

La malattia di Dupuytren. Stato dell'arte e prospettive terapeutiche

Dupuytren's disease. State of the art and therapeutic perspectives

A. Corrado, F.P. Cantatore

Clinica Reumatologica "M. Carrozzo", Università degli Studi di Foggia

SUMMARY

Dupuytren's disease is a benign fibroproliferative disorder characterised by the sclerosis and the retractile thickening of the medial palmar aponeurosis and digital aponeurosis, which can lead to the progressive and irreversible finger flexion. Genetic, metabolic and environmental factors are involved in the pathogenesis of Dupuytren's disease, but their role is not clearly established. Different medical therapies have been proposed for Dupuytren's disease treatment, but their real effectiveness has not been shown. Surgical therapy (fasciectomy) is the most used treatment, whose purpose is to correct finger deformity and to avoid joint ankylosis. A team of French rheumatologists has developed a non-surgical approach, the percutaneous needle fasciotomy (PNF), whose results in less aggressive forms of Dupuytren's disease are comparable to traditional surgery. PNF can be rapidly performed, presents a low cost and a low rate of complications and represents a valid alternative to surgical treatment of Dupuytren's disease. In this review we report our results on 24 patients treated with PNA for Dupuytren's contracture.

Reumatismo, 2007; 59(2):118-128

La malattia di Dupuytren, descritta dal medico francese Guillaume Dupuytren nel 1831, è una malattia benigna di tipo fibroproliferativo caratterizzata dalla sclerosi e dall'ispessimento retrattile dell'aponeurosi palmare media e della aponeurosi digitale. Nelle forme severe si può associare alla fibrosi di altri tessuti aponeurotici, come la fascia plantare (malattia di Ledderhose) ed i corpi cavernosi (malattia di Lapeyronie). Colpisce più frequentemente l'uomo rispetto alla donna e di solito si manifesta dopo i 40 anni, anche se sono descritte forme giovanili.

ANATOMIA DELLA FASCIA PALMARE E DELL'APONEUROSIS DIGITALE

Alla faccia palmare della mano sono presenti due aponeurosi, una superficiale ed una profonda. L'aponeurosi (o fascia) palmare superficiale si

estende dal legamento anulare del carpo fino alla radice delle dita e si divide in tre parti: una parte esterna (o tenar), una parte media (o centrale) ed una parte interna (ipotenar). La fascia palmare media è la più importante dal punto di vista anatomico ed è quella ad essere interessata dalla malattia di Dupuytren. Si estende in senso distale, partendo dal polso, dove è in continuità con il tendine del muscolo palmare lungo, allargandosi a ventaglio fino alla base delle ultime quattro dita. Ricopre le arterie digitali, i nervi digitali (sensitivi) e i tendini flessori. È formata da fibre longitudinali, trasversali e sagittali. Le prime si irradiano dal polso fino alle ultime 4 dita, dove alcune di esse si riuniscono per formare le bande pretendinee, le quali si inseriscono da un lato alla faccia profonda della pelle e dall'altro alle fibre dell'aponeurosi palmare profonda, attraversano il legamento trasverso profondo inter-metacarpico per contornare l'articolazione metacarpo-falangea e raggiungere il tendine estensore. Le fibre trasversali sono ricoperte dalle fibre longitudinali nella zona più prossimale, mentre distalmente diventano superficiali formando, in corrispondenza di metacarpi, il legamento trasverso superficiale prossimale, ed in corrispondenza della base delle prime falangi il

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Addolorata Corrado
Clinica Reumatologica "M. Carrozzo"
Ospedale "Col. D'Avanzo", Viale degli Aviatori
71100 Foggia
E-mail: ada_corrado@libero.it

legamento trasverso distale commisurale. Le fibre sagittali sono 8 e riuniscono in senso verticale l'aponeurosi palmare media a quella profonda, passando da ciascun lato dei 4 tendini flessori e formano in tal modo 4 logge contenenti, oltre ai flessori, i muscoli lombricali ed i fasci vascolo-nervosi.

L'aponeurosi digitale è costituita da fasci di fibre circolari che si sdoppiano in corrispondenza delle facce anterolaterali delle dita per inglobare il fascio vascolo-nervoso.

SEGNI E SINTOMI

Negli stadi iniziali la malattia di Dupuytren si manifesta con la comparsa di noduli e corde fibrose sotto la pelle, che il più delle volte si formano in regione palmare in corrispondenza del IV e V dito, inizialmente solo palpabili ed in seguito apprezzabili anche ad occhio nudo, non dolenti ma a volte dolorabili alla palpazione. Possono coesistere pliche cutanee e invaginazioni che sono l'espressione dell'aderenza delle bande pretendinee alla faccia profonda del derma. Con il progredire della malattia compare un deficit dell'estensione delle dita interessate, dovuto all'accorciamento ed alla retrazione delle corde fibrose. Le retrazioni fibrose si formano lungo il decorso delle formazioni aponeurotiche normali, ma si possono formare anche nei fasci di tessuto connettivo che legano la faccia profonda del derma ai piani sottostanti. L'estensione delle dita è pertanto limitata, mentre la flessione delle dita e la chiusura della mano restano possibili in quanto i tendini flessori sono risparmiati. La permanenza in flessione delle dita interessate esita nell'anchilosi delle articolazioni interfalangee e/o metacarpofalangee con deformità in flessione irriducibile negli stadi più avanzati di malattia.

Tali manifestazioni cliniche sono sufficienti per stabilire la diagnosi, che non richiede alcun esame radiologico o bioumorale. La progressione della malattia è imprevedibile e spesso i soggetti affetti non si lamentano fino al momento in cui compare la contrattura in flessione delle dita e la relativa limitazione funzionale.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione di Tubiana è la più utilizzata per quantificare la gravità della malattia di Dupuytren;

si basa sul grado di flessione digitale e nella forma semplificata definisce 5 stadi, progressivamente più gravi.

Stadio 0: presenza di noduli palmari senza perdita dell'estensione delle dita.

Stadio I: flessione digitale compresa tra 0° e 45°.

Stadio II: flessione digitale tra 45° e 90°.

Stadio III: flessione digitale tra 90° e 135°.

Stadio IV: flessione digitale > 135°.

