y Cols., 2015; Mense y Hoheisel, 2016). Se han realizado estudios similares con fascia crural de rata (Taguchi y Cols., 2013) y sobre las estructuras conectivas del músculo bíceps braquial del caballo describiéndose la presencia de terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Pacini, corpúsculos paciniformes, corpúsculos de Ruffini y órganos de Golgi, implicados en el movimiento sincrónico del brazo, codo y hombro (Palmieri y Cols., 1986).

En humanos, se ha demostrado que la fascia toracolumbar está bien innervada (Hirsch y Cols., 1963; Yahia y Cols., 1992), existiendo variaciones en el grado de innervación en aquellos pacientes que aquejan dolor de espalda crónico (Bednar y cols., 1995), lo que sugiere que las fascias podrían estar involucradas en la propiocepción y la nocicepción. En fascia antebraquial humana (Stecco y Cols., 2007) y fascia plantar humana se han identificado corpúsculos de Pacini y Ruffini (Stecco y Cols., 2013). En el momento actual existe la suficiente evidencia científica como para considerar a la fascia un tejido dinámico, con una compleja vascularización e innervación (Stecco y Cols., 2013) cuya íntima relación con los nervios, vasos y músculos traduce el papel crucial de la fascia en la propiocepción y la coordinación motora periférica (Stecco y Cols., 2011)

2.3.2. Innervación macroscópica de la fascia palmar

La fascia palmar está innervada macroscópicamente por filetes nerviosos originados de los nervios mediano (*n. medianus*) y cubital (*n. ulnaris*). El **nervio**

mediano (originado en los nervios raquídeos C6, C7, C8, T1) inerva todos los músculos y sistema fascial del compartimento anterior del antebrazo (flexores de la muñeca y los dedos y pronadores del antebrazo), excepto el flexor cubital del carpo (*m. flexor carpi ulnaris*), y la **porción** cubital del flexor profundo de los dedos (*m. flexor digitorum profundus*). Inerva también la musculatura tenar y los dos primeros músculos lumbricales (*mm. lumbricales*) de la mano. Recoge la sensibilidad de la mitad radial de la palma de la mano, la cara palmar de los tres primeros dedos, la mitad palmar del cuarto dedo y la porción dorsal de la falange distal de los cuatro primeros dedos.

El **nervio cubital** (originado en los nervios cervicales C7, C8, T1) inerva el músculo flexor cubital del carpo, la vertiente cubital del músculo flexor profundo de los dedos y la mayoría de la musculatura intrínseca de la mano: músculos hipotenares, tercer y cuarto lumbrical, aductor del pulgar y todos los músculos interóseos (*mm. interossei*) (palmares y dorsales). Recoge la sensibilidad de la mitad cubital de la mano, del 5º dedo, del lado cubital palmar y dorsal de 4º dedo y de las estructuras fasciales correspondientes.

2.3.3. Inervación microscópica de la fascia palmar

Stecco y Cols. (2007) demostraron en muestras obtenidas de la fascia profunda de miembros superiores, la presencia de abundantes formaciones nerviosas sensitivas en forma de terminaciones libres y receptores encapsulados (Ruffini, Pacini, Golgi-Mazzioni). La mayoría de estas formaciones sensitivas son mecanoceptores y la contracción muscular produce un estiramiento de la fascia que estimula esos receptores. En general, las fibras nerviosas intrafasciales poseen una orientación perpendicular a las fibras de colágeno facilitando su activación con el elongamiento de las fibras colágenas. De cualquier forma, la densidad de los mecanorreceptores varía según la localización de la fascia, siendo muy abundantes en el retináculo flexor de la muñeca.

2.3.4. Descripción general de los corpúsculos sensitivos de las fascias

En base a los datos de la bibliografía, el aparato sensitivo de la fascia palmar está formado por terminaciones nerviosas simples y diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos (de Pacini, Ruffini, Golgi-Mazzoni).

La sensación táctil es uno de los componentes más importantes de la mecanosensación, y se detecta mediante formaciones sensoriales específicas localizadas en la piel conocidas como corpúsculos sensitivos o receptores cutáneos (Zimmerman y Cols., 2014). Funcionalmente se dividen en dos categorías: mecanorreceptores de adaptación rápida y mecanorreceptores de adaptación lenta, que a su vez tienen cada uno dos variantes, tipo I y tipo II, en función de sus características electrofisiológicas y morfológicas (Jones y Cols., 2014). Los mecanorreceptores de adaptación lenta tipo I (SAI) corresponden a los complejos epidérmicos de células de Merkel y los mecanorreceptores de adaptación lenta tipo II (SAII) con los corpúsculos dérmicos de Ruffini, aunque la función de los SAII puede ser realizada también por otros tipos de corpúsculos sensoriales (Wu y Cols., 1998; Paré et al., 2003; Olson y Cols., 2016). Las células de Merkel son células epidérmicas especializadas (Van Keymeulen y Cols., 2009) funcionalmente conectadas con fibras nerviosas A β que funcionan como SAI y expresan mecanoproteínas específicas como Piezo2 (Ikeda y Cols., 2014; Maksimovic y Cols., 2014; García-Mesa y Cols., 2017). Los mecanorreceptores de adaptación rápida están representados en los mamíferos por los corpúsculos sensitivos de Meissner y Pacini (Zimmerman y Cols., 2014). Los corpúsculos de Meissner están formados por un axón de curso sinuoso entre células apiladas denominadas Schwann-like, se localizan en la dermis papilar superficial y representan los mecanorreceptores de adaptación rápida tipo I (RAI) (Vega y Cols., 2012). Por su lado, los corpúsculos de Pacini cutáneos se sitúan en la hipodermis superficial o dermis reticular profunda y representan los

mecanorreceptores de adaptación rápida tipo II (RAII); su morfología recuerda a un bulbo de cebolla, con un axón central rodeado de células lamelares Schwann-like densamente agrupadas formando el núcleo interno, que a su vez están rodeadas por un gran número de células derivadas del endoneuro-perineurio poco compactas que constituyen la capa intermedia, el núcleo externo y el la cápsula del núcleo externo (Vega y Cols., 2009; García-Piqueras y Cols., 2017).

2.3.4.1. *Corpúsculos de Pacini*

Los **corpúsculos de Pacini** tienen forma ovoide, con unas dimensiones de unos 4 mm de eje mayor y 2 mm de eje menor, y están relacionados con la detección de la presión y la vibración. Se distribuyen por la mayoría de los órganos y tejidos, como páncreas, mesenterio, mesocolon, adventicia de vasos, cápsulas articulares, piel, tendones, ligamentos y aponeurosis. En la piel, los corpúsculos de Pacini se sitúan en la dermis profunda (ver Bell, 1994; Jirmanova y Cols., 1994; Zelena, 1994). Estructuralmente se caracterizan por presentar un aspecto en “bulbo de cebolla”, debido a la organización de los elementos periaxónicos que los forman (Figura 2.4). En condiciones de normalidad, un corpúsculo de Pacini está formado por el axón de una neurona mecanosensitiva, células de Schwann diferenciadas no mielinizantes (núcleo interno), una capa intermedia de células endoneurales, y varias capas concéntricas de células perineurales que forman el núcleo externo-cápsula. Funcionalmente, los corpúsculos de Pacini son mecanorreceptores de adaptación rápida que responden a estímulos vibratorios comprendidos entre los 20 y los 1500 Hz, con sensibilidad máxima en los 200-400 Hz, y, por lo tanto, detectan presión y vibración.

En la parte central del corpúsculo se dispone el **axón**, que generalmente es único, aunque ocasionalmente puede contener hasta cinco o más (García-Suárez y Cols., 2010). De forma característica, una fibra nerviosa mielínica de tipo A α o A β entra por uno de los polos del corpúsculo, pierde la vaina de mielina, y termina

en un engrosamiento con espículas denominado zona dendrítica. El axón contiene neurofilamentos, microtúbulos y mitocondrias. Además del axón principal, mecánico, los corpúsculos de Pacini pueden tener fibras nerviosas accesorias, finas y amielínicas (fibras C o fibras postganglionares simpáticas) que siguen un curso serpenteante en contraposición al trayecto longitudinal de la fibra principal (Malinovský y Pac, 1982).

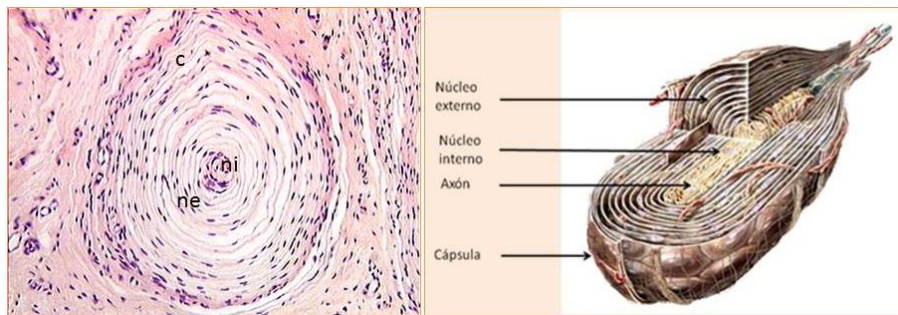


Figura 2.4. Estructura de un corpúsculo de Pacini. Izquierda: hematoxilina-eosina (c: cápsula; ne: núcleo externo; ni: núcleo interno). Derecha: representación tridimensional (modificado de <http://images.wellcome.ac.uk>).

Las láminas o lamelas que forman el **núcleo interno** son células de Schwann modificadas. Tienen una disposición muy compacta y permanecen separadas únicamente por espacios casi virtuales que contienen fibrillas de colágeno muy finas (Idé y Cols., 1988; Malinovský y Cols., 1990) y diferentes componentes de la matriz extracelular (Dubový y Bednárová, 1999; Pawson y Cols., 2000; Sames y Cols., 2001). Las lamelas del núcleo interno carecen de lámina basal, salvo las más externas (Munger y Cols., 1988).

El **núcleo externo** y la **cápsula** están formados por células aplanadas de tipo perineural que rodean por completo al núcleo interno, formando capas separadas entre sí por un compartimento con diferentes componentes de la matriz extracelular (Dubový y Bednárová, 1999; Pawson y Cols., 2000; Sames y Cols., 2001). En la cápsula se localizan vasos sanguíneos y macrófagos. Se ha

sugerido que la cápsula y sus lamelas no solo tienen importancia en el procesamiento de los estímulos mecánicos, sino que constituyen una parte del sistema metabólico del corpúsculo (Malinovský y Cols., 1990). Entre los núcleos interno y externo se dispone una **capa intermedia**, que ha sido demostrado de manera fehaciente en los corpúsculos de Pacini del mesenterio del gato (Idé y Cols., 1988; Munger y Cols., Pawson y Cols., 2000) y, recientemente, en los corpúsculos de Pacini humanos por nuestro grupo de investigación (García-Piqueras y Cols., 2017). Se trata de células de tipo endoneural.

La estructura de un corpúsculo de Pacini no es uniforme a lo largo del recorrido del axón, sino que se distinguen tres zonas de acuerdo a las relaciones entre él y las células periaxónicas (Malinovský 1986) (Figura 2.5): a) segmento preterminal: situado dentro de la cápsula y en la que el axón aún permanece envuelto por la vaina de mielina y las células de Schwann; b) segmento terminal: las láminas se disponen formando dos mitades simétricas, separadas entre sí por las denominadas “*clefts*” o hendiduras. En esta zona, el axón se caracteriza por emitir pequeñas prolongaciones, espículas, que se introducen en dichas hendiduras. Las espículas siempre encaran las dos hendiduras del núcleo interno en la porción terminal del corpúsculo (Munger e Idé, 1988); y c) segmento ultraterminal: se corresponde con la parte final del axón, que está engrosado y presenta numerosas espículas en su superficie. A este nivel, las células del núcleo interno pierden la simetría bilateral y se disponen de forma irregular.

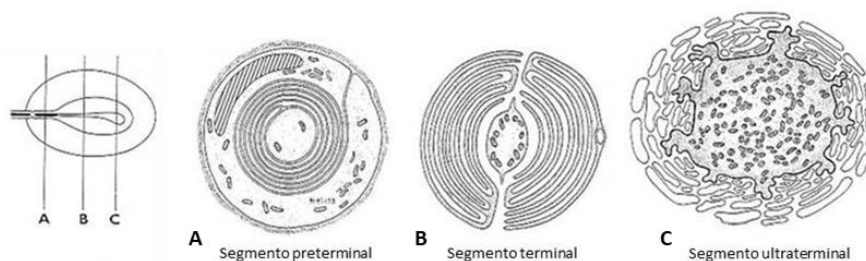


Figura 2.5 Componentes estructurales de un corpúsculo de Pacini, representado en cortes transversales a nivel de la zona preterminal (A), terminal (B) y ultraterminal (C) (modificado de Malinovský 1986).

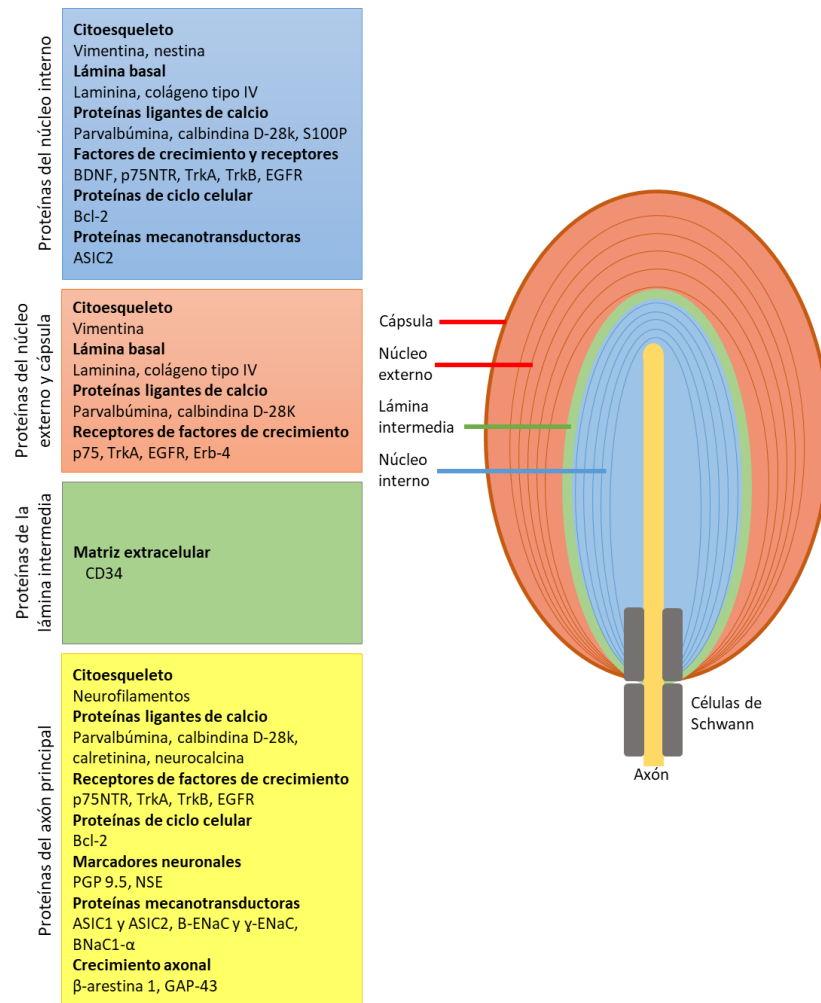


Figura 2.6. Representación de las proteínas expresadas en los corpúsculos de Pacini según su localización (azul: núcleo interno; verde: lámina intermedia; rojo: núcleo externo y cápsula; amarillo: axón).

Los diferentes componentes celulares de los corpúsculos de Pacini se continúan con los equivalentes de las fibras sensitivas que los suplen y comparten con ellos sus características de composición proteica y propiedades inmunohistoquímicas (Vega y Cols., 1996, 2009). En la actualidad se conoce bastante bien el patrón de expresión proteica de los constituyentes corpusculares de los corpúsculos de Pacini humanos. El axón central es identificable por la expresión de enolasa neuronal específica, neurofilamento o PGP9.5 (Vega y Cols., 1996a). También se han detectado en él calbindina, parvalbúmina y calretinina, implicadas en la homeostasis para la transducción mecanoeléctrica (Vega y Cols., 1996a). En los últimos años se han detectado en ellos canales iónicos relacionados con la mecanotransducción como mecanoproteínas ASIC, TRPV4 y TRPC6 (Calavia y

Cols., 2010; Alonso y Cols., 2017). Por otro lado, se ha descrito la proteína Bcl-2 en el axón principal (González-Martínez y Cols., 2006). Además, los diferentes tipos celulares no neuronales de los corpúsculos de Pacini expresan diferentes filamentos intermedios (vimentina y nestina), **proteínas de membrana basal** (colágeno IV y laminina se), receptores **de neurotrofinas** y otros factores de crecimiento (Vega y Cols., 1994a; 1994b), proteínas ligantes de calcio (proteína S100, calbindina, calretinina), proteína básica de la mielina (García-Suarez et al., 2009). De forma selectiva las células de la capa intermedia expresan CD34 (García-Piqueras et al., 2017) y las de la cápsula Glut1 (Feito et al., 2016). Un resumen de los datos disponibles se recoge en el esquema de la figura 2.6. Pero lo más interesante es que la distribución selectiva de algunas de las proteínas en los corpúsculos de Pacini humanos permite identificar cada uno de sus componentes de manera selectiva (Figura 2.7).

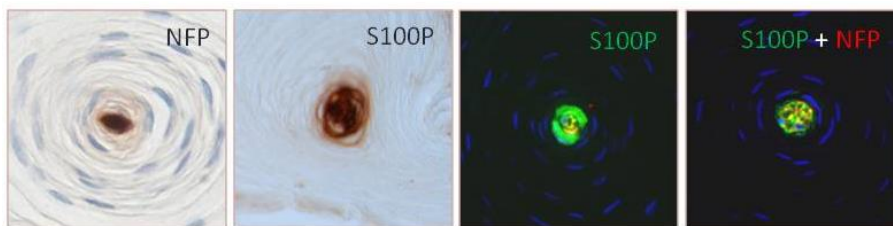


Figura 2.7 Perfil inmunohistoquímico de los corpúsculos de Pacini de la piel digital humana. Axones reactivos para el neurofilamento (NFP) y células del núcleo interno para S100P (cortesía de J.A. Vega).

Es importante destacar que la estructura de los corpúsculos de Pacini, así como su composición proteica, es invariable independientemente de su localización anatómica (Pawson y Cols., 2008), aunque existen algunas diferencias en los filamentos intermedios de las células del núcleo interno (García-Suárez y Cols., 2010).

En relación con los corpúsculos de Pacini, hay otros de estructura semejante, pero de menor tamaño y menor complejidad estructural. Se trata de los corpúsculos laminares simples, corpúsculos paciniformes o Pacini-like. Al igual

que los corpúsculos de Pacini se encuentran distribuidos por todo el cuerpo y estructuralmente difieren de ellos en que la cápsula está formada por muy pocas capas y las lamelas del núcleo interno son completas y no hemiláminas que forman las dos mitades simétricas típicas de los corpúsculos de Pacini en su segmento terminal (Malinovský y Cols., 1982; Jirmanova y Cols., 1994).

