

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE - DNS

DIRETTORE: Prof. De Caro Raffaele

U.O.C. CHIRURGIA PLASTICA

RESPONSABILE: Prof. Franco Bassetto

TESI DI LAUREA

**Chirurgia rigenerativa nella malattia di  
Dupuytren. L'innesto di tessuto adiposo dopo  
aponevrectomia nella prevenzione delle  
recidive**

Relatore:

**Prof. Franco Bassetto**

Correlatore:

**Prof. Cesare Tiengo**

Laureando:

**Giuseppe Matone**

Anno accademico 2021/2022



# Indice

<b>Riassunto</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomia della mano . . . . .	5
1.1.1 Cute e tessuti molli . . . . .	6
1.1.2 Muscoli . . . . .	10
1.1.3 Ossa . . . . .	11
1.2 Eziopatogenesi . . . . .	12
1.3 Epidemiologia e fattori di rischio . . . . .	14
1.4 Quadro clinico . . . . .	15
1.5 Diagnosi . . . . .	16
1.5.1 Diagnosi differenziale . . . . .	17
1.6 Trattamento . . . . .	18
1.6.1 Approccio non Chirurgico . . . . .	18
1.6.2 Approccio Chirurgico . . . . .	20
1.6.3 Lipofilling . . . . .	23
<b>2 Materiali e Metodi</b>	<b>25</b>
2.0.1 Tecnica chirurgica . . . . .	25
2.0.2 Complicanze . . . . .	27
2.0.3 Follow up . . . . .	28
<b>3 Risultati</b>	<b>29</b>
3.0.1 Analisi Recidiva . . . . .	31
3.0.2 Analisi del total passive extension deficit (TPED) . . . . .	31
3.0.3 Analisi QuickDASH score . . . . .	32
3.0.4 Analisi Complicanze . . . . .	32
3.0.5 Analisi Estensione . . . . .	32

4	Discussione	35
5	Conclusione	41
	Bibliografia	43
	Appendice	49

# Riassunto

## Presupposti dello studio

La malattia di Dupuytren è una patologia fibroproliferativa a carico dell'aponeurosi palmare caratterizzata da un progressivo ispessimento fibroso e che comporta una progressiva flessione delle dita. Dopo il ritiro dal commercio della collagenasi derivata dal *C. Histolyticum* le opzioni terapeutiche sono rappresentate, ad oggi, dall'aponevrectomia radicale o selettiva e dalla cordotomia percutanea con ago con e senza innesto di tessuto adiposo. Nonostante la numerosità e la varietà di tecniche proposte dai vari autori, il tasso di recidiva di attesta ancora oggi al 20% - 30% a 5 anni, mentre la percentuale di complicanze raggiunge il 30% in alcune casistiche.

## Scopo dello Studio

Date le recenti scoperte circa le molteplici potenzialità del tessuto adiposo come organo rigenerativo, il presente studio ha lo scopo di analizzare retrospettivamente la casistica di aponevrectomie selettive semplici ed associate ad innesto di tessuto adiposo autologo dell'Unità Operativa di Chirurgia Plastica di Padova per meglio caratterizzare il ruolo dell'organo adiposo nella prevenzione delle complicanze e recidive.

## Materiali e Metodi

Abbiamo analizzato l'intera casistica di reparto dal 2009 al 2021 ed incluso tutti i pazienti trattati con aponevrectomia selettiva e lipofilling (Gruppo 1: 44 mani). Come gruppo di controllo sono stati inclusi i pazienti sottoposti ad aponevrectomia selettiva classica nello stesso periodo (Gruppo 2: 23 mani). I dati analizzati riguardavano il Total Passive Extension Deficit (TPED) pre e post-operatorio, le eventuali complicanze, l'incidenza di recidiva con follow up minimo di 1 anno, l'incidenza di estensione di malattia e il QuickDASH score pre e post operatorio. I dati sono stati poi confrontati con la Letteratura.

## Risultati

I due gruppi sono risultati comparabili in termini di TPED pre-operatorio ( $p=0.46$ ). Il tasso di complicanze nel Gruppo 1 è stato del 29,5%, mentre nel gruppo 2 del 30.43% ( $p=0.8370$ ). Il tasso di recidiva totale non ha evidenziato differenza statisticamente significativa (29,5% vs 26,08%), così come il

QuickDASH post-operatorio ( $p=0.44$ ). Il gruppo 1 ha mostrato 7 casi su 44 di estensione di malattia (15,9%) mentre il gruppo 2 non ha riportato casi di estensione di malattia.

### **Conclusioni**

Dalla nostra revisione emerge che l'aggiunta di lipofilling al termine dell'aponevrectomia selettiva non comporta un aumento delle complicanze né aumento delle recidive. I limiti dello studio sono la sua natura retrospettiva e la bassa numerosità del campione. Riteniamo inoltre che i pazienti affetti da malattia di Dupuytren possano ottenere un maggior beneficio dal tessuto adiposo, ma sarebbe probabilmente più utile estrarre una frazione più purificata di tessuto adiposo e disegnare uno studio prospettico randomizzato controllato.

## Abstract

### Background

Dupuytren's disease is a fibroproliferative disease affecting palmar aponeurosis characterized by a progressive fibrous thickening and involves a progressive flexion of the fingers. After the withdrawal from the market of collagenase derived from *C. histolyticum*, the therapeutic options to date are represented by radical or selective aponeurectomy and percutaneous cordotomy with needle with and without adipose tissue graft. Despite the variety of techniques suggested by different authors, the recurrence rate is set at 20% - 30% at 5 years; the complications rate is reported to be 30% in few studies.

### Aim of the study

Given the recent discoveries about the multiple potential of adipose tissue as a regenerative organ, the present study aims to retrospectively analyze the cases of simple selective aponeurectomies associated with autologous adipose tissue grafting of the Operative Unit of Plastic Surgery of Padua to better characterize the role of the adipose organ in preventing complications and relapses.

### Materials and Methods

We analyzed the entire ward case series from 2009 to 2021, including all patients who underwent aponeurectomy and lipofilling (Group 1: 44 hands). As a control group we included patients who underwent the classic selective aponeurectomy during the same time (Group 2: 23 hands). The data analysed include the TPED (total passive extension deficit) before and after surgery, complications, recurrence rate at 1 year follow up (minimum), extension rate of the disease and the QuickDASH score before and after surgery. The data were compared with the Literature.

### Results

The two groups were comparable as for TPED before the surgery ( $p=0.46$ ). The complications rate in the Group 1 was 29,5%, while in the group 2 was 30.43% ( $p=0.8370$ ). The total recurrence rate showed no statistically significant difference (29,5% vs 26,08%); same for the QuickDASH after surgery ( $p=0.44$ ). The group 1 showed 7 cases out of 44 of extension of the disease (15,9%); the group 2 didn't show any case of extension of the disease.

**Conclusions**

Our study shows that the addition of lipofilling after a selective aponeurectomy does not lead to an increase in complications or an increase in recurrence. The limitations of the study are its retrospective nature and the low sample size. We also believe that Dupuytren's patients may derive greater benefit from adipose tissue, but it would probably be more useful to extract a more purified fraction of adipose tissue and design a prospective randomized controlled trial.

# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 Anatomia della mano

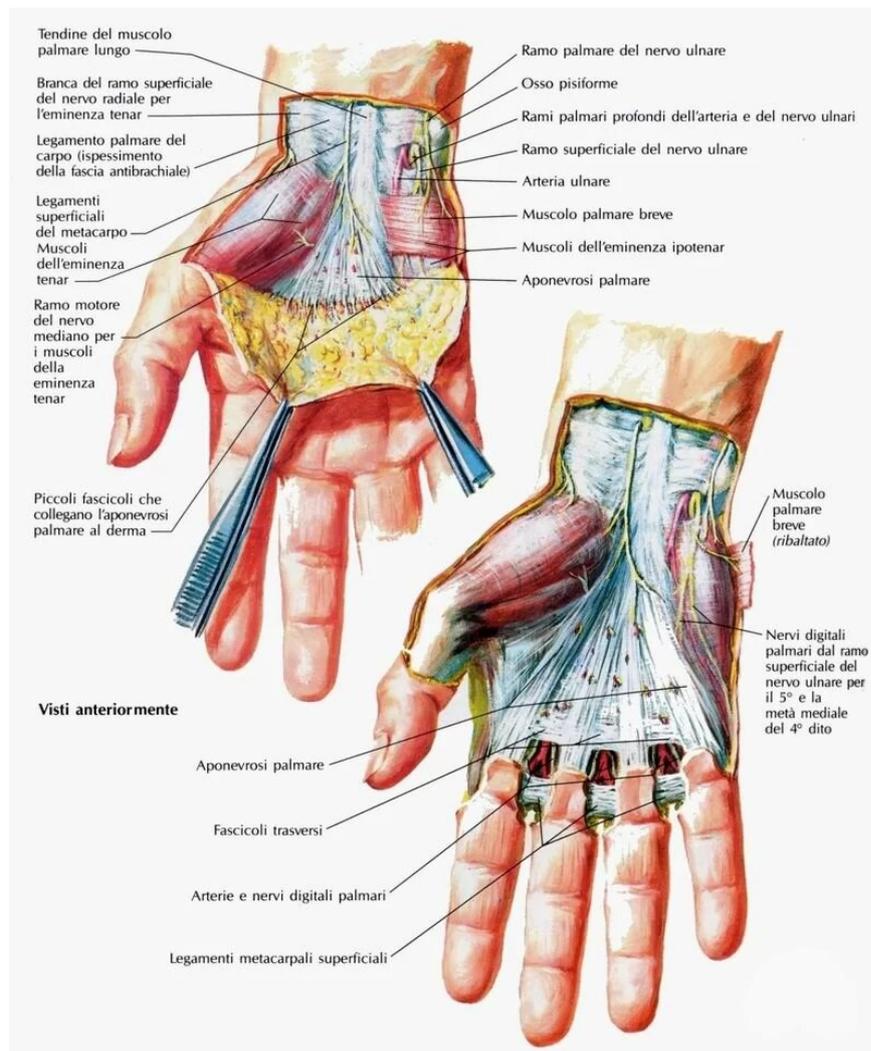


Figura 1.1: *Dissezione superficiale mano*

La mano è una struttura anatomica localizzata all'estremità dell'arto superiore costituita da cute e tessuti molli, muscoli, ossa, vasi e nervi.

### 1.1.1 Cute e tessuti molli

La mano presenta due superfici, una palmare e una dorsale. La superficie dorsale è rivestita da cute sottile e mobile non necessariamente glabra, mentre quella palmare da una cute più spessa dotata di uno strato lucido ben definito e di una elevata concentrazione di fibre nervose. Quest'ultima presenta, inoltre, ghiandole sudoripare eccrine; non sono, invece, presenti ghiandole sebacee.

Immediatamente al sotto della cute si trova l'aponevrosi palmare, un sottile foglietto triangolare di tessuto connettivo fibroso denso che copre e forma le inserzioni terminali delle bande pretendinee all'interno del palmo della mano [1] e si caratterizza per la presenza di fibre longitudinali, trasversali e verticali [figura 1.1].

- Le fibre longitudinali decorrono in senso prossimo-distale dal tendine del muscolo palmare lungo per tutta l'estensione del terzo centrale del palmo, producendo quattro fasci longitudinali ben definiti diretti alle ultime quattro dita, un fascio meno definito è diretto al primo dito. Distalmente le fibre longitudinali si organizzano su tre strati:
  - 1) le fibre più superficiali sono inserite superficialmente nella cute del palmo tra la piega palmare distale e la piega prossimale;
  - 2) le fibre longitudinali più profonde decorrono al di sotto del legamento natatorio e dei fasci vascolonervosi, fino alla cute degli spazi interdigitali e nella dita stesse, dove si continuano nei legamenti del Cleland e nella lamina laterale digitale [figura 1.2]. Ancora più in profondità, le fibre longitudinali oltrepassano il legamento trasverso profondo del metacarpo, per decorrere ai lati dell'articolazione metacarpofalangea e inserirsi sull'osso metacarpale, sulla falange prossimale e sul tendine dei muscoli estensori [2].
- Le fibre trasversali sono rappresentate dal legamento superficiale del carpo (legamento natatorio), dalle fibre trasversali dell'aponevrosi palmare e dal legamento trasverso profondo del metacarpo. Il legamento natatorio attraversa la cute degli spazi interdigitali e si estende al dito dove

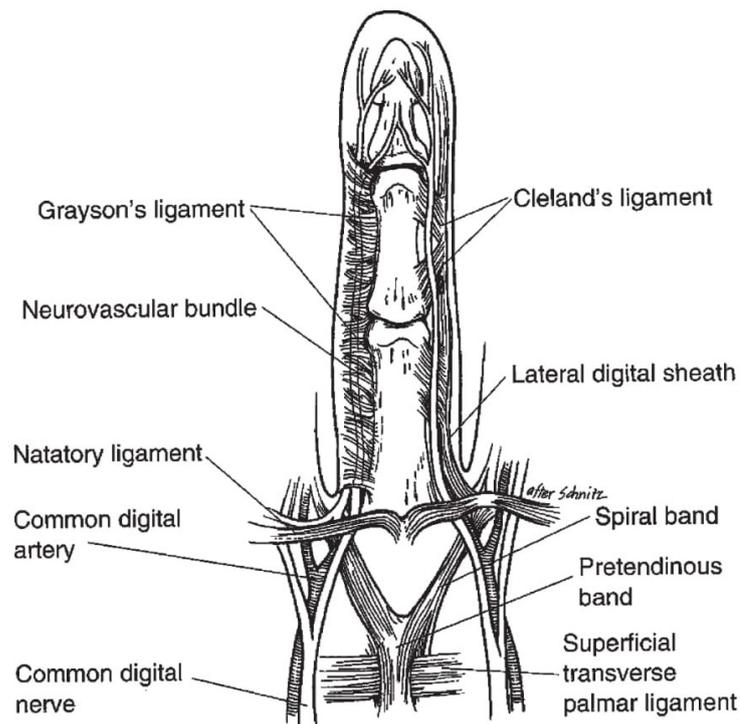


Figura 1.2: *Le strutture fasciali del dito e i legamenti di Grayson e Cleland.* © 1998 American Academy of Orthopaedic Surgeons. Reprinted from the *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 6(1), 24–35, with permission.

aderisce alla lamina digitale laterale, limitando così l'estensione della cute della porzione distale del palmo e la separazione delle dita adiacenti. A livello del primo spazio interdigitale il legamento natatorio viene definito legamento commissurale distale. Le fibre trasversali dell'aponevrosi palmare sono più prossimali rispetto alle fibre natatorie e rappresentano lo strato più profondo della fascia palmare. Esse formano, prossimalmente alla piega palmare distale, una banda larga circa 2cm e collegano le fibre anteriori delle guaine dei tendini dei muscoli flessori l'una all'altra e alla fascia dei muscoli delle eminenze tenar e ipotenar. L'estensione al primo dito viene definita legamento commissurale prossimale. Le fibre trasversali del legamento trasverso del metacarpo, rigide e resistenti, si localizzano in profondità rispetto all'aponevrosi palmare e alle guaine dei muscoli flessori e collegano le epifisi distali delle ossa metacarpi dall'indice al quinto dito tramite inserzioni sulle superfici volari [2].