PATOGENESI

L'eziologia della malattia di Dupuytren non è completamente chiara, anche se fattori di tipo genetico, ambientale, anatomico, metabolico e tossico sono stati chiamati in causa.

Fattori genetici

La componente genetica è senza dubbio di estrema importanza, come dimostrato dal fatto che si riscontra una familiarità dal 10% al 30% dei casi e che la malattia si manifesta con particolare frequenza nelle popolazioni di origine celtica e del nord Europa, come per esempio in Islanda ed in Norvegia dove ne è affetto fino al 30% della popolazione maschile (1). Inoltre è estremamente rara nelle popolazioni africane ed asiatiche, con l'eccezione del Giappone dove sono stati descritti diversi casi familiari. Sono stati identificati diversi pattern di trasmissione genetica (dominante, recessivo e legato al sesso), anche se il più probabile sembra essere di tipo autosomico dominante a penetranza variabile, che può spiegare la maggiore incidenza nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine 8:1); le possibili diverse modalità di trasmissione e l'esistenza non trascurabile di casi sporadici rendono plausibile l'ipotesi che la malattia di Dupuytren coinvolga più geni e non sia trasmessa come un disordine monogenico di tipo mendeliano. La possibilità di comparsa della malattia anche in soggetti che non hanno antenati di origine nordica, supporta l'importanza di fattori eziologici non genetici. Di fatto, l'esistenza di un terreno predisponente determinato geneticamente può influenzare la suscettibilità a fattori scatenanti di origine ambientale.

Fattori metabolici

Da tempo è nota l'associazione tra malattia di Dupuytren e consumo di alcool, come indicato dall'osservazione di un aumento di incidenza della malattia sia tra i pazienti con cirrosi alcolica che

in soggetti etilisti senza cirrosi, indipendente dalla quantità di alcool assunto. Tra i meccanismi fisiopatogenetici con cui l'alcool favorisce la comparsa della malattia di Dupuytren sono stati ipotizzati gli effetti sulla circolazione locale, il danno sul tessuto adiposo con conseguente reazione fibrotica ed alterazioni della produzione locale di prostaglandine, anche se nessuno di questi è stato definitivamente dimostrato. È accertata l'associazione tra diabete mellito e malattia di Dupuytren, con percentuali di incidenza della malattia nei soggetti diabetici variabili dal 3% al 32%, senza differenze tra diabete mellito di tipo I e II. Non sembra esserci relazione tra il grado di compenso glicemico e la gravità della fibrosi palmare e molto probabilmente l'iperglicemia non gioca un ruolo primario nella patogenesi della malattia di Dupuytren, dal momento che non tutti i diabetici sviluppano la malattia, per cui è stata ipotizzata la possibilità di un terreno genetico predisponente comune alla malattia di Dupuytren ed al diabete.

Fattori meccanici

Non esistono studi epidemiologici che abbiano accertato in maniera definitiva il ruolo di eventi traumatici o microtraumatismi ripetuti nella patogenesi o nella progressione della malattia di Dupuytren. Tuttavia un certo numero di pazienti riferisce la comparsa dei sintomi in seguito ad un trauma; in questi casi la malattia sembra presentare un decorso meno aggressivo, con una minore frequenza di interessamento bilaterale e deficit d'estensione delle dita meno grave.

Fattori farmacologici

L'assunzione di alcuni farmaci, come l'isoniazide ed anticonvulsivanti, in particolare il fenobarbital e gardenale, possono favorire l'insorgenza della malattia di Dupuytren. La maggiore prevalenza della malattia di Dupuytren in pazienti affetti da epilessia, variabile a seconda delle casistiche dall'8% al 57%, si riscontra anche nelle forme di epilessia non familiari, ed è quindi probabilmente attribuibile all'utilizzo di farmaci antiepilettici piuttosto che ad una associazione di tipo genetico tra le due patologie.

FISIOPATOLOGIA

Le alterazioni istopatologiche della malattia di Dupuytren sono caratterizzate dalla proliferazione fibroblastica nei noduli e nelle corde palmari,

seguita dalla progressiva riduzione, fino alla scomparsa, del tessuto adiposo sottocutaneo e delle ghiandole sudoripare, come conseguenza dell'aumento del numero e dello spessore delle bande di tessuto connettivo fibroso che separano normalmente i lobuli adiposi. Nel 1959 Luck (2, 3) ha descritto 3 stadi biologici ed istologici della malattia, che possono coesistere, e che sono basati sul tipo di cellularità del tessuto patologico. Il primo è lo stadio proliferativo, caratterizzato dalla proliferazione dei miofibroblasti e dalla formazione di noduli e corde fibrose. Nel secondo stadio, definito involutivo, i miofibroblasti si allineano lungo le linee di tensione delle corde fibrose. Nel terzo stadio, il terminale, i miofibroblasti si trasformano in fibrociti che progressivamente si riducono numericamente dando origine alla formazione di un tessuto costituito da sole fibre collagene (4, 5-8).

I miofibroblasti giocano quindi un ruolo chiave nella genesi delle lesioni fibroproliferative della malattia di Dupuytren. Si tratta di cellule con un fenotipo intermedio tra i fibroblasti e le cellule muscolari lisce ed hanno la capacità di produrre proteine della matrice extracellulare e di esprimere proteine ad attività contrattile, come la variante muscolare liscia dell' α -actina. Tali caratteristiche fanno dei miofibroblasti le cellule responsabili della generazione e della trasmissione delle forze contrattili che contribuiscono alla comparsa delle deformità tipiche della malattia di Dupuytren.