2.3.4.2. *Corpúsculos de Ruffini*

Los corpúsculos o terminaciones de Ruffini fueron descritos por primera vez en la piel humana como un corpúsculo neural diferenciado de los corpúsculos de Pacini y Meissner (Maeda y Cols., 1999; Paré y Cols., 2003). Su distribución anatómica es amplia encontrándose en la piel glabra (Chambers y Cols., 1972; Paré y Cols., 2003; Saad El-Dien y Cols., 2013), en la piel vellosa (Chambers y Cols., 1972; Bressler y Munger, 1983), en los tendones y cápsulas articulares, así como en el ligamento periodontal (Halata, 1977; Maeda y Cols., 1999; Sha y Cols., 2017); formaciones sensitivas Ruffini-like también se han descrito en el tejido conectivo de la faringe humana (De Carlos y Cols., 2013).

Estas estructuras sensitivas son formaciones alargadas, con forma de huso, una longitud de hasta 2 mm y una dimensión transversal de hasta 150 μm en su porción central o ecuatorial y 40 μm en los extremos o polos (Chambers y Cols., 1972). Tienen una morfología fusiforme o cilíndrica, con un núcleo central constituido por las ramificaciones arborescentes de un terminal axónico que, generalmente, penetra en el corpúsculo por su porción central o ecuatorial. Los terminales axónicos están embebidos en una matriz rica en fibras de colágeno y algunas células de Schwann. Las fibras de colágeno que forman el núcleo central tienen continuidad en ambos polos del corpúsculo con el tejido circundante (Halata, 1977).

El axón que los forma pierde la vaina de mielina al entrar en el corpúsculo, inmediatamente antes de comenzar a ramificarse (Chambers y Cols., 1972). Pero, contrariamente a lo que ocurre en otros mecanorreceptores, no se encuentra completamente recubierto por células Schwann-like existiendo segmentos donde hay contacto directo entre axón y el colágeno de la matriz extracelular; en estas zonas el axón muestra en su superficie multitud de espículas que son fundamentales para la detección del estiramiento (Maeda y Cols., 1999). Las células de Schwann-like que recubren segmentariamente el axón son similares a las células lamelares de los corpúsculos de Meissner y a las células del núcleo interno de los corpúsculos de Pacini y tienen expansiones citoplasmáticas que pueden envolver más de un terminal axónico (Maeda y Cols., 1999). El núcleo central glial está rodeado por una cápsula formada por 4 ó 5 capas de células de origen perineural que se continúan con las de la fibra nerviosa y el tronco nervioso de la fibra aferente que los sule (Chambers y Cols., 1972). Puede ser discontinua, incluso se ha descrito su ausencia en los corpúsculos de Ruffini periodontales (Maeda y Cols., 1999).

En cuanto a su inmunohistoquímica, el axón expresa inmunorreacción para los antígenos típicos y las células de la glia corpuscular se caracterizan por expresar proteína S100, GAP43 (una proteína relacionada con el crecimiento axónico) y p75^{NTR} (el receptor de baja afinidad de las neurotrofinas) y por tener actividad colinesterasa. Además, se ha detectado laminina en la lámina basal que se dispone entre el colágeno y los elementos neurales que constituyen el corpúsculo, delineando una lámina basal en varias capas (Maeda y Cols., 1999).

Los corpúsculos de Ruffini se consideran SA tipo II-LTMRs, con un claro papel en la propiocepción de tendones y ligamentos (Sha y Cols., 2017), piel (Paré y Cols., 2003) o faringe (de Carlos et al., 2013). La mecanorrecepción en los SA tipo II-LTMRs se caracteriza por una fase inicial en la que el corpúsculo es sensible tanto

al desplazamiento como a la velocidad del estímulo, seguido por una fase más estacionaria que dura mientras el estímulo siga activo (Chambers y Cols., 1972; Fleming y Luo, 2013). En el caso de los corpúsculos de Ruffini, se producen descargas ocasionales en reposo, y ante un estímulo tienen descargas regulares con baja frecuencia (Chambers y Cols., 1972). Los campos receptivos de los corpúsculos de Ruffini son grandes y detectan la distensión de las fibras de colágeno circundante (Chambers y Cols., 1972; Johnson y Cols., 2000; Fleming y Luo, 2013); su umbral de estiramiento es el mayor de todos los mecanorreceptores (Johansson y Vallbo, 1979). También se ha especulado con su participación en la detección de la rugosidad de los objetos (Goodman y Bensmaia, 2017). Y desde una perspectiva molecular, se considera que, igual que en otros mecanorreceptores, la mecanotransducción está relacionada con canales iónicos, especialmente de la familia de las degenerinas-canales de sodio epiteliales, especialmente ASIC3 (Rahman y Cols., 2011).

2.3.4.3. Corpúsculos de Golgi-Mazzoni

La existencia de este morfotipo de formación nerviosa sensitiva es muy controvertida en la actualidad ya que a juicio de algunos especialistas se trataría de variantes de los corpúsculos de Pacini o de Ruffini en algunas localizaciones, especialmente cápsulas articulares, ligamentos y tendones. Se trata de formaciones sensitivas, de morfología irregular predominantemente redondeada, con una cápsula muy bien desarrollada, en la que el axón adquiere forma de madeja muy enrollada y las células gliales asociadas son abundantes. Las características inmunohistoquímicas de los corpúsculos de Golgi-Mazzoni cutáneos son equivalentes a las del resto de los corpúsculos sensitivos (comunicación personal de JA Vega). Son mecanorreceptores de adaptación rápida con una especial sensibilidad para la propiocepción debido a la ramificación axonal (Malinovsky, 1996). El axón posee una localización central

con abundantes mitocondrias en su interior que penetra dentro del corpúsculo formando ramificaciones que terminan en nudos (Cavalcante y Cols., 2004).

Los corpúsculos de Golgi-Mazzoni están presentes en el tejido celular subcutáneo de la piel, así como en las cápsulas articulares, meniscos, discos articulares, fascias, ligamentos y tendones (Cavalcante y Cols., 2004; Asaki y Cols., 2006; Stecco y Cols., 2018). Zimny y colaboradores (Zimny y Cols., 1988) observaron diferentes concentraciones de los corpúsculos de Ruffini, Pacini y Golgi-Mazzoni en las distintas áreas del menisco de la rodilla, lo que sugiere que cada tipo de mecanoreceptor tiene una función diferenciada.

2.3.4.4. *Terminaciones nerviosas libres*

Como su propio nombre sugiere corresponden a los extremos periféricos de neuronas sensitivas periféricas que terminan sin formar estructuras sensitivas organizadas en sus órganos diana. Se trata de los receptores sensitivos más ampliamente distribuidos por el cuerpo y están presentes en todos los tejidos del cuerpo.

Estructuralmente están formados por un axón, la célula de Schwann que lo recubre y la lámina basal. Su morfología puede ser muy variable: desde la terminación más simple formada por un solo axón hasta otras ramificadas y de gran complejidad (Cauna, 1980; Malinovský y Pac, 1982).

Funcionalmente se consideran como los extremos terminales de fibras A δ y de fibras C, responsables de la nocicepción pero que también funcionan como mecanorreceptores (Abraira y Cols., 2013, 2017; de Moraes y Cols., 2017).

2.3.4. Biología molecular de la mecanocepción

La mecanotransducción puede definirse como la capacidad de las células vivas para convertir estímulos mecánicos en señales eléctricas. En este proceso están implicadas proteínas de membrana que funcionan como canales iónicos, proteínas intracelulares (especialmente las que forman parte del citoesqueleto) y proteínas extracelulares (integrantes de la matriz extracelular) (Silver y Siperko, 2003; Lumpkin y Caterina, 2007; Arnadottir y Chalfie, 2010; Dufort y Cols., 2011). Para los interesados en el tema remitimos a las revisiones actualizadas de Gillespie y Walker (2001), Del Valle y Cols. (2012), y Mathieu y Manneville (2018).

En proceso de mecanotransducción en el sistema nervioso periférico están implicadas las neuronas sensitivas del sistema nervioso periférico y los mecanorreceptores, en las realmente las estructuras en las que se produce la mecanotransducción. En los mamíferos estas estructuras mecanosensitivas de la piel responsables del tacto fino, tacto grueso, presión, estiramiento y vibración (Gillespie y Walker, 2001).

En la actualidad se conoce que la detección de los estímulos táctiles se debe a la activación de canales iónicos presentes en las membranas de las células mecanosensibles (Lumpkin y Caterina, 2007; Tsunozaki y Bautista, 2009; Lumpkin y Cols., 2010; Ikeda y Cols., 2014; Ikeda y Gu, 2014; Paluch y Cols., 2015). Las deformaciones de la membrana de los distintos tipos celulares que forman los mecanorreceptores (axones, células gliales y células endo-perineurales) producen la apertura de canales que regulan flujos iónicos que son uno de los mecanismos básicos de la mecanotransducción (Lumpkin y Caterina 2007; Lumpkin y Cols., 2010; Delmas y Coste, 2013; Ranade y Cols., 2015).

Los canales iónicos están formados por subunidades de naturaleza proteica y a las proteínas que los forman y responden a estímulos mecánicos se las engloba bajo el término genérico de **mecanoproteínas**. Los potenciales canales iónicos mecanosensibles identificados hasta la fecha pertenecen a las familias de los Canales Epiteliales de

Sodio/Degenerinas (Deg/ENa⁺C, degenerin/Epithelial Na Channel), canales de Potencial Transitorio de Membrana (TRP, Transient Potential Receptor), familia canales de potasio de dominio de 2 poros (Kp2, como los canales TRAAK y TREK-1) y los productos de los genes Piezo1 y Piezo2, (Gillespie y Walker, 2001; Lumpkin y Caterina, 2007; Arnadottir y Chalfie, 2010; Coste y Cols., 2010; Lumpkin y Cols., 2010; Delmas y Coste, 2013; Ranade y Cols., 2014; Sharif-Naeini, 2015). En el presente trabajo de tesis doctoral se ha analizado solo el canal Piezo2 por ser el único que hasta la fecha cumple todas las propiedades para ser considerado como mecanotransductor. No obstante, algunos potenciales mecanotransductores como TRPV4, ASIC2 y TRPC6 se han detectado en algunos morfotipos de mecanorreceptores cutáneos (García-Añoveros y Cols., 2001; Price y Cols., 2000, 2001; Suzuki y Cols., 2003; Montaña y Cols., 2009; Calavia y Cols., 2010; Cabo y Cols., 2012, 2013, 2015; Alonso y Cols., 2017) y en los husos neuromusculares (Chen y Wong, 2013; Woo y Cols., 2015; Kröger, 2018).

De todos los potenciales canales iónicos mecanosensibles el único que puede ser considerado sin ninguna duda como tal, es Piezo2 (Coste y Cols., 2010; Volkens y Cols., 2015; Wu y Cols., 2017). Se trata de una proteínas de transmembrana *multi-pass* que se requiere de manera crítica en los canales mecanosensibles catiónicos no selectivos de las células de los mamíferos. Se relaciona funcionalmente con diferentes modalidades de tacto (Delmas y Coste, 2013), la propiocepción (Chen y Wong, 2013; Woo y Cols., 2015; Kröger, 2018) y también interviene en otros procesos biológicos asociados a la mecanobiología (Bagriantsev y Cols., 2014; Wu y Cols., 2017). Piezo2 se ha detectado en neuronas mecanosensitivas de los ganglios raquídeos (Coste y Cols., 2010; Ranade y Cols., 2014) y mecanorreceptores cutáneos tipo SAI y SAII (Ikeda y Cols., 2014; Ranade y Cols., 2014; Corteje y Cols., 2014, 2015; García-Mesa y Cols., 2017).

2.4. Enfermedad de Dupuytren

Se trata de una fibromatosis superficial originada en la fascia palmar caracterizada por la aparición de nódulos y/o cuerdas que ocasionan contracturas en flexión, progresivas e irreversibles, de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de los dedos. El anular (*digitus anularis*) es el más afectado seguido del meñique (*digitus minimus*), medio (*digitus medius*), índice (*index*) y pulgar (*pollex*) (Foucher y Cols., 1992) (Figura 2.8).



Figura 2.8.- Contractura de la articulación IFP de 90° en 5º dedo de mano derecha.

2.4.1 Epidemiología y fisiopatología

La enfermedad de Dupuytren tiene una prevalencia de 0.5% a 11% en la población general y afecta comúnmente a hombres caucásicos, sobre todo en el norte de Europa (DiBenedetti y Cols., 2011). En algunos países, como Noruega, las prevalencias alcanzan un 30% en pacientes mayores de 60 años (Early PF, 1962).

Suele presentarse a partir de los 50 años y con frecuencia es bilateral y está asociada a diabetes mellitus (Chammas y Cols., 1995). Además, existe mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en pacientes fumadores, alcohólicos, hipercolesterolémicos y portadores de VIH (Burge y Cols., 1997). Los pacientes con enfermedad de Dupuytren tienen tendencia a desarrollar lesiones ectópicas

del tipo de fibromatosis plantar (enfermedad Lederhosen), engrosamiento de la fascia del pene (enfermedad de Peyronie) y almohadillas de nudillo engrosadas (enfermedad de Garrod).

2.4.2. Etiología y etiopatogenia

La etiología apunta a varios factores que puedan estar implicados como son: inflamación, traumatismos y neoplasias (Chansky y Cols., 1999; Liss y Stock, 1996; Hueston y Seyfer 1991). Pero la mayor evidencia se atribuye a una predisposición genética a desarrollar la enfermedad mediante una herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Sin embargo, no se ha identificado ningún gen como causa primaria, pero existen ciertas mutaciones que pueden contribuir en la gravedad de la enfermedad. Ojwang y Cols. (2010) sugirieron un origen multifactorial e identificaron regiones del genoma que podrían estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad de Dupuytren. Estas regiones se localizan en los cromosomas 6,11 y 16. Además varios genes aumentan su transcripción cuando la enfermedad se activa, destacando el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) (Bayat y Cols., 2003). Por su lado, Zhang y Cols. (2008) demostraron que más de 20 genes estaban implicados en la patogénesis de la enfermedad, entre los que se encuentran los que codifican para actina, fibronectina, integrina, laminina, tanascina C, Hsp47, TGF- β 2, colágeno tipo I, colágeno tipo V, α -2 (COL5A2), colágeno tipo VIII, α -1 (COL8A1), contactina 1 (CNTN1), leucina (LRRC17) y el oncogén del fibrosarcoma musculoaponeurótico B o Maf B.

Según Luck hay 3 fases en la patogénesis de la enfermedad (Luck, 1959). Una **primera fase** proliferativa en la que se produce una intensa proliferación de fibroblastos con abundantes vasos sanguíneos. A nivel macroscópico tiene lugar la aparición de los nódulos. Una **segunda fase** o **involutiva** en la que los fibroblastos se transforman en miofibroblastos que se orientan a lo largo de las

líneas de tensión. Se deposita colágeno tipo III y el tejido conjuntivo se organiza formando las cuerdas que empiezan a contraerse. La **tercera fase** es la denominada **residual** y se caracteriza por una matriz extracelular rica en colágeno con poca celularidad en la que los nódulos regresan y las cuerdas simulan cicatrices, causando una mayor contractura articular y de partes blandas.

Los nódulos y cuerdas surgen de las fibras que componen la estructura tridimensional normal de la fascia palmar (McFarlane, 1974). La enfermedad se inicia generalmente con engrosamiento de la banda pretendinosa en forma de cuerda pretendinosa determinando la contractura de la articulación metacarpofalángica. A continuación, el ligamento metacarpiano transversal superficial se engruesa y comienza a contraerse lo que resulta en limitación de la abducción de los dedos y ocasionalmente de flexión de los dedos. La confluencia de ambos fenómenos ocasiona las contracturas en las articulaciones interfalángica proximal y metacarpofalángica. En los dedos aparecen las bandas espirales, que, a pesar de su denominación, poseen un trayecto recto. Se encuentran en íntimo contacto con los paquetes neurovasculares (Figura 2.9), alterando la anatomía al desplazar hacia medial los nervios colaterales digitales (*Nn digitales palmares proprii*); se originan en las bandas pretendinosas y se insertan en la fascia digital lateral y en los ligamentos de Grayson. Otras estructuras digitales fundamentales que resultan afectadas son las bandas laterales que se extienden desde los músculos lumbricales e interóseos hasta la diáfisis de la falange media contribuyendo a la contractura de la articulación interfalángica proximal (Leibovic, 2018).

2.4.3. Clínica

La enfermedad de Dupuytren suele ser indolora, aunque los pacientes pueden referir de dolor al agarrar objetos debido a la presión ejercida sobre los nódulos palmares. Inicialmente presentan umbilicaciones en la piel, nódulos, o distorsión

de los pliegues palmares, que pueden convertirse en cuerdas, y éstos derivar en contracturas articulares (Figura 2.10). Las umbilicaciones se deben al engrosamiento de las fibras fasciales verticales, que retraen la dermis (Hindocho y Cols., 2009).

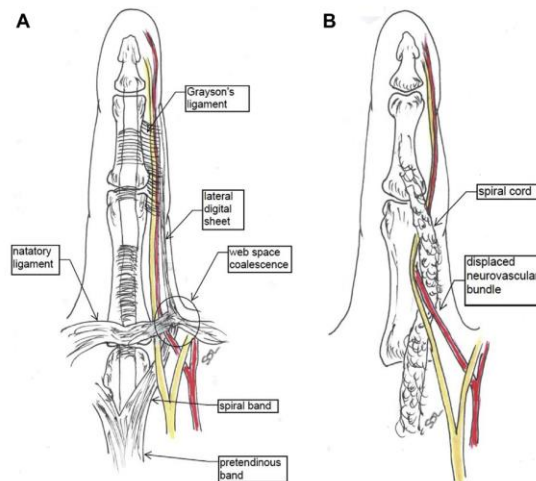


Figura 2.9.- (A) En la anatomía normal, hay continuidad entre la banda pretendinosa, la banda espiral, el ligamento natatorio, y la vaina digital lateral. Todas estas estructuras se unen a nivel en las comisuras digitales. (B) La banda espiral discurre por debajo del paquete vasculonervioso y lo desplaza hacia medial a medida que se engruesa y contrae. Modificado de Leibovic 2018.

Hueston (1963) enumeró los siguientes factores de mal pronóstico: enfermedad bilateral, familiares de primer o segundo grado afectados de Dupuytren, presencia de enfermedad ectópica (enfermedad de Ledderhose, enfermedad de Peyronie y/o nódulos de Garrod) e inicio de los síntomas antes de los 45 años. Otras características a considerar son el número total de dedos afectados y el número de cirugías ya realizadas.

La severidad de la enfermedad de Dupuytren se determina mediante el sistema de estadificación de Tubiana (Tubiana y Cols., 1968; Tabla 2.11), basado en la deformidad en flexión digital. Se calcula como el ángulo entre el dorso de la mano y el dorso de la falange media del dedo.

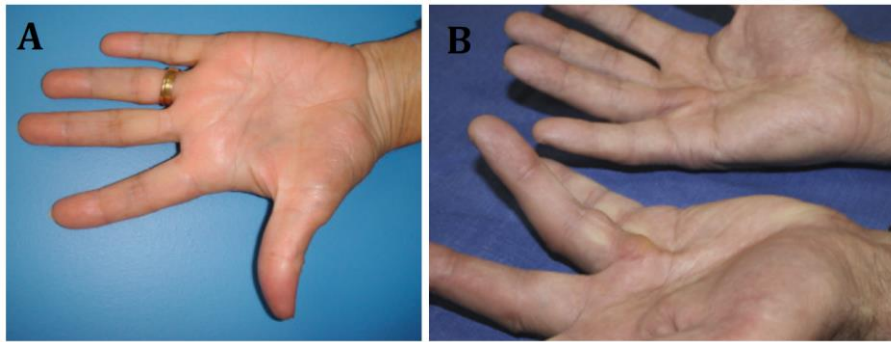


Figura 2.10.- Diferentes estadios de la enfermedad de Dupuytren. Fase inicial, se objetiva la presencia de un nódulo sobre pliegue palmar distal a nivel del 4º radio (A), fase avanzada con contractura en flexión de la articulación metacarpofalángica del 4º dedo (B). Modificado de Yenidunya y Seven (2009).

