

EPIDEMIOLOGIA ED EZIOPATOGENESI DELLA MALATTIA DI DUPUYTREN

A. PAGNOTTA

Servizio di Chirurgia della Mano e Microchirurgia, Ospedale Israelitico, Roma, Italia

CORSO DI ISTRUZIONE: IL MORBO DI DUPUYTREN

LA RAZZA

La malattia di Dupuytren ha un'importante prevalenza nella razza caucasica ed in particolare nelle popolazioni d'origine Nord Europea, con un picco in Scozia, Norvegia ed Islanda (1).

La *prevalenza* di questa malattia, intesa come il tasso di malattia in un gruppo in un dato momento, è molto variabile e la sua stima oscilla dal 2 al 42% nelle diverse popolazioni selezionate. Hueston (2) suggerì che il Dupuytren fosse "la malattia dei vikinghi", rilevando che le regioni ad alta prevalenza coincidessero con le modalità di migrazione di questo popolo. Questa affascinante teoria non spiega, però, perché la malattia non compaia nelle popolazioni native del Labrador e della Terranova, dove le colonie vikinghe si stabilirono 1000 anni prima delle esplorazioni di Colombo.

Zaworski (3) per primo descrisse un caso di malattia di Dupuytren in un paziente di razza nera, epilettico e senza una storia familiare di matrimoni inter-razziali nelle ultime tre generazioni. Altri casi simili sono stati descritti e, sebbene la malattia sia rara nella razza nera, quando compare, le sue caratteristiche cliniche sono simili a quelle delle popolazioni d'origine Nord Europea-sesso maschile, presentazione nella sesta decade, predominanza nel lato ulnare della mano, bilateralità, anamnesi per epilessia e lavoro manuale.

In Giappone l'*incidenza* del morbo di Dupuytren, intesa come tasso di sviluppo della malattia in un gruppo seguito per un certo periodo, sembrerebbe diversa. Lo studio di Egawa (4) ha mostrato

che il 90% dei pazienti affetti aveva noduli palmari, ma non la contrattura delle dita, e nel corso di 13 anni, pochissimi mostrarono segni di progressione della malattia. La bassa incidenza della malattia di Dupuytren nelle popolazioni asiatiche potrebbe, dunque, spiegarsi con la scarsa progressione della malattia, che raramente richiederebbe un trattamento chirurgico.

Bassa è anche la prevalenza della malattia nel subcontinente Indiano (5).

Nell'Europa Mediterranea la malattia di Dupuytren è meno comune rispetto all'Europa del Nord. Uno studio francese (6) sulla popolazione di Toulon, una città del sud-est, ha evidenziato come l'80% dei pazienti affetti avesse gli occhi chiari ed origini nordiche, e provenisse da una generazione di marinai.

Il background etnico è, dunque, un fattore importante nell'incidenza della malattia di Dupuytren, ma le caratteristiche cliniche, l'età d'insorgenza ed i fattori di rischio sembrano equivalersi nei diversi gruppi razziali.

L'ETÀ

La malattia compare molto raramente prima dei 30 anni, ma è stata descritta a tutte l'età, anche nell'infanzia (7). Nella serie internazionale di McFarlane (8) l'età media d'insorgenza è di 49 anni nell'uomo e di 54 anni nella donna. La frequenza della malattia aumenta con l'età (9).

IL SESSO

La malattia ha una forte predominanza maschile stimata 6:1 (10), ma osservando attentamente le statistiche le differenze di prevalenza nei sessi sono età-dipendenti. In un lavoro di Mikkelsen (11) il rapporto uomini-donne è di 5.8:1 tra i 50 e 54 anni e scende a 1.2:1 tra gli 85 e 89 anni.

LA FAMILIARITÀ

Dallo studio di numerosi alberi genealogici, la malattia di Dupuytren sembra caratterizzarsi per un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza variabile e correlata all'età (12, 13). La penetranza correlata all'età e l'espressività variabile sono tipiche delle malattie ad ereditarietà dominante, probabilmente perché i fattori ambientali possono influenzare gli effetti sul fenotipo dell'equilibrio tra l'allele malato e quello sano.