- Il sistema delle fibre verticali è costituito da fibre che, partendo dal derma, attraversano le fibre longitudinali e trasversali e raggiungono le guai-

ne fibrose dei muscoli flessori e le ossa metacarpali. Queste bande spirali si inseriscono sulla fascia dei muscoli interossei e sul legamento trasverso profondo formando una serie di setti verticali chiamati setti di Legueu e Juvara [figura 1.3]. I suddetti setti delimitano sette compartimenti che contengono i tendini dei muscoli flessori, tendini dei muscoli lombricali e fasci vascolonervosi. [1].

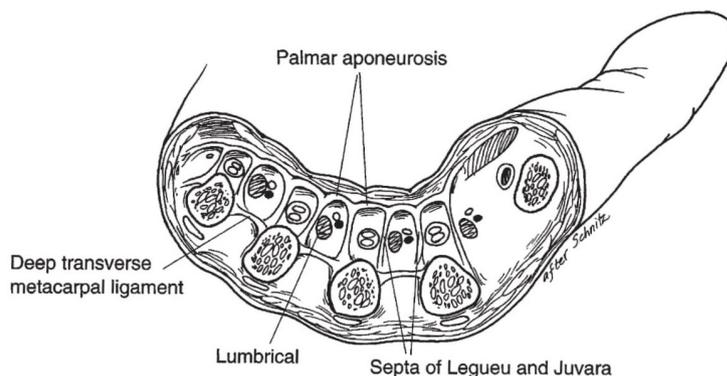


Figura 1.3: *I sette compartimenti creati dai setti di Legueu and Juvara.* © 1998 American Academy of Orthopaedic Surgeons. Reprinted from the *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 6(1), 24–35, with permission.

### Fasce dell'arto superiore

Il braccio presenta la fascia brachiale che forma una struttura cilindrica che circonda i muscoli e dà origine, dalla sua faccia profonda, a due setti intermuscolari, uno laterale e uno mediale, che delimitano un compartimento anteriore, per i muscoli flessori, e uno posteriore per i muscoli estensori.

A livello dell'avambraccio si trova la fascia antibrachiale che delimita sua volta un compartimento anteriore per i muscoli flessori e uno posteriore per gli estensori.

A livello del polso, la fascia antibrachiale è rinforzata da fasci di fibre disposti trasversalmente che formano il retinacolo degli estensori, dorsalmente, e il retinacolo dei flessori ventralmente. Dal retinacolo dei muscoli estensori si dipartono delle fibre verticali che in profondità vanno a delimitare sei canali tendinei che vengono attraversati dai tendini dei muscoli estensori all'interno di nove guaine tendinee sinoviali. Il retinacolo dei muscoli flessori è costituito da fibre che si fissano ai tubercoli dello scafoide e del trapezio lateralmente, e all'osso pisiforme e all'uncino dell'uncinato medialmente. Il suddetto retinacolo costituisce il tetto ventrale del canale del carpo che da passaggio ai

tendini dei muscoli flessori avvolti nelle loro guaine tendinee sinoviali. Dalla faccia profonda del retinacolo dei flessori origina un setto che divide il canale del carpo in due porzioni, una laterale e una mediale.

A livello della mano la fascia antibrachiale si continua nella fascia dorsale della mano dorsalmente e nell'aponevrosi palmare ventralmente.

A livello delle dita, le guaine tendinee sinoviali sono rivestite da guaine fibrose costituite da fibre crociate e fibre anulari o arcuate. All'interno delle guaine tendinee sinoviali, i tendini sono fissati ad un mesotendine che deriva dalla riflessione della lamina parietale in quella viscerale della sinoviale. [3] Lateralmente la fascia digitale risulta più sottile e meno resistente e prende il nome di lamina digitale laterale. Le fibre che rinforzano la fascia al centro del dito sono rappresentate da i legamenti di Cleland, Grayson e Landsmeer [figura 1.2]. I legamenti di Cleland originano lateralmente alle falangi, decorrono dorsalmente ai fasci vascolonervosi e raggiungono la lamina digitale laterale. I legamenti di Grayson, più delicati e talvolta persino discontinui, originano dalla porzione laterale delle falangi, decorrono volarmente ai fasci vascolonervosi e si inseriscono sulla lamina digitale laterale. I legamenti di Landsmeer sono poco consistenti, costituiti dai legamenti retinacolari trasverso e obliquo. Il legamento retinacolare origina dalla guaina fibrosa dei flessori, a livello dell'articolazione interfalangea prossimale, e si porta sul margine laterale della banda laterale degli estensori. Il legamento retinacolare obliquo localizzato nella profondità del legamento retinacolare trasverso nasce dalla faccia laterale della falange prossimale e della guaina dei flessori e, decorrendo volarmente all'articolazione interfalangea prossimale in direzione dorsale e distale, si inserisce sulla porzione terminale del tendine degli estensori.[2]

### **Guaine tendinee**

Una parte specializzata della fascia palmare è costituita dalle guaine fibrose dei tendini dei muscoli flessori. Queste sono costituite da una porzione rigida e da una flessibile: la porzione rigida è formata da fibre arcuate che si inarcano anteriormente sull'osso, sui tendini e sul centro delle articolazioni; la porzione flessibile è formata da fibre crociate per consentire la flessione delle articolazioni. Ciascuna guaina risulta rivestita da una membrana sinoviale che contiene liquido sinoviale con funzione lubrificante che si estende dalla falange distale alla porzione intermedia del palmo della mano. Le guaine del I e V raggio sono in continuità con le guaine dei tendini dei muscoli flessori, davanti al polso. La

membrana sinoviale parietale si riflette sulla superficie del tendine del muscolo flessore e forma la membrana sinoviale viscerale. Lo scorrimento dei tendini all'interno delle guaine fibrose rappresenta un meccanismo molto peculiare che richiede una disposizione specializzata dei vasi sanguigni. I vasi, infatti, raggiungono i tendini in determinati punti decorrendo all'interno di pieghe della membrana sinoviale denominate vincula. I vincula o vincoli tendinei sono di due tipi: i vincula brevi si inseriscono sulle facce profonde dei tendini nei pressi delle loro inserzioni e sono in numero di due per ciascun dito; i vincula lunghi sono dei fasci fibrosi sottili che si fissano in numero di due su ogni tendine del muscolo flessore superficiale e in numero di uno su ogni tendine del muscolo flessore profondo. [2]

### 1.1.2 Muscoli

I muscoli della mano si localizzano tutti nella porzione palmare e sono organizzati in tre gruppi. Il gruppo destinato al pollice forma, a livello del I metacarpo, l'eminenza tenar; il gruppo destinato al mignolo costituisce, a livello del V metacarpo, l'eminenza ipotenar; per ultimo, nella porzione intermedia della mano, si localizza il gruppo dei muscoli palmari.

#### **Muscoli dell'Eminenza Tenar**

Sono quattro muscoli destinati al pollice: abduuttore breve e opponente, innervati dal nervo mediano, l'adduttore, innervato dal nervo ulnare e il flessore breve, il cui capo superficiale è innervato dal nervo mediano mentre il capo profondo dal nervo ulnare.

#### **Muscoli dell'Eminenza Ipotenar**

Sono tre muscoli destinati al mignolo: abduuttore, flessore breve e opponente del mignolo, tutti innervati dal nervo ulnare. A questi se ne aggiunge un altro rudimentale, non sempre presente, il muscolo palmare breve, piccolo muscolo cutaneo di forma quadrilatera situato tra il sottocute e l'aponevrosi palmare che corruga la cute dell'eminenza ipotenar.

### **Muscoli Palmari**

Sono muscoli localizzati nella porzione media del palmo della mano: i muscoli lombricali e i muscoli interossei palmari e dorsali. Sono tutti innervati dal nervo ulnare ad eccezione dei primi due lombricali che ricevono innervazione da parte del nervo mediano.

I muscoli lombricali sono quattro muscoli fusiformi, piccoli, interposti ai tendini del muscolo flessore profondo delle dita e collegano quest'ultimo ai tendini del muscolo estensore delle dita. La loro azione permette la flessione della falange prossimale e l'estensione della falange media e distale delle ultime quattro dita. I muscoli interossei palmari sono tre piccoli muscoli situati negli spazi intermetacarpali. Flettono la falange prossimale ed estendono la falange media e distale del II, IV e V dito; avvicinano le suddette dita al III dito.

I muscoli interossei dorsali sono quattro piccoli muscoli che occupano gli spazi intermetacarpali localizzandosi dorsalmente ai muscoli interossei palmari. La loro azione permette la flessione della falange prossimale e l'estensione della falange media e distale del II, III e IV dito; allontanano le dita tra loro [3].

### **1.1.3 Ossa**

Lo scheletro della mano è costituito da tre strutture che in senso prossimo-distale sono: carpo, metacarpo, falangi.

Il carpo è un complesso osseo a forma di doccia con concavità ventrale formato da otto ossa brevi che si articolano tra di loro, con le ossa dell'avambraccio prossimalmente e con le ossa del metacarpo distalmente. Le ossa del capo si dispongono su una filiera prossimale, formata in senso lateromediale da scafoide, semilunare, piramidale e pisiforme, e su una filiera distale, costituita da trapezio, trapezoide, capitato, uncinato. Con l'eccezione del pisiforme, quasi sferico, le ossa del carpo hanno una forma grossolanamente di parallelepipedo con sei facce di cui quelle dorsali e palmari presentano una superficie rugosa dal momento che offrono sito di inserzione a tendini e muscoli; le altre facce sono lisce e rivestite da cartilagine ialina per l'articolazione reciproca. Le facce laterali e mediali delle ossa poste ai margini esterni sono lisce ma non sono rivestite da cartilagine.

Lo scheletro del metacarpo presenta cinque ossa lunghe numerate in senso lateromediale. Queste hanno una base prossimale che si articola con le ossa della seconda filiera del carpo, un corpo e una testa distale che si articola con le

falangi prossimali delle dita.

Le falangi costituiscono lo scheletro delle dita. Sono in numero di due per il I raggio: prossimale e distale; in numero di tre per le restanti dita: prossimale, intermedia e distale. Queste presentano una lunghezza decrescente in senso prossimo-distale. [3]

## 1.2 Eziopatogenesi

La malattia di Dupuytren è una patologia fibroproliferativa a carico dell'aponevrosi palmare che comporta una deformità flessoria delle dita. Conosciuta anche come morbo vichingo o fibromatosi palmare, trae il suo nome da Guillaume Dupuytren, anatomista francese che per primo descrisse il meccanismo patogenetico di base e il primo intervento nel XIX° secolo. [4] Sebbene le teorie avanzate nel corso degli anni siano diverse, l'eziologia della malattia resta ancora dibattuta.

Uno dei principali protagonisti del processo degenerativo è il fibroblasto, cellula mesenchimale che produce particolari proteine che compongono la matrice extracellulare come sostanza fondamentale, collagene, fibre elastiche e fibronectina. Un ruolo fondamentale sembra sia giocato anche dal miofibroblasto, cellula con caratteristiche intermedie tra il fibroblasto, capace di secernere matrice extracellulare, e la cellula muscolare liscia, dotata di capacità contrattile. La proliferazione di fibroblasti e miofibroblasti produce i noduli e i cordoni fibrosi che si osservano sul palmo e sulle dita delle mani dei pazienti affetti dalla malattia. Questi noduli sono saldamente ancorati alle guaine dei tendini flessori, fascia interossea, capsula articolare, periostio e alla cute sovrastante. Questo processo si associa ad un importante raggrinzimento e tensione della pelle che comporta una contrattura flessoria delle dita che è patognomica della malattia di Dupuytren.[5] Secondo la teoria di Murrell la proliferazione dei fibroblasti e dei miofibroblasti è determinata da fenomeni quali ischemia/ipossia [figura 1.4] dei tessuti locali che comporta il rilascio di citochine proinfiammatorie e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS).[6] Questo fenomeno si verifica quando si formano occlusioni microvascolari (per esempio in diabete, consumo di etanolo, fumo di sigaretta, HIV). Dal punto di vista istologico i cambiamenti osservati nel Dupuytren sono molto simili a quelli presenti nel tessuto connettivo cicatriziale precoce. Si pensa che dopo un trigger iniziale come una ferita o un'infezione, il rilascio di citochine stimoli la produzione

di matrice extracellulare che dovrebbe contribuire alla cicatrizzazione. Tuttavia, nel Dupuytren questo meccanismo sembra essere alterato e una eccessiva attività mitogena contribuisce alla sproporzionata proliferazione dei fibroblasti con comparsa di un eccesso patologico di tessuto fibroso che compromette la normale funzionalità della mano.[7] Diversi studi hanno evidenziato che i miofibroblasti originano da una popolazione di fibroblasti preesistente sotto l'azione di determinati stimoli. A livello cellulare e molecolare diversi fattori di crescita sono stati associati a questo processo metaplasico tra cui il TGF-B che sembra avere un ruolo predominante. Il TGF-B è un potente modulatore della proliferazione e differenziazione dei fibroblasti e miofibroblasti. Si è visto che tutti i componenti chiave della cascata TGF-B/Smad hanno un'espressione aumentata nella malattia di Dupuytren.[8] Anche la via cellulare MAPK risulta coinvolta in questi processi proliferativi. La via di signalling MAPK viene attivata da una grande varietà di stimoli extracellulari: mitogeni quali PDGF, FGF, EGF, sono ritenuti coinvolti nella patogenesi della malattia. Molto recentemente, si è osservato come aberrazioni nella via di segnale WNT,[9] associate a iperespressione di beta-catenina, possano conferire suscettibilità alla malattia ma i dati in letteratura sono contrastanti.[10] [11]

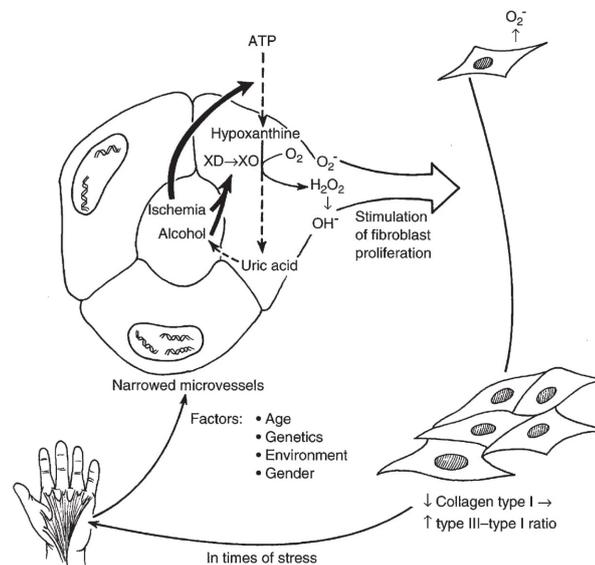


Figura 1.4: Rappresentazione schematica della teoria di Murrell sulla patogenesi della contrattura di Dupuytren che illustra il ruolo dell'ischemia microvascolare nella stimolazione della proliferazione dei fibroblasti. © 1998 American Academy of Orthopaedic Surgeons. Reprinted from the Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 6(1), 24–35, with permission.