Estadio	Deformidad
0	No lesión
N	Nódulo palmar sin afectación articular
1	Contractura articular entre 0° y 45°
2	Contractura articular entre 45° y 90°
3	Contractura articular entre 90° y 135°
4	Contractura >135°

Tabla 2.11.- Sistema de clasificación de la severidad de la enfermedad de Dupuytren, según Tubiana. Adaptado de Hindocha S, Stanley JK, Watson JS, et al. Revised Tubiana's staging system for assessment of disease severity in Dupuytren's disease-preliminary clinical findings. *Hand*. 2008;3: 80-86.

2.4.4. Anatomía patológica

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células mesenquimales espiculadas, organizadas en fascículos, que penetran el tejido adyacente, con un índice mitótico bajo. Estas células expresan α -actina de músculo liso lo que explica su contractilidad (Gabbiani y Maino, 1972) y se denominan miofibroblastos. Estas células se originan como fibroblastos que producen colágeno y tienen haces miofibrilares intracitoplásmicos que son capaz de contraerse, contribuyendo al acortamiento progresivo de las cuerdas, que, a su vez, conduce a las contracturas de los tejidos blandos y las articulaciones. Cabe destacar que el en tejido fascial sano no hay colágeno tipo III que es el que predomina en los pacientes con enfermedad de Dupuytren (Brickley-Parsons y Cols., 1981; Melling y Cols., 1999). Además, sintetizan fibronectina, una glicoproteína extracelular que conecta las conecta entre sí y con la matriz extracelular a través de una integrina (Tomasek y Haaksma, 1991). Con la

evolución de la enfermedad, disminuye la celularidad y aumentan las fibras de colágeno (Rayan 1999). La proliferación excesiva de miofibroblastos se debe a la acción de distintas citoquinas cuya expresión está anormalmente elevada: factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), prostaglandinas, factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), interleuquina 1 (IL-1). El TGF- β es la citoquina fibrogénica principal (Badalamente y Hurst, 1999; Cordova y Cols., 2005).

2.4.5. Tratamiento

El tratamiento varía según la presentación clínica de la enfermedad, siendo necesario identificar previamente los fenotipos agresivos y recidivantes de la enfermedad, pero es siempre quirúrgico.

El objetivo de la intervención es recuperar la extensión de las articulaciones afectadas y mejorar la función de la mano. La cirugía logra una alta tasa de corrección completa o casi completa (75%). No obstante, se ha descrito un alto porcentaje de complicaciones postoperatorias (46%), aunque la inmensa mayoría son menores y se resuelven mediante curas ambulatorias sin precisar intervención específica. La tasa de complicaciones, persistencia y recurrencia de la enfermedad es mayor en aquellos pacientes con peores deformidades iniciales (Dias y Braybrooke, 2006).

En estadios con mínima contractura sin compromiso funcional está indicado el seguimiento. En estadios iniciales están indicados los tratamientos locales como fasciotomías percutáneas con aguja, fasciotomías abiertas, fasciotomías enzimáticas mediante colagenasa derivada de *Clostridium Hystoliticum* (Skov y Cols., 2017), bloqueantes de los canales de calcio, inyecciones de corticoides o inyecciones de interferón- γ . Estas moléculas pueden controlar los síntomas y

mejorar la función, pero no existe consenso en cuanto a su uso. La fasciotomía abierta se reserva para aquellos pacientes con problemas anestésicos, edad avanzada y/o contracturas articulares de muy larga evolución en los que el objetivo es mejorar la extensión articular evitando una cirugía extensa; consiste en cortar la cuerda mediante una pequeña incisión cutánea que, en ocasiones, se deja cerrar por segunda intención.

La fasciectomía es el tratamiento indicado en estadios avanzados de la enfermedad, cuando existen contracturas en flexión de $>30^\circ$ de las articulaciones metacarpofalángicas (figura 14) y/o $>15^\circ$ de las articulaciones interfalángicas proximales. La fasciectomía selectiva implica la eliminación de fascia patológica para permitir la corrección de la contractura. Las incisiones cutáneas se diseñan para facilitar la exposición de los nódulos y cuerdas, las más usadas son las incisiones transversales, las z-plastias, el abordaje de Bruner (zig-zag) y el abordaje mediolateral. Una vez que la piel haya sido levantada se procede a la identificación de las cuerdas, preservación de las fibras transversales de la fascia palmar y localización de los paquetes vasculonerviosos. A continuación, las cuerdas y nódulos son extirpados hasta que se logre la corrección (Dias y Aziz, 2018) La fasciectomía selectiva es la intervención quirúrgica con mayor tasa de éxitos y menor tasa de recidivas (Freehafer y Strong, 1963) frente a la fasciotomía y la fasciectomía total. En ocasiones son necesarias osteotomías dorsales en cuña, artrodesis de articulaciones interfalángicas, artoplastias o amputaciones debido al grado de severidad de las contracturas articulares. En pacientes con afectación primaria, las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son las lesiones de los nervios colaterales digitales en un 3.4%, con un rango entre 0% y 9.5%, y las lesiones de las arterias digitales en un 2.1%, con un rango entre 0% y 10.2%. Dentro de las complicaciones postoperatorias destacan la necrosis cutánea en un 4.1 % de los casos y la infección en un 2.9% de los casos. El síndrome de dolor regional complejo ocurre en un 5% de los pacientes

intervenidos (Becker y Davis, 2010). Las recurrencias varían entre un 2% y un 60% con una media de un 33% (Foucher y Cols., 1992). La variación depende del grado de afectación articular en el momento de la intervención quirúrgica y de la predisposición genética. Son más frecuentes en aquellos casos con afectación de la articulación interfalángica proximal, enfermedad en el quinto dedo y dos o más dedos afectos.

2.5. Cambios en el patrón de inervación y en los corpúsculos sensitivos en la enfermedad de Dupuytren

Los corpúsculos sensitivos presentes en la mano en condiciones de normalidad se ven alterados en la enfermedad de Dupuytren, si bien la totalidad de los datos que hemos encontrado se refieren a los corpúsculos de Pacini.

Habitualmente, enfermedad de Dupuytren se asocia a hiperplasia de estas formaciones sensitivas (Figuras 2.12 y 2.13) (Jozsa y Cols., 1988; Akyürek y Cols., 2000; Ehrmantan y Cols., 2004; Yenidunya y Seven, 2009; García y Cols., 2015) que podría reflejar una relación topográfica cercana entre los corpúsculos de Pacini y la fibromatosis palmar. A pesar de tratarse dos entidades diferentes, comparten factores etiológicos como son los traumatismos locales.

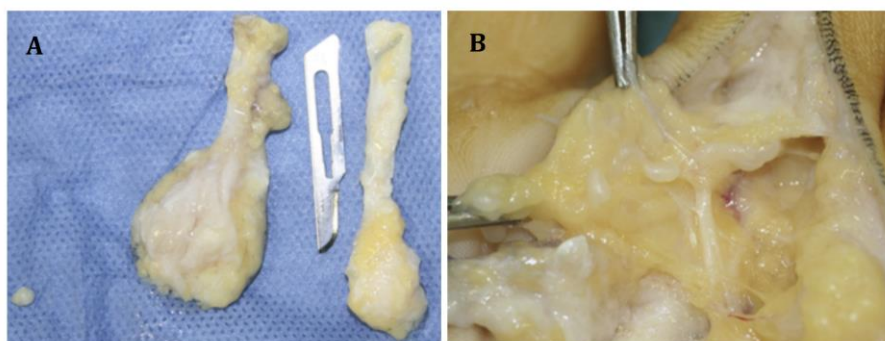


Figura 2.12.- Tejido extraído durante una fasciectomía por enfermedad de Dupuytren, en la izquierda se observa un corpúsculo de Pacini aislado del resto del material extirpado (A), imagen intraoperatoria de la fascia palmar rodeada de tejido fibroso en el que se identifica un corpúsculo de Pacini (B). Modificado de Yeniyunya y Seven (2009).

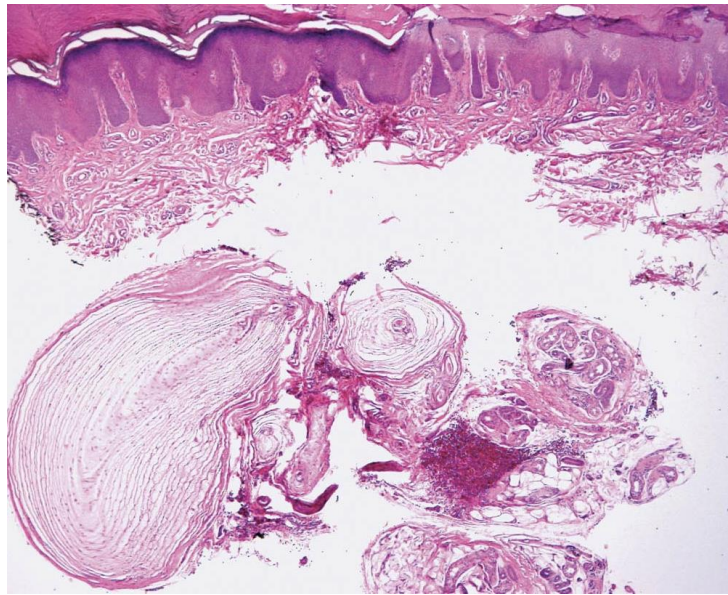


Figura 2.13. Hipertrofia de los corpúsculos de Pacini en la dermis reticular de un paciente con enfermedad de Dupuytren. Modificado de García y Cols. (2015).

Ehrmantant y Cols. (2004) compararon las características anatómicas e histológicas de los corpúsculos de Pacini de la fascia palmar de pacientes diagnosticados de enfermedad de Dupuytren con las de los obtenidos de esta misma localización en pacientes sanos. Comprobaron que los procedentes de los enfermos son de mayor tamaño, más abundantes y la “capa externa” de los corpúsculos posee mayor número de células, atribuyendo este hecho a la influencia del factor de crecimiento nervioso (nerve growth factor, NGF) sobre los fibroblastos de los nódulos y de las cuerdas. Estos hechos fueron confirmados por Lubahn y Cols. (2007) al observar la presencia de abundantes miofibroblastos en áreas de expresión de NGF. Recientemente, Stecco y Cols. (2018) ha comunicado que en la enfermedad de Dupuytren la densidad de terminaciones nerviosas libres es mayor en las aponeurosis patológicas que en las normales, mientras que no aportan variaciones para los corpúsculos sensitivos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La fascia palmar posee inervación sensitiva que es responsable de la mecanocepción de la misma la cual se altera en la enfermedad de Dupuytren y de ella deriva la sintomatología sensitiva de esta patología.

3.2 Objetivos

El presente trabajo de tesis doctoral tiene como **objetivo general** contribuir al conocimiento de la inervación de la fascia palmar humana en condiciones de normalidad y patológicas.

Como **objetivos específicos** se han fijado los siguientes:

- 1.- Estudio de la inervación microscópica de la aponeurosis palmar y de las estructuras aponeuróticas de los dedos.
- 2.- Identificación y caracterización de los morfotipos de corpúsculos sensitivos presentes en esas formaciones anatómicas.
- 3.- Establecer el perfil inmunohistoquímico y mecanoreceptor de los corpúsculos sensitivos de la aponeurosis palmar.
- 4.- Analizar todos los parámetros mencionados en los objetivos anteriores en las estructuras aponeuróticas afectadas en la enfermedad de Dupuytren.

MATERIAL Y TÉCNICAS

4. MATERIAL Y TECNICAS

4.1. Material

El material humano utilizado en el estudio procede de 12 sujetos con edades comprendidas entre 52 y 78 años, que fueron divididos en dos grupos: con y sin enfermedad de Dupuytren. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones Clínicas del Principado de Asturias (protocolo 125/15) el 6 de octubre de 2015.

4.1.1. Fascia palmar humana con enfermedad de Dupuytren

En este grupo se incluyeron de manera aleatoria 9 pacientes diagnosticados de enfermedad de Dupuytren: 2 mujeres y 7 hombres, con edades comprendidas entre los 52 y los 78 años. Las muestras de fascia palmar fueron recogidas en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario Central de Asturias en el transcurso de la intervención quirúrgica a la que se sometió a los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	Procedimiento Quirúrgico	Mano Intervenida	Afectación
1	hombre	56	Fasciectomía selectiva	Derecho	Bilateral
2	hombre	59	Fasciectomía selectiva	Derecho	Bilateral
3	hombre	72	Fasciectomía selectiva	Izquierdo	Bilateral
4	mujer	78	Fasciectomía selectiva	Izquierdo	Unilateral
5	mujer	58	Fasciectomía selectiva	Derecho	Unilateral
6	mujer	59	Fasciectomía selectiva	Izquierdo	Unilateral
7	mujer	52	Fasciectomía selectiva	Derecho	Unilateral
8	mujer	66	Fasciectomía selectiva	Derecho	Unilateral
9	mujer	54	Fasciectomía selectiva	Derecho	Unilateral

Tabla 4.1.- Muestra de individuos enfermos de Dupuytren incluida en el estudio

Bajo anestesia regional se realizó exéresis de la fascia palmar lesionada mediante el procedimiento denominado fasciectomy selectiva. Las características de los pacientes de este grupo se recogen en la tabla 4.1.

4.1.2. Fascia palmar humana sin enfermedad de Dupuytren

Se obtuvieron 3 muestras de fascia palmar, mediante fasciectomy palmar selectiva, libre de enfermedad de Dupuytren durante el proceso de recolección de órganos de donantes multiorgánicos, con el consentimiento del Banco de Tejidos de Principado de Asturias y en cumplimiento de las leyes españolas. Las características del material de este grupo se recogen en la tabla 4.2.

Paciente	Sexo	Edad	Procedimiento Quirúrgico	Mano Intervenida	Causa de la muerte
1	hombre	56	Fasciectomy selectiva	Derecho	Broncoaspiración
2	mujer	50	Fasciectomy selectiva	Derecho	Hemorragia subaracnoidea
3	hombre	72	Fasciectomy selectiva	Izquierdo	Traumatismo craneoencefálico

Tabla 4.2.- Muestra de individuos con fascia palmar sana incluida en el estudio

4.2. Técnicas

4.2.1. Procesado de las muestras

Los tejidos utilizados en el estudio se fijaron en una solución de formaldehído al 10% y 1% en glutaraldehído PBS 1M pH7.6 (neutral buffered, Sigma-Aldrich™) durante 24-72 horas y a continuación procesadas para su inclusión en parafina utilizando la estación de inclusión Leica™ ASP6025 (Leica Biosystems™, Wetzlar, Germany). Los pasos de la inclusión fueron: deshidratación en una batería de etanoles de gradación creciente (70%: 24 horas; 80%: 1 hora; 90%: 1 hora; 96%: 1 hora; 100%: 1 hora x 3), diafanización en isopropanol (100%: 30 min x 3) y pases por parafinas blanda (30 min a 55° C) y parafina dura (2 horas a 60° C).

Los bloques de parafina con las muestras se cortaron de forma seriada a un grosor de 10 μm con un microtomo convencional (Microm). Las secciones obtenidas se recogieron en portaobjetos gelatinizados y se secaron en una estufa a 45°C durante 24h como mínimo antes de ser utilizadas. Se realizaron dos tipos de 2 cortes, longitudinales y transversales, de cada una de las muestras. Tras la realización de una tinción rápida con hematoxilina-eosina y la observación al microscopio óptico, se seleccionaron los cortes en los que se identificaron mecanorreceptores.

4.2.2. Tinciones básicas: hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson

Se realizaron manualmente tinciones con hematoxilina-eosina para identificar las secciones de interés que contenían los corpúsculos sensitivos. El protocolo empleado fue el siguiente: desparafinado en xilol y rehidratación en etanol de concentración decreciente hasta llegar a agua corriente; baño en hematoxilina durante 10 segundos y lavado en agua corriente; baño en eosina durante 60 segundos y lavado con agua destilada; deshidratación con alcoholes de concentración creciente, diafanización en xilol y montaje con Entellan®.

Para la tinción de las secciones con la técnica del tricrómico de Masson se utilizó un kit específico (Bio-óptica®) y se siguió el protocolo establecido por la casa proveedora. Las secciones rehidratadas se expusieron a la acción de la hematoxilina-férrica durante 10 min y sin lavar se pusieron en contacto con ácido pícrico durante 4 minutos. Después, se lavaron en agua destilada hasta que las muestras adquirieron un color amarillento y se pasaron a una solución de fucsina durante 4 minutos a la fucsina; después se aclararon los cortes y se sometieron a la acción del ácido fosfomolibídico durante 10 minutos. A continuación, sin enjuagar, se expusieron a la solución de colorante verde luz. Por último, las secciones se pasaron a agua destilada, se deshidrataron y se montaron con Entellan®.

4.2.3. Inmunohistoquímica simple mediante método indirecto PAP

Las secciones una vez desparafinizadas y rehidratadas en xilol y una batería de etanoles de concentración decreciente hasta llegar al agua, respectivamente, se procesaron para bloquear la actividad peroxidasa endógena (H_2O_2 al 3% durante 10 minutos), seguido de un lavado en tampón PBS 1M a pH 7.6 con Tween-20 al 0.5% (PBS-T) para permeabilizar las membranas celulares. A continuación, se bloquearon las uniones inespecíficas con albumina bovina (BSA) al 3% durante 30 minutos. Posteriormente, las muestras se incubaron toda la noche a $4^\circ C$ y en cámara húmeda con los anticuerpos primarios que se detallan en la tabla 4.3.

En el caso de los anticuerpos contra ASIC2 y TRPV4 antes de la incubación con el anticuerpo primario se realizó recaptación antigénica o desenmascaramiento de epítipo con el fin de aumentar la permeabilización de las membranas celulares y exponer el antígeno al anticuerpo primario. Para ello, las muestras una vez hidratadas y antes del bloqueo con H_2O_2 se incubaron en tampón de extracción EnVision™ FLEX TARGET RETRIEVAL SOLUTION LOW pH (50X) K 8005 (Dako) en baño a $90^\circ C$ durante 20 minutos, seguido de 20 minutos a temperatura ambiente.

Anticuerpo	Origen	Dilución	Casa Comercial
S100	Conejo	1:1000	Dako ¹
NSE	Ratón	1:500	Dako ¹
Neurofilamento	Ratón		Dako ¹
Vimentina	Cabra	1:50	Santa Cruz, Biotechnology, inc ²
Piezo2	Conejo	1:200	Sigma Aldrich ³
CD 34	Ratón	Prediluido	Master diagnóstica ⁴
ASIC2	Conejo	1:100	Lifespan Biosciences ⁵

¹Glostrup, Denmark; ²Santa Cruz, CA, USA; ³Saint Louis, MO, USA; ⁴Granada, Spain; ⁵Seattle, WA, USA

Tabla 4.3.- Anticuerpos primarios utilizados en el estudio

Tras la incubación con los anticuerpos primarios, las secciones se lavaron en PBS-T durante 20 minutos y después se incubaron durante 90 minutos, a

temperatura ambiente, con el anticuerpo secundario (Dako EnVision labelled polymer-HR anti- conejo IgG o de IgG anti-ratón).