L'espressione del fenotipo miofibroblastico, la proliferazione e l'attività metabolica dei miofibroblasti sono regolate da diversi fattori, tra cui radicali liberi dell'ossigeno e diverse citochine, come il PDGF, il FGF, l'interferone, alcune interleuchine, il TGF β , i cui livelli sono aumentati nei tessuti affetti dalla malattia di Dupuytren (9, 10-13) probabilmente in seguito ad alterazioni locali del microcircolo indotte da svariati fattori (predisposizione genetica, stimoli ambientali, età) (14, 15). Il TGF β è una delle citochine chiave implicate nella fibrogenesi (6, 9-11, 16, 17) in quanto in grado di stimolare la produzione ed inibire la degradazione di varie proteine della matrice extracellulare. In particolare, il TGF β promuove l'espressione di α -actina nei fibroblasti, favorendone la differenziazione in miofibroblasti (18-21); inoltre stimola la produzione delle proteine della matrice extracellulare, come collagene (prevalentemente di tipo III), fibronectina e proteoglicani (22-24), che si depositano in maniera abnorme e disordinata (12, 13, 25) con conseguente fibrosi e

sovertimento della normale struttura tissutale (26). Il TGF β è anche responsabile della regolazione dell'espressione dell'integrina $\alpha_3\beta_1$, implicata nell'adesione cellulare alle strutture della matrice extracellulare (4, 6, 12, 13). Nel tessuto fibrotico della malattia di Dupuytren è stato riscontrato un basso livello di EGF, che in condizioni normali antagonizza gli effetti biologici del TGF β (27).

L'aumento dell'attività proliferativa cellulare nella malattia di Dupuytren potrebbe essere inoltre sostenuto dall'aumento dell'espressione del protooncogene *c-myc* e dalla concomitante riduzione della proteina pro-apoptotica *Bcl-2* (28).

TRATTAMENTO

L'indirizzo terapeutico della malattia di Dupuytren si basa sulla gravità e sulle differenti forme cliniche. Le forme esclusivamente palmari sono le più facili da trattare, ma nella maggior parte dei casi l'interessamento è di tipo palmo-digitale. Le forme esclusivamente digitali sono le più difficili da trattare, ma anche le più rare. I trattamenti basati sulla rottura delle corde e/o l'asportazione del tessuto patologico sono gravati da un'alta percentuale di recidive; solo l'intervento di trapianto cutaneo, molto invasivo e dai risultati estetici scadenti, garantisce la riduzione di probabilità di recidiva. Per quanto riguarda le forme esclusivamente nodulari, l'atteggiamento terapeutico più frequente è quello di non intervenire chirurgicamente; solo in una piccola percentuale di casi, quando i noduli sono particolarmente dolorosi, il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione, anche se una escissione del nodulo può causare una reazione infiammatorio-fibrotica del tessuto circostante che determina la comparsa di una formazione nodulare più voluminosa della precedente.

Trattamento chirurgico

Il trattamento più comunemente utilizzato è attualmente quello chirurgico, il cui scopo principale è quello di rimuovere il tessuto fibrotico ed impedire la comparsa di una retrazione digitale che a lungo andare può portare all'anchilosi in flessione delle articolazioni interfalangee e all'impossibilità di recuperare la normale mobilità. L'anchilosi articolare infatti rende necessaria la realizzazione di una artrolisi, che genera dolore e tumefazione e può vanificare gli effetti benefici dell'intervento

sulla mobilità delle dita. Di fatto, i risultati dell'intervento chirurgico dipendono dal momento in cui esso viene effettuato. Il ricorso alla chirurgia dovrebbe quindi avvenire quando l'incurvamento in flessione delle dita interferisce con lo svolgimento delle attività quotidiane, ma prima che la rigidità articolare si sia instaurata e la contrattura in flessione non sia più correggibile (29). In termini pratici la "soglia di intervento" può essere stabilita utilizzando il "test della tavola", che è positivo quando il palmo della mano e la superficie palmare delle dita non riescono a poggiare completamente sulla superficie di un tavolo. Il rationale dell'utilizzo di questo test come soglia di intervento deriva dal fatto che nel momento in cui viene positivo in genere è presente una contrattura in flessione delle sole articolazioni metacarpofalangee, più facile da trattare rispetto alla contrattura delle interfalangee prossimali, che di solito sono indenni inizialmente. Diverse sono le procedure chirurgiche a disposizione.

Aponeurotomia

Consiste nella semplice resezione, mediante il bisturi, della corda fibrosa retrattile senza asportarla, in maniera tale da ridurre o annullare la tensione. È la tecnica più vecchia, utilizzata dallo stesso Dupuytren (30), ma che attualmente non è più in uso.

Aponeurectomia (fascectomia)

È l'intervento attualmente più praticato. Può essere totale o selettiva. L'aponeurectomia totale consiste nell'asportazione di tutta l'aponeurosi palmare, ed è un intervento che è stato pressoché abbandonato, anche per il trattamento delle forme più severe, a causa delle possibili complicanze e dei rischi operatori eccessivi rispetto ai benefici, dal momento che non garantisce la guarigione completa e non impedisce le recidive.

L'aponeurectomia selettiva consiste nell'asportazione del solo tessuto patologico; anch'essa non impedisce la comparsa di recidive. L'intervento chirurgico viene effettuato, in anestesia loco-regionale, con approccio dal lato palmare ed un'incisione a "zig-zag" lungo la corda fibrotica, in maniera tale da prevenire la formazione di cicatrici retrattili. Il tessuto patologico viene prima allontanato dalla cute e successivamente disseccato dalle strutture dei piani più profondi. La asportazione del tessuto patologico avviene quindi "a cielo aperto" e garantisce in tal modo una relativa sicurezza delle strutture vascolari, nervose e tendinee. L'aponeu-

rectomia può essere associata ad un gesto chirurgico complementare che a seconda delle differenti forme cliniche e dello stadio della malattia può essere rappresentato dall'artrolisi, dal trattamento della retrazione tendinea o dal trapianto di pelle.

Dermofassectomia

La dermofassectomia comporta l'asportazione in blocco della fascia palmare patologica e della cute sovrastante, senza intaccare le strutture profonde, seguita da un trapianto cutaneo.

Questa tecnica viene utilizzata in caso di interessamento cutaneo particolarmente accentuato e soprattutto nei casi recidivanti, in quanto è stato segnalato in letteratura che le recidive di malattia di Dupuytren sono meno frequenti nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento (31, 32) rispetto a quelli sottoposti a fassectomia semplice (33). Per tale motivo la dermofassectomia è spesso preferita nei soggetti giovani, che hanno più probabilità di recidive e per i quali la malattia può essere controllata, ma non curata, dalla chirurgia (29).