### 1.3 Epidemiologia e fattori di rischio

Dal punto di vista epidemiologico la malattia di Dupuytren mostra una prevalenza maggiore nelle popolazioni di origine vichinga, celtica, scandinava e scozzese. Si è osservato, invece, una minore prevalenza nelle popolazioni afroamericane, asiatiche, greche e di discendenza medio-orientale. La malattia sembra essere ereditata come tratto autosomico dominante, anche se non è stato identificato un gene specifico. La popolazione maschile risulta sicuramente più colpita rispetto alla femminile (7:1) e il picco di incidenza si colloca di solito dopo la quarta/quinta decade; la malattia è rara prima dei 30 anni ma è stata descritta in tutte le età, anche nell'infanzia. La prevalenza della malattia nella popolazione generale è molto variabile ed è stimata collocarsi tra il 2 e 42%. [12]

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza della malattia di Dupuytren si ritrovano diverse comorbidity tra cui una menzione particolare spetta a diabete, consumo di etanolo e fumo di sigaretta. L'associazione tra Dupuytren e diabete mellito non è molto chiara tuttavia si è osservato che i pazienti con diabete hanno un rischio aumentato dal 16 al 42% in più di sviluppare la malattia. Le ragioni sono probabilmente da attribuire alla microangiopatia diabetica. [13] Per quanto riguarda il consumo di etanolo il rischio risulta addirittura raddoppiato. Altri fattori di rischio menzionati in letteratura sono rappresentati dall'epilessia [14] e l'esposizione lavorativa alle vibrazioni. Per quest'ultimo fattore la questione appare controversa: l'esposizione alle vibrazioni comporta dei microtraumatismi a livello della fascia palmare che determinano la comparsa di tessuto cicatriziale che tuttavia appare istologicamente diverso da quello riscontrato nel Dupuytren. [15] Tuttavia, un singolo trauma, come una frattura del radio distale, può determinare l'insorgenza della malattia in soggetti predisposti. [12]

In letteratura si trova menzione di una particolare condizione chiamata "Dupuytren's diathesis". Si tratta di una condizione propria di determinati pazienti che presentano un'insorgenza precoce della malattia tra i 20 e i 30 anni, coinvolgimento multiplo delle dita e bilaterale e localizzazioni ectopiche quali cuscinetti dorsali (Garrod's nodes), fibromatosi plantare (Lederhose's disease) e coinvolgimento della fascia peniena (Peyronies's disease). [12] Questi pazienti presentano una forma di malattia molto aggressiva con un tasso di recidiva stimato del 78%. [16]

## 1.4 Quadro clinico

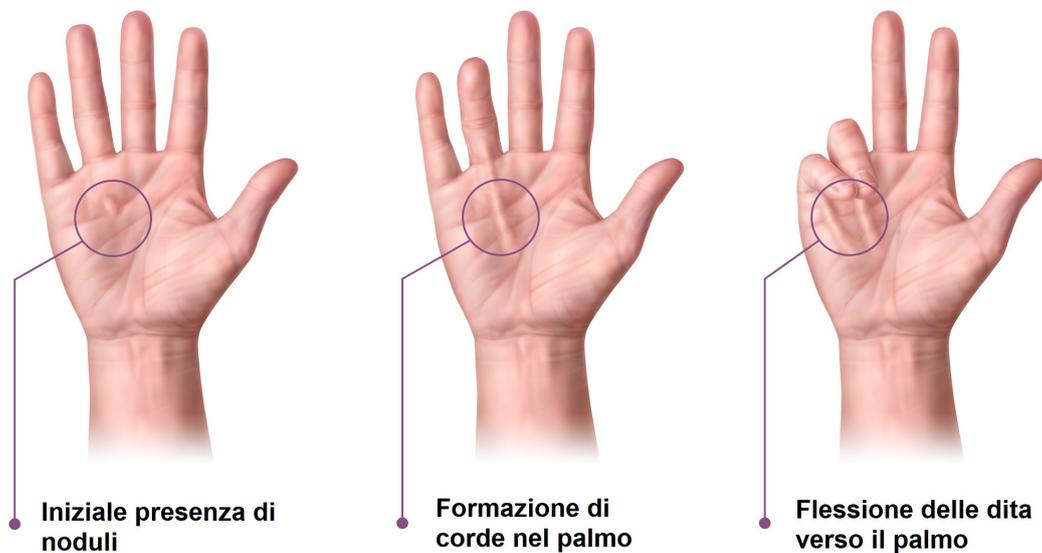
Dal punto di vista clinico la malattia di Dupuytren può avere diverse presentazioni a seconda della severità della patologia. Generalmente il quadro clinico si caratterizza per una iniziale comparsa di noduli sul palmo della mano oppure di cuscinetti dorsali (knuckle pads) isolati localizzati sulla superficie dorsale delle articolazioni interfalangee prossimali. La presenza di questi noduli determina l'ispessimento e il raggrinzimento della cute sovrastante con perdita delle pieghe flessorie del palmo della mano. Nella fasi avanzate della malattia si assiste alla comparsa di cordoni retraenti che impediscono la completa estensione delle dita bloccandole, in misura variabile, in atteggiamento flessorio. [figura 1.5] Solitamente il lato ulnare è quello maggiormente coinvolto, soprattutto il V e il IV raggio. Tuttavia si possono avere delle forme particolari che interessano la parte radiale (I e II raggio). In una buona percentuale di casi la malattia è bilaterale e si associa, in questo caso, alla formazione dei noduli di Garrod. Generalmente il processo patologico tende ad avere una progressione prossimo-distale con l'interessamento dell'articolazione metacarpofalanfgea (MCF) in prima istanza e dell'articolazione interfalangea distale (IFP) in un secondo momento. [17]

Per quanto riguarda la sintomatologia, questa varia a seconda della fase della malattia. Inizialmente la comparsa dei noduli può associarsi ad un senso di fastidio per la tensione esercitata sulla cute sovrastante; raramente il paziente riferisce dolore che solitamente scompare nel tempo. Nelle forme avanzate, oltre al disagio psicologico dovuto ad una deformità evidente, il paziente sperimenta una notevole alterazione della qualità della vita trovando estrema difficoltà nel svolgere le più comuni attività quotidiane. Esistono anche casi asintomatici associati ad una forma molto lieve di malattia con decorso estremamente lento. [16]

Diverse sono le classificazioni cliniche della malattia ma quella più utilizzata è la classificazione di Tubiana [tabella 1.4] che identifica diversi stadi della malattia sulla base del grado complessivo di flessione delle articolazioni del dito coinvolto. [18]

Tabella I: *Classificazione di Tubiana*

Classificazione di Tubiana	
Stadio	Deficit
0	Assenza di lesioni
N	Nodulo senza flessione
1	Flessione completa tra 0 e 45°
2	Flessione completa tra 45° e 90°
3	Flessione completa tra 90° e 135°
4	Flessione completa tra 135° e 270°

Figura 1.5: *Rappresentazione schematica della progressione della contrattura di Dupuytren*

## 1.5 Diagnosi

La diagnosi della malattia di Dupuytren è essenzialmente clinica e raramente necessita di esami strumentali. Il processo diagnostico comprende l'esecuzione dell'esame obiettivo associato ad una attenta raccolta dei dati anamnestici. L'anamnesi è volta all'acquisizione di informazioni rilevanti quali: età, sesso, etnia, professione, hobby manuali, mano predominante, storia familiare di malattia di Dupuytren, età di insorgenza, sintomatologia, velocità di progressione, precedenti trattamenti ed eventuale recidiva, e comorbidità, prestando particolare attenzione alla presenza di diabete mellito, storia di epilessia, abuso di droghe. Queste informazioni non servono a stabilire una causa ma sono utili per prevedere come la malattia potrà evolvere e di conseguenza interferire nelle

attività lavorative e ricreative; la storia familiare può essere utile nel prevedere il risultato chirurgico. L'esame obiettivo rappresenta il pilastro diagnostico e consiste nella valutazione delle seguenti condizioni: presenza di noduli palmari o digitali, bande o cordoni retraenti, infossamenti della cute; grado del coinvolgimento cutaneo; misurazione in gradi (con l'utilizzo di un goniometro) dell'angolo di flessione dell'articolazione metacarpofalangea (MCF) e interfalangea prossimale (IFP); presenza dei knuckle pads (nodi di Garrod); presenza dei noduli plantari (malattia di Ledderhose); presenza di deformità quali Boutonniere o collo di cigno. In caso di recidiva di malattia è importante valutare anche: cicatrici di interventi precedenti; sensibilità della cute sul palmo della mano e sulle dita; test di Allen (se si sospettano precedenti lesioni vascolari è bene informare il paziente sulla possibile perdita del dito nel postoperatorio). Il Table top Test di Hueston è un test semplice e rapido per stadare la malattia. Si chiede al paziente di poggiare il palmo della mano sulla superficie di un tavolo: il test è positivo quando il paziente non riesce ad appiattire completamente la mano sulla superficie. La progressione della malattia di Dupuytren può essere lenta e insidiosa e questo ne rende difficile la diagnosi soprattutto nelle fasi precoci. Dal momento che la malattia si presenta spesso asintomatica negli stadi iniziali il consulto medico non avviene prima dello sviluppo di stadi più avanzati. [19] Ulteriori indagini quali ecografia e RMN non sono necessarie per la diagnosi sebbene possano essere un valido supporto diagnostico per indagare la natura dei cordoni e dei noduli. Una situazione di eccezione in cui potrebbe essere necessario ricorre ad un RX della mano è rappresentata da una componente artrosi o artrite reumatoide. In questi casi i cambiamenti dovuti alla malattia artritica potrebbero causare una contrattura secondaria. [20]

### 1.5.1 Diagnosi differenziale

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, esistono alcune condizioni che possono mimare la presentazione clinica della malattia di Dupuytren sebbene con le dovute differenze. Tra queste condizioni si ricordano in particolare la cheiroartropatia diabetica e la fibromatosi palmare.

La cheiroartropatia diabetica (CAD), definita anche sindrome di Rosenbloom o sclerosi diabetica, è una manifestazione reumatologica tipicamente associata al diabete (sia di tipo I che di tipo II) che si caratterizza per una limitata estensione delle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee con spontanea flessione delle dita in assenza di dolore. Si distingue, tuttavia, dalla malattia

di Dupuytren dal momento che nella CAD la rigidità flessoria interessa simmetricamente tutte e quattro le dita, mentre nel Dupuytren è molto raro che vengano interessati tutti i raggi (V e IV nella maggior parte dei casi). [21]

La fibromatosi palmare costituisce un'altra condizione da considerare nella diagnosi differenziale. Si caratterizza per una progressiva contrattura flessoria di tutte e quattro le dita bilateramente a causa di una retrazione dei tendini flessori sulla fascia palmare e sulla cute. Questa condizione, sebbene molto rara, è bene considerarla data la sua frequente associazione a malignità quali tumore ovarico, carcinoma gastrico, carcinoma pancreatico, tumore del polmone e tumore del colon. Sebbene le deformità ricordino la malattia di Dupuytren si distinguono da quest'ultima in virtù della loro estensione maggiore. Le cosiddette "woody hands" costituiscono l'aspetto tipico della fibromatosi palmare nelle sue fasi avanzate. [22]

## 1.6 Trattamento

Sebbene non esista una cura definitiva per la malattia di Dupuytren, diverse strategie terapeutiche sono state proposte con l'obiettivo principale di risolvere la contrattura flessoria e migliorare la qualità della vita del paziente. Queste includono approcci chirurgici e non chirurgici.

### 1.6.1 Approccio non Chirurgico

Sebbene la chirurgia continui a rappresentare il metodo di trattamento più accettato ed affidabile per la contrattura di Dupuytren, numerosi approcci non chirurgici sono stati descritti negli anni. Questi includono terapia fisica, iniezione di corticosteroidi, iniezioni di dimetilsolfossido, applicazioni topiche di vitamina A e E, iniezioni di interferone gamma. Tuttavia, queste modalità si sono rivelate inefficaci e clinicamente non accettabili. [23] Nel 1960 Bassot ha introdotto un nuovo metodo per trattare le contratture progressive usando composti enzimatici iniettati direttamente sul cordone patologico che ne causavano la degradazione e conseguente rottura. [24] Hueston ha successivamente coniato il termine "fasciotomia enzimatica" e si è servito di una miscela di tripsina, ialuronidasi e lidocaina. [25] McCarthy, servendosi di una tecnica simile, ha condotto uno studio dimostrando come la fasciotomia enzimatica presentasse tassi di recidiva comparabili alla fasciectomia. Tuttavia, dato l'alto tasso di complicanze, si è concluso che la fasciotomia enzimatica non presenta

vantaggio rispetto a quella chirurgica. [26] Circa 15 anni fa è stata introdotta la collagenasi derivata dal *C. Histolyticum* come metodo innovativo di trattamento non chirurgico della contrattura di Dupuytren.