Finalmente, tras un lavado en PBS-T, se reveló la inmunorreacción con una solución de 3-3' diaminobencidina (DAB, kit de revelado de Dako). Las secciones se contrastaron con hematoxilina, se lavaron en agua, se deshidrataron en una batería de alcohol etílico en concentración creciente, se diafanizaron en xilol y se montaron con Entellan®.

Se fotografiaron las muestras en un microscopio óptico Nikon Eclipse 80i acoplado a una cámara Nokia DS-5M.

4.2.4. Análisis cuantitativo

La densidad de la inervación en la aponeurosis palmar normal y en la afecta de enfermedad de Dupuytren se realizó en 10 secciones por cada una de las muestras de tejido, separadas entre sí 200 µm procesadas para la demostración inmunohistoquímica de la proteína S100. Para valorar la densidad de las terminaciones nerviosas libres en cada sección se midieron cinco campos seleccionados aleatoriamente fueron medidos (2.5 mm²) con un sistema automático del análisis de imagen (Quantimet 550, Leika, programa de QWIN). Los resultados se expresan en número de perfiles por cm². En el caso de los corpúsculos sensitivos se contaron directamente en la sección completa.

En el caso de los corpúsculos de Pacini se contaron el número de láminas del complejo núcleo externo-cápsula, los corpúsculos de mostraban alteraciones en la morfología y la estructura, así como los que mostraban pérdida total o parcial de la inmunorreacción para los antígenos investigados.

5. RESULTADOS

5.1. Inervación de la fascia palmar normal

Las muestras de fascia palmar obtenida de cadáveres frescos, durante el proceso de extracción de órganos en donantes multiorgánicos, contienen numerosas formaciones nerviosas que discurren entre los fascículos de fibras del tejido conectivo formando pequeños nervios, fibras nerviosas aisladas y plexos perivasculares (Figs. 5.1 y 5.2). En ocasiones los nervios se presentan agrupados (Fig. 5.2b). En todos los casos los axones expresan inmunorreacción para el neurofilamento y las células de Schwann para la proteína S100.

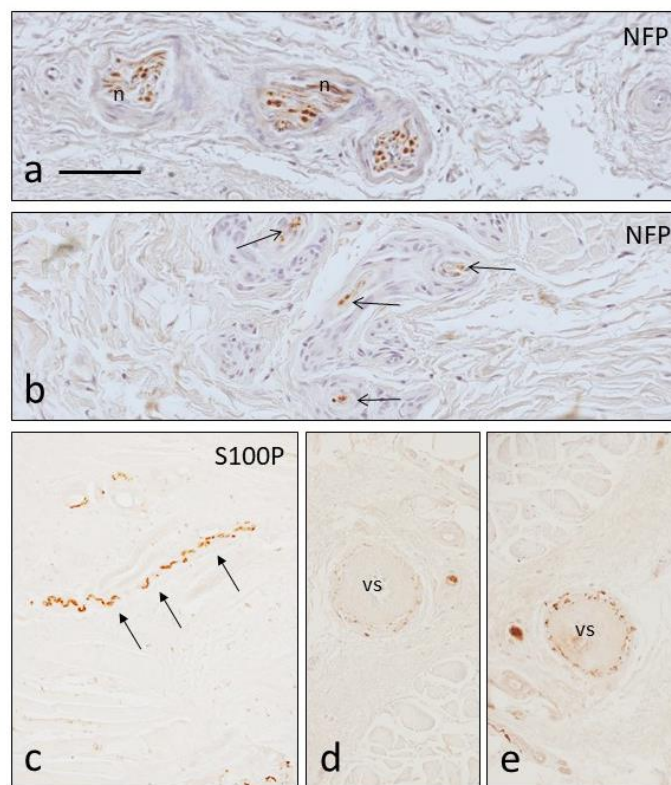


Figura 5.1.- Troncos nerviosos (a,b, flechas) y fibras nerviosas aisladas (c,flechas) en la aponeurosis palmar sana. Plexos nerviosos perivasculares (d,e). vs: vasos sanguíneos. Barra de escala: 200 μ m

Además de los fascículos nerviosos, entre las fibras de colágeno y elásticas de la aponeurosis palmar se encuentran numerosas fibras nerviosas individualizadas

que ocasionalmente terminan en pequeñas dilataciones; son las denominadas terminaciones nerviosas libres (Fig. 5.2c).

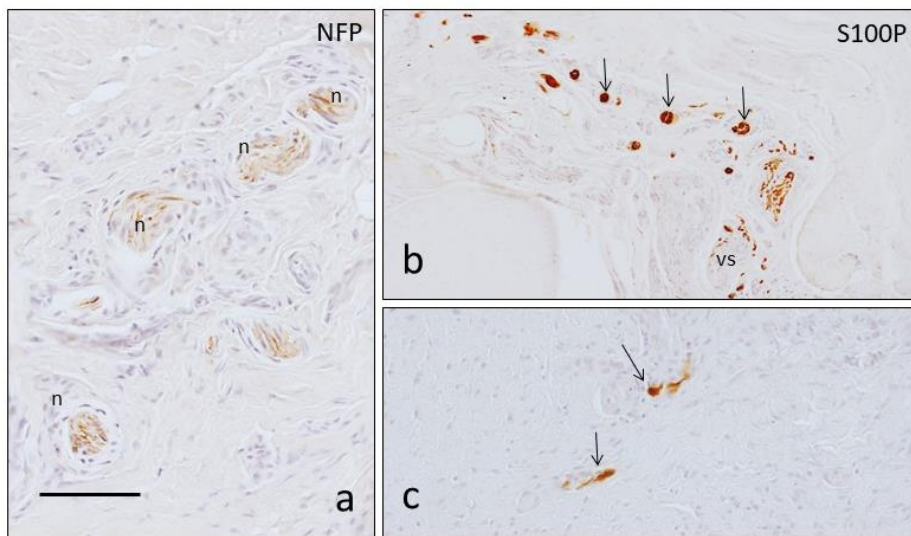


Figura 5.2.- Troncos nerviosos (a, n; b, flechas) y terminaciones nerviosas libres (c, flechas) en la aponeurosis palmar. Barra de escala: 200 μ m

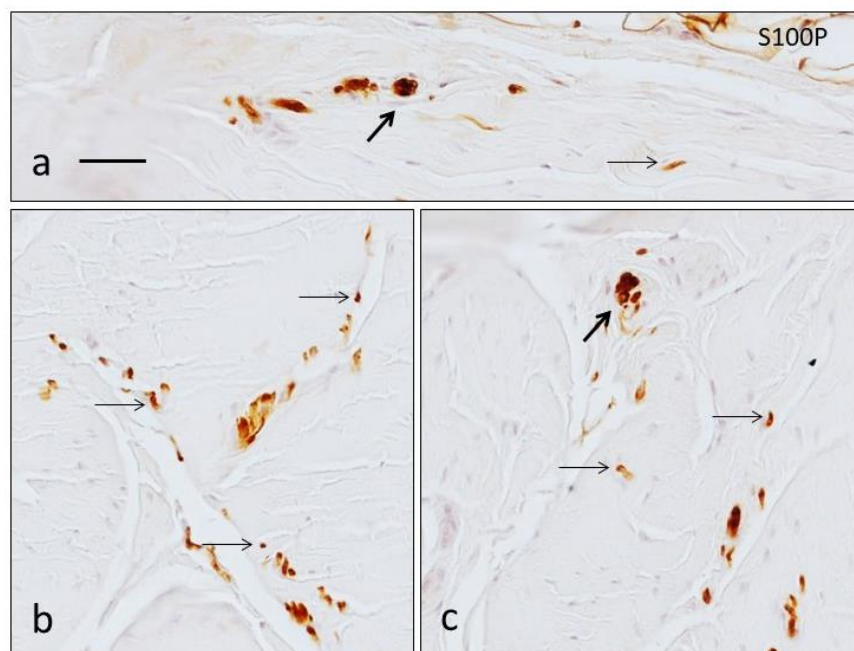


Figura 5.3.- Fascículos nerviosos (flechas gruesas) y terminaciones nerviosas libres (flechas finas) en la aponeurosis palmar. Barra de escala: 200 μ m

Estas formaciones sensitivas son identificables tanto por su reacción para el neurofilamento como la proteína S100 ya que nunca están desprovistas de cubierta de células de Schwann. La densidad de las terminaciones nerviosas

libres en las muestras analizadas fue variable sin que se pueda establecer un patrón regional de densidad predominante (palma vs. dedos).

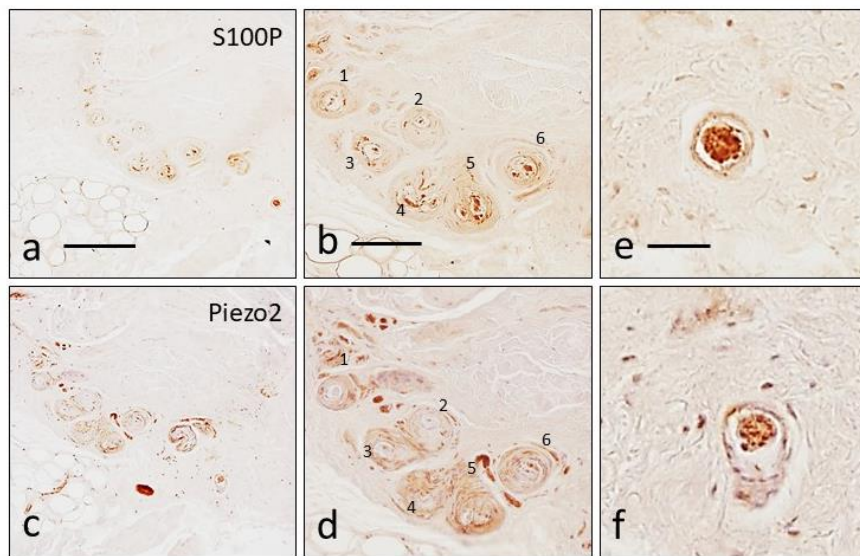


Figura 5.4.- Secciones seriadas de la aponeurosis palmar procesadas para la demostración de la proteína S100 (a,b,e) y del Piezo2 (c,d,f) en la aponeurosis palmar. En una serie de 5 corpúsculos sensitivos de tipo paciniforme se observa cómo algunos de los axones expresan Piezo2. Las figuras e y f corresponden a dos corpúsculos de Golgi-Mazzoni. Barra de escala: 500 μ m en a y b; 200 μ m en b y d; 150 μ m en e y f.

Por lo que respecta a los tipos de formaciones nerviosas sensitivas diferenciadas que pueden considerarse como corpúsculos sensitivos, en el sistema fascial de la mano normal, tanto a nivel de la palma como de los dedos, se han localizado diferentes morfotipos de corpúsculos: corpúsculos paciniformes y de tipo Golgi-Mazzoni, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Pacini y formaciones capsuladas que no se corresponden con ninguno de los morfotipos clásicos. Todos ellos se caracterizan por poseer una cápsula limitante de desarrollo variable pero bien evidente y por mostrar en su interior axones y células de Schwann organizadas con diferentes patrones.

Los corpúsculos de Golgi-Mazzoni o paciniformes pueden considerarse de la misma categoría. Se caracterizan por presentarse tanto agrupados como aislados, poseer un cápsula bien evidente y en su interior varias estructuras nerviosas dispuestas de una forma más o menos paralela (Fig. 5.4 y 5.5a). Las estructuras nerviosas corpusculares expresan inmunorreacción para la proteína

S100 y el neurofilamento (Figs. 5.4a y b), la mecanoproteína Piezo2 (Figs. 5.4c y d) pero no para la proteína ASIC2 (Fig. 5.5a). Fibras nerviosas ASIC2, en un número muy escaso, se detectaron en las proximidades de las formaciones nerviosas sensitivas (Fig. 5.6c).

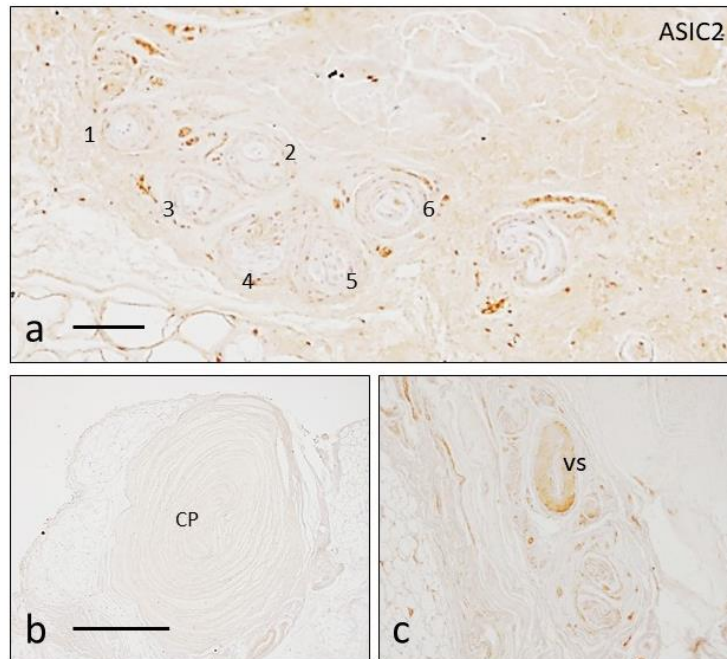


Figura 5.5.- Detección del canal iónico ASIC2 en los corpúsculos sensitivos de la figura 5.4 (a). Los corpúsculos de Pacini no expresan la proteína (b) aunque está presente en algunas fibras nerviosas aisladas y en los casos sanguíneos (c; vs: vaso sanguíneo). Barra de escala: 125 μ m en a y c; 500 μ m en b.

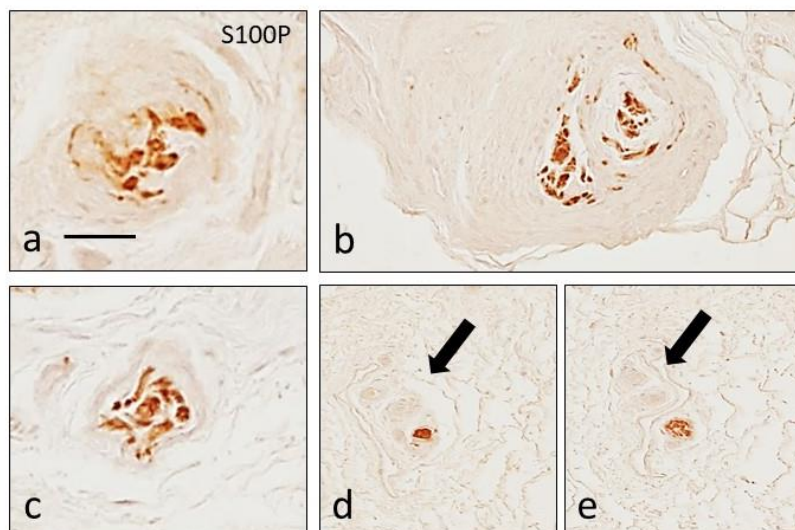


Figura 5.6.- Corpúsculos sensitivos de tipo Golgi-Mazzoni en la aponeurosis palmar mostrando la localización de la proteína S100 (a-c). Formaciones nerviosas paciniformes lamelares y capsuladas que carecen de inmunorreacción para la proteína S100 (d,e, flechas). Barra de escala: 100 μ m en a y c; 200 μ m en b,d y e.

La disposición del aparato nervioso corpuscular en los corpúsculos de Golgi-Mazzoni en algunos casos es muy variable e irregular, asemejando más a los corpúsculos de Ruffini (Figs. 5.6a y c) que a los de paciniformes (Fig. 5.6b). En algunos casos se han encontrado corpúsculos paciniformes de doble y triple núcleo interno que presentan una inmunorreacción muy débil para la proteína S100 en contraste la de las fibras nerviosas que los suplen (Figs. 5.6d y e).

En ninguna de las preparaciones de la fascia palmar normal estudiadas se han detectado corpúsculos de Ruffini típicos, con el aparato nervioso en ovillo, pero sí estructuras nerviosas que los asemejan y que expresan inmunorreacción para Piezo2 (Figs. 5.4f; 5.7, c y d) y la proteína S100 (Figs. 5.4e; 5.7b). Son formaciones que presentan un núcleo central amplio y arreactivo sobre el que se disponen en la parte periférica terminaciones nerviosas (Fig. 5.7); en otros casos (Fig. 5.4) son formaciones redondeadas, con una parte nerviosa central formada por elementos axónicos y de células de Schwann y un espacio intracapsular más o menos amplio vacío.

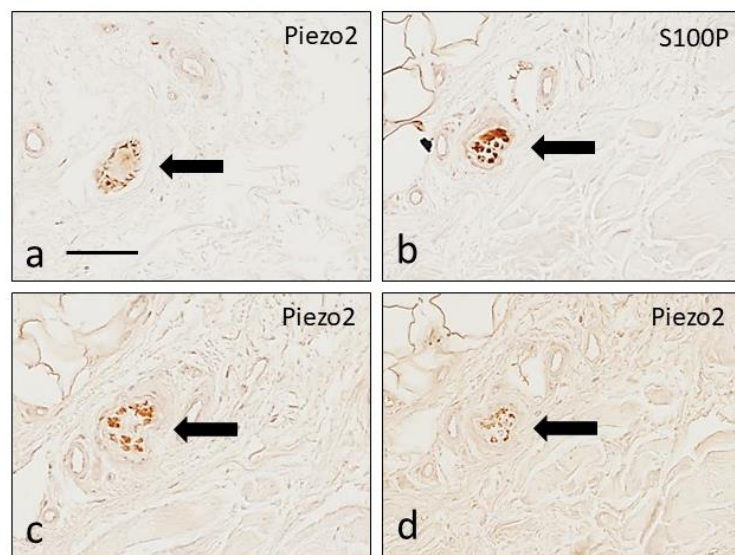


Figura 5.7.- Secciones aproximadas de corpúsculos sensitivos de tipo Ruffini (flechas) mostrando la expresión de Piezo 2 (a,c,d) y la proteína S100 (b). Barra de escala: 100 μ m.

Los corpúsculos sensitivos mejor identificables en la aponeurosis palmar son los corpúsculos de Pacini, por la disposición típica en capas concéntricas de los elementos celulares que los forman. Se han observado formando pequeños grupos (Fig. 5.8a) y separados (Fig. 5.8b). Están formados por uno o varios axones, rodeados por células de Schwann diferenciadas que forman el núcleo interno (casi siempre único, aunque el corpúsculo de la figura 5.8b es doble). Por fuera de ellos se disponen la lámina intermedia, el núcleo externo y la cápsula, en la que es frecuente encontrar capilares. El número de láminas que forman el complejo núcleo externo-cápsula es variable y oscila entre 12-30.

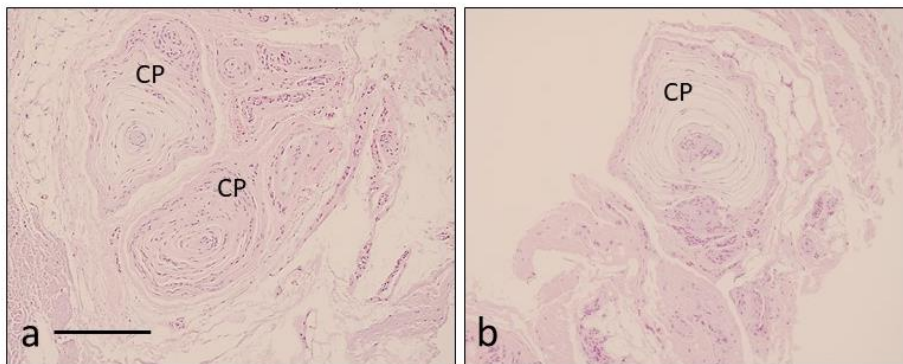


Figura 5.8.- Corpúsculos de Pacini en grupos (a) o aislados (b) en la aponeurosis palmar. H&E. CP: corpúsculo de Pacini. Barra de escala: 750 μ m.

