

Inervación de la aponeurosis palmar en la enfermedad de Dupuytren. Teoría etiopatogénica*

Dres. EDUARDO R. ZANCOLLI (h), EDUARDO A. ZANCOLLI, HECTOR GALLARDO, BEATRIZ M. MACCIONE y JUAN C. CAGNONE**

Después de revisar la literatura sobre la enfermedad de Dupuytren, algunos hechos son evidentes: 1) se desconoce la causa de la contractura; y 2) existen diferentes teorías etiológicas y patogénicas, pero en todas falta un mecanismo u órgano mediador/generador de esa peculiar diferenciación de la aponeurosis palmar en la enfermedad de Dupuytren.

Uno de nosotros (E.A.Z.), desde sus comienzos con la cirugía en la enfermedad de Dupuytren, observó sistemáticamente en disecciones quirúrgicas la entrada de una rama nerviosa en las bandas enfermas de la aponeurosis palmar. Esta observación, que no la hemos encontrado citada en la bibliografía, fue luego corroborada por los otros autores cirujanos de este trabajo, encontrando no uno sino múltiples nervios entrando al tejido patológico, asociados a corpúsculos de Vater-Pacini hipertróficos.

Basados en estos hallazgos intraoperatorios es que decidimos investigar estos nervios por anatomía patológica, histología y microscopía electrónica. La demos-

tración de esta inervación de la aponeurosis palmar en la enfermedad de Dupuytren nos llevó a elaborar una teoría etiopatogénica.

Sorprendentemente, con el análisis, asociación de datos e interpretación de este hallazgo que se comportaba como un "eslabón perdido", las teorías y observaciones descritas en la literatura, en lugar de diferir u oponerse, como lo hacían anteriormente, se unificaban permitiéndonos llegar a las conclusiones y teoría etiopatogénica que se encontrarán desarrolladas en este trabajo.

CAPITULO I

EPIDEMIOLOGIA, HISTOPATOLOGIA Y ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

Después que en 1832 Dupuytren²³ atribuyera la enfermedad de la mano de su cochero a la presión del mango del látigo sobre su palma, numerosos trabajos se han dedicado a resaltar diferentes características sobre esta enfermedad.

Creemos importante, como paso previo a la descripción de nuestras observaciones y hallazgos, hacer una recopilación biblio-

* Premio "Sociedad Argentina de Cirugía de la Mano", 1989.

** Instituto Dupuytren. Av. Belgrano 3402, (1319) Buenos Aires.

gráfica de los diferentes aspectos relacionados con la enfermedad. Recién después de este análisis histórico podremos dejar al desnudo los puntos oscuros sobre la etiología y patogenia de la enfermedad de Dupuytren. En este capítulo nos referiremos a:

- A. Epidemiología.
- B. Histopatología.
- C. Etiopatogenia.

A. EPIDEMIOLOGIA

Los datos bibliográficos son extremadamente abundantes. Con el fin de hacer una aproximación a los diferentes aspectos epidemiológicos nos referiremos solamente a algunas publicaciones clásicas sobre este tema. La mayoría de los datos que serán citados corresponden a un estudio realizado por Mc Farlane sobre 812 casos⁶⁴.

1. Raza

Esta es una enfermedad que se presenta frecuentemente en caucásicos⁶⁹. Algunos lo atribuyen casi con exclusividad al origen racial céltico⁶⁹. Presentación infrecuente en Asia y Africa⁶⁹. Mennen (1983)⁶⁶ observó en Pretoria solamente dos casos con enfermedad de Dupuytren entre una población de 4,500 negros puros. Llama la atención que estos dos pacientes eran epilépticos.

Con respecto al origen racial céltico con ojos azules, Bruet (citado por Hueston)⁴⁶ realizó un estudio entre la población de Toulon. El 60% de la población general se presentaba con ojos marrones y el 40% con ojos azules. Entre los afectados por la enfermedad de Dupuytren de esa población la proporción se invertía significativamente: el 80% tenían ojos azules, mientras que sólo el 20% correspondía a ojos marrones.

2. Edad de presentación

Mc Farlane⁶⁴, en un estudio sobre 812 casos, encontró que la edad de comienzo de la enfermedad difería según el sexo.

Para el sexo masculino correspondieron 49 ± 12 años, mientras que para el femenino 54 ± 12 años.

3. Sexo

En el mismo trabajo, Mc Farlane⁶⁴ encontró una distribución de 85% en el sexo masculino y 15% en el sexo femenino.

4. Dominancia y lado afectado

El 95% de los pacientes presenta dominancia en la mano derecha, el 4% en la izquierda y el 1% dominancia bilateral. En estos mismos casos, en el 24% se encontró afectada la mano derecha, en el 12% la izquierda, y en el 64% ambas manos presentaban la enfermedad.

5. Ocupación

Muchos autores se han referido, como probable causa desencadenante, al trauma repetido sobre el lado cubital de la palma de la mano. Early (1962)²⁴ examinó a 5,000 trabajadores con una misma ocupación y concluyó que la ocupación no influía en la enfermedad. Se encontró patología en el 52% de los que tenían una ocupación manual, y en el 42% de oficios no manuales⁶⁴.

De esto se deduce que existiría una aparente evidencia de determinación genética y que no existe actividad, ocupación o lesión que pueda inducir a la presentación de la enfermedad de Dupuytren en alguien que no está genéticamente determinado³⁰. Además, en muchos casos, la enfermedad palmar está acompañada por hiperplasia fibrosa de la planta del pie y en el pene, las que evidentemente no pueden estar relacionadas con una actividad manual.