### Collagenasi

Inizialmente purificata e isolata dal *Clostridium Histolyticum* più di 50 anni fa, la collagenasi è stata ampiamente studiata e ha avuto successi clinici variabili. Un totale di 7 differenti tipi di collagenasi sono stati isolati e classificati in 2 gruppi sulla base di domini proteici, specificità del substrato e geni corrispondenti. Si tratta di metalloproteasi in grado di legare la tripla elica del collagene e degradarla. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la collagenasi ha una attività catalitica su tutti i tipi di collagene ma in misura minore sul collagene di tipo IV. Il collagene di tipo IV si trova nella membrana basale dei vasi e nel perinevrio dei nervi periferici e riveste una importanza clinica notevole dal momento che il trattamento potrebbe esitare in danni alle suddette strutture. Tuttavia, sia i trial clinici che preclinici non hanno rilevato alcuna lesione degna di nota a carico di questi tessuti. [27] [28] Il trattamento della contrattura di Dupuytren con le collagenasi consiste nell'iniezione della stessa nel contesto del cordone patologico; il paziente ritorna il giorno successivo (tempo necessario perchè gli enzimi degradino il cordone) e si effettua una estensione forzata delle dita coinvolte al fine di rompere il cordone già indebolito dalla collagenasi. [29] Diversi studi sono stati condotti sugli effetti e sui risultati del trattamento del Dupuytren con collagenasi. Uno studio randomizzato a doppio cieco ha coinvolto 308 pazienti divisi in due gruppi, uno trattato con collagenasi e l'altro con placebo. Nel gruppo dei pazienti trattati con collagenasi si è osservato un miglioramento dell'estensione nelle articolazioni interessate da 43,9° a 80,7° rispetto al gruppo del placebo (da 45,3° a 49,5°). Effetti avversi si sono riportati nel 96,6% dei pazienti trattati con collagenasi, per la maggior parte legati all'iniezione stessa: edema periferico, dolore, contusione, emorragia. Tra gli eventi avversi maggiori nel gruppo dei pazienti trattati con collagenasi sono stati riportati: CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) e rottura dei tendini flessori. Il tasso di recidiva dopo il trattamento con collagenasi (definito da un aumento della flessione del dito trattato di almeno 20° in presenza di corda palpabile) si è dimostrato essere di  $6,7 \pm 1,7\%$  dopo un follow up di 12 mesi. [29]

### 1.6.2 Approccio Chirurgico

La chirurgia rappresenta sicuramente l'approccio principale sebbene sia una metodica più invasiva e non scevra da complicanze. L'esito soddisfacente, infatti, non dipende solo dal grado di estensione che si raggiunge dopo l'intervento ma anche dalle complicanze e dalla funzionalità della mano dopo la guarigione.[19] Purtroppo non esistono delle linee guida precise per la malattia di Dupuytren riguardo l'indicazione e il timing dell'intervento. Tipicamente l'intervento chirurgico è raccomandato quando si raggiunge una contrattura flessoria di almeno 30° sull'articolazione metacarpofalangea (MCF) e/o qualsiasi angolo di contrattura sull'articolazione interfalangea prossimale (IFP) con associata un'alterazione funzionale.[30] La Consensus Conference del 2019 tenutasi a Milano, invece, ha stabilito come indicazione all'intervento il cut-off di 20° di flessione su qualsiasi articolazione. [31]

Diverse sono le tecniche chirurgiche a disposizione e sono principalmente classificate sulla base della quantità di tessuto patologico che viene rimosso durante la procedura. In generale, la quantità di fascia palmare rimossa può essere direttamente correlata ad una diminuzione del tasso di recidiva ma anche ad una maggiore incidenza di complicanze. Quando si valuta un paziente candidato alla chirurgia, risulta fondamentale adattare il tipo di trattamento ad ogni singola lesione e alle particolari esigenze del paziente attraverso un approccio individuale. Questo porta il chirurgo a selezionare di volta in volta le tecniche più appropriate per ottenere la migliore funzionalità, per ridurre al minimo il rischio delle complicanze e per prevenire, nel limite del possibile, le recidive della malattia. La presa in considerazione dell'età e delle comorbidità combinata con una realistica consapevolezza degli obiettivi del paziente sono cruciali per la riuscita dell'intervento e per la soddisfazione del paziente. [32] Tra le varie tecniche chirurgiche descritte le più utilizzate includono: l'aponevrotomia con ago, la fasciotomia aperta e l'aponevrectomia (o fasciectomia) palmare, radicale o selettiva.

#### **Aponevrotomia con ago (PNA)**

L'aponevrotomia percutanea con ago (PNA) rappresenta l'intervento meno invasivo tra quelli precedentemente elencati. Questa tecnica, modificata e più tardi riportata in auge dai reumatologi francesi Lermusiaux e Debeyre [33], è ideale per i pazienti anziani con multiple comorbidità perché consente una rapida estensione delle dita con un tempo di guarigione piuttosto breve e può

essere praticata in anestesia locale. Un ago di piccolo calibro viene introdotto per via percutanea lungo la lunghezza del cordone retraente che viene inciso attraverso movimenti alternati o oscillanti. Il cordone viene indebolito in modo tale da permettere l'estensione forzata del dito fino alla rottura del cordone stesso. Diversi studi hanno mostrato una notevole riduzione del deficit di estensione passivo totale (TPED, total passive extension deficit) soprattutto a livello delle articolazioni metacarpofalangee (MCF); risultati meno soddisfacenti si sono osservati sulle articolazione interfalangee prossimali (IFP). [32] Uno studio prospettico del 2006 condotto da Rijssen ha valutato i miglioramenti subito dopo la PNA e il tasso di recidiva dopo un follow up a breve termine: si è osservato che, immediatamente dopo l'intervento, la riduzione media di TPED era del 77% (88% sulle MCF e 46% sulle IFP); al termine dello studio il 42% dei pazienti disponibili per il follow up finale (media di 33 mesi) ha avuto un secondo trattamento per recidiva e un altro 23% ha mostrato segni di recidiva. [34] Un altro studio dello stesso autore, Rijssen, ha comparato la PNA alla fasciectomia aperta. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato controllato che ha mostrato, dopo 6 settimane di follow up, una riduzione del TPED del 63% nel gruppo sottoposto a PNA e del 79% nel gruppo sottoposto a fasciectomia. [35] In generale, dalla letteratura emerge un tasso di recidiva dopo PNA compreso tra il 50% e il 60% dopo 4 anni. [36]

### **Fasciotomia aperta**

La fasciotomia aperta di un cordone patologico retraente è stata la modalità di trattamento originale della contrattura di Dupuytren per oltre 200 anni. [37] Descritta dallo stesso Guillaume Dupuytren, si basa su una incisione trasversale sul palmo della mano con sezione del cordone a livello dell'articolazione MCF. Purtroppo non esistono studi che confrontano la PNA con la fasciotomia aperta o fasciectomia intermini di miglioramento della contrattura, tasso di recidiva e complicanze postoperatorie. [32] Nel 2003 è stato condotto uno studio prospettico randomizzato per determinare se il grado di tensione cutanea dopo la guarigione della ferita correlasse con un aumentato rischio di recidiva. Sono state confrontate fasciotomie aperte con un'incisione trasversale (chiuse con sutura diretta) e fasciotomie aperte con un'incisione longitudinale (chiuse con plastiche a Z). Dopo un follow up di 2 anni si è osservata una differenza statisticamente significativa nei tassi di recidiva tra i pazienti trattati con sutura diretta, 50%, e il gruppo di pazienti trattati con plastiche a Z, 15%. [38]

### Aponevrectomia palmare

La procedura in assoluto più utilizzata per trattare la malattia di Dupuytren consiste nell'aponevrectomia regionale (subtotale), che rappresenta il gold standard accettato per lo sbrigliamento della contrattura primaria. Questa procedura consiste nell'attenta dissezione ed asportazione della fascia malata e differisce dalla fasciectomia radicale di McIndie e Beare, che richiede una rimozione estesa della fascia palmare e digitale malata e anche di quella non malata. [39]. Di recente questo tipo di trattamento ha visto calare la sua popolarità dato l'elevato tasso di complicanze non necessariamente associato ad un ridotto tasso di recidiva. Esistono diverse opzioni per le incisioni cutanee tra cui: le incisioni a zig-zag di Bruner, i lembi di avanzamenti multipli Y-V, le incisioni longitudinali sulla linea mediana chiuse con plastiche a Z, e le incisioni trasversali [figura 1.6]. [32] La maggior parte delle incisioni vengono suturate ma possono anche essere lasciate aperte e guarire di seconda intenzione, come nella tecnica a palmo aperto di McCash. [40]. Dopo l'intervento di aponevrectomia, sulla mano è posizionato uno splint in modo da mantenere in estensione sia l'articolazione MCF che l'IFP. Dopo alcuni giorni lo splint viene rimosso e viene avviata la mobilizzazione attiva. Lo splint viene posizionato di notte per mantenere l'estensione passiva. Secondo una review del 2010 il tasso di complicanze dopo aponevrectomia si attesta tra il 3.6% e il 39.1%. Le complicanze più frequenti includono: ritardo di guarigione (22,9%), lesione del nervo digitale (3,4%), infezione (2,4%) e lesione dell'arteria digitale (2%). Lo stesso autore ha anche analizzato il differente tasso di complicanze tra gli interventi primari e gli interventi delle recidive. L'incidenza della lesione dell'arteria digitale negli interventi delle recidive è risultata essere 10 volte più frequente rispetto agli interventi primari; la lesione del nervo digitale 5 volte più frequente. [41] Una review del 2010 pubblicata da Becker e Davis riporta che i tassi di recidiva dopo aponevrectomia si attestano tra lo 0% e il 71%. [42] Altre fonti in letteratura riportano un tasso di complicanze pari al 30% e un tasso di recidiva tra il 20% e il 32% a 5 anni. [43] Citron e Nunez hanno condotto uno studio prospettico randomizzato per determinare se il tipo di incisione cutanea utilizzato nella fasciectomia palmare correlasse con un maggior tasso di recidiva. In un gruppo è stata utilizzata una incisione longitudinale chiusa con plastiche a Z, nell'altro gruppo una incisione di Bruner modificata chiusa con plastica Y-V: non è emersa alcuna differenza statisticamente si-



Figura 1.6: *Incisioni tipiche usate nei trattamenti chirurgici della contrattura di Dupuytren. Sono mostrati esempi di plastiche Y-V, plastiche a Z, e l'incisione di Bruner.* [32]

gnificativa tra i due gruppi (18% per le plastiche a Z e 33% per le plastiche Y-V). [44] Un discorso a parte meritano quei pazienti con determinati fattori di rischio che definiscono la cosiddetta diatesi di Dupuytren. La presenza di tutti i determinati fattori predisponenti aumenta il rischio di recidiva del 71% rispetto al 23% nei pazienti senza alcun fattore predisponente. [45]

### 1.6.3 Lipofilling

Il trapianto autologo di tessuto adiposo (AFG) in basse quantità è una procedura sicura che consiste nel trasferire del grasso da una parte all'altra del corpo. Date le recenti scoperte circa le tecniche di prelievo e di processamento, l'AFG viene impiegato in diversi campi quali ringiovanimento del viso, ricostruzione mammaria e revisione di cicatrici. [46] Nonostante l'AFG sia una tecnica rigenerativa abbastanza conosciuta, solo recentemente è stata impiegata nel trattamento delle patologie della mano con crescenti evidenze che ne suggeriscono un ruolo terapeutico molto importante. Il tessuto adiposo rappresenta un filler ideale perché è abbondante, biocompatibile e facile da prelevare dal donatore senza eccessive complicanze [43]. Questo tessuto è composto da adipociti e da cellule della frazione vascolare stromale (SVF), che includono cellule staminali adipose, cellule muscolari lisce, periciti, cellule endoteliali e cellule ematopoietiche. Recenti studi sembrano mostrare come il tessuto adiposo

non sia un semplice filler, ma come possa anche alterare le proprietà biochimiche della pelle attraverso le sue capacità rigenerative, immunomodulatorie e angiogenetiche. [47] In virtù di queste proprietà rigenerative, il trapianto di tessuto adiposo è stato proposto come tecnica terapeutica da implementare nel trattamento chirurgico della contrattura di Dupuytren col fine di ridurre al minimo il tempo di guarigione, l'insorgenza di complicanze e il tasso di recidiva. In modelli animali, le cellule mesenchimali hanno dimostrato un ruolo fondamentale nel diminuire la fibrosi in organi come polmone, fegato, reni, cuore; così come la fibrosi del pene in modelli della malattia di Peyronie. [48] In vitro le ADSCs (adipose derived stem cells), agendo tramite contatto diretto e attraverso il rilascio di diversi fattori, inibiscono la proliferazione e la contrattilità dei miofibroblasti del Dupuytren e riducono anche l'espressione dell'actina del muscolo liscio.[49] Negli ultimi anni l'AFG è stato implementato in alcune tecniche chirurgiche, tuttavia, i risultati ottenuti da diversi studi sembrano essere contrastanti. L'aggiunta di AFG alla fasciectomia selettiva ha dimostrato un aumento del dolore e un peggioramento degli score funzionali postoperatori rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo trattato con la sola fasciectomia. [50] L'aggiunta di AFG alla PNA prende il nome di PALF (percutaneous aponeurotomy and lipofilling). Un trial clinico randomizzato di 5 anni ha comparato la PALF con la fasciectomia selettiva: il gruppo sottoposto a PALF ha riportato tempi di guarigione ridotti, simile correzione postoperatoria della contrattura, riduzione delle complicanze a lungo termine ma un aumento dei tassi di recidiva (74% contro 39%) soprattutto a livello delle IFP. [51] Uno studio sul PALF del 2011 ha riportato assenza di complicanze maggiori, tempi di recupero funzionale di 7-10 giorni e miglioramento del trofismo cutaneo a livello delle dita trattate. [52].

Questi risultati indicano che il tessuto adiposo e la SVF potrebbero essere promettenti per il trattamento della contrattura di Dupuytren seppur con delle riserve. Gli studi in corso stanno valutando questa tecnica per determinare l'efficacia e il tasso di recidiva rispetto alle tecniche attualmente utilizzate. [49]

# Capitolo 2

## Materiali e Metodi

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia Plastica dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Padova è stato condotto uno studio retrospettivo sui pazienti operati per malattia di Dupuytren. È stata analizzata l'intera casistica di reparto includendo 122 pazienti operati dal 2.09.2009 al 25.02.2021 con aponevrectomia e aponevrectomia associata a lipofilling.

Criteri di inclusione utilizzati: tutti i pazienti affetti da malattia di Dupuytren primaria e recidiva operati chirurgicamente nel periodo indicato.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti di cui non avevamo a disposizione i dati preoperatori e quelli che hanno rinunciato al follow up.