En cuanto al perfil inmunohistoquímico de los corpúsculos de Pacini de la aponeurosis palmar humana es semejante al conocido para los corpúsculos de Pacini humanos en otras localizaciones. La orientación del corte histológico hace que las dimensiones de cada uno de los componentes corpusculares varíen pero sus características inmunohistoquímicas se mantienen constantes.

El axón de los corpúsculos de Pacini expresa inmunorreacción para los marcadores enolasa neuronal específica y neurofilamento (Fig. 5.9a), el núcleo interno para la proteína S100 (Figs. 5.9b y 5.10a-b) y en menor medida para la vimentina (Fig. 5.9c), aunque esta se localiza sobre todo en el núcleo externo y en las láminas más externas de la cápsula (Fig. 5.9c). Por otro lado, en la mayoría

de los casos fue posible detectar en los corpúsculos de Pacini una lámina intermedia que expresa inmunorreacción para CD34 (datos no mostrados).

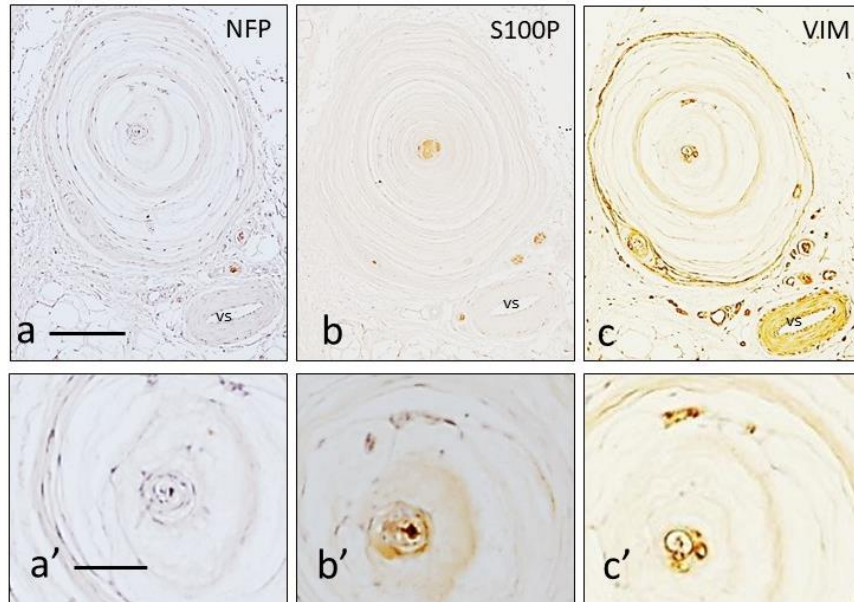


Figura 5.9.- Secciones seriadas de un corpúsculo de Pacini de la aponeurosis palmar mostrando la localización de la inmunorreacción para el neurofilamento (a y a'), la proteína S100 (b y b') y la vimentina (c y c'). vs: vasos sanguíneos. Barra de escala: 300 μ m en a-c y 120 μ m en a'-c'.

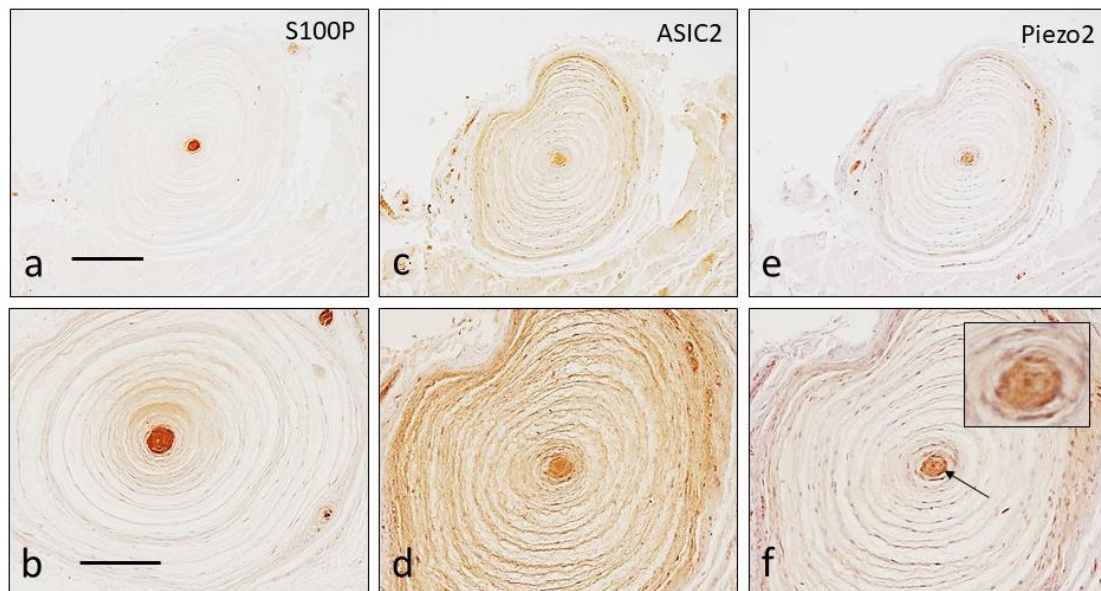


Figura 5.10.- Secciones seriadas de un corpúsculo de Pacini mostrando la inmunorreacción para la proteína S100 (a,b), el ASIC2 (c,d) y el Piezo2 (e,f) de la aponeurosis palmar. El recuadro en f muestra en detalle la localización del Piezo2 en el axón y láminas del núcleo interno. Barra de escala: 300 μ m en a,c y e; 120 μ m en b,d y f.

En cuanto a la localización de las dos mecanoproteínas analizadas en los corpúsculos de Pacini, los resultados fueron muy homogéneos para Piezo2 y no para ASIC2. Piezo2 se detectó regularmente en el componente nervioso de los corpúsculos, tanto en las células gliales que forman el núcleo interno como en el axón (Figs. 5.10e y f), y también presenta una intensa inmunorreacción en los capilares situados en la cápsula. ASIC2, por su lado, en la mayoría de los corpúsculos de Pacini (aproximadamente el 60%) está presente en las células del núcleo interno (Figs. 5.10c y d) pero en otros casos no se detecta inmunorreacción para él en ninguno de los componentes del corpúsculo (Fig. 5.5b).

5.2. Inervación de la fascia palmar en la enfermedad de Dupuytren

Al igual que en la aponeurosis normal sana, entre los fascículos del tejido conectivo se localizan nervios de diferentes calibres que contienen un número variable de fibras nerviosas. Además, se han observado plexos nerviosos perivasculares cuya densidad no difiere, aparentemente, de la de los tejidos normales (Fig. 5.11).

Los morfotipos de corpúsculos sensitivos encontrados son los mismos que los descritos para la aponeurosis palmar sana, aunque en el caso de los enfermos de Dupuytren si se han identificado corpúsculos de Ruffini típicos. Estas formaciones nerviosas consisten en ovillos de axones (Fig. 5.12b) envueltos en células de Schwann diferenciadas (Fig. 5.12a) todo ello rodeado de una cápsula de tejido conectivo bien desarrollada. En secciones longitudinales se aprecia tienen forma de racimos de axones que finalizan ramificándose (Fig. 5.12c-e). En otros casos, el desarrollo de la cápsula es menor aunque se mantiene el carácter en ovillo del aparato nervioso del corpúsculo (Fig. 5.13a y b).

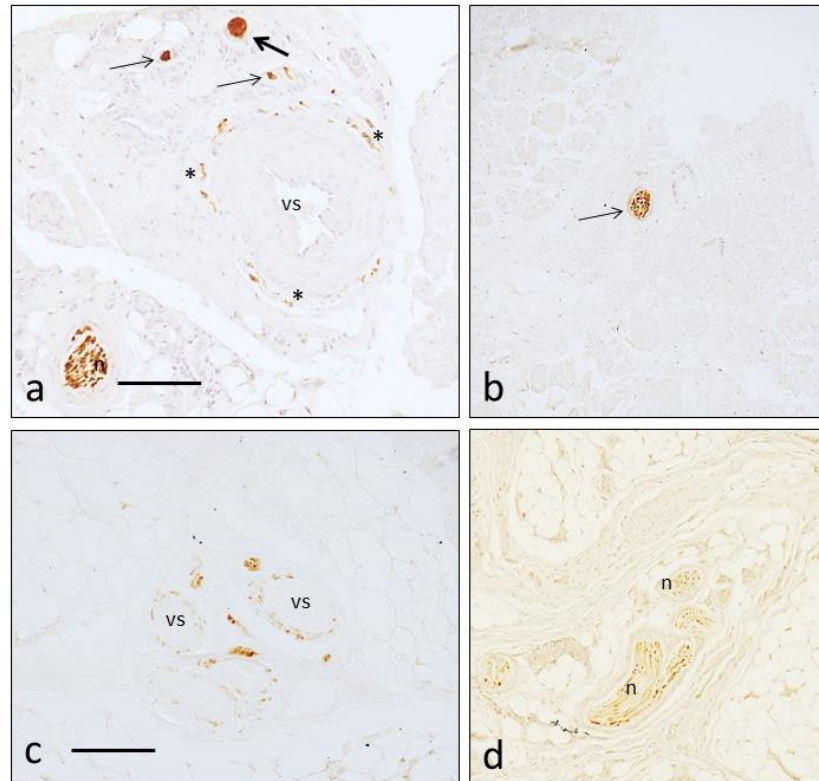


Figura 5.11.- Enfermedad de Dupuytren. Inmunolocalización de la proteína S100 en las fibras nerviosas (d) y fascículos nerviosos (b,flechas) y plexos perivasculares (a,c) de la aponeurosis palmar. n: nervio, vs: vaso sanguíneo. Barra de escala: 500 μ m en a,b y d; 1 mm en c.

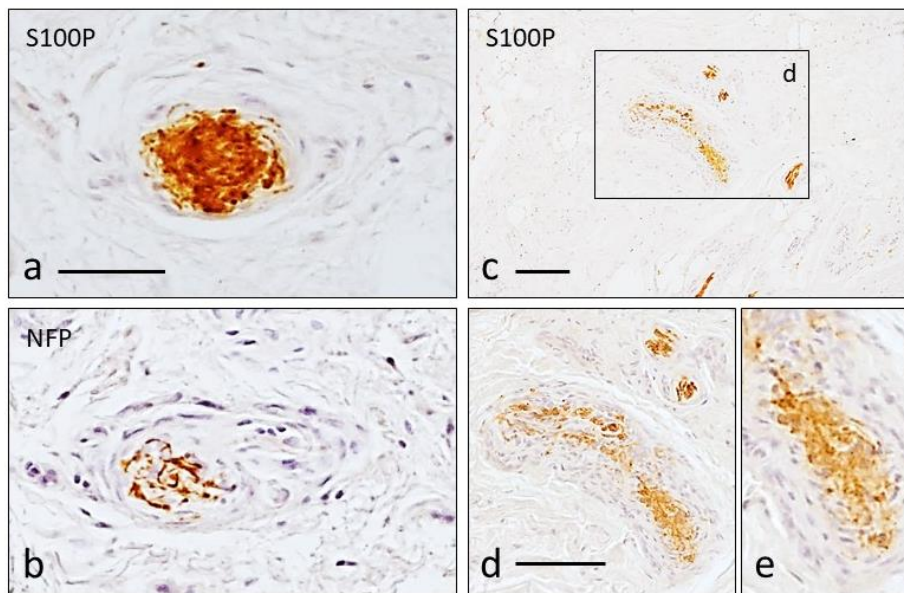


Figura 5.12.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas (a,b) de corpúsculos de Ruffini demostrado mediante la expresión de la proteína S100 (a,c,d y e) y el neurofilamento (b) en la aponeurosis palmar. Barra de escala: 100 μ m en a y b; 80 μ m en c; 50 μ m en d y 18 μ m para e.

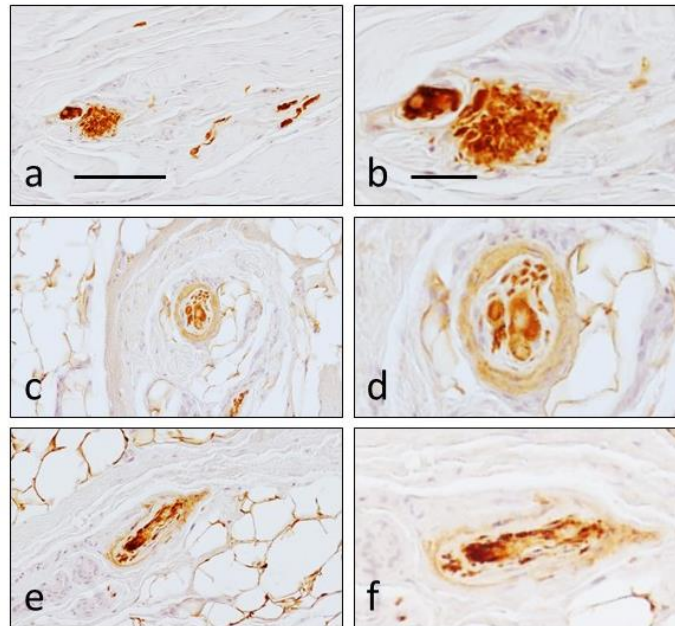


Figura 5.13.- Enfermedad de Dupuytren. Corpúsculo de Ruffini (a,b,) corpúsculo de Golgi-Mazzoni (c,d) y corpúsculo Pacini-like (e,f) demostrado mediante la expresión de proteína S100. Barra de escala: 120 μ m en a, c y e; 80 μ m en c; 50 μ m en b, d y f.

En cuanto a los corpúsculos de Golgi-Mazzoni encontrados, su aspecto muestra que, efectivamente este morfotipo corpuscular y los corpúsculos paciniformes en algunos casos, se corresponden con las mismas estructuras. En las secciones transversales se aprecian varios núcleos internos o bulbos dentro de la misma cápsula y la presencia de un espacio intracapsular amplio (Figs. 5.13c-d). Sin embargo, en las secciones longitudinales se aprecia la disposición del componente nervioso de uno solo de los bulbos (Figs. 5.13e-f).

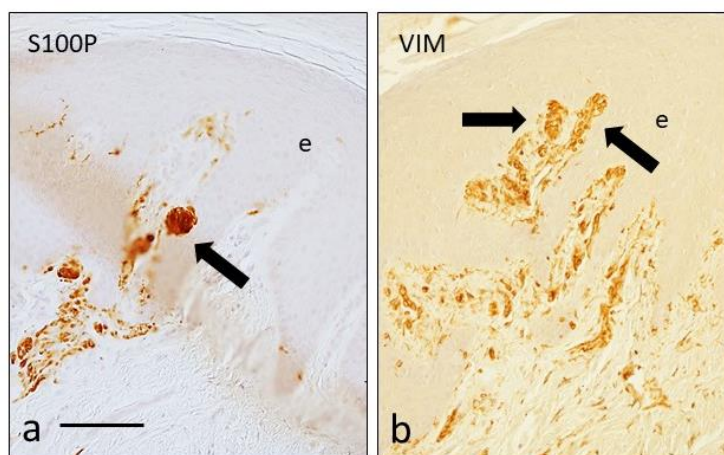


Figura 5.14.- Enfermedad de Dupuytren. Corpúsculos de Meissner (flechas) en la piel que recubre la aponeurosis palmar en un paciente de enfermedad de Dupuytren procesados para la demostración de la proteína S100 y la vimentina. e: epidermis. Barra de escala: 100 μ m

En las piezas en las que se incluyeron fragmentos de piel de la palma de la mano se observan corpúsculos de Meissner típicos, situados en las papilas dérmicas, de tamaños variables y que presentan un perfil inmunohistoquímico típico, con inmunorreacción para el neurofilamento en los axones, y para la proteína S100 y la vimentina en las células laminares (Fig. 5.14).

Los corpúsculos de Pacini son los que más alteraciones presentan en la enfermedad de Dupuytren, pero ni afectan a todos los corpúsculos ni son homogéneas. Con carácter general se detectan cambios respecto al patrón normal, relacionados con el tamaño, mantenimiento de la de la arquitectura y de los componentes corpusculares, número de láminas del complejo núcleo externo-cápsula y a la expresión de las proteínas investigadas.

Muchos de los corpúsculos observados (aproximadamente el 40%) muestran tamaños mayores a los encontrados en los tejidos normales (Fig. 5.15). En estos casos, el número de láminas que forman el núcleo externo-cápsula oscila entre 35 y 50, casi el doble que en condiciones de normalidad. Además, algunos corpúsculos (aproximadamente el 15%), independientemente del tamaño, no presenten la morfología piriforme que les es propia sino que aparecen plegados y angulados en alguna parte de su contorno (Figs. 5.15a, b) o en la totalidad de la formación (Fig. 5.17; Figs. 5.21a-c; Fig. 5.22b)

Otro detalle llamativo en una proporción elevada de corpúsculos sensitivos que presentan alteraciones importantes en el núcleo interno, sin que se afecte aparentemente el núcleo externo-cápsula. En algunos casos el núcleo interno está completamente degenerado y está ausente (Figs. F.19b; 5.21c); en otras situaciones el núcleo interno está vacuolizado y desestructurado y persiste sólo parcialmente (Figs. 5.19a y c; 5.21d y e).

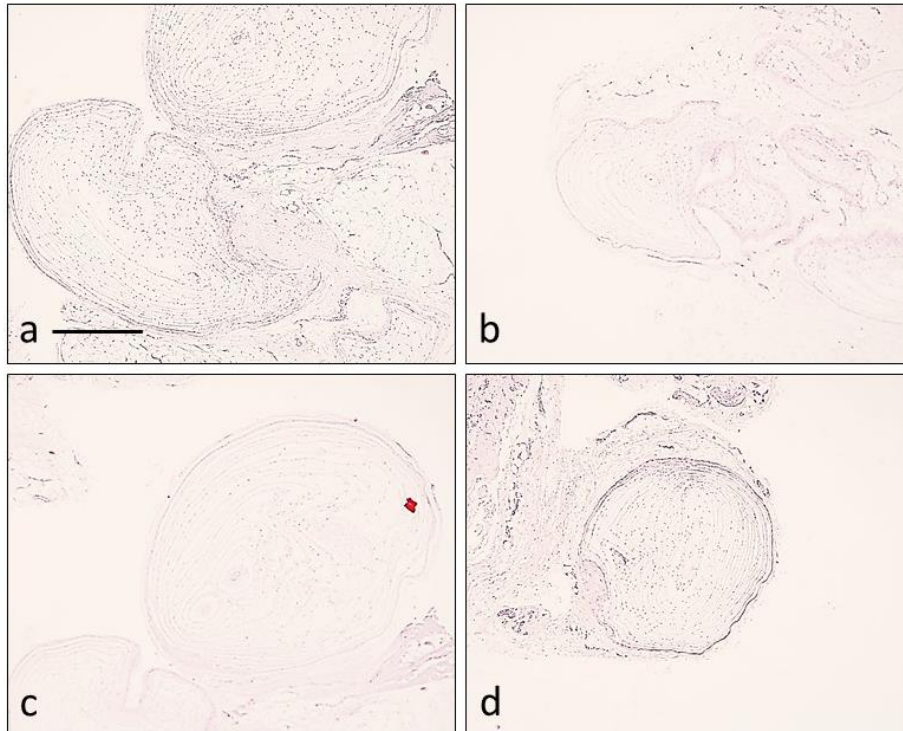


Figura 5.15.- Enfermedad de Dupuytren. Corpúsculos de Pacini. Barra de escala: 500 μ m.