L'ereditarietà autosomica recessiva potrebbe invece spiegare le forme sporadiche di malattia di Dupuytren, quelle in cui il paziente è omozigote per l'allele malato ed è figlio di genitori portatori sani (13). Le patologie recessive, a differenza di quelle dominanti, tendono ad esser meno variabili, probabilmente perché il fenotipo dell'omozigote è meno facilmente influenzabile.

Un'altra ipotesi è che la malattia di Dupuytren sia un tratto complesso e che la presenza dell'allele predisponente possa influenzare la probabilità di malattia, ma non la determini necessariamente (13).

IL LAVORO MANUALE

La maggior parte degli studi negano l'associazione tra il lavoro manuale e la malattia di Dupuytren (14-16). Microtraumi della fascia palmare di possibile origine occupazionale, determinano la rottura delle fibrille collagene con la formazione di tessuto cicatriziale, che istologicamente non ha le caratteristiche della malattia di Dupuytren.

Diverso è il ruolo che può avere il singolo trauma. E' documentato, infatti, che le fratture di radio distale (17), le lesioni dei tessuti molli (18) ed interventi chirurgici alla mano (19) possono precipitare l'insorgenza della malattia in soggetti con una predisposizione genetica.

ASSOCIAZIONE CON ALTRE MALATTIE

L'*epilessia* è una delle malattie storicamente associate al morbo di Dupuytren. La terapia con anti-convulsivanti e con il fenobarbitale è implicata nell'evoluzione della malattia negli epilettici (20).

Il 5% circa di pazienti con Dupuytren è *diabetico* (tipo I o tipo II). Le ragioni di questa associazione restano sconosciute, ma si ipotizza che la microangiopatia, la neuropatia e l'aumentata produzione di collagene possano predisporre alla fibromatosi palmare (21).

Burge (22) ha documentato un rischio doppio nei pazienti alcolisti di sviluppare la malattia. Uno studio in vitro su fibroblasti ha documentato come alte dosi di etanolo ed insulina possano indurre la proliferazione cellulare (23).

Anche le *patologie epatiche*, il *fumo* (22), l'*HIV* (24) e lo *stress* (25) sembrano correlate in qualche modo con l'insorgenza e l'evoluzione della malattia di Dupuytren.

LA "DIATESI" DUPUYTREN

Il concetto di "diatesi" fu espresso da Hueston nel 1963 e poi esteso da Hindocha. Si riferiva a quei pazienti in cui l'associazione di alcuni fattori costituzionali (sesso maschile, razza caucasica, familiarità, insorgenza precoce, bilateralità) e di alcune localizzazioni ectopiche ("knuclé pad", malattia di Ledderhose, malattia di Lapeyronie), si traduceva in una forma più aggressiva della malattia.

Studi successivi hanno poi confermato questo concetto: quando tutti questi fattori sono presenti, il tasso di recidiva o di estensione della malattia è stato stimato del 78% (26).

EZIOPATOGENESI

Numerose sono le teorie descritte in letteratura (27), ma l'etiopatogenesi della malattia di Dupuytren rimane ancora sconosciuta e controversa.

Gabbiani (28) per primo ipotizzò un ruolo del miofibroblasto, una cellula dalle caratteristiche fenotipiche intermedie tra un fibroblasto e una cellula muscolare liscia, nel determinare la contrattura della fascia palmare. Il grado di attività dei miofibroblasti potrebbe determinare differenti "stadi" clinico-patologici della malattia. Il primo stadio è quello proliferativo, ricco di miofibroblasti e vasi, ed è caratterizzato dal nodulo; il secondo stadio è quello involutivo, con pochi miofibroblasti orientati lungo le abbondanti fibre collagene, ed è caratterizzato dall'ispessimento del nodulo, dalla corda e dalle contratture articolari; il terzo stadio è quello residuo in cui c'è un ispessimento fibroso con poche cellule di fenotipo fibroblastico e molte fibre collagene (29, 30). Poiché i miofibroblasti sono rari nella corda, alcuni autori attribuiscono la contrattura ai fibroblasti e alla matrice extracellulare (31).