Complicanze

L'incidenza di complicanze nel trattamento chirurgico della malattia di Dupuytren è relativamente alta (dal 17% al 19%) (34). Le complicanze più frequenti sono rappresentate da:

- danno di strutture neurologiche;
- danneggiamento delle strutture vascolari;
- rigidità post-operatoria;
- perdita della flessione delle articolazioni interfalangee;
- infezioni;
- algoneurodistrofia (più frequente nelle donne) (35);
- sanguinamento;
- ematomi;
- edema post-operatoto,
- recidive (50% a cinque anni).

Amputazione

L'amputazione può essere indicata come ultima possibilità nei pazienti con dita severamente deformate e/o con danni di tipo neurologico, con un grave deficit funzionale senza alcuna possibilità di recupero, nei quali la chirurgia standard è risultata inefficace (29) e si sono verificate recidive ripetute. L'amputazione è gravata tuttavia da una percentuale importante di complicanze, come la recidiva di malattia sul moncone, la formazione di neurinomi e la comparsa di una sintomatologia tipo "arto fantasma" (36).

Trattamento medico

Diverse terapie mediche sono state proposte per il trattamento della malattia di Dupuytren, anche se per nessuna di esse ne è stata accertata la reale efficacia.

Collagenasi

Dal momento che il collagene rappresenta il principale costituente dell'aponeurosi palmare, è stato proposto l'utilizzo di iniezioni locali di collagenasi, il cui effetto è di indurre una fasciotomia enzimatica. Nel 1996 è stata dimostrata la capacità della collagenasi di provocare la rottura *in vitro* delle fibre collagene di corde fibrose provenienti da pazienti affetti da malattia di Dupuytren (37).

Un successivo studio clinico pilota in doppio cieco contro placebo condotto su 49 pazienti utilizzando dosaggi di collagenasi variabili da 2.500 a 10.000 unità pubblicato nel 1999 (38) ha evidenziato dei buoni risultati nel 72% dei pazienti trattati con questa metodica, con una efficacia che sembra essere di tipo dose-dipendente.

Gli effetti collaterali, transitori e di lieve entità, sono rappresentati da dolorabilità nel punto di iniezione, edema palmare e/o dorsale della mano, ematomi localizzati e dolore ulnare intermittente, irradiato fino al gomito o al cavo ascellare. La percentuale di recidiva allo stadio precedente al trattamento è relativamente elevata (39).

Verapamil

L'utilizzo dei calcio-antagonisti nella malattia di Dupuytren, ed in particolare del verapamil (già utilizzato nella malattia di La peyronie) (40, 41) è basata sulla capacità di tali agenti farmacologici di inibire in vivo ed in vitro la sintesi delle proteine della matrice extracellulare. È stato dimostrato che il verapamil è in grado di ridurre *in vitro* la contrattilità dei miofibroblasti provenienti da tessuto fibrotico della malattia di Dupuytren, (42). Esiste in commercio su Internet (ma acquistabile solo con ricetta medica) una pomata galenica al 2% di verapamil, ma nessuno studio clinico attendibile ne ha dimostrato la reale efficacia.

Infiltrazioni locali di corticosteroidi

Nelle forme nodulari isolate del palmo della mano la terapia infiltrativa locale utilizzando parti uguali di metiprednisolone acetato e lidocaina al 2% può essere efficace nell'indurre la regressione del nodulo mediante l'effetto combinato dell'azione meccanica dell'ago e delle proprietà atrofizzanti ed isto-lesive del corticosteroide. Una alternativa

terapeutica è rappresentata dall'iniezione locale dei noduli con triamcinolone acetonide, che ha mostrato risultati incoraggianti (43). Per i noduli dolorosi isolati è stato anche proposto l'utilizzo di pomate di clobetasolo (2 applicazioni al giorno per 3-4 giorni) per le sue proprietà atrofizzanti. Tuttavia tale trattamento aumenta il rischio di comparsa e peggioramento di infezioni cutanee micotiche e se utilizzato per più di 7 giorni può provocare una dermatite essudativa.

Interferon- γ

L'interferon- γ prodotto dai linfociti T-helper è in grado di ridurre la proliferazione fibroblastica, l'espressione dell'isoforma muscolare liscia di α -actina prodotta dai miofibroblasti e la produzione di collagene. In uno studio pilota condotto su 14 pazienti affetti da malattia di Dupuytren, l'iniezione intralesionale nel tessuto fibrotico di interferon- γ ha indotto la riduzione dei sintomi ed il volume delle lesioni; l'esame istologico in immunofluorescenza del tessuto trattato ha evidenziato la riduzione dell'espressione α -actina da parte dei miofibroblasti (44).

Terapia fisica

Varie tecniche di medicina fisica sono state suggerite per il trattamento della malattia di Dupuytren, ma non esiste alcuno studio che ne abbia dimostrato l'efficacia. Tra queste l'ultrasuonoterapia e la ionoforesi (specialmente nelle forme dolorose, che però sono rare), l'agopuntura, la mesoterapia.

Altri trattamenti

La colchicina ha la capacità di ridurre la produzione di fibre collagene da parte dei miofibroblasti e di inibire in vitro la moltiplicazione dei fibroblasti; il suo utilizzo nella malattia di La Peyronie ha dato dei buoni risultati (45), e per tale motivo potrebbe essere proposta come trattamento della malattia di Dupuytren. Tra gli altri trattamenti proposti (ma di non provata efficacia) sono preparati alla vitamina E (effetto antiossidante), l'allopurinolo (38), alcune citochine (VEGF) (46).

Fasciotomia percutanea - Percutaneous Needle Aponevrotomy (PNA)

Una équipe francese del servizio di Reumatologia dell'ospedale Lariboisière di Parigi ha messo a punto, a partire dagli anni 70, una tecnica per il trattamento medico della malattia di Dupuytren mediante aponevrotomia percutanea, con la quale sono stati trattati fino ad oggi più di 60.000 pazienti

(47). Consiste nella rottura meccanica della corda mediante l'ago utilizzato per effettuare l'anestesia locale e può essere considerata una variante meno invasiva dell'intervento di fasciotomia mediante bisturi a cielo aperto. Si tratta di un trattamento non chirurgico, rapido e praticabile ambulatorialmente da personale esperto, potenzialmente proponibile come trattamento di prima intenzione.