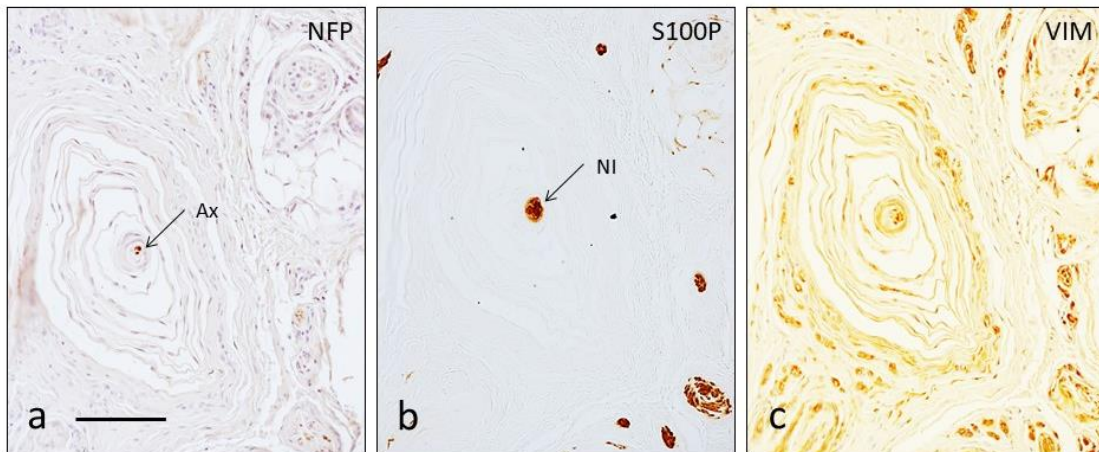


Figura 5.16.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas de un corpúsculo de Pacini procesado para la detección del neurofilamento (a), la proteína S100 (b) y la vimentina (c). Ax: axón, NI: núcleo interno. Barra de escala: 200 μ m.

Lo mismo que los datos referentes a la morfología, el perfil inmunohistoquímico también son muy variables. Junto a corpúsculos de Pacini que conservan sus propiedades inmunohistoquímicas intactas (Figs. 5.17, 5.18, 5.19 y 5.20) hay otros en los que la expresión antigénica es fragmentada, residual.

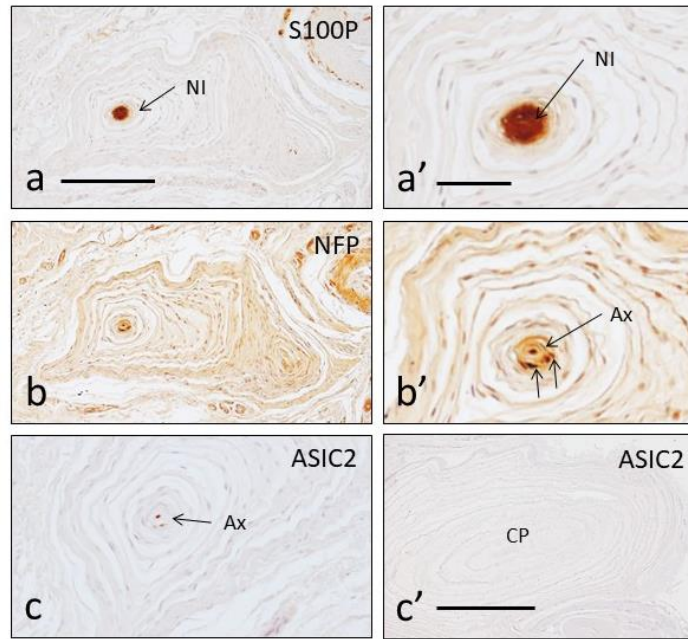


Figura 5.17.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas de un corpúsculo de Pacini procesado para la detección de la proteína S100 (a y a'), el neurofilamento (b y b', flechas) y el ASIC2 (c y c'). Ax: axón, CP: corpúsculo de Pacini, NI: núcleo interno. Barra de escala: 120 μm en a, c y e; 80 μm en c; 50 μm en b, d y f. Barra de escala: 200 μm en a y b; 80 μm en c; 50 μm en a', b' y c.

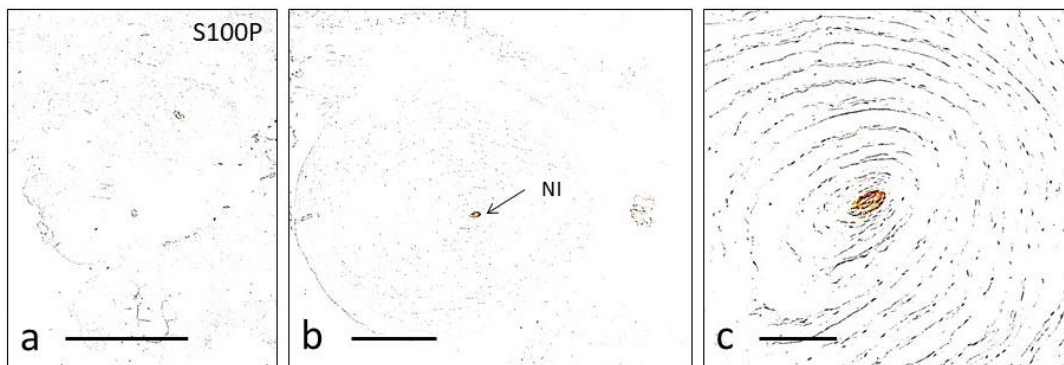


Figura 5.18.- Enfermedad de Dupuytren. Grupo de corpúsculos de Pacini procesados para la detección de la proteína S100. NI: núcleo interno. Barra de escala: 3 mm en a; 500 μm en b; 50 μm en c.

Una observación reiterada en algunos corpúsculos de Pacini de los pacientes afectados de enfermedad de Dupuytren es la ausencia de inmunorreacción para el neurofilamento en los axones (Fig. 5.20) o su persistencia de manera fragmentaria (Fig. 5.21e), así como la existencia de restos de inmunorreacción para la proteína S100 solo en los sectores más periféricos del núcleo interno (Figs. 5.20b-e). En cuanto a las proteínas mecanorreceptoras que se han analizado, en ningún caso se encontró inmunorreacción para ASIC2 (datos no

mostrados) y respecto a Piezo2 solo se encontraron trazas de inmunorreacción en las el núcleo interno de alguno de ellos (Figs. 5.17c' y 5.22)

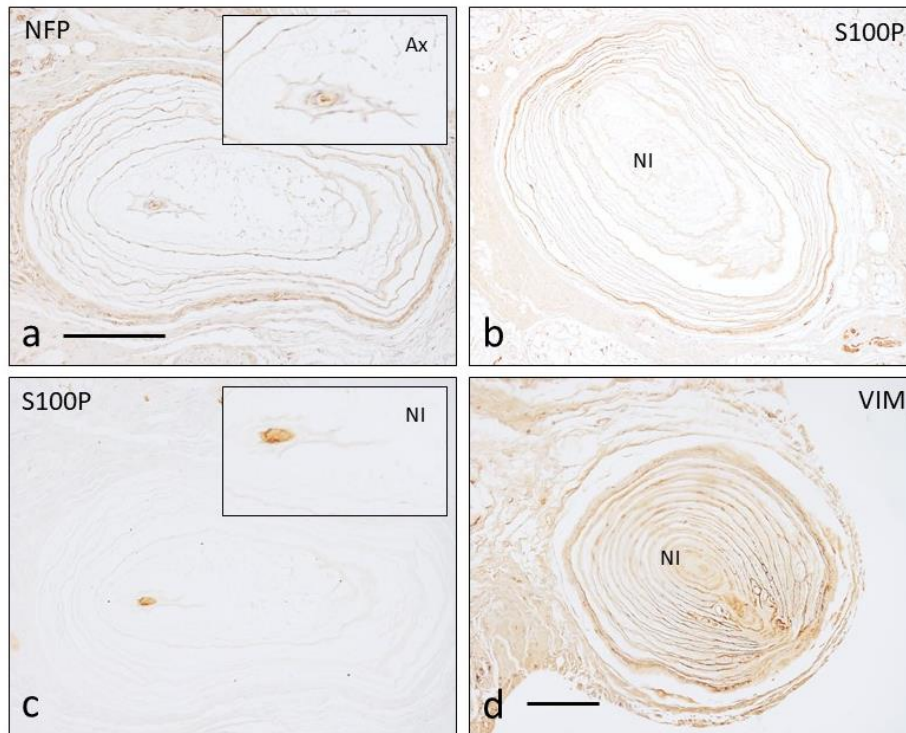


Figura 5.19.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas de un corpúsculo de Pacini procesado para la detección del neurofilamento (a), la proteína S100 (b,c) y la vimentina (d). Ax: axón, NI: núcleo interno. Barra de escala: 500 μ m.

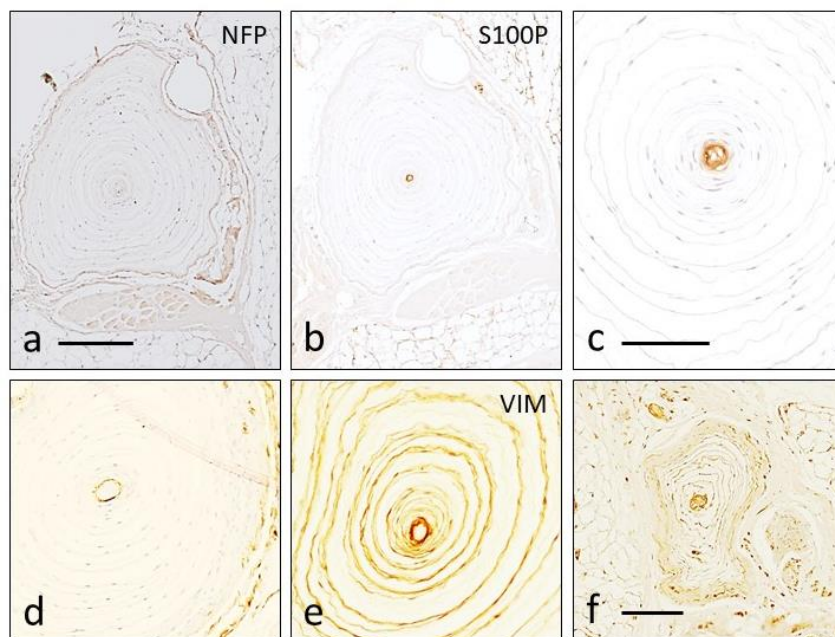


Figura 5.20.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas de corpúsculos de Pacini, y secciones de otros corpúsculos de Pacini, procesados para la detección del neurofilamento (a), la proteína S100 (b-d) y la vimentina (e,f). Barra de escala: 500 μ m en a, b y f; 50 μ m en c-e.

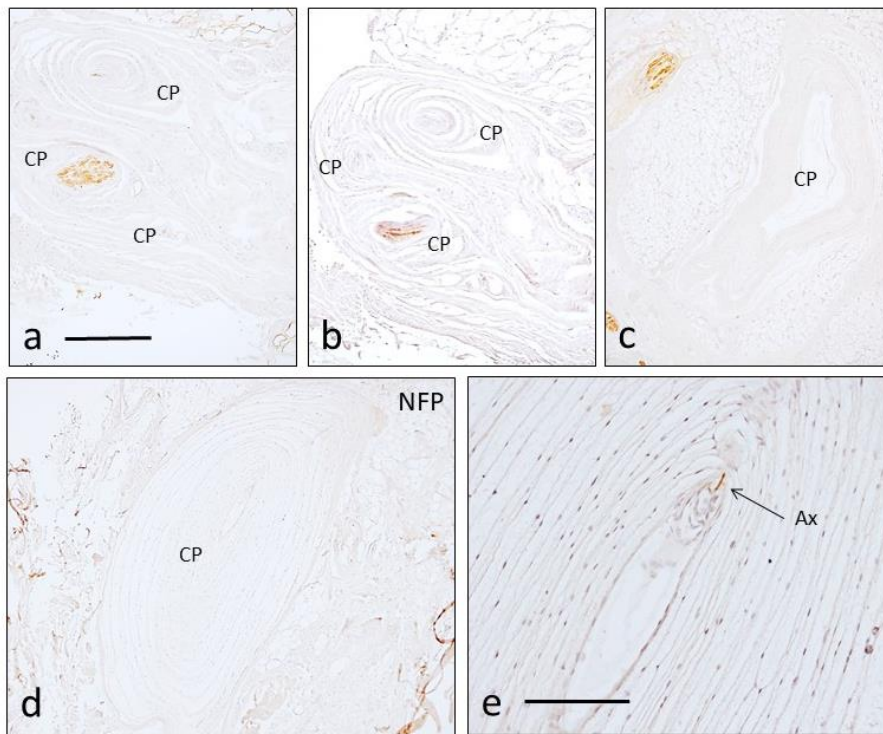


Figura 5.21.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones seriadas de corpúsculos de Pacini procesado para la detección del neurofilamento (b), la proteína S100 (a,c) y la vimentina (c). Ax: axón, CP: corpúsculos de Pacini.

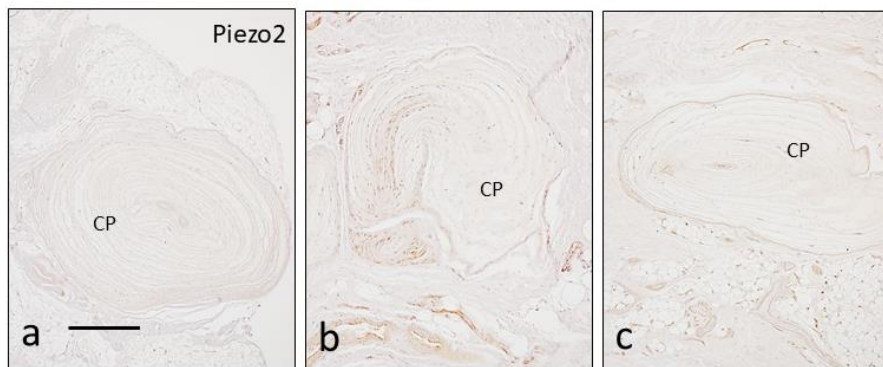


Figura 5.22.- Enfermedad de Dupuytren. Secciones de corpúsculos de Pacini procesado para la detección del Piezo2. CP: corpúsculo de Pacini Barra de escala: 500 μ m.

5.3. Resultados del estudio cuantitativo

Los resultados de los estudios cuantitativo y semicuantitativo sobre los corpúsculos de Pacini se recogen en las tablas 5.1 y 5.2. Aunque la mayoría de los datos se han comentado a lo largo de la exposición de los resultados presentarlos de una forma agrupada ayuda a entender mejor la situación que se produce en las formaciones nerviosas sensitivas en el curso de la enfermedad de

Dupuytren. No obstante y como se ha comentado continuamente, los hallazgos no son homogéneos y por tanto deben ser tomados con precaución. Además, la presencia de formaciones nerviosas difíciles de encajar en los morfotipos básicos de corpúsculos, así como de formas intermedias, complica la interpretación de los datos cuantitativos.

Con carácter general, la densidad de corpúsculos sensitivos y de formaciones nerviosas libres se incrementa ligeramente en los sujetos con enfermedad de Dupuytren, especialmente en lo referente a las terminaciones nerviosas libres.

	Fascia normal	Enfermedad de Dupuytren
Terminaciones nerviosas libres	2-3/mm ²	3-4/mm ²
Corpúsculos de Golgi-Mazzoni	1-2 por campo x4	1-2 por campo x4
Corpúsculos de Ruffini	0 por campo x4	0-1 por campo x4
Corpúsculos de Pacini	1-3 por campo x4	1-3 por campo x4
Otros morfotipos	2-3 por campo x4	2-3 por campo x4

Tabla 5.1.- Densidad de morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas en la fascia palmar sana y en la enfermedad de Dupuytren.

	Fascia normal	Enfermedad de Dupuytren
Tamaño corpuscular		Aumentado 40%
Forma del corpúsculo		
Regular	98%	85%
Irregular	2%	15%
Láminas del complejo núcleo externo-cápsula	12-30	35-50
Ausencia núcleo interno		
Total	0%	15%
Parcial	0%	25%
Evidencia de denervación		
Presencia de axón	100%	75%
Ausencia total S100P	0%	15%
Ausencia parcial S100	2%	20%
Presencia de mecanoproteínas		
Piezo2	90%	10%
ASIC2	60%	1%

Tabla 5.2.- Características de los corpúsculos de Pacini de los sujetos afectados de enfermedad de Dupuytren respecto a la fascia palmar sana.

Por otra parte, teniendo en cuenta que los corpúsculos de Pacini son los que más se ven afectados en el curso de la enfermedad se han valorado una serie de características morfológicas y estructurales de los mismos. Un porcentaje de corpúsculos de Pacini en los sujetos afectados de enfermedad de Dupuytren

muestran corpúsculos de Pacini de mayor tamaño y con mayor número de láminas en el complejo núcleo externo-cápsula, así como atrofia total o parcial del núcleo interno. Además, también en un grado variable se encuentra en ellos variaciones en el perfil inmunohistoquímico básico y en la expresión de mecanoproteínas.

6. DISCUSION

6.1. Consideraciones generales

El presente trabajo de tesis doctoral, dentro de la línea de investigación *Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico* del programa de doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo, se diseñó para investigar la inervación de la fascia palmar en condiciones de normalidad y cuando está afectada por la enfermedad de Dupuytren. Teniendo en cuenta que estos pacientes tienen dolor en algunos casos y alteraciones en algunas modalidades somatosensoriales, especialmente de la propiocepción regional, es plausible que se en el desarrollo de la enfermedad se produzcan alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de los corpúsculos sensitivos y terminaciones nerviosas libres que inervan la fascia palmar.

Al realizar la puesta al día sobre la inervación de las fascias, llama la atención el poco interés que ha suscitado a lo largo del tiempo la inervación de estas estructuras; ello a pesar del papel “nervioso” destacado que desempeñan en la detección de la contracción y desplazamiento de los músculos con las que están relacionadas (ver Stecco y Cols., 2013). En la especie humana, en los últimos cincuenta años, apenas hay datos relativos a la inervación de las fascias, pero en regiones anatómicas diferentes de la fascia palmar, como la fascia toracolumbar (Yahia y Cols., 1992; Willard y Cols., 2012), la fascia plantar (Stecco y Cols., 2013) o las fascias viscerales (Stecco y Cols., 2017). Por otro lado, los estudios clásicos ya habían establecido que el patrón de inervación de las fascias varía de una zona anatómica a otra (Stiwell, 1957). En la extremidad superior, Stecco y Cols. (2007) han encontrado abundante inervación, acompañada de varios morfotipos de corpúsculos sensitivos capsulados, en la aponeurosis bicipital, la fascia antebraquial y el retináculo flexor de la mano. Recientemente, también han

descrito la inervación de la aponeurosis palmar (Stecco y Cols., 2018; ver más adelante).

Un asunto adicional a tener en cuenta es la tipificación de los corpúsculos sensitivos presentes en las aponeurosis, fascias o tendones. Normalmente, cuando se habla de corpúsculos sensitivos suele hacerse referencia a los cutáneos que están perfectamente clasificados (Malinovský, 1996). En el caso de los ligamentos y tendones suelen utilizarse otras clasificaciones diferentes que llevan a confusión en muchos casos. En nuestro estudio se ha seguido la clasificación propuesta por Stecco y Cols. (2018) aunque, como se comentará en las páginas que siguen, no es muy acertada.