Le capacità contrattili del miofibroblasto dipendono dalla presenza dei microfilamenti di actina organizzate in senso parallelo all'asse principale della cellula. L'isoforma di actina è la α -muscolo liscio e la marcatura con anticorpi anti- α -muscolo liscio actina è la più affidabile nel riconoscere il miofibroblasto (30) (Fig. 1). Osservate alla microscopia elettronica questi microfilamenti intracellulari sono in continuità con la matrice extracellulare ricca di fibronectina, costituendo il "fibronesso", una vera placca di ancoraggio che permette di trasmettere la forza contrattile generata in sede intracellulare alla matrice circostante (32). L'interazione actina-miosina genera la forza contrattile e nei miofibroblasti la miosina si localizza con l'actina (33). Poiché il miofibroblasto sembra originare da una popolazione pre-esistente di fibroblasti (34), la questione centrale nella patogenesi della malattia è di individuare quali fattori trasformano il fibroblasto in miofibroblasto. La teoria di Murrell (35) sintetizzando alcuni dati sperimentali presenti in letteratura, sostiene che quando si formano occlusioni microvasali (per esempio nel diabete, nelle ischemie, o nell'abuso al-

colico), il rilascio di radicali liberi attiva i fibroblasti peri-vascolari in senso proliferativo. Questi fibroblasti si orientano in senso miofibroblastico ed iniziano ad alterare la matrice producendo collagene III, fibronectina, e numerosi fattori di crescita, che in un circolo vizioso reiterano il danno tissutale. La trasformazione dei fibroblasti potrebbe esser sostenuta da fattori di crescita, come il PDGF, il TGF, l'FGF e l'EGF, tutti potenti induttori di proliferazione. Il TGF- β 1 sembrerebbe avere un ruolo importante, come testimoniato da uno studio in cui la somministrazione di TGF- β 1 nel sottocute si associava alla formazione di un tessuto di granulazione ricco di miofibroblasti che producevano α -muscolo liscio actina (36). Gli altri fattori di crescita, invece, promuovono la proliferazione, ma non inducono il fenotipo miofibroblastico, cioè la produzione di α -muscolo liscio actina. (36). In coltura il TGF- β 1 sembrerebbe anche promuovere la formazione del fibronesso, così importante nella generazione della contrazione (37). L'interferone- γ , una citochina prodotta dai linfociti T-helper, blocca in coltura gli effetti del TGF- β 1, in particolare l'espressione dell'actina, l'assemblaggio della fibronectina, il fibronesso e la produzione di forza contrattile (37). Questi risultati hanno incoraggiato uno studio in vivo, che ha mostrato come l'interferone possa diminuire le dimensioni dei noduli (38).

Recentemente è stato dimostrato che anche il testosterone induce la proliferazione ed il fenotipo miofibroblastico in vitro (39), e la sua azione è mediata dalla presenza nel tessuto affetto da Dupuytren, ed in particolare nei noduli in fase proliferativa, di recettori per gli ormoni androgeni (30). La presenza di questo recettore non spiega la diversa incidenza di malattia nei due sessi, poiché presente nei tessuti affetti degli uomini e delle donne, ma lascia sperare che il suo controllo possa controllare l'evoluzione della malattia (39).

BIBLIOGRAFIA

1. Gugmundsson, Arngrimsson R, Sigfusson N, et al. Epidemiology of Dupuytren's disease. Clinical, serological and social assessment. The Reykjavik study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 291-6.