Questi criteri hanno restituito in tutto 51 pazienti per un totale di 67 trattamenti (alcuni pazienti presentavano un coinvolgimento bilaterale).

Le 67 mani sottoposte a trattamento sono state divise in due gruppi: il gruppo 1 (44 mani), sottoposto ad aponevrectomia con lipofilling; il gruppo 2 (gruppo di controllo, 23 mani), sottoposto a semplice aponevrectomia.

Delle 67 mani trattate, 44 erano già state sottoposte ad altri interventi, 23 non avevano mai subito alcun intervento.

Tutti i pazienti sono stati trattati in regime Day Hospital.

### 2.0.1 Tecnica chirurgica

Tutti gli interventi sono stati condotti in anestesia loco-regionale con blocco di plesso brachiale associata a laccio pneumoischemico alla radice dell'arto interessato con paziente in decubito supino. In casi selezionati è stata associata una blanda sedazione del paziente.

## Incisione

L'incisione cutanea utilizzata al palmo è quella descritta da Skoog nel 1948 [figura 2.1]. Tale incisione ha la forma di una "T", il cui braccio orizzontale percorre la plica palmare distale, mentre il braccio verticale si dirige perpendicolarmente verso la plica intertenare. Per approssimare la compagine digitale delle corde aponeurotiche viene tracciata una retta lungo la linea mediana del dito interessato; questa può poi essere spezzata con delle piccole incisioni a "Z" per una migliore esposizione del cordone e per prevenire eventuali retrazioni cicatriziali. Una volta sollevati i lembi cutanei è possibile visualizzare il piano aponeurotico patologico. L'aponeurosi viene poi incisa prossimalmente e separata dalle strutture profonde in direzione prossimo-distale; segue poi l'asportazione degli eventuali cordoni digitali [figura 2.2]. Successivamente si procede al rilascio del tourniquet e alla revisione dell'emostasi. La sutura cutanea di norma prevede il posizionamento di suture a punti staccati in nylon 4-0 e 5-0.

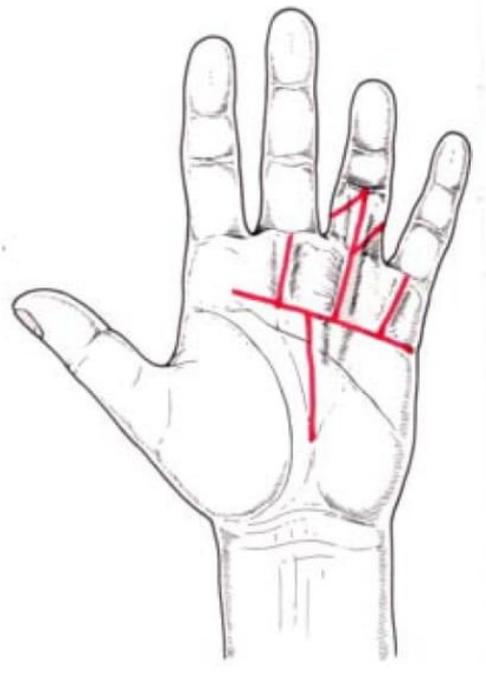


Figura 2.1: *Rappresentazione schematica dell'incisione palmare secondo Skoog, 1948.*

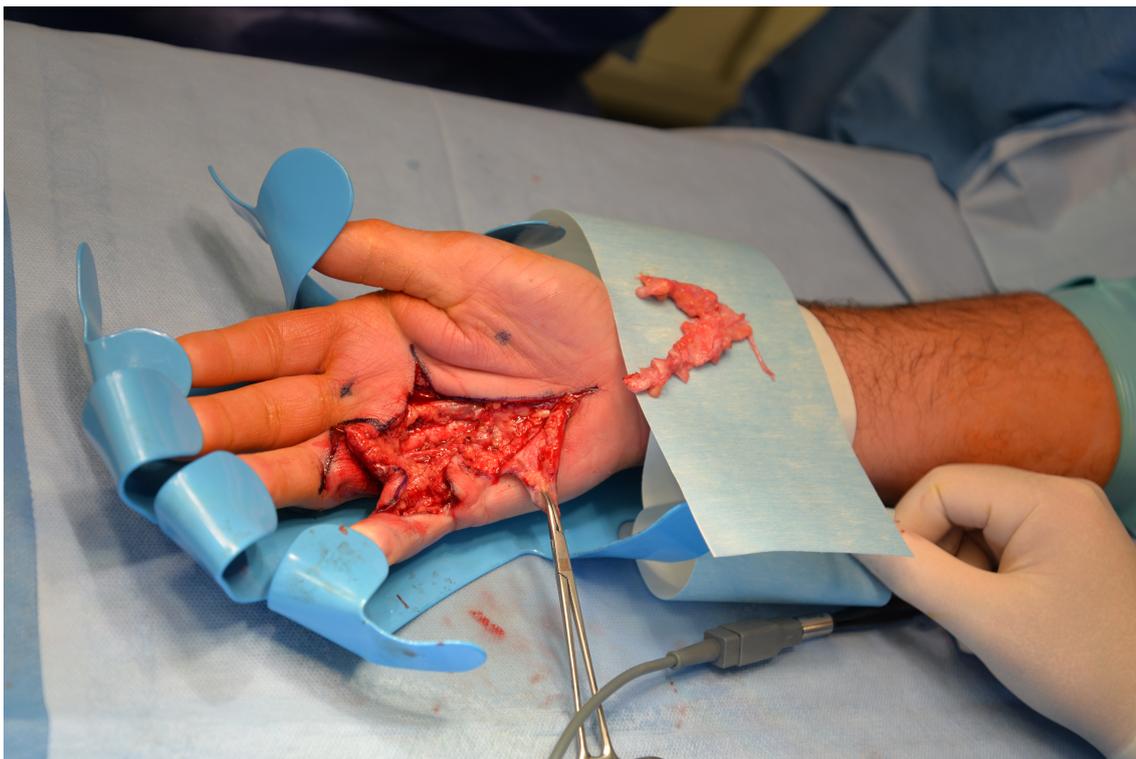


Figura 2.2: *Esposizione intraoperatoria del piano aponevrotico e contestuale tessuto patologico asportato. UOC Chirurgia Plastica di Padova.*

### **Prelievo e infiltrazione di tessuto adiposo**

Contestualmente all'aponevrectomia, un altro operatore procede al prelievo del tessuto adiposo. Questo viene eseguito in anestesia locale a livello della regione periombelicale. Successivamente la zona viene infiltrata con soluzione di Klein, composta da lidocaina al 2%, adrenalina e soluzione fisiologica. Si procede quindi alla lipoaspirazione con cannule da 3 mm collegate a siringhe da 10cc. Il lipoaspirato viene quindi lasciato decantare fino alla separazione della componente grassa da quella liquida. Dopo la sutura cutanea, una quantità di 10-12cc di tessuto adiposo viene quindi iniettata con cannule da 1.5mm in piccola parte lungo le linee di incisione e per la maggior parte nelle zone di tessuto limitrofe all'incisione chirurgica [figura 2.3]. Il paziente viene medicato con bendaggio morbido e tutore in estensione.

### **2.0.2 Complicanze**

I pazienti sono stati seguiti in regime ambulatoriale nelle settimane successive all'operazione chirurgica al fine di valutare il processo di guarigione e l'insor-

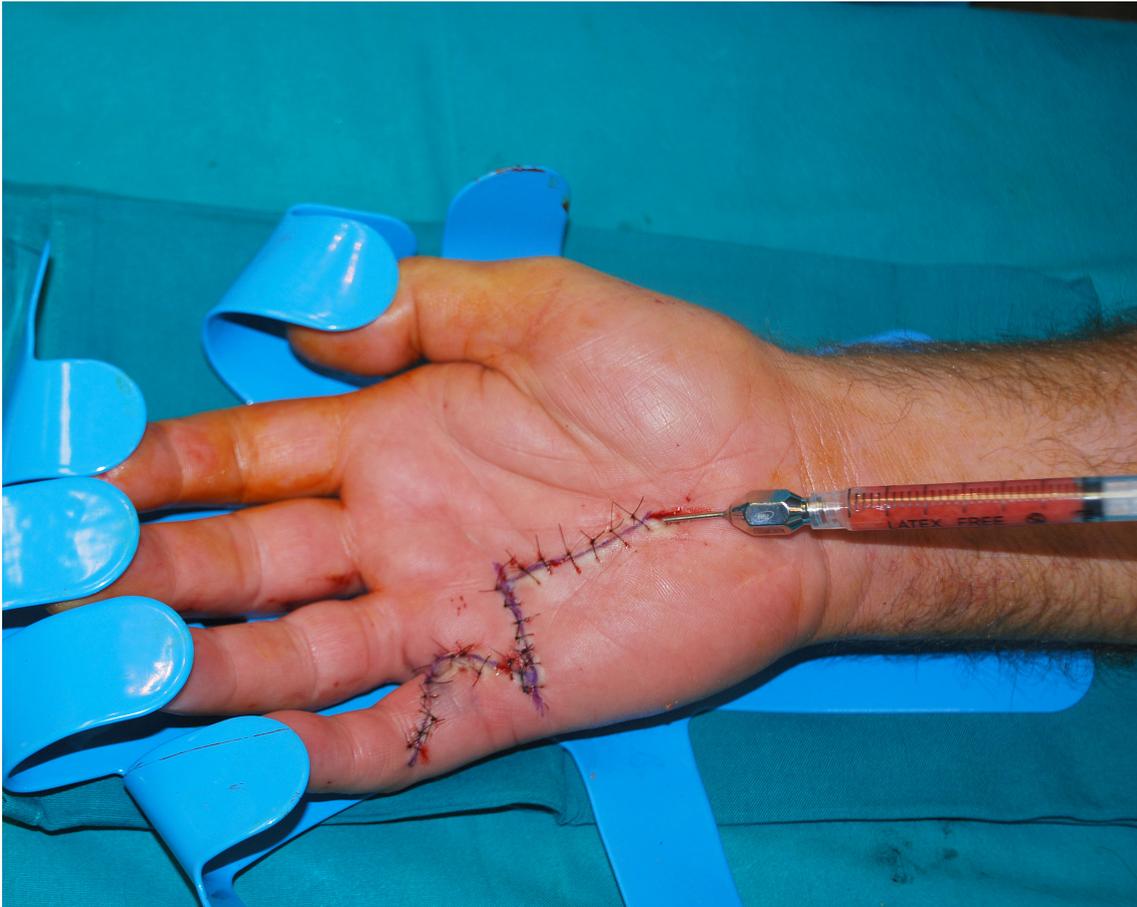


Figura 2.3: *Infiltrazione di tessuto adiposo autologo lungo le linee di incisione dopo la sutura delle stesse. UOC Chirurgia Plastica di Padova.*

genza di possibili complicanze quali infezione, lesione nervosa, lesione tendinea, deiscenza della ferita chirurgica, ematoma.

### 2.0.3 Follow up

I pazienti sono stati contattati telefonicamente e convocati per una visita di controllo nel mese di maggio 2022 presso gli ambulatori della U.O.C di Chirurgia Plastica di Padova. Le informazioni relative ai dati preoperatori sono state recuperate attraverso un meticoloso lavoro di analisi di diverse documentazioni quali cartelle cliniche, archivio fotografico, referti delle visite ambulatoriali e verbali operatori. Durante la visita è stata ricostruita l'intera storia del paziente circa i trattamenti precedenti e gli esiti degli stessi; sono state registrate le eventuali complicanze, il deficit di estensione residuo a carico delle articolazioni coinvolte, l'eventuale estensione di malattia e l'outcome funzionale mediante il QuickDASH score (Allegato 1) pre e post-operatorio.

# Capitolo 3

## Risultati

Lo studio ha arruolato 51 pazienti per un totale di 67 trattamenti (alcuni pazienti avevano una malattia bilaterale).

Gruppo 1: 44 mani sottoposte a aponevrectomia e lipofilling.

Gruppo 2: 23 mani sottoposte a semplice aponevrectomia.

I due gruppi erano comparabili per stadio di contrattura (TPED) prima degli interventi ( $p=0.4639$ ).

Follow up medio: 6 anni (minimo 1 anno, massimo 13 anni).

Si tratta di pazienti di razza caucasica di età, al momento del trattamento, compresa tra i 43 e gli 82 anni (età media di 64,3 anni).

Il sesso maschile è stato quello maggiormente rappresentato, 45 maschi e 6 femmine. La mano prevalentemente trattata è stata la destra (34 casi) rispetto alla sinistra (33 casi).

Le dita prevalentemente trattate (considerando sia IFP che MCF) sono state in ordine decrescente: V dito (53 volte, 44,9%); IV dito (45 volte, 38,1%); III dito (12 volte, 10,1%); II dito (8 volte, 6,7%); non si sono avuti casi di contrattura flessoria del I dito [Tabella I] [Figura 3.1].

Tabella I: *Numero di casi suddiviso per mano e raggio interessato (non ci sono stati casi di contrattura flessoria coinvolgenti il I dito)*

Raggio	n° Casi Mano Destra	n° Casi Mano Sinistra	Totale (%)
V raggio	25	28	53 (44,9%)
IV Raggio	23	22	45 (38,1%)
III Raggio	7	5	12 (10,1%)
II Raggio	5	3	8 (6,7%)

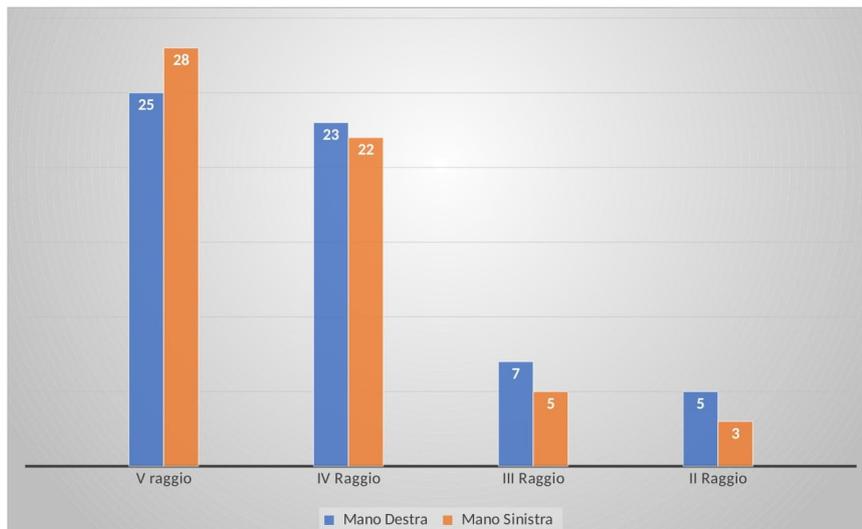


Figura 3.1: Grafico corrispondente alla Tabella 1.