6.2. La inervación de la fascia palmar

Como ha quedado patente a lo largo de este trabajo, la inervación de aponeurosis palmar ha sido poco estudiada. Algunos estudios que se estudiado el tema hablan exclusivamente de las terminaciones nerviosas libres sin ninguna referencia a los corpúsculos sensitivos (Schubert y Cols., 2006).

El único trabajo que hemos encontrado en las bases de datos sobre la inervación de la aponeurosis palmar es el de el grupo de Stecco (Stecco y Cols., 2018) realizado sobre muestras de aponeurosis palmar humana obtenida de cadáver fresco, un material semejante al nuestro. Estos autores diferencian, a parte de las terminaciones nerviosas libres, diferentes tipos de corpúsculos sensitivos que identifican como corpúsculos de Golgi-Mazzoni y corpúsculos de Pacini. La tipificación de tales tipos de corpúsculos la realizan en base a la inmunorreacción para la proteína S100 y establecen los siguientes criterios: corpúsculos de Ruffini: clusters de 3-6 ramificaciones; corpúsculos de Pacini: estructuras pequeñas circulares (cluster 2-4); corpúsculos de Golgi-Mazzoni: alargados y de forma irregular; terminaciones nerviosas libres: células de Schwann.

Pero en las fotografías que ilustran el trabajo solo los que identifican como corpúsculos de Pacini pueden considerarse como tales, ya que el resto de las imágenes corresponden a secciones oblicuas o transversales de fascículos nerviosos que nada tienen que ver con corpúsculos sensitivos. Por tanto, aunque coincidimos con esos autores en que en la aponeurosis palmar existen esos tipos de receptores, y algunos más, los criterios que hemos morfológicos utilizados para identificarlos (ver Malinovský, 1996) no tienen nada que ver los existentes. En base a ello, nosotros no hemos observado nunca corpúsculos de Ruffini típicos en los tejidos normales. No es posible negar su existencia dada la gran variabilidad regional y morfológica de los corpúsculos en el tejido conectivo, y a ello hay que añadir que el número de especímenes estudiado es muy escaso. Además, en muchos casos la morfología de las formaciones nerviosas encontradas se asemeja a la de los corpúsculos de Ruffini, aunque no es posible filiarlos definitivamente.

Por otro lado, los corpúsculos de Pacini encontrados en el trabajo tienen el perfil inmunohistoquímico típico y no presentan ninguna diferencia destacable respecto a los de localización cutánea (ver Vega y Cols., 2009), en los ligamentos de la articulación de la rodilla (Del Valle y Cols., 1998), o en el páncreas (García-Suárez y Cols., 2010). Este hecho está de acuerdo con la hipótesis de Pawson y Cols. (2008) de que la estructura y perfil inmunohistoquímico de los corpúsculos de Pacini es el mismo, independientemente de su localización anatómica.

Uno de los mejores criterios para establecer que un corpúsculo sensitivo funciona como mecanorreceptor es la presencia en él de mecanoproteínas (ver Del Valle y Cols., 2012). Se trata de canales iónicos que responden a estiramientos de la membrana celular como consecuencia de la actuación de una fuerza sobre ellos. Estudios previos de nuestro grupo de trabajo han identificado la presencia de potenciales proteínas mecanorreceptoras en los corpúsculos de

Pacini humanos, incluido el ASIC2 (Calavia y Cols., 2010; Cabo y Cols., 2015) y el Piezo2 (García-Piqueras, comunicación personal, datos no publicados). El patrón de distribución de la inmunorreacción para ambos canales en las células del núcleo interno y en el axón coincide con los de los datos existentes.

Puede concluirse pues que la aponeurosis palmar humana contiene terminaciones nerviosas libres y diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos (Golgi-Mazzoni, Pacini y otros que no se corresponden con los morfotipos típicos), en densidad bastante baja, con un patrón inmunohistoquímico básico equivalente al de otras localizaciones y que en la mayoría de los casos expresan mecanoproteínas por lo que funcionalmente han de considerarse como mecanorreceptores.

6.3. La inervación de la fascia palmar en la enfermedad de Dupuytren

Otro de los objetivos del trabajo fue estudiar los cambios en la inervación de la aponeurosis palmar en la enfermedad de Dupuytren. Los estudios sobre el tema en algunos casos refieren la presencia en ella de terminaciones nerviosas libres sin hacer mención a los corpúsculos sensitivos (Schubert y Cols., 2006). En este trabajo hemos observado escasas variaciones en la densidad de formaciones sensitivas. El aumento aparente en ellas apreciado en la enfermedad de Dupuytren posiblemente sea debido a que al disponer de más muestras histológicas se realizó un número de mediciones mayor; y aunque no se ha hecho un estudio estadístico sobre los resultados no parece que hay cambios en la densidad de terminaciones nerviosas. Ello estaría en contra de lo observado por Stecco y Cols. (2018) que sí encuentran un aumento en la densidad de las terminaciones nerviosas libres.

Lo que sí hemos evidenciado son cambios semicuantitativos y cualitativos evidentes en los corpúsculos de Pacini, que son los únicos que tienen una

morfología y estructura regulares. Normalmente se asocia a la enfermedad de Dupuytren con hiperplasia de los corpúsculos de Pacini (Jozsa y Cols., 1988; Akyürek y Cols., 2000; Ehrmantan y Cols., 2004; Yenidunya y Seven, 2009; García y Cols., 2015) y otros sin embargo indican datos sugestivo de hipertrofia sobre todo a expensas de un incremento del número de láminas (Ehrmantant y Cols., 2004). En nuestro trabajo, en los pacientes afectos de enfermedad de Dupuytren hay una población de corpúsculos de Pacini presenta signos de hipertrofia, es decir, el tamaño corpuscular está aumentado; por el contrario, en base a los resultados del análisis cuantitativo, no existe hiperplasia de los mismos, ya que las variaciones de densidad son pequeñas. La hiperplasia e hipertrofia de los corpúsculos de Pacini en la mano es poco frecuente, con apenas 40 casos descritos en la literatura (Vijayaraghavan y Cols., 2008). La patogenia de estas situaciones es desconocida aunque en algo más de la mitad de los casos (55%) se asocia a traumatismos locales y se ha asociado con la actividad de NFG sobre los fibroblastos de las laminas (Ehrmantant y Cols., 2004; Lubahn y Cols., 2007). Esta teoría merece la pena ser tenida en cuenta para posteriores investigaciones sobre el tema ya que la cápsula y el núcleo externo de los corpúsculos de Pacini de la piel digital humana normal expresa el receptor de alta afinidad TrkA para el NGF (Vega et al., 1994).

Al contrario de lo descrito hasta ahora por la mayoría de los investigadores, en nuestro estudio se ha observado que en un porcentaje elevado de casos el axón está ausente (25%), el núcleo interno está desestructurado o ausente (40%) y hay claras evidencias inmunohistoquímicas de denervación (35%). La ausencia de inmunorreacción para el neurofilamento y la ausencia de inmunorreacción para la proteína S100 son una evidencia concluyente de que esos corpúsculos de Pacini están denervados. Sin embargo, mantienen la estructura de la cápsula se mantiene, hecho que es bien conocidos en los corpúsculos de Pacini denervados experimentalmente (ver Zelena, 1994) y en algunas situaciones clínicas (Mázquez

y Cols., 1998; Albuérne y Cols., 1997). Por otro lado, aunque algunos corpúsculos de Pacini mantengan su estructura normal la ausencia de inmunorreacción para las mecanoproteínas sugieren que son afuncionales.

Por tanto, la enfermedad de Dupuytren produce ligeros aumentos en la densidad de terminaciones nerviosas sensitivas y efectos muy variables sobre la morfología, estructura y características inmunohistoquímicas, que van desde la hipertrofia a expensas del núcleo externo-cápsula, hasta atrofia o ausencia del núcleo interno y pérdida de las proteínas mecanorreceptoras que determinan su función.

6.4. Limitaciones del estudio y futuras perspectivas de trabajo

Aunque en términos generales se han logrado cumplir los objetivos propuestos. A pesar de ello, el estudio presenta al menos dos limitaciones esenciales: el escaso número de casos estudiados y los problemas técnicos derivados del procesamiento de las piezas. Hubiera sido interesante disponer de mayor casuística tanto de enfermos como de tejido normal. Igualmente ha sido un problema notable que algunos antígenos que inicialmente iban a investigarse no han podido ser detectados con la técnica utilizada.

Para contribuir a aclarar algunas de las cuestiones que aun están sin resolver respecto a la patogenia de la enfermedad de Dupuytren en posteriores estudios sería importante establecer las variaciones en el patrón de expresión del receptor del NGF y de algunas citoquinas respecto a los tejidos normales.

7. CONCLUSIONES

Tras el análisis detallado de los resultados y de la oportuna discusión de los mismos, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- 1.- La aponeurosis palmar humana posee una rica inervación sensitiva representada por terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Golgi-Mazzoni, corpúsculos de Pacini y formaciones nerviosas sensitivas en los morfotipos comunes de corpúsculos.
- 2.- El perfil inmunohistoquímico de las formaciones nerviosas sensitivas de la aponeurosis palmar normal no difiere del de los corpúsculos sensitivos de otras localizaciones anatómicas.
- 3.- La mayoría de las formaciones nerviosas sensitivas de la aponeurosis palmar expresan la mecanoproteína Piezo2 y una alta poblaciones de ellos, especialmente los corpúsculos de Pacini, también contienen ASIC2. Estos hechos corroboran que las formaciones nerviosas sensitivas de la aponeurosis palmar sana funcionan como mecanorreceptores.
- 4.- En la enfermedad de Dupuytren se produce un ligero aumento de la densidad de terminaciones nerviosas sensitivas, especialmente de las terminaciones nerviosas libres. Las formaciones corpusculares incluyen corpúsculos de Golgi-Mazzoni, corpúsculos de Ruffini y corpúsculos de Pacini.
- 5.- En los corpúsculos de Pacini de la aponeurosis palmar de los sujetos con enfermedad de Dupuytren se observan tanto situaciones de hipertrofia como de atrofia.

- 6.- La hipertrofia en la población de corpúsculos de Pacini que la presentan se produce a expensas de un incremento de las láminas del complejo corpuscular núcleo externo-capsula.
- 7.- La atrofia corpuscular afecta tanto al axón como a las células del núcleo interno, llegando esta a desaparecer en algunos corpúsculos.
- 8.- Algunos corpúsculos de Pacini de la aponeurosis palmar de sujetos con enfermedad de Dupuytren presentan evidencias inmunohistoquímicas de denervación y la mayoría no expresan mecanoproteínas.

8. BIBLIOGRAFIA

- Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron*. 2013;79: 618-639.
- Abraira VE y Cols. The Cellular and Synaptic Architecture of the Mechanosensory Dorsal Horn. *Cell*. 2017;168: 295-310.
- Abu-Hijleh MF, Roshier AL, Al-Shboul Q, Dharap AS, Harris PF. The membranous layer of superficial fascia: evidence for its widespread distribution in the body. *Surg Radiol Anat*. 2006; 28:606-19.
- Adstrum S, Hedley G, Schleip R, Stecco C, Yucesoy CA. Defining the fascial system. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*. 2017; 21:173-177.
- Akyürek N, Ataoğlu O, Cenetoglu S, Ozmen S, Cavuşoğlu T, Yavuzer R. Pacinian corpuscle hyperplasia coexisting with Dupuytren's contracture. *Ann Plast Surg*. 2000; 45:220-222.
- Alonso-González P, Cabo R, San José I, Gago A, Suazo IC, García-Suárez O, y Cols. Human Digital Meissner Corpuscles Display Immunoreactivity for the Multifunctional Ion Channels Trpc6 and Trpv4. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017;300: 1022-1031.
- Andres KH. On the fine structure of Merkel's tactile apparatus in the sinus hair]. *Naturwissenschaften*. 1966;53:706.
- Arnadóttir J, Chalfie M. Eukaryotic mechanosensitive channels. *Annu Rev Biophys*. 2010; 39:111-137.
- Asaki S, Sekikawa M, Kim YT. Sensory innervation of temporomandibular joint disk. *J Orthop Surg*. 2006; 14:3-8.
- Badalamente MA, Hurst LC. The biochemistry of Dupuytren's disease. *Hand Clin*. 1999; 15: 35-42.
- Bagriantsev SN, Gracheva EO, Gallagher PG. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. *J Biol Chem* 2014; 289:31673-31681.
- Bayat A, Watson JS, Stanley JK, Ferguson MW, Ollier WE. Genetic susceptibility to Dupuytren disease: association of Zf9 transcription factor gene. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111: 2133-219.

Becker GW, Davis TRC. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease: a systematic review. *J Hand Surg Eur.* 2010; 35:623–626.

Bednar DA, Orr FW, Simon GT. Observations on the pathomorphology of the thoracolumbar fascia in chronic mechanical back pain. A microscopic study. *Spine.* 1995; 20: 1161-1164.

Benjamin M. The fascia of the limbs and back: a review. *J Anat.* 2009; 214:1-18.

Bhattacharya V, Barooah PS, Nag TC, Chaudhuri GR, Bhattacharya S. Detail microscopic analysis of deep fascia of lower limb and its surgical implication. *Indian J Plast Surg.* 2010; 43:135-140.

Bojsen-Moller F, Schmidt L. The palmar aponeurosis and the central spaces of the hand. *J Anat.* 1974; 117:55-68.

Bonnici AV, Birjandi F, Spencer JD, Fox SP, Berry AC. Chromosomal abnormalities in Dupuytren's contracture and carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1992; 17:349-355

Bressler M, Munger BL. Embryonic maturation of sensory terminals of primate facial hairs. *J Invest Dermatol.* 1983; 80:245-260.

Brickley-Parsons D, Glimcher MJ, Smith RJ, Albin R, Adams JP. Biochemical changes in the collagen of the palmar fascia in patients with Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63:787-797.

Brisben AJ, Hsiao SS, Johnson KO. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand. *J Neurophysiol.* 1999; 81:1548-1558.

Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79:206-210.

Cabo R, Alonso P, Viña E, Vázquez G, Gago A, Feito J, y Cols. ASIC2 is present in human mechanosensory neurons of the dorsal root ganglia and in mechanoreceptors of the glabrous skin. *Histochem Cell Biol.* 2015; 143: 267-276.

Cabo R, Gálvez MA, San José I, Laurà R, López-Muñiz A, García-Suárez O, y Cols. Immunohistochemical localization of acid-sensing ion channel 2 (ASIC2) in cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles of *Macaca fascicularis*. *Neurosci Lett.* 2012; 516:197-201.

Cabo R, Zichichi R, Viña E, Guerrera MC, Vázquez G, García-Suárez O, y Cols. Calcium-activated potassium channel SK1 is widely expressed in the peripheral nervous system and sensory organs of adult zebrafish. *Neurosci Lett*. 2013;555: 62-67.

Calavia MG, Feito J, López-Iglesias L, de Carlos F, García-Suarez O, Pérez-Piñera, y Cols. The lamellar cells in human Meissner corpuscles express TrkB. *Neurosci Lett*. 2010; 468: 106-109.

Cavalcante ML, Rodrigues CJ, Mattar R Jr. Mechanoreceptors and nerve endings of the triangular fibrocartilage in the human wrist. *J Hand Surg Am*. 2004;29: 432-435.

Cauna N. Fine morphological characteristics and microtopography of the free nerve endings of the human digital skin. *Anal. Rec*. 1980;198: 643-656.

Chambers MR, Andres KH, von Duering M, Iggo A. The structure and function of the slowly adapting type II mechanoreceptor in hairy skin. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1972; 57: 417-445.

Chammas M, Bousquet P, Renard E, Poirier JL, Jaffiol C, Allieu Y. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger and diabetes mellitus. *J Hand Surg [Am]*. 1995; 20: 109-114.

Chansky HA, Trumble TE, Conrad EU, Wolff JF, Murray LW, Raskind WH. Evidence for a polyclonal etiology of palmar fibromatosis. *J Hand Surg [Am]*. 1999; 24: 339-344.

Chen CC, Wong CW. Neurosensory mechanotransduction through acid-sensing ion channels. *J Cell Mol Med*. 2013;17: 337-349.

Corey SM, Vizzard MA, Badger GJ, Langevin HM. Sensory innervation of the nonspecialized connective tissues in the low back of the rat. *Cells Tissues Organs*. 2011; 194: 521-530.

Cordova A, Tripoli M, Corradino B, Napoli P, Moschella F. Dupuytren's contracture: an update of biomolecular aspects and therapeutic perspectives. *J Hand Surg Br*. 2005; 30: 557-562.

Coste B, Houge G, Murray MF, Stitzel N, Bandell M, Giovanni MA, y Cols. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of Distal Arthrogyrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110: 4667-4672.

Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, y Cols. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330: 55-60.

Coste B, Xiao B, Santos JS, Syeda R, Grandl J, Spencer KS. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*. 2012;483:176-181.

De Carlos F, Cobo J, Macías E, Feito J, Cobo T, Calavia MG, y Cols. The sensory innervation of the human pharynx: searching for mechanoreceptors. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013; 296:1735-1746.

Demas P, Coste B. Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell* 2013; 155:278-284.

Del Valle ME, Cobo T, Cobo JL, Vega JA. Mechanosensory neurons, cutaneous mechanoreceptors, and putative mechanoproteins. *Microsc Res Tech*. 2012; 75:1033-1043.

Dias JJ, Aziz S. Fasciectomy for Dupuytren Contracture. *Hand Clin*. 2018; 34:351-366.

Dias JJ, Braybrooke J. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. *J Hand Surg Br*. 2006; 31:514–521.

DiBenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. Prevalence, incidence, and treatments of Dupuytren's disease in the United States: results from a population-based study. *Hand*. 2011;6: 149–158.

Dubový P, Bednárová J. The extracellular matrix of rat pacinian corpuscles: an analysis of its fine structure. *Anat Embryol (Berl)*. 1999; 200:615-623.

Dubový P, Malinovský L. The topography of capillaries in two different types of sensory nerve endings and some ultrastructural features of their wall. *Z Mikrosk Anat Forsch*. 1986; 100:577-587.

DuFort CC, Paszek MJ, Weaver VM. Balancing forces: architectural control of mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12: 308-319.

Early PF. Population studies in Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br*.1962; 44:602–613.

Ehrmantant WR , Graham WP, Towfighi J, Mackay DR, Ehrlich HP. A histological and anatomical profile of pacinian corpuscles from Dupuytren's contracture and the expression of nerve growth factor receptor. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114:721-727.

Findley T, Chaudhry H, Stecco A, Roman M. Fascia research: a narrative review. *J Bodyw Mov Ther.* 2012; 16:67-75.

Fleming MS, Luo W. The anatomy, function, and development of mammalian A β low-threshold mechanoreceptors. *Front Biol.* 2013;1:8.

Foucher G, Cornil C, Lenoble E. Open palm technique for Dupuytren's disease. A five-year follow-up. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992; 11:362-366.

Fraitag S, Gherardi R, Wechsler J. Hyperplastic Pacinian corpuscles: an uncommonly encountered lesion of the hand. *J Cutan Pathol* 1994; 21:457-460.

Freehafer AA, Strong JM. The treatment of Dupuytren's contracture by partial fasciectomy. *J Bone Joint Surg Am.* 1963; 45:1207-1216.

Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1972; 66:131-146.

García-Añoveros J, Samad TA, Zúvela-Jelaska L, Woolf CJ, Corey DP. Transport and localization of the DEG/ENaC ion channel BNaC1 α to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons. *J Biol Chem.* 2002;277: 5203-5208.