Descrizione della tecnica

La PNA può essere considerata l'"evoluzione" della fasciotomia, tecnica utilizzata fino agli inizi del 1900 e abbandonata dopo l'avvento delle nuove tecniche anestesiológicas e chirurgiche che hanno permesso l'escissione della fascia. Questa tecnica è stata proposta per la prima volta da Lermusiaux nel 1979, che nei decenni seguenti ne ha perfezionato le modalità esecutive ampliandone le indicazioni. La PNA consiste nella realizzazione di una o più sezioni delle corde aponevrotiche mediante il becco dell'ago utilizzato per effettuare l'anestesia locale. Le condizioni di asepsi richieste sono le stesse delle infiltrazioni intra-articolari.

Dopo una accurata disinfezione della pelle sovrastante la parte da trattare con una soluzione iodata si iniettano nella corda aponevrotica circa 4 cc di lidocaina al 2% con un ago da insulina (16 mm, 25G). La sezione della corda aponevrotica è ottenuta mediante dei movimenti ripetuti di dell'ago su un piano trasversale alla corda stessa, mantenendo il dito del raggio trattato in iperestensione, senza far fuoriuscire l'ago dalla pelle; nella maggior parte dei casi la sezione viene effettuata in più punti della stessa corda, procedendo dalle zone prossimali verso quelle distali (prima le corde palmari, nell'ordine prossimale, mediana e distale, poi le corde digitali, partendo dalla prima all'ultima falange). L'ultima parte dell'intervento consiste nella trazione manuale della corda interessata, facendo leva sul dito corrispondente, in maniera tale da ottenere la rottura degli ultimi fasci della corda fibrotica.

Al termine dell'intervento si protegge la parte trattata con una medicazione secca, che deve essere mantenuta per le successive 48 ore. In caso di lacerazione cutanea, la medicazione va mantenuta fino a quando la ferita non sia cicatrizzata. In una singola seduta, la cui durata è variabile da 10 a 30 minuti, si possono effettuare da 1 a 3 aponevrotomie. Per un recupero accettabile dell'estensione possono essere necessarie più sedute; l'intervallo tra una seduta e l'altra deve essere di almeno 1 settimana. La possibilità di utilizzare la mano è im-

mediata, fatta eccezione per i lavori che possono sporcare eccessivamente la medicazione (giardinaggio, bricolage) e quindi aumentare il rischio di infezione.

Risultati

In uno studio condotto su 123 mani trattate con PNA, sono stati riportati dei risultati immediati del tutto comparabili a quelli della chirurgia tradizionale (48), con un tasso di recidive alto, (50%) ma del tutto sovrapponibile a quello della terapia chirurgica tradizionale. Le recidive sono favorite da fattori aggravanti e predisponenti quali l'età giovanile, il consumo di alcool, l'assunzione di gardenale, la familiarità, il diabete.

Uno studio successivo (49) effettuato su 799 pazienti per un totale di 992 mani trattate ha confermato i buoni risultati immediati della PNA, con un guadagno di più del 70% dell'estensione passiva nel 92,6% dei casi di malattia allo stadio I, nel 77,7% dei casi di malattia allo stadio II, nel 71,2% dei casi di malattia allo stadio III e nel 56,6% dei casi di malattia allo stadio IV; in uno studio prospettico effettuato da un gruppo di chirurghi della mano (50) sono stati riportati buoni risultati nel 71% delle dita trattate.

Uno studio condotto sul trattamento delle forme digitali con PNA (51) ha evidenziato che i risultati sono meno spettacolari, ma del tutto accettabili tenuto conto della difficoltà a trattare queste forme anche con la chirurgia classica, confermando comunque l'efficacia della tecnica nelle forme palmari e palmo-digitali. Studi su casistiche più limitate hanno evidenziato un guadagno dell'estensione delle dita colpite variabile in media da 30° a 70°, per un periodo di follow-up fino a 5 anni (52-54); uno studio più recente ha (55) riportato un guadagno medio immediato dell'estensione del 76%.

Complicanze

Le complicanze (55) dell'intervento di PNA sono relativamente rare, hanno un'incidenza sovrapponibile all'intervento di fasciotomia classica (56-58) e dipendono in gran parte dall'esperienza dell'operatore nell'esecuzione della tecnica. Sono rappresentate da:

- *rottura dei tendini flessori*: è una complicanza estremamente rara (1/1000 dita trattate) (49) se la PNA è effettuata da mani esperte e compare in un intervallo di tempo variabile da 1 a 3 settimane dall'intervento. Va tenuto presente che il controllo della posizione dell'ago rispetto ai

tendini è relativamente semplice e si effettua chiedendo al paziente una flessione attiva del dito che fa muovere l'ago se esso si trova all'interno del tendine;

- *sezione del nervo collaterale* (48, 49), che si verifica solo nelle forme digitali e si manifesta con disestesie dell'estremità laterale del dito interessato, che regrediscono in un intervallo di tempo variabile da qualche settimana a diversi mesi; tale complicanza è di fatto inesistente nelle forme esclusivamente palmari. Anche in questo caso, la presenza del nervo collaterale è segnalata da una intensa sensazione dolorosa (sensazione di scarica elettrica) del paziente che permette di evitare il nervo; in ogni caso, la buona conoscenza dell'anatomia e l'applicazione corretta della tecnica permettono di ridurre al minimo questa complicanza (55);
- *rottture cutanee* (48, 49): oltre all'esperienza dell'operatore è legata alle condizioni anatomiche locali, tenendo conto che spesso la pelle sovrastante l'area da trattare può essere infiltrata dal tessuto fibrotico dell'aponeurosi palmare e ciò determina la formazione di aderenze che possono indebolirsi durante l'intervento di sezione con l'ago e rompersi quando viene applicata la trazione sul dito. Queste aderenze possono essere primitive o conseguenze di progressi interventi chirurgici o di ripetuti interventi di PNA.
- *Infezioni*. L'incidenza di infezioni "benigne", senza sequele è dello 0,7% di mani trattate (49); l'incidenza di infezioni più gravi (flemmone delle guaine tendinee) è rarissima se si osservano le norme basilari di asepsi;
- *dolore palmare*, per il quale il trattamento con infiltrazioni locali di corticosteroide sembra aver dato buoni risultati (59).
- *Recidive*. L'incidenza delle recidive reali non è di facile determinazione dal momento che il tessuto patologico non viene eliminato. La percentuale di interventi di PNA nei 5 anni successivi al primo varia dal 24% al 50% (55).