L'articolazione maggiormente interessata è stata l'interfalangea prossimale (IFP), 114 casi, mentre la metacarpofalangea (MCF) è stata interessata solo in 60 casi (considerando le 5 dita della mano) [Figura 3.4].

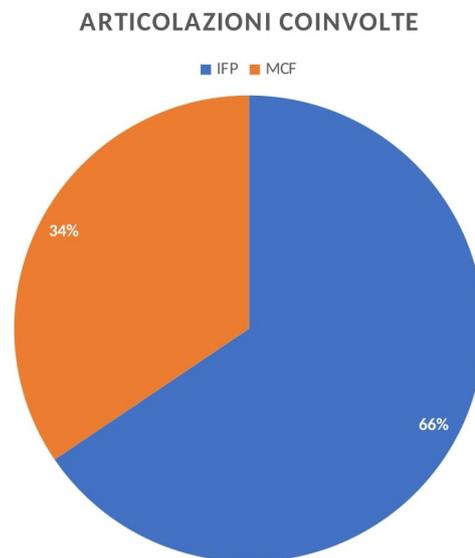


Figura 3.2: Grafico raffigurante la percentuale delle diverse articolazioni coinvolte dalla malattia.

### 3.0.1 Analisi Recidiva

Criterio di recidiva utilizzato: una perdita maggiore o uguale a  $30^\circ$  di estensione rispetto alle misure postoperatorie [50].

#### Recidiva a 5 anni

Di 67 mani trattate, il follow up a 5 anni è stato possibile solo per 39 mani, divise in 16 mani trattate con aponevrectomia associata al lipofilling (gruppo 1) e 23 mani trattate con la sola aponevrectomia (gruppo 2). Nel primo gruppo 6 mani hanno mostrato recidiva (37,5%); anche nel secondo gruppo 6 mani hanno mostrato recidiva (26,08%). Il test di Fisher con significatività di 0.05 ha riportato un valore di  $p = 0.4980$ , mostrando assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

#### Recidiva complessiva

Nel primo gruppo 13 mani su 44 hanno mostrato recidiva (29,5%); del secondo gruppo 6 mani su 23 hanno mostrato segni di recidiva (26,08%). Il test chi quadro con correzione di Yates con significatività di 0.05 ha restituito un valore di  $p = 0.9898$ , mostrando assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

### 3.0.2 Analisi del total passive extension deficit (TPED)

I dati che seguono si riferiscono alla somma dei gradi di tutte le articolazioni coinvolte.

Nel gruppo 1 il TPED medio prima dell'intervento è di  $99,59^\circ$ ; il TPED medio dopo l'intervento è di  $45,61^\circ$ . Il miglioramento del TPED è stato del 54,2% rispetto al valore prima dell'intervento. Il test con t di student con significatività di 0.05 ha riportato un valore di p minore di 0.00001, mostrando che i valori nel post-intervento sono significativamente migliori.

Nel gruppo 2 il TPED medio prima dell'intervento è di  $109,52^\circ$ ; la media del TPED medio dopo l'intervento è di  $33,87^\circ$ . Il miglioramento del TPED è stato del 69% rispetto al valore prima dell'intervento. Il test con t di student con significatività di 0.05 ha riportato un valore di p minore di 0.00001, mostrando che i valori nel post-intervento sono significativamente migliori.

Dal confronto dei due gruppi attraverso un test t di student con significati-

vità di 0.05 risulta una  $p= 0.146313$ , mostrando, quindi, assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

### 3.0.3 Analisi QuickDASH score

Il quickDASH score nel gruppo 1 ha riportato una media di 28.84 punti prima dell'intervento e una media di 18.3 punti dopo l'intervento. Il test t di student con significatività di 0.05 ha restituito un valore di  $p= 0.00648$ , mostrando differenza significativa tra pre e post: il post è significativamente migliore.

Il quickDASH score nel gruppo 2 ha riportato una media di 24.91 punti prima dell'intervento e una media di 16.48 punti dopo l'intervento. Il test t di student con significatività di 0.05 ha restituito un valore di  $p= 0.002341$ , mostrando differenza significativa tra pre e post: il post è significativamente migliore.

Confrontando i due gruppi attraverso un test t di student con significatività di 0.05 si evince un valore di  $p= 0.4427$  che dimostra l'assenza di differenza stitisticamente significativa tra i due gruppi analizzati.

### 3.0.4 Analisi Complicanze

Nel gruppo 1 il 29,5% delle mani ha mostrato complicanze: 3 casi di ipoestesia, 3 casi di parestesia, 2 casi di ritardo di guarigione, 1 caso di anestesia, 1 caso di iperalgesia, 1 caso di dolore cronico, 1 caso di sanguinamento, 1 caso di CPRS [Figura 3.4].

Nel gruppo 2 il 30,4% delle mani ha riportato complicanze: 1 caso di parestesia, 2 casi di ipoestesia, 1 caso di dolore cronico, 3 casi di ritardo di guarigione. Non ci sono state complicanze maggiori [Figura 3.3].

Confrontando i due gruppi con il test chi quadro con la correzione di Yates emerge un valore di  $p= 0.8370$ , dimostrando assenza di differenza statisticamente significativa.

### 3.0.5 Analisi Estensione

Criterio di estensione utilizzato: comparsa di malattia a carico di dita non interessate dalla stessa al momento dell'intervento.

Nel gruppo 1 il 15,9% (7 casi su 44) ha mostrato una estensione della malattia; nel gruppo 2 non ci sono stati casi di estensione di malattia.

Tabella II: *Tabella riassuntiva dei principali risultati*

		N	Media	%	p value
<b>Recidiva a 5 anni</b>	Gruppo 1	16		37,5%	0.4980
	Gruppo 2	23		26,08%	
<b>Recidiva complessiva</b>	Gruppo 1	44		29,5%	0.9898
	Gruppo 2	23		26,08%	
<b>QuickDASH score</b>	Gruppo 1	44	18.3		0.4427
	Gruppo 2	23	16.48		
<b>TPED</b>	Gruppo 1	44	45.61°	54,2%	0.1463
	Gruppo 2	23	33.87°	69%	
<b>Complicanze</b>	Gruppo 1	44		29,5%	0.8370
	Gruppo 2	23		30,4%	

**GRUPPO 1**

■ parestesia   ■ ipoestesia   ■ dolore cronico   ■ ritardo di guarigione  
 ■ anestesia   ■ iperalgesia   ■ sanguinamento   ■ CPRS

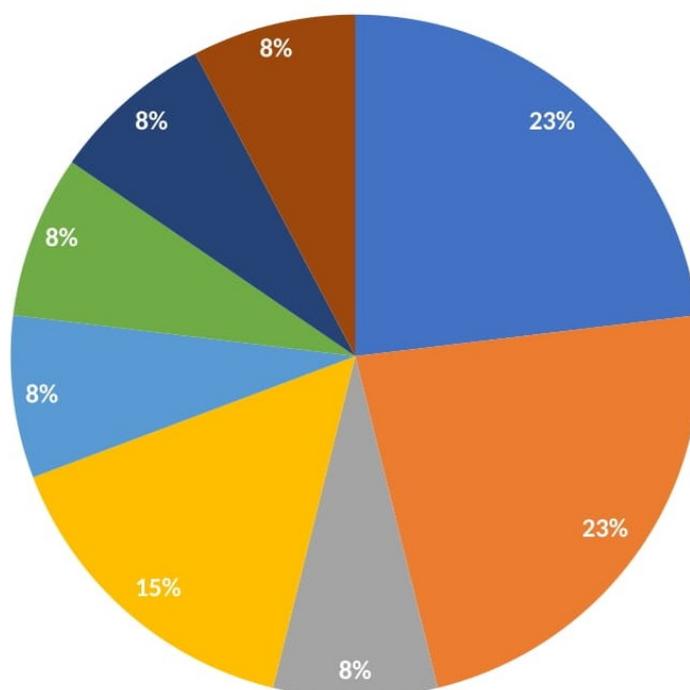


Figura 3.3: *Grafico a torta raffigurante la percentuale di complicanze riscontrate nel gruppo delle mani trattate con aponevrectomia e lipofilling.*

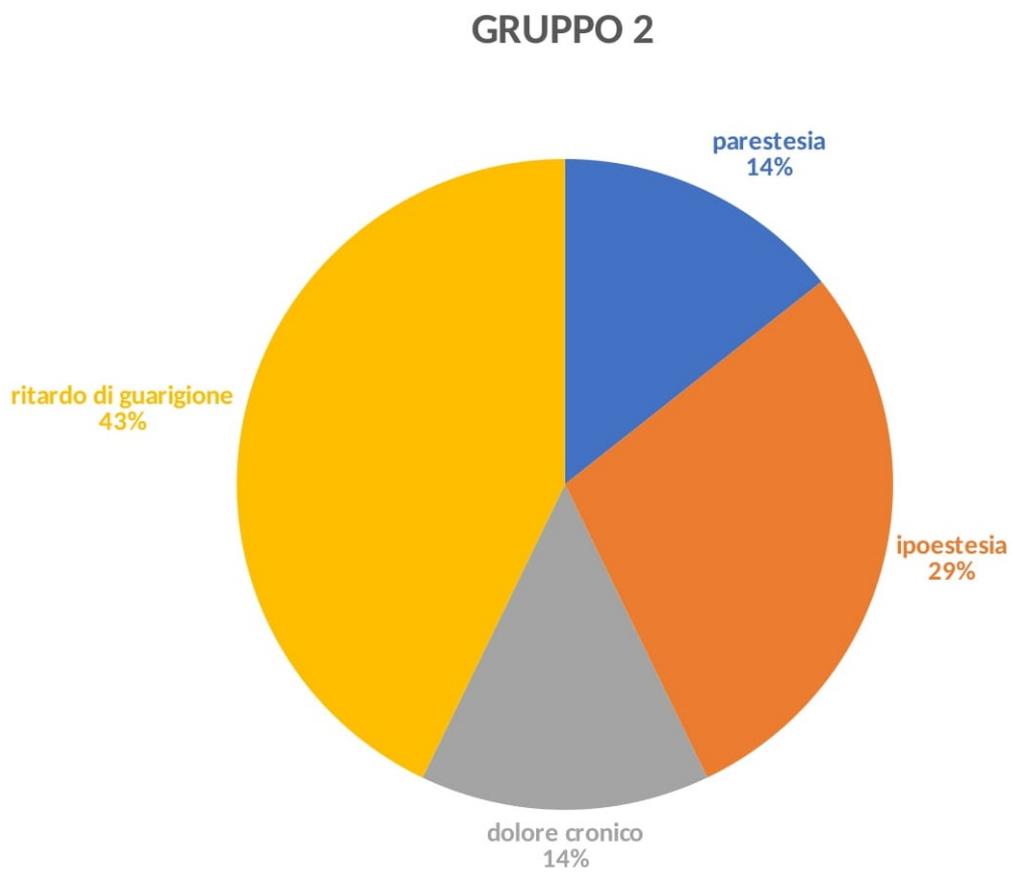


Figura 3.4: Grafico a torta raffigurante la percentuale di complicanze riscontrate nel gruppo delle mani trattate con aponevrectomia.

# Capitolo 4

## Discussione

I risultati a lungo termine del trattamento della malattia di Dupuytren sono molto rilevanti per i pazienti, a tal punto che il tasso di recidiva rappresenta uno dei fattori principali che influenza la scelta terapeutica del paziente [53]. Sulla scorta delle recenti scoperte relative alle proprietà rigenerative e antiproliferative del tessuto adiposo, il nostro studio si prefigge di valutare i potenziali benefici del lipofilling associato all'aponevrectomia in termini di riduzione del tasso di complicanze e di recidiva. Per analizzare gli effetti del lipofilling abbiamo comparato 2 gruppi di mani: un gruppo trattato con aponevrectomia e lipofilling e l'altro con aponevrectomia. Con un follow up medio di 6 anni, i nostri risultati non hanno dimostrato differenze significative tra i due gruppi. Uno dei principali parametri valutati è stato il TPED. I due gruppi erano comparabili per stadio di contrattura (TPED medio) preoperatorio ( $p= 0.4639$ ). L'analisi del TPED post-operatorio tra i due gruppi non ha mostrato una differenza statisticamente significativa: la percentuale di correzione nel primo gruppo è stata del 54,2% mentre quella del secondo gruppo del 69%. Entrambe le metodiche di trattamento si sono rivelate efficaci nel migliorare il grado di contrattura iniziale senza che una predominasse in maniera evidente sull'altra. Un altro importante parametro che è stato valutato è stata la recidiva. Abbiamo utilizzato come criterio per definire la recidiva quanto si trova in letteratura: una perdita maggiore o uguale a 30° di estensione rispetto alle misure postoperatorie [50]. Abbiamo osservato come, a 5 anni dall'intervento, il tasso di recidiva nel primo gruppo sia del 37,5%, mentre il tasso di recidiva del secondo gruppo sia del 26,08%. Ad oggi, in letteratura non si trovano dati circa i tassi di recidiva del lipofilling associato all'aponevrectomia che permettano di fare dei confronti. L'unico studio effettuato su questo tipo di intervento è uno studio brasiliano condotto da Marina Tommasini et al. nel 2020 che, tuttavia,

non ha riportato dati circa la recidiva della nuova tecnica per via della brevità del tempo considerato (follow up di 1 anno) [50]. Dall'altra parte, invece, numerosi sono gli studi sulle semplici aponevrectomie. In letteratura, infatti, si riportano tassi di recidiva a 5 anni dopo aponevrectomia compresi tra il 20% e il 32% [43], valori del tutto sovrapponibili a quanto emerso dal nostro studio che, per il gruppo di controllo, ha riportato un tasso di recidiva a 5 anni del 26,08%. Il tasso di recidiva complessiva è risultato del 29,5% nel primo gruppo e del 26,08% nel secondo gruppo. Purtroppo risulta difficile paragonare i tassi di recidiva tra i vari studi sulle fasciectomie palmari, non solo per l'estrema variabilità dei follow up ma soprattutto per l'assenza di una definizione universalmente accettata di cosa costituisca una recidiva. Sebbene in molti studi sia riportato un tasso, non si trovano indicazioni circa i criteri utilizzati per definire una recidiva. Bisogna anche considerare la variabilità delle tecniche chirurgiche relativamente alla quantità di fascia palomare malata che viene rimossa, cosa che può influenzare la recidiva. Tuttavia, è ampiamente accettato che i tassi di recidiva aumentino con il tempo anche se non tutte le recidive necessitano di reintervento.