García FC, Acosta DR, Díaz González JM, Lima MS. Hyperplasia and Hypertrophy of Pacinian Corpuscles: a case report. *Am J Dermatopathol.* 2015;37: 100-101.

García-Mesa Y, García-Piqueras J, García B, Feito J, Cabo R, Cobo J, y Cols. Merkel cells and Meissner's corpuscles in human digital skin display Piezo2 immunoreactivity. *J Anat.* 2017; 231:978-989.

García-Piqueras J, García-Suárez O, Rodríguez-González MC, Cobo JL, Cabo R, Vega JA, y Cols. Endoneurial-CD34 positive cells define an intermediate layer in human digital Pacinian corpuscles. *Ann Anat.* 2017; 211:55-60.

García-Suárez O, Calavia MG, Pérez-Moltó FJ, Alvarez-Abad C, Pérez-Piñera P, Cobo JM, y Cols. Immunohistochemical profile of human pancreatic pacinian corpuscles. *Pancreas.* 2010; 39:403-410.

García-Suárez O, Montaña JA, Esteban I, González-Martínez T, Alvarez-Abad C, López-Arranz E, y Cols. Myelin basic protein-positive nerve fibres in human Meissner corpuscles. *J Anat.* 2009; 214:888-893.

Gillespie PG, Walker RG. Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature.* 2001; 413:194-202.

González-Martínez T, Germana A, Catania S, Cobo T, Ochoa-Erena FJ, de Carlos F, y Cols. Postnatal developmental changes in the expression of ErbB receptors in murine Pacinian corpuscles. *Neurosci Lett.* 2007; 420:90-95.

González-Martínez T, Monjil DF, Aguado-Barrios A, Cobo J, Germanà G, Vega JA. Bcl-2 immunoreactivity in human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *Neurosci Lett.* 2006; 394:13-16.

Goodman JM, Bensmaia SJ. A Variation Code Accounts for the Perceived Roughness of Coarsely Textured Surfaces. *Sci Rep.* 2017; 25;7: 46699.

Guimberteau JC, Delage JP, Wong J. The role and mechanical behavior of the connective tissue in tendon sliding. *Chir Main.* 2010; 29:155-166.

Halata Z. The ultrastructure of the sensory nerve endings in the articular capsule of the knee joint of the domestic cat (Ruffini corpuscles and Pacinian corpuscles). *J Anat.* 1977;124:717-729.

Hart WR, Thompson NW, Hildreth DH, Abell MR. Hyperplastic pacinian corpuscles: a cause of digital pain. *Surgery.* 1971; 70:730-735.

Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. *Hand (N Y).* 2009; 4:256.

Hindocha S, Stanley JK, Watson JS, et al. Revised Tubiana's staging system for assessment of disease severity in Dupuytren's disease-preliminary clinical findings. *Hand.* 2008; 3:80-86.

Hirsch C, Ingelmark BE, Miller M. The anatomical basis for low back pain. Studies on the presence of sensory nerve endings in ligamentous, capsular and intervertebral disc structures in the human lumbar spine. *Acta Orthop Scand* 1993; 33:1-17.

Hoheisel U, Rosner J, Mense S. Innervation changes induced by inflammation of the rat thoracolumbar fascia. *Neuroscience*. 2015; 300:351-359

Hueston JT. The Dupuytren's diathesis. Dupuytren's contracture. London: E & S Livingstone Ltd; 1963. p. 51–63.

Hueston JT, Seyfer AE. Some medicolegal aspects of Dupuytren's contracture. *Hand Clin*. 1991; 7:617-634.

Ide C, Kumagai K, Hayashi S. Freeze-fracture study of the mechanoreceptive digital corpuscles of mice. *J Neurocytol*. 1985; 14:1037-1052.

Ide C, Yoshida Y, Hayashi S, Takashio M, Munger BL. A re-evaluation of the cytology of cat Pacinian corpuscles II. The extreme tip of the axon. *Cell Tissue Res*. 1988; 253:95-103.

Ikeda R, Cha M, Ling J, Jia Z, Coyle D, Gu JG. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses. *Cell*. 2014;157: 664-675.

Ikeda R, Gu JG. Piezo2 channel conductance and localization domains in Merkel cells of rat whisker hair follicles. *Neurosci Lett*. 2014;583: 210-215.

Jirmanová I, Lieberman AR, Zelená J. Reinnervation of Pacinian corpuscles by CNS axons after transplantation to the dorsal column: incidence and ultrastructure. *J Neurocytol*. 1994; 23:422-432.

Johansson RS, Vallbo AB. Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J Physiol*. 1979; 286:283–300

Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:455-461.

Johnson KO, Yoshioka T, Vega-Bermudez F. Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J Clin Neurophysiol*. 2000; 17:539–558.

Jones LA, Smith AM. Tactile sensory system: encoding from the periphery to the cortex. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2014; 6:279-287.

Józsa L, Demel S, Pintér T, Renner A, Réffy A, Sántha A. Immunopathological study on palmar aponeurosis in Dupuytren's disease. *Acta Histochem*. 1988; 83:153-158.

Józsa L, Salamon A, Réffy A, Renner A, Demel S. Fine structural alterations of the palmar aponeurosis in Dupuytren's contracture. A combined scanning and transmission electron microscopic examination. *Zentralbl Allg Pathol*. 1988; 134:15-25.

Kröger S. Proprioception 2.0: novel functions for muscle spindles. *Curr Opin Neurol*. 2018;31: 592-598.

Langevin HM, Huijing PA. Communicating about fascia: history, pitfalls, and recommendations. *Int J Ther Massage Bodywork*. 2009; 2:3-8.

Legueu F, Juvara E. Des aponeurosis de la Paume de la main. *Bull Soc Anat Paris*. 1892; 6:383-400.

Leibovic SJ. Normal and pathologic anatomy of dupuytren disease. *Hand Clinic*. 2018. 34: 315-329.

Liss GM, Stock SR. Can Dupuytren's contracture be work related? review of the evidence. *Am J Ind Med*. 1996; 29: 521-532.

Lockwood TE. Superficial fascial system (SFS) of the trunk and extremities: a new concept. *Plast Reconstr Surg*. 1991; 87:1009-1018.

Loewenstein WR, Kanno Y, Socolar SJ. The cell-to-cell channel. *Fed Proc*. 1978; 37:2645-2650.

Lubahn JD, Pollard M, Cooney T. Immunohistochemical evidence of nerve growth factor in Dupuytren's diseased palmar fascia. *J Hand Surg Am*. 2007; 32:337-342.

Luck JV. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg Am*. 1959; 41:635-664.

Lumpkin EA, Marshall KL, Nelson AM. The cell biology of touch. *J Cell Biol*. 2010; 191:237-248.

Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*. 2007; 445:858-865.

MacDonald DM, Wilson JE. Pacinian neurofibroma. *Histopathology* 1977; 1:247-255.

Maeda T, Ochi K, Nakakura-Ohshima K, Youn SH, Wakisaka S. The Ruffini ending as the primary mechanoreceptor in the periodontal ligament: its morphology, cytochemical features, regeneration, and development. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999; 10:307-327.

Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y, Nelson AM, Marshall KL, Wellnitz SA, y Cols. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature* 2014; 29:617-621.

Malinovský L. Mechanoreceptors and free nerve endings. En: *Biology of the tegument. Vol2. Vertebrates*, Bereiter-Hahn, AG Matolsty, and K.S. Richards, Eds., Springer-Verlag, Heidelberg, pp 535-560. 1986.

Malinovský L. Sensory nerve formations in the skin and their classification. *Microsc Res Tech.* 1996; 34:283-301.

Malinovský L, Berková V, Pác L. *Z Mikrosk Anat Forsch.* The ultrastructure of axon processes in sensory corpuscles. 1982; 96:844-856.

Malinovský L, Pác L. Morphology of sensory corpuscles in mammals. *Acta Fac Med Univ Brun* 1982;79: 219- 222.

Malinovský L, Pác L, Vega-Alvarez JA, Bozilow W. The capsule structure of Pacinian corpuscles from the cat mesentery. *Z Mikrosk Anat Forsch.* 1990; 104:193-201.

Mathieu S, Manneville JB. Intracellular mechanics: connecting rheology and mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol.* 2018;56: 34-44.

M. Benjamin. The fascia of the limbs and back – a review. *J. Anat.* 2009; 214:1–18.

McFarlane RM. Patterns of the diseased fascia in the fingers in Dupuytren's contracture. Displacement of the neurovascular bundle. *Plast Reconstr Surg.* 1974; 54:31-44.

McGrouther DA. The microanatomy of Dupuytren's contracture. *Hand.* 1982; 14:215-236.

Mense S, Hoheisel U. Evidence for the existence of nociceptors in rat thoracolumbar fascia. *J Body Mov Ther.* 2016; 20:623-628.

Melling M, Reihnsner R, Pfeiler W, Schnallinger M, Karimian-Teherani D. Comparison of palmar aponeuroses from individuals with diabetes mellitus and Dupuytren's contracture. *Anat Rec.* 1999; 255:401-406.

Montaño JA, Calavia MG, García-Suárez O, Suárez-Quintanilla JA, Gálvez A, y Cols. The expression of ENa(+)C and ASIC2 preteins in Pacinian corpuscles is differently regulated by TrkB and its ligandas BDNF and NT-4. *Neursci Lett.* 2009;463: 114-118.

Munger BL, Yoshida Y, Hayashi S, Osawa T, Ide C. A re-evaluation of the cytology of cat Pacinian corpuscles. I. The inner core and clefts. *Cell Tissue Res.* 1988; 253:83-93.

Murri, A. Di un nuovo organo nervoso terminale e sulla presenza dei corpuscoli Golgi-Mazzoni nel connettivo sottocutaneo dei polpastrelli delle dita dell'uomo. *Mem. R. Acad. Lincei.* 1890. ser. 4, vol. 7:398-410.

Nilius B. Pressing and squeezing with Piezos. *EMBO Rep.* 2010; 11:902-903.

Olson W, Dong P, Fleming M, Luo W. The specification and wiring of mammalian cutaneous low-threshold mechanoreceptors. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2016;5: 389-404.

Ojwang JO, Adrianto I, Gray-McGuire C, Nath SK, Sun C, Kaufman KM, y Cols. Genome-wide association scan of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2010;35: 2039–2045.

Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Martinez-Salgado C, Wemmie JA, Brennan TJ, y Cols. The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenterology* 2004; 127:1739-1747.

Palmieri G, Panu R, Asole A, Farina V, Sanna L, Gabbi C. Macroscopic organization and sensitive innervation of the tendinous intersection and the lacertus fibrosus of the biceps brachii muscle in the ass and horse. *Arch Anat Histol Embryol.* 1986; 69: 73–82.

Paluch EK, Nelson CM, Biais N, Fabry B, Moeller J, Pruitt BL, y Cols. Mechanotransduction use the force(s). *BMC Biol.* 2015;13: 47.

Paré M, Behets C, Cornu O. Paucity of presumptive ruffini corpuscles in the index finger pad of humans. *J Comp Neurol.*2003;456: 260-266

Pawson L, Checkosky CM, Pack AK, Bolanowski SJ. Mesenteric and tactile Pacinian corpuscles are anatomically and physiologically comparable. *Somatosens Mot Res.* 2008; 25:194-206.

Pawson L, Slepecky NB, Bolanowski SJ. Immunocytochemical identification of proteins within the Pacinian corpuscle. *Somatosens Mot Res.* 2000; 17:159-170.

Pilat A. Terapias miofasciales: inducción miofascial. Edit. McGraw-Hill Interamericana España, 2003

Price MP, Lewin GR, McIlwrath SL, Cheng C, Xie J, Heppenstall PA, y Cols. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Biochem J.* 2002;361: 443-450.

Price MP, Mc Ilwrath SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr DE. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 2001; 32:1071-1083.

Rahman F, Harada F, Saito I, Suzuki A, Kawano Y, Izumi K, y Cols. Detection of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in periodontal Ruffini endings of mouse incisors. *Neurosci Lett.* 2011;20;488:173-177.

Rajagopalan Vijayaraghavan, R. Chandrashekar, C.S. Belagavi, Niranjana B. Murthy. Painful digital Pacinian corpuscle hyperplasia following dog bite: A case report. *International Journal of Surgery.* 2008; 6:42-45.

Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels. *Neuron* 2015;87: 1162-1179.

Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, y Cols. Piezo 2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516: 121-125.

Rayan GM. Palmar fascial complex anatomy and pathology in Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 1999; 15:73-86.

Reznik M, Thiry A, Fridman V. Painful hyperplasia and hypertrophy of pacinian corpuscles in the hand: report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural studies, and a review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1998; 20:203-207.

Rhode CM, Jennings WD. Pacinian corpuscle neuroma of digital nerves. *South Med J.* 1975; 68:86-89.

Ross DC. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 1999; 15:53-62.

Ross M., Pawlina W. 2011. *Histology: A Text and Atlas*, sixth ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Roza C, Puel JL, Kress M, Baron A, Diochot S, Lazdunski M, y Cols. Knockout of the ASIC2 channel in mice does not impair cutaneous mechanosensation, visceral mechanonociception and hearing. *J Physiol* 2004; 558:659-669.

Saad El-Dien HM, Abdelwahed Hussein MR, El-Oteify M. Sensory innervation of the female human umbilical skin: morphological studies. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37:62-69.

Sha L, Xie G, Zhao S, Zhao J. A morphologic and quantitative comparison of mechanoreceptors in the tibial remnants of the ruptured human anterior cruciate ligament. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:6081.

Sharif-Naeini R. Contribution of mechanosensitive ion channels to somatosensation. *Prog Mol Biol Transl Sci*.2015;131: 53-71.

Sames K, Halata Z, Jojovic M, van Damme EJ, Peumans WJ, Delpech B, y Cols. Lectin and proteoglycan histochemistry of feline pacinian corpuscles. *J Histochem Cytochem*. 2001; 49:19-28.

Skov ST, Bisgaard T, Søndergaard P, Lange J. Injectable Collagenase Versus Percutaneous Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Proximal Interphalangeal Joints: A Randomized Controlled Trial. *J Hand Surg Am*. 2017; 42:321-328.

Schubert TEO, Weidler C, Borisch N, Schubert C, Hofstädter F, Straub RH. Dupuytren's contracture is associated with sprouting of substance P positive nerve fibres and infiltration by mast cells. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 414-415.

Silver FH, Siperko LM. Mechanosensing and mechanochemical transduction: how is mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? *Crit Rev Biomed Eng*. 2003;31: 255-331.

Standring, S. (Ed.), 2008. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Stecco C, Gagey O, Belloni A, Pozzuoli A, Porzionato A, Macchi. Anatomy of the deep fascia of the upper limb. Second part: study of innervation. *Morphologie*. 2007; 91:38-43.

Stecco C, Tiengo C, Stecco A, Porzionato A, Macchi V, Stern R, y Cols. Fascia redefined: anatomical features and technical relevance in fascial flap surgery. *Surg Radiol Anat.* 2013; 35:369-376.

Stecco C, Macchi V, Barbieri A, Tiengo C, Porzionato A, De Caro R. Hand fasciae innervation: The palmar aponeurosis. *Clin Anat.* 2018;25.

Stecco C, Macchi V, Porzionato A, Duparc F, De Caro R. The fascia: the forgotten structure. *Ital J Anat Embryol.* 2011; 116:127-38.

Stecco C, Sfriso MM, Porzionato A, Rambaldo A, Albertin G, Macchi V, De Caro R. Microscopic anatomy of the visceral fasciae. *J Anat.* 2017; 231:121-8.

Stecco L. Neuro-myo-fascial pain. *Scan J Rheumat.* 1991;94.

Stilwell DL., Jr Regional variations in the innervation of deep fasciae and aponeuroses. *Anat Rec.* 1957; 127: 635-53.

Suzuki M, Hirao A, Mizuno A. Microtubule-associated (corrected) protein 7 increases the membrane expression of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4). *J Biol Chem.* 2003;280: 2594.

Taguchi T, Yasui M, Kubo A, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, y Cols. Nociception originating from the crural fascia in rats. *Pain.* 2013; 154: 1103-1114.

Tesarz J, Hoheisel U, Wiedenhofer B, Mense S. Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans. *Neuroscience.* 2011; 194: 302-308.

Thomine JM. Conjonctif d'enveloppe des doigts et squelette fibreux des commissures interdigitales. *Ann Chir Plast.* 1965; 3: 194-203.

Tomasek JJ, Haaksma CJ. Fibronectin filaments and actin microfilaments are organized into a fibronexus in Dupuytren's diseased tissue. *Anat Rec.* 1991; 230:175-182.

Tsunozaki M, Bautista DM. Mammalian somatosensory mechanotransduction. *Curr Opin Neurobiol.* 2009; 19: 362-369.

Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. *Surg Clin North Am.* 1968; 48:979-984.

Van Keymeulen A, Mascré G, Youseff, KK, Harel I, Michaux C, De Geest N, y Cols. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol.* 2009;187: 91-100.

Vega JA, Del Valle ME, Haro JJ, Naves FJ, Calzada B, Uribe Larrea R. The inner-core, outer-core and capsule cells of the human Pacinian corpuscles: an immunohistochemical study. *Eur J Morphol.* 1994; 32:11-18.

Vega JA, García-Suárez O, Montaña JA, Pardo B, Cobo JM. The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited: new data from the last decade. *Microsc Res Tech.* 2009; 72:299-309.

Vega JA, Haro JJ, Del Valle ME. Immunohistochemistry of human cutaneous Meissner and pacinian corpuscles. *Microsc Res Tech.* 1996; 34:351-361.

Vijayaraghavan R, Chandrashekar R, Belagavi CS, Murthy NB. Painful digital Pacinian corpuscle hyperplasia following dog bite: a case report. *Int J Surg.* 2008; 6:42-45.

Volkers L, Mechoukhi Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function. *Pflugers Arch.* 2015; 467:95-99.

Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L, Schleip R. The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations. *J Anat.* 2012; 221:507-36.

Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, y Cols. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat Neurosci.* 2015;18: 1756-1762.

Wu G, Ekedahl R, Hallin RG. Clustering of slowly adapting type II mechanoreceptors in human peripheral nerve and skin. *Brain* 1998; 121: 265-279.

Wu J, Young M, Lewis AH, Martfeld AN, Kalmeta B, Grandl J. Inactivation of mechanically Activated Piezo1 ion channels is determined by the C-Terminal extracellular domain and the inner pore helix. *Cell Rep.* 2017; 21:2357-2366.

Xiao R, Xu XZ. Mechanosensitive channels: in touch with Piezo. *Curr Biol.* 2010; 20:936-938.

Yahia L, Rhalmi S, Newman N, Isler M. Sensory innervation of human thoracolumbar fascia. An immunohistochemical study. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63:195-197.

Yenidunya MO, Seven E. The non algorithmic nature of hand burn contractures. *Burns* 2007; 33:1046–1450.

Zhang AY, Fong KD, Pham H, Nacamuli RP, Longaker MT, Chang J. Gene expression analysis of Dupuytren's disease: the role of TGF beta2. *J Hand Surg Eur Vol.* 2008;33: 783–790.

Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin *Science.* 2014; 346: 950–954.

Zimny, D.J Albright, E Dabiezies. Mechanoreceptors in the human medial meniscus. *Acta Anat.*1988; 133:35-40.

[J Arthroplasty.](#) 1998 Dec;13(8):916-22.

Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: a demonstration of its proprioceptive role and clinical relevance.

[Del Valle ME¹](#), [Harwin SF](#), [Maestro A](#), [Murcia A](#), [Vega JA](#).