Sono state segnalate, come complicanze isolate, la formazione di un neurinoma, la comparsa di algoneurodistrofia riflessa (49), episodi di sanguinamento (in pazienti in trattamento con dicumarolici) (55, 59, 60).

Vantaggi

La PNA rappresenta di fatto il solo trattamento della malattia di Dupuytren alternativo alla chirurgia. Non lascia cicatrici residue ed il suo costo econo-

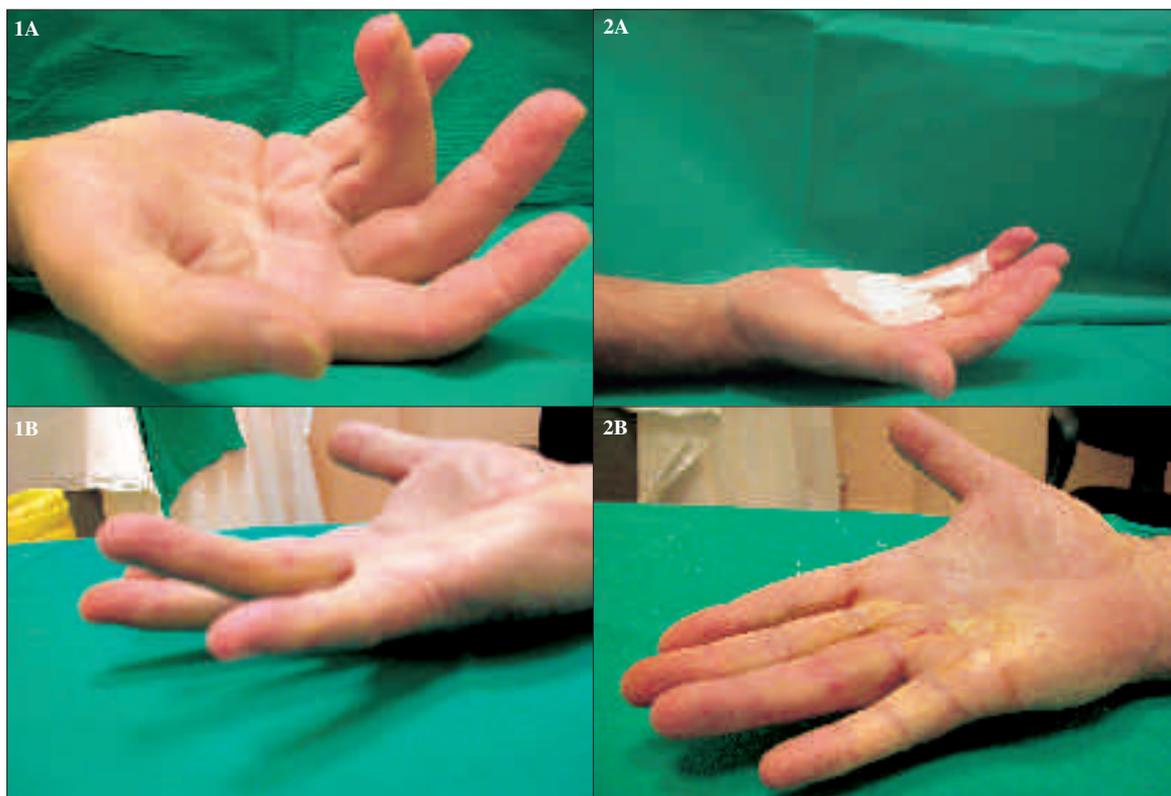


Figura 1 e 2 - Risultati immediati di una singola seduta di PNA in malattia di Dupuytren allo stadio III (Fig. 1A) ed allo stadio I (Fig. 1B); passaggio in entrambe i casi allo stadio 0. Prima del trattamento (Figg. 1A e 1BA) e dopo il trattamento (Figg. 2A e 2B).

mico e sociale è molto basso sia perché è una tecnica che non richiede l'ospedalizzazione del paziente, sia perché consente una ripresa lavorativa immediata e non necessita di riabilitazione post-chirurgica.

Uno dei vantaggi maggiori di questa tecnica è rappresentato dal fatto che in caso di recidiva di malattia può essere ripetuta per un numero indefinito di volte.

Indicazioni

Le forme esclusivamente palmari della malattia di Dupuytren rappresentano l'indicazione principale all'intervento di PNA, ma anche nelle forme palmo-digitali di media gravità, specialmente con deficit dell'estensione limitato alle sole articolazioni metacarpofalangee, questa tecnica costituisce una alternativa sicuramente valida alla chirurgia tradizionale (55).

Va tuttavia ricordato che nelle recidive rapide (nei soggetti giovani) e nelle recidive post-chirurgiche, o quando esiste una anchilosi articolare, i risultati possono essere incompleti ed in tali casi l'indicazione ad effettuare la PNA è controversa.

Nostra esperienza

24 pazienti affetti da malattia di Dupuytren (22 M, 2 F, età media 53,5 anni, range 32-71) sono stati sottoposti ad intervento di PNA. 15 di essi presentavano un interessamento monolaterale, nei restanti 9 erano interessate entrambe le mani. Le mani colpite dalla malattia erano 33 per un totale di 46 dita coinvolte, di cui le forme esclusivamente palmari erano 22, le forme palmo digitali erano 24. Lo stadio di gravità di malattia prima dell'intervento delle dita interessate dalla malattia, secondo

Tabella I - Valutazione pre-trattamento del grado di flessione palmar-irriducibile delle dita, in base alla classificazione di Tubiana, dei pazienti affetti da malattia di Dupuytren sottoposti a PNA.

Stadio di gravità (Tubiana)	Grado di flessione (deficit totale di estensione passiva)	Numero (Tot = 46)
0	-	9
I	0-45°	11
II	45-90°	17
III	90-145°	9
IV	≥145°	0

Tabella II - Valutazione immediata post-trattamento con PNA del miglioramento dell'estensione. È indicato il passaggio a livelli più bassi di gravità secondo la classificazione di Tubiana e la riduzione media in percentuale della flessione.