Un discorso simile vale per le complicanze a lungo termine, che si sono osservate in entrambi i gruppi ma anche qui senza una differenza statisticamente significativa ( $p=0.8370$ ). Il primo gruppo ha mostrato complicanze nel 29,5% dei casi, invece il secondo gruppo nel 30,4% dei casi. Nel primo gruppo abbiamo osservato: 23% ipoestesia, 23% parestesie, 15% ritardo di guarigione, 8% dolore cronico, 8% sanguinamento, 8% iperalgesia, 8% anestesia, 8% CPRS. Nel secondo gruppo i risultati hanno mostrato: nel 43% di casi un ritardo di guarigione, nel 29% dei casi ipoestesia, nel 14% dei casi parestesie e nel 14% dei casi dolore cronico. [Figura 4.1]. Per quanto riguarda il gruppo di pazienti operato con aponevrectomia, i tassi di complicanze riportati in letteratura sono abbastanza sovrapponibili: una review del 2010 riporta tassi compresi tra il 3.6% e il 39.1% [43]. C'è comunque da sottolineare che la maggior parte delle complicanze osservate nel nostro studio siano di tipo nervoso a differenza di quanto riportato in letteratura dove si osservano anche infezioni e lesioni vascolari (condizioni assenti in entrambi i gruppi del nostro studio). Per quanto riguarda il gruppo di pazienti operato con aponevrectomia e lipofilling, il tasso di complicanze è risultato addirittura inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura. Lo studio brasiliano di Marina Tommasini et al. del 2020, infatti, riporta un tasso di complicanze del 43% per il gruppo di pazienti operati con il lipofilling [50], contro il 29,5% riportato dal nostro studio. Sebbene i dati

siano più o meno concordi con la letteratura è necessario fare le dovute considerazioni. La maggior parte delle complicanze osservate sono di tipo minore, attribuibili prevalentemente a lesioni nervose, e che non hanno rappresentato un severo pericolo per il paziente. C'è, inoltre, da considerare il fatto che, nel gruppo in cui è stato aggiunto il lipofilling, la maggior parte delle complicanze si sono riscontrate su casi di recidiva (9 su 13), ossia su mani plurioperate. Questo dato risulta di difficile interpretazione: i cordoni spiroidi tipici della malattia si caratterizzano per la capacità di avviluppare i peduncoli vascolonervosi rendendo molto probabile una lesione nervosa ogni volta che il paziente viene sottoposto ad un intervento; da qui scaturisce la difficoltà nell'attribuire con certezza i deficit nervosi riscontrati all'ultimo intervento effettuato. Inoltre, in letteratura si riporta come le lesioni non solo nervose ma anche vascolari siano di gran lunga più frequenti sulle mani operate per recidiva. Uno studio condotto da Denkler nel 2010 ha riportato che l'incidenza della lesione dell'arteria digitale negli interventi delle recidive è risultata essere 10 volte più frequente rispetto agli interventi primari; la lesione del nervo digitale 5 volte più frequente. [41]

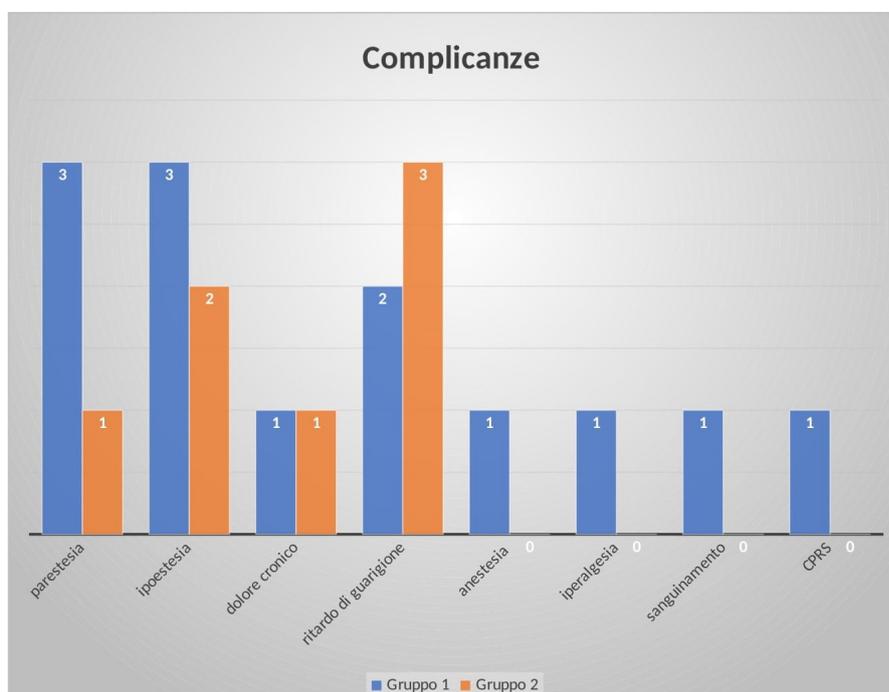


Figura 4.1: *Confronto tra le complicanze registrate nei due gruppi.*

Un'altra importante condizione indagata è stata l'estensione della malattia, definita come l'interessamento di dita differenti da quelle trattate. Dalla nostra analisi sono emersi 7 casi di estensione nel primo gruppo (15,9%), mentre

il gruppo di controllo non ha riportato alcun caso di estensione di malattia. Anche questo dato merita di essere contestualizzato. A seguito di ulteriori analisi dei dati ottenuti sia in merito alla recidiva che all'estensione di malattia è emerso come tutti i casi di recidiva (13) e tutti i casi di estensione di malattia (7) nel gruppo del lipofilling si siano verificati a carico di mani già trattate in precedenza. Questo significa che le restanti mani trattate con lipofilling, ossia 31/44, non hanno riportato nè recidiva nè estensione di malattia. Questi risultati sottolineano l'assoluta efficacia del lipofilling nel prevenire la recidiva e l'estensione soprattutto nei casi primitivi; di contro, nei casi di recidiva sembra che il lipofilling non eserciti la stessa efficacia nell'arrestare, o per lo meno rallentare, il processo di fibrosi che si trova già in stadio avanzato. Inoltre, abbiamo analizzato i casi di malattia grave (definiti sulla base dell'interessamento della I commissura da parte di noduli e cordoni) ed è emerso che su 18 casi totali di malattia aggressiva, 2 si sono osservati nel gruppo di controllo e non hanno manifestato estensione di malattia, mentre 14 si sono osservati nel gruppo del lipofilling e 4 di questi hanno mostrato estensione di malattia. Quindi, più della metà dei casi di estensione di malattia si sono verificati a carico di pazienti affetti da una malattia aggressiva trattati con lipofilling. Questo potrebbe testimoniare come le proprietà rigenerative e antiproliferative del tessuto adiposo possano in qualche modo contrastare e limitare non solo l'insorgenza di complicanze e di recidiva, ma anche l'eventuale estensione di malattia in soggetti con patologia aggressiva, il che rappresenta sicuramente un valore aggiunto.

Un altro importante parametro che abbiamo analizzato è stata la qualità della vita del paziente e come questa si sia modificata successivamente ai due trattamenti intrapresi. Anche in questo caso non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa: i punteggi del quickDASH score relativi al post-intervento sono comparabili tra i due gruppi ( $p= 0.4427$ ). Da qui emerge come la maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi si sia ritenuta soddisfatta dei risultati ostoperatori. Risulta necessario capire in che misura questi risultati possano migliorare quando l'aponevrectomia viene implementata con la tecnica del lipofilling.

Alla luce dei risultati discussi possiamo affermare che il lipofilling associato all'aponevrectomia non si è dimostrato inferiore alla semplice aponevrectomia in termini di insorgenza di complicanze e recidiva. Tuttavia, l'assenza di altri studi sul lipofilling associato all'aponevrectomia con follow up a lungo termine impedisce paragoni con la letteratura circa il tasso di recidiva.

Bisogna comunque considerare i limiti principali di questo studio che ci impediscono di trarre delle conclusioni definitive. Primo tra tutti il limite relativo alla natura retrospettiva dello studio se si fa riferimento alla quota aleatoria di informazioni ricavate attraverso l'anamnesi basata sulla memoria dei pazienti. Altro limite da tenere in considerazione è quello rappresentato dalla bassa numerosità campionaria: sarebbero necessari studi su larga scala per meglio caratterizzare questa nuova tecnica soprattutto alla luce della estrema variabilità tra i pazienti. Un altro fattore da considerare è quello relativo ai pazienti operati per recidiva che sono stati posti sullo stesso piano dei pazienti operati per malattia primaria. Emerge da sé l'eterogeneità intrinseca di questi due gruppi che andrebbero analizzati separatamente per avere un'idea il più fedele possibile alla realtà.

Per ultimo bisogna considerare l'assenza di standardizzazione nelle fasi di processamento del tessuto adiposo dopo il prelievo: per il nostro studio, infatti, il grasso è stato prelevato e semplicemente decantato prima di essere iniettato. Esistono, tuttavia, una serie di protocolli che, attraverso molteplici passaggi, consentono di estrarre una frazione purificata di SVF: il grasso viene lavato con un tampone fosfato salino per rimuovere i detriti cellulari, digerito con collagenasi a 37° per rilasciare il mix di cellule incorporate nella matrice extracellulare tra gli adipociti, e centrifugato a 1500 rpm per 5 minuti per separare le SVF dagli adipociti e dalla soluzione tampone [54]. L'applicazione di questo processo potrebbe cambiare gli esiti del lipofilling dal momento che maggiore è la frazione di SVF maggiore potrebbe essere il potenziale staminale del filler e quindi la sua attività rigenerativa e antiproliferativa. In relazione a questo sono anche da considerare alcune limitazioni, per ostacoli legislativi, al processamento del tessuto adiposo direttamente in sala operatoria (Allegato 2).

In ultima analisi è importante sottolineare come dal nostro studio siano emersi dei risultati funzionali assolutamente soddisfacenti, sovrapponibili con la letteratura e, talvolta, anche migliori. Il valore aggiunto nell'esecuzione di interventi complessi in pieno rispetto delle strutture anatomiche deriva dalla straordinaria esperienza acquisita nel corso di molti anni di ricerca sulla fascia palmare da parte dell'equipe mano capitanata dal Prof. Bassetto Franco e dal Prof. Tiengo Cesare, congiuntamente alla grande tradizione della scuola di Anatomia dell'Università degli Studi di Padova.



# Capitolo 5

## Conclusione

Sebbene sia una patologia ad andamento benigno, la malattia di Dupuytren determina un'importante compromissione della qualità della vita del paziente, interferendo con l'uso della mano. Dall'analisi dei questionari DASH somministrati ai pazienti si evince come buona parte di essi abbia riportato limitazioni nelle attività ricreative, sociali e quotidiane abituali. Il nostro studio si pone, quindi, l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del lipofilling associato all'attuale gold standar di trattamento, l'aponevrectomia, al fine di migliorarne gli outcome funzionali in termini di complicanze e recidiva. Sebbene la fisiopatologia alla base del Dupuytren sia stata ampiamente descritta, esistono tutta una serie di fattori concomitanti (predisposizione genetica, fattori ambientali) che rendono l'andamento della malattia molto variabile e poco prevedibile. Da questo si evince come sia difficile definire un gold standard di trattamento che possa soddisfare le richieste di ciascun paziente.

Date le più recenti ricerche, il tessuto adiposo sembra essere molto promettente in tal senso, in virtù delle sue proprietà rigenerative ed antiproliferative. Circa la sua efficacia si ritrovano dati contrastanti in letteratura, tuttavia, nel nostro studio si è osservato come il lipofilling, associato all'aponevrectomia, non si sia dimostrato inferiore alla semplice aponevrectomia nel trattamento della malattia. In particolare non ha manifestato un aumento di complicanze né del tasso di recidiva e si è mostrato parimenti efficace nel ridurre il grado di contrattura flessoria e determinare una soddisfacente estensione delle dita della mano.

Molto pochi sono riferimenti in letteratura circa l'utilizzo di lipofilling associato all'aponevrectomia: questo a sottolineare come si tratti fondamentalmente di un terreno ancora vergine ma al tempo stesso fertile che necessita di approfondimenti con studi su larga scala.

Uno dei limiti principali del nostro studio, oltre alla sua natura retrospettiva, consiste proprio nell'esigua numerosità campionaria che impedisce di trarre delle conclusioni definitive. Bisogna inoltre considerare la variabilità nelle tecniche di processamento del tessuto adiposo che possono influire in maniera sostanziale sui risultati. Riteniamo, pertanto, che i pazienti affetti da malattia di Dupuytren possano ottenere un maggior beneficio dal lipofilling, ma sarebbe probabilmente più utile estrarre una frazione più purificata di tessuto adiposo e disegnare uno studio prospettico randomizzato controllato.