2. Hueston JT. Dupuytren's diathesis. In McFarlane RM, McGrouther DA, Flint MH (eds). Dupuytren's disease. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1990: 247.
3. Zaworski RE, Mann RJ. Dupuytren's contracture in a black patient. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 122-4.
4. Egawa T. Dupuytren's contracture in Japan: incidental study on outpatients in private practice of general orthopaedics. *J Japanese Society Surgery Hand* 1985; 2: 204-7.
5. Srivastava S, Nancarrow JD, Cort DF. Dupuytren's disease in patients from the indian subcontinent : report of 10 cases. *J Hand Surg Br* 1989; 14: 32-4.
6. Brouet JP. Etude de 1000 dossiers de maladie de Dupuytren. In Tubiana R, Hueston JT (eds): La maladie de Dupuytren, ed 3. Paris, Expansion Scientifique Française, 1986: 98-105.
7. Berger A, Gurr E. Dupuytren contracture in childhood. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 1985; 17 (3): 139-42.
8. Mc Farlane. The current status of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*, 1983; 8: 703-8.
9. Ling RSM. The genetic factors in Dupuytren's disease. *J Bone J Surg Br* 1963; 45: 709.
10. Wilbrand S, Ekblom A, Gerdin B. The sex ratio and rate of reoperation for Dupuytren's contracture in men and women. *J Hand Surg* 1999; 24B: 456-9.
11. Mikkelsen OA. Dupuytren's disease-initial symptoms, age of onset, and spontaneous course. *Hand* 1977; 9: 11-5.
12. Wurster-Hill DH, Brown F, Park JP, Gibson SH: Cytogenetic studies in Dupuytren contracture. *American Journal of Human Genetics*, 1988; 43: 285-92.
13. Burge P. Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 63.
14. Mikkelsen OA. Dupuytren's disease: the influence of occupation and previous hand injuries. *Hand* 1978; 10: 1-8.
15. Hueston JT. Dupuytren's contracture: medico-legal aspects. *Med J Aust* 1987; 147 (suppl): S1-S11.
16. Liss GM, Stock SR. Can Dupuytren's contracture be work-related? Review of literature. *Am J Indust Med* 1996; 29: 521-32.
17. Hueston JT. Dupuytren's contracture and specific injury. *Med J Aust* 1968; 1: 1084-5.
18. Gordon S, Anderson W. Dupuytren's contracture following injury *Br J Plast Surg* 1961; 14: 129-31.
19. Lanzetta M, Morrison WA. Dupuytren's disease occurring after a surgical injury to the hand. *J Hand Surg Br* 1996; 21: 481-3.
20. Critchley EM, Vakild SD, Hayward HW, et al. Dupuytren's disease in epilepsy: result of prolonged administration of anti-convulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 498-503.
21. Ross DC, Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15 (1): 53-62.
22. Burge P, Hoy G, Regan P, et al. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone J Surg Br* 1997; 79: 206.
23. Messina JC, Pescarmona GP, Messina A. Comunicazione al 41° Congresso della Società Italiana di Chirurgia della Mano, Cagliari, 2003.
24. Bower M, Nelson M, Gazzard BG. Dupuytren's contracture in patients infected with HIV. *Br Med J* 1990; 300: 165.
25. Messina A, Messina JC. Ipotesi etiopatogenetica dello stress nel Morbo di Dupuytren. (Correlazione clinica fra la sintomatologia precoce locale e generale). *Rivista di Chirurgia della Mano* 1990; 27 (3): 411-7.
26. Mc Farlane R, McGrouther D, Flint M. Dupuytren's disease. Edimburgh, Churchill Livingstone, 1990.
27. Marcuzzi A, Pancaldi G, Zanasi S et al. Teorie etiopatogenetiche nel morbo di Dupuytren. *Arch Orthop Reumatol* 1988; 101: 157-68.
28. Gabbiani G, Maino G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction. *Am J Pathol* 1972; 66: 131.
29. Luck J. Dupuytren's contracture. A new concept in the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg Am* 1959; 41: 635.
30. Pagnotta A, Specchia N, Greco F. Androgen receptors in Dupuytren's contracture. *J Orthop Res* 2002; 20 (1): 163-8.
31. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Baccarani Contri M et al. A clinical ultrastructural and immunohistochemical study of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1993; 18: 262-9.
32. Tomasek JJ, Vaughan MB, Haaksma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 21-34.
33. Badalamente MA, Sampson SP, Hurst LC. The role of transforming growth factor- β in Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]* 1996; 21: 210.
34. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G et al. Myofibroblast in an avascular fibrous tissue. *Lab Invest* 1973; 29: 197.
35. Murrel GAC, Francis MJO, Howlett CR. Dupuytren's contracture: fine structure in relation to etiology. *J Bone J Surg Br* 1989; 71: 367.
36. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F et al. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103.
37. Vaughan MD, Tomasek JJ. The effect of TGF- β and INF- γ on myofibroblast focal adhesion formation and fibronectin fibril assembly. *FASEB J* 1998; 12: A47.
38. Pittet B, Rubbia-Brandt L, Desmouliere A, et al. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: an open pilot study. *Plast Reconstr Surg* 1994 ;93: 1224.
39. Pagnotta A, Specchia A, Soccetti A, Manzotti S, Greco F. Responsiveness of Dupuytren's disease fibroblasts to 5 alpha-dihydrotestosterone. *J Hand Surg Am* 2003; 28 (6): 1029-34.