Pre-intervento		Post-intervento		Miglioramento (%)
Gravità (Tubiana)	Flessione media	Gravità (Tubiana)	Flessione media	
Stadio I (11)	35°	Stadio 0	0°	100%
Stadio II (14)	52°	Stadio 0	0°	100%
Stadio II (3)	70°	Stadio I	15°	78,5%
Stadio III (3)	100°	Stadio 0	0°	100%
Stadio III (6)	110°	Stadio I	27°	75%

la classificazione di Tubiana, è riassunto nella tabella I. Abbiamo trattato in totale 37 dita, escludendo le forme allo stadio 0 (noduli palmari). Un risultato immediato eccellente (passaggio allo stadio 0 di malattia con 1 solo intervento) è stato ottenuto per 19 dita trattate e precisamente in tutti i casi allo stadio I (11) e in 8 allo stadio II.

Il passaggio allo stadio 0 con più di un intervento di PNA è stato ottenuto in 6 dita allo stadio II ed in 3 dita allo stadio III (con un numero di interventi variabile da 2 a 3). In 8 dita è stato osservato un miglioramento sensibile (passaggio allo stadio I da stadi più gravi) e precisamente in 3 dita dallo stadio II ed in 6 dita dallo stadio III, con un numero di interventi variabile da 1 a 3.

La tabella II riassume i risultati ottenuti, con il miglioramento percentuale dell'estensione passiva delle dita rispetto alla visita basale, indipendentemente dal numero di interventi effettuati. Non si sono verificati casi di rotture tendinee, né di lesioni nervose e vascolari, né complicanze di tipo infettivo.

In un solo caso si è verificata una lesione cutanea di trascurabile entità, guarita spontaneamente mediante l'utilizzo di un semplice bendaggio. In 6 casi si è comparso un piccolo ematoma post-intervento, che si è risolto spontaneamente.

Splint

L'utilizzo di splint, preferibilmente in materiale termoplastico, è raccomandato sia dopo l'intervento chirurgico classico, sia dopo l'intervento di PNA, in quanto mantiene l'iperestensione delle dita colpite ritardando e/o impedendo la possibile ricomparsa di deformità in flessione (3, 61, 62) evitando la posizione di riposo, con la mano in semi-flessione, che favorisce il "riformarsi" della corda (55).

CONCLUSIONI

La PNA è una tecnica non chirurgica per il trattamento della malattia di Dupuytren, di veloce esecuzione e di basso costo e che comporta un tasso accettabile di complicanze. Le recidive di malattia a 5 anni dal trattamento sono di fatto sovrapponibili a quelle osservate con la chirurgia tradizionale. Nonostante i risultati di questa tecnica per il trattamento delle forme esclusivamente digitali siano meno buoni rispetto alle forme palmari e palmodigitali, i dati sino ad ora riportati in letteratura ne fanno una valida alternativa alla chirurgia tradizionale praticamente in tutte le forme di malattia di Dupuytren, a condizione che venga praticata da operatori esperti.

RIASSUNTO

La malattia di Dupuytren è una malattia caratterizzata dalla sclerosi e dall'ispessimento retrattile dell'aponeurosi palmare media che può portare alla flessione progressiva ed irriducibile di uno o più dita. Il trattamento più utilizzato per la malattia di Dupuytren è l'aponeurectomia chirurgica, non essendo stata dimostrata la reale efficacia di alcuna delle numerose terapie mediche sinora proposte. Una équipe di reumatologi Francesi ha messo a punto una tecnica non chirurgica, la fasciotomia percutanea, di veloce esecuzione, di basso costo e gravata da un tasso accettabile di complicanze che nelle forme meno aggressive ha mostrato risultati paragonabili alla chirurgia tradizionale e ne rappresenta pertanto una valida alternativa.

Parole chiave - Malattia di Dupuytren, trattamento chirurgico, trattamento medico fasciotomia percutanea.
Key words - Dupuytren's disease, surgical treatment, medical treatment, percutaneous needle fasciotomy.