# Bibliografia

- [1] Leon S Benson, Craig S Williams, and Marjorie Kahle. Dupuytren's contracture. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 6(1):24–35, 1998.
- [2] John Gray. *Gray's anatomy*. Penguin UK, 2013.
- [3] Giuseppe Anastasi, P Castano, S Castorina, Ottavio Cremona, R De Caro, E Gaudio, G Macchiarelli, M Rende, D Ribatti, C Sforza, et al. *Anatomia Umana-Atlante-Volume 1*. EdiErmes, 2014.
- [4] MG Hart and G Hooper. Clinical associations of dupuytren's disease. *Postgraduate medical journal*, 81(957):425–428, 2005.
- [5] Kristján G Gudmundsson, Reynir Arngrimsson, Nikulás Sigfússon, Arni Björnsson, and Thorbjörn Jónsson. Epidemiology of dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. the reykjavik study. *Journal of clinical epidemiology*, 53(3):291–296, 2000.
- [6] Kristján G Gudmundsson, Reynir Arngrimsson, Nikulás Sigússon, Arni Björnsson, and Thorbjörn Jónsson. Epidemiology of dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. the reykjavik study. *Journal of clinical epidemiology*, 53(3):291–296, 2000.
- [7] P Kloen. New insights in the development of dupuytren's contracture: a review. *British journal of plastic surgery*, 52(8):629–635, 1999.
- [8] Carola Krause, Peter Kloen, and Peter Ten Dijke. Elevated transforming growth factor  $\beta$  and mitogen-activated protein kinase pathways mediate fibrotic traits of dupuytren's disease fibroblasts. *Fibrogenesis & tissue repair*, 4(1):1–15, 2011.
- [9] Guido H Dolmans, Paul M Werker, Hans C Hennies, Dominic Furniss, Eleonora A Festen, Lude Franke, Kerstin Becker, Pieter van der Vlies,

- Bruce H Wolffenbuttel, Sigrid Tinschert, et al. Wnt signaling and dupuytren's disease. *New England Journal of Medicine*, 365(4):307–317, 2011.
- [10] Ilse Degreef, Luc De Smet, Raf Sciote, Jean-Jacques Cassiman, and Sabine Tejpar.  $\beta$ -catenin overexpression in dupuytren's disease is unrelated to disease recurrence. *Clinical orthopaedics and related research*, 467(3):838–845, 2009.
- [11] David B O'gorman, Yan Wu, Shannon Seney, Rebecca D Zhu, and Bing Siang Gan. Wnt expression is not correlated with  $\beta$ -catenin dysregulation in dupuytren's disease. *Journal of negative results in biomedicine*, 5(1):1–10, 2006.
- [12] Sharon G Childs. Dupuytren's disease. *Orthopaedic nursing*, 24(2):160–163, 2005.
- [13] A Gamstedt, J Holm-Glad, C-G Ohlson, and M Sundström. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*, 234(2):189–193, 1993.
- [14] Alan J Thurston. Dupuytren's disease. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 85(4):469–477, 2003.
- [15] Gary M Liss and Susan R Stock. Can dupuytren's contracture be work-related?: Review of the evidence. *American journal of industrial medicine*, 29(5):521–532, 1996.
- [16] Antonio Landi, Riccardo Luchetti, Francesco Catalano, and Maurizio Altissimi. *Trattato di Chirurgia della mano*. Verduci, 2007.
- [17] Adam C Nunn and Fred B Schreuder. Dupuytren's contracture: emerging insight into a viking disease. *Hand Surgery*, 19(03):481–490, 2014.
- [18] Dupuytren's disease r. tubiana, c. leclercq, lc hurst, ma badalamente, ej mackin. martin dunitz. isbn 1-85317-475-0, author=Luchetti, R, year=2001, publisher=SAGE Publications Sage UK: London, England.
- [19] A Bayat and DA McGrouther. Management of dupuytren's disease—clear advice for an elusive condition. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 88(1):3–8, 2006.

- [20] Scott W Wolfe, William C Pederson, and Scott H Kozin. *Green's Operative Hand Surgery E-Book: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences, 2010.
- [21] Navdha Ramchurn, Chiedza Mashamba, Elizabeth Leitch, Vijayaraman Arutchelvam, Kilimangalam Narayanan, Jola Weaver, Jennifer Hamilton, Carol Heycock, Vadivelu Saravanan, and Clive Kelly. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *European journal of internal medicine*, 20(7):718–721, 2009.
- [22] AB Alexandroff, BL Hazleman, M Matthewson, CM Black, E Rytina, R Crawford, and NP Burrows. Woody hands. *The Lancet*, 361(9366):1344, 2003.
- [23] Lawrence C Hurst and Marie A Badalamente. Nonoperative treatment of dupuytren's disease. *Hand clinics*, 15(1):97–107, 1999.
- [24] J Bassot. Traitement de la maladie de dupuytren par exeresse pharmacodynamique isolee ou completee par un temps plastique uniquement cutane. *Lille Chirurgical*, 20(38):3–8, 1965.
- [25] John T Hueston. Enzymic fasciotomy. *Hand*, 3(1):38–40, 1971.
- [26] DM McCarthy. The long-term results of enzymic fasciotomy. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*, 17(3):356, 1992.
- [27] BJÖRN Rydevik, Mark D Brown, Takuhiko Ehira, and Claes Nordborg. Effects of collagenase on nerve tissue. an experimental study on acute and long-term effects in rabbits. *Spine*, 10(6):562–566, 1985.
- [28] Björn Rydevik, Takuhiko Ehira, Lars Linder, Kjell Olmarker, Mikael Romanus, and Per-Ingvar Brånemark. Microvascular response to locally injected collagenase: an experimental investigation in hamsters and rabbits. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 23(1):17–21, 1989.
- [29] Lawrence C Hurst, Marie A Badalamente, Vincent R Hentz, Robert N Hotchkiss, F Thomas D Kaplan, Roy A Meals, Theodore M Smith, and John Rodzvilla. Injectable collagenase clostridium histolyticum for dupuytren's contracture. *New England Journal of Medicine*, 361(10):968–979, 2009.

- [30] Allan C Smith. Diagnosis and indications for surgical treatment. *Hand clinics*, 7(4):635–642, 1991.
- [31] Franco Bassetto Nicola Felici, Bruno Battiston e Maddalena Bertolini. Consensus conference sharing the excellence: Evidenze scientifiche nel trattamento della contrattura di dupuytren. pages 1–10, 2019.
- [32] Shaunak S Desai and Vincent R Hentz. The treatment of dupuytren disease. *The Journal of hand surgery*, 36(5):936–942, 2011.
- [33] J-L Lermusiaux. Le traitement médical de la maladie de dupuytren. *Rhumatologie*, 52(1):13–15, 2000.
- [34] AL Van Rijssen and PMN Werker. Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren’s disease. *Journal of hand surgery*, 31(5):498–501, 2006.
- [35] Annet L Van Rijssen, Feike SJ Gerbrandy, Hein Ter Linden, Helen Klip, and Paul MN Werker. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for dupuytren’s disease: a 6-week follow-up study. *The Journal of hand surgery*, 31(5):717–725, 2006.
- [36] Gary M Pess, Rebecca M Pess, and Rachel A Pess. Results of needle aponeurotomy for dupuytren contracture in over 1,000 fingers. *The Journal of hand surgery*, 37(4):651–656, 2012.
- [37] D Elliot. The early history of contracture of the palmar fascia: Part 1: The origin of the disease: the curse of the macrimmons: the hand of benediction: Cline’s contracture. *Journal of hand surgery*, 13(3):246–253, 1988.
- [38] N Citron and A Hearnden. Skin tension in the aetiology of dupuytren’s disease; a prospective trial. *Journal of Hand Surgery*, 28(6):528–530, 2003.
- [39] Archibald McIndoe and RLB Beare. The surgical management of dupuytren’s contracture. *The American Journal of Surgery*, 95(2):197–203, 1958.
- [40] Charles R McCash. The open palm technique in dupuytren’s contracture. *British journal of plastic surgery*, 17:271–280, 1964.

- [41] Keith Denkler. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the english literature. *Eplasty*, 10, 2010.
- [42] GW Becker and TRC Davis. The outcome of surgical treatments for primary dupuytren's disease—a systematic review. *Journal of Hand surgery (European volume)*, 35(8):623–626, 2010.
- [43] Alexander N Khouri, Widya Adidharma, Mark MacEachern, Steven C Haase, Jennifer F Waljee, Paul S Cederna, and Amy L Strong. The current state of fat grafting in the hand: A systematic review for hand diseases. *HAND*, page 15589447211066347, 2022.
- [44] ND Citron and V Nunez. Recurrence after surgery for dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *Journal of Hand Surgery*, 30(6):563–566, 2005.
- [45] Sandip Hindocha, John K Stanley, Stewart Watson, and Ardeshir Bayat. Dupuytren's diathesis revisited: evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence. *The Journal of hand surgery*, 31(10):1626–1634, 2006.
- [46] Roger K Khouri. Current clinical applications of fat grafting. *Plastic and reconstructive surgery*, 140(3):466e–486e, 2017.
- [47] Patricia A Zuk, Min Zhu, Peter Ashjian, Daniel A De Ugarte, Jerry I Huang, Hiroshi Mizuno, Zeni C Alfonso, John K Fraser, Prosper Benhaim, and Marc H Hedrick. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell*, 13(12):4279–4295, 2002.
- [48] Fabio Castiglione, Petter Hedlund, Frank Van der Aa, Trinity J Bivalacqua, Patrizio Rigatti, Hein Van Poppel, Francesco Montorsi, Dirk De Ridder, and Maarten Albersen. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of peyronie's disease. *European urology*, 63(3):551–560, 2013.
- [49] I Nseir, F Delaunay, C Latrobe, A Bonmarchand, D Coquerel-Beghin, and I Auquit-Auckbur. Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 103(6):927–932, 2017.

- [50] Marina Tommasini C Sambuy, Hugo A Nakamoto, Raul Bolliger, Rames Mattar, Marcelo R Rezende, and Teng Hsiang Wei. Randomized controlled trial of limited fasciectomy with injection of adipose graft for dupuytren's disease. *Acta Ortopédica Brasileira*, 28:159–164, 2020.
- [51] Ruud W Selles, Chao Zhou, Hester J Kan, Robbert M Wouters, Christianne A van Nieuwenhoven, and Steven ER Hovius. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling versus limited fasciectomy for dupuytren's contracture: 5-year results from a randomized clinical trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142(6):1523–1531, 2018.
- [52] Steven ER Hovius, Hester J Kan, Xander Smit, Ruud W Selles, Eufimiano Cardoso, and Roger K Khouri. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for dupuytren disease. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(1):221–228, 2011.
- [53] Hester J Kan, Esther W de Bekker-Grob, Eva S van Marion, Guido W Van Oijen, Christianne A van Nieuwenhoven, Chao Zhou, Steven ER Hovius, and Ruud W Selles. Patients' preferences for treatment for dupuytren's disease: a discrete choice experiment. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(1):165–173, 2016.
- [54] John K Fraser, Kevin C Hicok, Rob Shanahan, Min Zhu, Scott Miller, and Douglas M Arm. The celution® system: automated processing of adipose-derived regenerative cells in a functionally closed system. *Advances in wound care*, 3(1):38–45, 2014.

# Appendice

## Allegato 1

### Questionario per l'arto superiore *QuickDASH*

#### (Disability of the Arm, Shoulder and Hand) Italian Version

**Istruzioni:** Il presente questionario riguarda i Suoi sintomi e la Sua capacità di compiere alcune azioni. Risponda a ogni domanda facendo riferimento al Suo stato durante l'ultima settimana. Se non ha avuto l'opportunità di eseguire una delle azioni durante l'ultima settimana, risponda alla domanda provando a immaginare come avrebbe potuto eseguirla. Non importa con quale mano o braccio Lei esegue l'azione; risponda in base alla Sua capacità di compierla e senza tenere conto del modo in cui la compie.

Valuti la sua capacità di eseguire le seguenti azioni durante l'ultima settimana. (Indichi un numero)

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
1. Svitare il coperchio di un barattolo ben chiuso o nuovo.	1	2	3	4	5
2. Fare lavori domestici pesanti (es. lavare i pavimenti o i vetri)	1	2	3	4	5
3. Portare la borsa della spesa o una ventiquattrore	1	2	3	4	5
4. Lavarsi la schiena	1	2	3	4	5
5. Usare un coltello per tagliare del cibo	1	2	3	4	5
6. Attività ricreative nelle quali si fa forza o si prendono colpi sul braccio, sulla spalla o sulla mano (es. usare il martello, giocare a tennis o a golf, ecc.)	1	2	3	4	5

Durante la settimana passata, in che misura il suo problema al braccio, alla spalla o alla mano ha interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa i gruppi di cui fa parte? (Indichi un numero)

	Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
7.	1	2	3	4	5

Durante la settimana passata è stato limitato nel suo lavoro o in altre attività quotidiane abituali a causa del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano? (Indichi un numero)

	Non mi ha limitato per nulla	Mi ha limitato leggermente	Mi ha limitato discretamente	Mi ha limitato molto	Non ci sono riuscito
8.	1	2	3	4	5

Valuti l'intensità dei seguenti sintomi durante l'ultima settimana. (Indichi un numero per ogni riga)

	Nessuno	Lieve	Discreto	Forte	Estremo
9. Dolore al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
10. Formicolio (sensazione di punture di spillo) al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5

Durante l'ultima settimana quanta difficoltà ha incontrato nel dormire a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano? (Indichi un numero)

	Nessuna Difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non sono riuscito a dormire
11.	1	2	3	4	5

Institute for Work & Health (IWH) 2003. All rights reserved.  
Italian translation courtesy of GLOBE, Gruppo di Lavoro per l'Ortopedia Basata sulle prove di Efficacia

Figura 1: *QuickDASH* (*Disability of the Arm, Shoulder and Hand*), questionario distrettuale sottoposto in duplice copia ai 51 pazienti per valutare il disagio derivante dalla malattia coinvolgente la mano prima e dopo l'intervento.

## Allegato 2

In questa sezione riportiamo delle normative di legge che limitano l'utilizzo e il processamento del compartimento staminale derivabile dal tessuto adiposo.

*Utilizzo autologo: fondamentale utilizzare cellule estratte dallo stesso paziente, in quanto, nella diversa ipotesi, dovrebbero essere tipizzate e inviate a una banca cellule, precludendone di fatto l'uso clinico se non dopo il rilascio di specifiche autorizzazioni (D.lgs. 191/2007).*

*Utilizzo intraoperatorio: le cellule devono essere estratte dal grasso, manipolate e utilizzate in un unico tempo chirurgico (senza uscire dalla sala operatoria e/o ambulatorio chirurgico). Nella diversa ipotesi, le cellule dovrebbero essere tipizzate e inviate a una banca cellule, precludendone di fatto l'uso clinico se non dopo il rilascio di specifiche autorizzazioni (D.lgs. 191/2007).*

*Utilizzo di cellule adulte: devono essere utilizzate cellule staminali adulte, per evitare divieti normativi (Legge 40/2004) e/o problemi di tipo bioetico. Minima manipolazione: le cellule mesenchimali non devono essere espanse, fatte proliferare o modificate geneticamente ma possono essere sottoposte a una semplice attività di concentrazione tramite mezzi fisico-meccanici semplici (centrifugazione, filtrazione, separazione) in quanto, nella diversa ipotesi, diventerebbero farmaco e come tale assoggettate a rigorose procedure per la manipolazione e l'utilizzo clinico (Regolamento Europeo 1394/2007).*

*Utilizzo omofunzionale: le cellule devono essere utilizzate in senso omofunzionale, ovvero per quella medesima funzione cui sono deputate, da un punto di vista biologico, nell'organismo umano, in quanto, nella diversa ipotesi, le cellule diventerebbero farmaco (Regolamento Europeo 1394/2007).*

Fonte: <https://it.dental-tribune.com/news/cellule-staminali-da-grasso-condizioni-per-un-legittimo-utilizzo/>