BIBLIOGRAFIA

1. Burge P. Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 63-71.
2. Luck JV. Dupuytren's contracture: a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg* 1959; 41: 635.
3. Saar JD, Grothaus P. Dupuytren's disease: an overview. *Plast Rec Surg* 2000; 106: 133.
4. Tomasek JJ, Vaughan MB, Haaksma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 11: 365.
5. Marora PD, McCulloch CAG. Dependence of collagen remodelling on α -smooth muscle actin expression by fibroblasts. *J Cell Physiol* 1994; 159: 161.
6. Gabbiani G. Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during wound healing and fibrosis. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 851.
7. Schürch W, Seemayer T, Gabbiani G. The myofibroblast: a quarter after its discovery. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 141.
8. Skalli O, Schürch W, Seemayer T, et al. Myofibroblasts from diverse pathologic setting are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1989; 60: 275.
9. Kloen P. New insights in the development of Dupuytren's contracture: a review. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 629.
10. Fitzgerald AMP, Kirkpatrick JJR, Naylor IL. Dupuytren's disease: the way forward? *J Hand Surg (Br)* 1999; 24.
11. Baird KS, Alwan WH, Crossan JF, Wojciak B. T-cell mediated response in Dupuytren's disease. *Lancet* 1993; 341.
12. Magro G, Lanzafame S, Micali G. Co-ordinate expression of α 5 β 1 integrin and fibronectin in Dupuytren's disease. *Acta Histochem* 1995; 97.
13. Magro G, Lauteri F, Micali G, Paravizzini G, Travali S, Lanzafame S. Myofibroblasts of palmar fibromatosis co-express transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor. *J Pathol* 1997; 181: 213.
14. Murrell GA, Hueston JT. Aetiology of Dupuytren's contracture. *Aust NZJ Surg* 1990; 60: 247.
15. Murrell GA. An insight into Dupuytren's contracture. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 156.
16. Runalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 719.
17. Slavov J. The role of cytokines in wound healing. *J Pathol* 1996; 178: 5.
18. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. 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* 2006; 122: 103.
19. Ignatz RA, Massague J. Type β transforming growth factors controls the adipogenic differentiation of F3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 8530.
20. Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser S, Gressner AM. modulation of transforming growth factor β response and signalling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells or myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094.
21. Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int* 1996; Suppl 54: S39.
22. Bertelli R, Valenti F, Oleggini R, et al. Cell-specific regulation of α 1(III) and α 2(V) collagen by TGF- β 1 in tubulointerstitial cell models. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 573.
23. Kagami S, Kuhara T, Yasutomo K, et al. Transforming growth factor- β (TGF- β) stimulates the expression of β 1 integrins and adhesion by rat mesangial cells. *Exp Cell Res* 1998; 229: 1.
24. Kanzler S, Lohse AW, Keil A, et al. TGF- β 1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *Am J Physiol* 1999; 276: G1059.
25. Murrell GA, Francis MJO, Bromley L. The collagen changes of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg (Br)* 1991; 16: 263.
26. Branton MH, Kopp JB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999; 1: 1349.
27. Augoff K, Kula J, Gosk J, Rutowski R. Epidermal growth factor in Dupuytren's disease. *Plast Rec Surg* 2005; 115: 128-33.
28. Jemec B, Grobbelaar AO, Wilson GD, Smith PJ, Sanders R, McGrouther DA. Is Dupuytren's disease caused by an imbalance between proliferation and cell death? *J Hand Surg* 2006; 24B: 511-4.
29. Au-Yong ITH, Wildin CJ, Page RE. A review of common practice in Dupuytren surgery. *Tech Hand Up Extr Surg* 2005; 9: 178-87.
30. Dupuytren G. De la rétraction des doigts par suite d'une affection de l'aponévrose palmaire. *Compte rendu de la clinique chirurgicale de l'Hotel Dieu. J Hebd Med Chir* 1831; V: 349-65.
31. Armstrong JR, Hurren JS, Logan AM. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg* 2000; 82B: 90-4.
32. Hall PN, Fitzgerald A, Sterne GD, et al. Skin replacement in Dupuytren's disease. *J Hand Surg (Am)* 1997; 22B: 193-7.
33. Tonkin MA, Burke FD, Varian JPW. Dupuytren's contracture, a comparative study of fasciectomy and dermofasciectomy in one hundred patients. *J Hand Surg (Am)* 1984; 9B: 156-62.
33. McFarlane RM, McGrouther DA. Complications and their management. Dupuytren's disease biology and treatment. Edinburgh: Churchill Livingstone 1990; 377-82.
34. Zemel NP. Dupuytren's contracture in women. *Hand Clin* 1991; 7: 107.
35. Jensen CM, Haugegaard, M, Rasmussen SW. Amputation in the treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg (Am)* 1993; 18B: 781-2.
36. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC et al. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am* 1996; 21: 490-5.

37. Hurst LC, Badalamante MA. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 97-107.
38. McCarthy DM. The long-term results of enzymic fasciotomy. *J Hand Surg (Br)* 1992; 17: 356.
39. Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical and surgical therapy. *J Androl* 2000; 21: 347-54.
40. Rehman J, Benet A, Melman A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998; 51: 620-6.
41. Rayan GM, Parizi M, Tomasek JJ. Pharmacologic regulation of Dupuytren's fibroblasts contraction in vitro. *J Hand Surg Am* 1996; 21: 1065-70.
42. Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg (Am)* 2000; 25A: 1157-62.
43. Pittet B, Rubbia-Brandt L, Desmpuliere A, et al. Effect of γ -interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: an open pilot study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1224.
44. Kadioglu A, Tefekli A, Koksali T, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000; 12: 289-93.
45. Bains W. Vasoprotective VEGF as a candidate for prevention of recurrence of fibrotic disease such as Dupuytren's contracture. *Med Hypotheses* 2003; 60: 793-6.
46. Lermusiaux et al. Le traitement médical de la maladie de Dupuytren. Actualité rhumatologique présentée au praticien. Paris Expansion Scientifique Française Ed 1980; 338-43.
48. Badois F, Lermusiaux JL, Massé C, Kuntz D. Le traitement non chirurgicale de la maladie de Dupuytren par aponévrotomie à l'aiguille. *Rev Rhum* 1993; 60: 808-13.
49. Lermusiaux JL, Lellouche H, Badois F, Kuntz D. Le traitement de la maladie de Dupuytren en 1997. *Rev Rhum* 1997; 64: 889-91.
50. Lermusiaux et al. Place de l'aponévrotomie percutanée à l'aiguille dans le traitement de la maladie de Dupuytren. *Entretiens de Bichat Ortopédie*, Paris, Expansion Scientifique Française 1995; 1222-6.
51. Lermusiaux JL, Badois F, Lellouche H. Maladie de Dupuytren. *Rev Rhum* 2001; 68: 542-7.
52. Duthie RA, Chesney RB. Percutaneous fasciotomy for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg* 1997; 22B: 5215-22.
53. Rowley DI, Couch M, Chesney RB, et al. Assessment of percutaneous fasciotomy in the management of Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1984; 9B: 1631-4.
54. Bryan AS, Ghorbal MS. The long term results of closed palmar fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg* 1988; 13B: 2542-56.
55. Foucher G, Medina J, Navarro, R. Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. *Chir Main* 2001; 20: 206-11.
56. Luck JV. Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg* 1959; 41A: 6356-64.
57. Rodrigo JJ, Niebauer JJ, Brown RL, et al. Treatment of Dupuytren's contracture. Long term results after fasciotomy. *J Bone Joint Surg* 1976; 58A: 3803-87.
58. Colville J. Dupuytren's contracture. *The Hand* 1983; 15: 1621-66.
59. Foucher G, Medina J, Malizos K. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren disease. *Tech Hand Up Extr Surg* 2001; 5: 161-4.
60. van Rijssen AL, Werker PMN. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 2006; in press.
61. Abbott K, Denney J, Burke FD, et al. A review of attitudes to splintage in Dupuytren's contracture. *J Hand Surg (Am)* 1987; 12B: 326-8.
62. Rives K, Gelbermann R, Smith B, et al. Severe contractures of the proximal interphalangeal joint in Dupuytren's disease: results of a prospective trial of operative correction and dynamic extension splinting. *J Hand Surg (Am)* 1992; 17A: 1153-9.