A pesar de estos datos, algunos autores han encontrado una evidente correlación de algunos casos con un comienzo traumático. Huston⁴⁵ encontró esta correlación en 11 casos sobre 220.

6. Historia familiar

Se ha encontrado una presentación familiar de la enfermedad, variable según diferentes autores:

Autor	Porcentaje
James ⁴⁸	10 %
Millesi ⁶⁸	27 %
Mc Farlane ⁶⁴	26 %

En algunos trabajos se ha informado de varias generaciones con la misma enfermedad, dato sugestivo para un origen hereditario. Ling (1963)⁵⁷ catalogó a la enfermedad de Dupuytren como dependiente de una herencia autosómica dominante, mientras que Burch (1966)¹⁶ la evaluó como autosómica recesiva.

Es importante destacar los hallazgos de James⁴⁸. A pesar de que sólo el 10 % de los pacientes conocía a otros miembros de su familia con la misma enfermedad, el examen médico demostró que el 68 % de las familias tenían otros miembros afectados.

7. Fibromatosis asociadas

Como dato que se contraponen a un origen exclusivamente traumático u ocupacional manual se ha encontrado a la enfermedad de Dupuytren asociada a fibromatosis en otras localizaciones como el pene (enfermedad de Peyronie) y la planta de los pies (enfermedad de Ledderhose). Mc Farlane⁶⁴, en su revisión de 812 casos, encontró asociación con fibromatosis en el pene en el 3 % de los casos y con fibromatosis plantar en el 10 %.

8. Asociación con epilepsia

Ya nos hemos referido a que la enfermedad de Dupuytren es extremadamente infrecuente en algunas razas. En una población de 4.500 habitantes, genotipados como negros puros por el Gobierno de Pretoria, sólo se presentaron dos casos con enfermedad de Dupuytren y ambos eran epilépticos⁶⁶.

A pesar de que la incidencia de la epilepsia en la población general es del 0,5 %, diferentes autores^{24, 45, 59, 90} han encontrado epilepsia en pacientes con enfermedad

de Dupuytren entre 4 % y 5 %. James⁴⁸ se refiere a un 8,4 % para esta asociación. Skoog (1948)⁹⁰ investigó una colonia epiléptica, encontrando la enfermedad de Dupuytren en el 42 % de los pacientes y en el 90 % de los epilépticos añosos.

Hueston⁴⁵ corrobora estos datos, refiriéndose a presentación del 36,9 % de enfermedad de Dupuytren en pacientes epilépticos contra un 2,5 % de la población general, siendo entonces 15 veces más frecuente en la población epiléptica que en la población general.

9. Asociación con otras enfermedades

Mc Farlane⁶⁴ encontró asociación de la fibromatosis palmar con otras enfermedades:

- Diabetes: 8 %.
- Alcoholismo: 10 %.
- Trauma: 12 %.

B. HISTOPATOLOGIA

La literatura concerniente a la histopatología de la enfermedad de Dupuytren es abundante y las etiologías y patogénesis propuestas por diferentes autores son numerosas. Kocher (1887)⁵² observó que la proliferación de fibroblastos aparece como rasgo esencial de la enfermedad. Más tarde, en 1956, Lagier y Rutishauser⁵⁵ concluyeron que la lesión fundamental es una proliferación de fibroblastos que se localizan preferentemente en el nódulo. La fibrosis hialina que se observa en todos los casos avanzados siempre sigue a esta proliferación celular.

Según Nezelof⁷⁴, quien ha publicado trabajos sobre este particular desde 1958, la contribución de la histología en la enfermedad de Dupuytren es extremadamente desalentadora. No hace más que confirmar lo que se sospecha clínicamente y se observa durante la operación: la presencia de fibrosis. Tampoco nos aporta claves para el punto inicial de la fibrosis, su histogénesis y su etiología. Las observaciones más interesantes destacadas por

Nezelof⁷⁴ probablemente son: 1) ausencia de reacción inflamatoria; 2) ausencia de cambios metamorfósicos en la sustancia base; y 3) hallazgo muy infrecuente de depósitos pigmentarios.

Según este último autor⁷⁴ es posible distinguir dos formas histológicas:

1. Engrosamiento laminar.
2. Engrosamiento nodular.

1. Engrosamiento laminar

Presenta características bien diferenciadas:

- a) Textura homogénea.
- b) Fasciculación regular.
- c) Baja densidad celular.
- d) Las pocas células reconocibles son fibrocitos yaciendo longitudinalmente entre fibras colágenas.
- e) Las fibras colágenas son anchas, elongadas, birrefringentes (con luz polarizada) y ligeramente arqueadas.
- f) Están distribuidas regularmente en el tejido de biopsia e invaden tejido celular y tejidos vecinos.
- g) Las fibras más periféricas son más grandes y menos arqueadas. Se unen para formar una zona de esclerosis hialina y frecuentemente no se tiñen con las tinciones estándar para colágeno. Son PAS negativas.
- h) Las fibras centrales son más finas y tortuosas. Son PAS positivas y sólo escasamente metacromáticas con azul de toluidina.
- i) La impregnación argéntica muestra la presencia de pocas fibras argentófilas.
- j) No existen fibras elásticas.

2. Engrosamiento nodular

Se caracteriza por:

- a) Nódulos de igual tamaño, redondeados u ovals, de 0,5 a 1 mm de diámetro.

- b) Estos nódulos muestran alta densidad celular.
- c) Consisten en ribrocitos y fibroblastos ordenados con un patrón más o menos concéntrico.
- d) Muy vascularizadas.
- e) Muy cerca uno de otro en el centro de la lesión. Infrecuentemente pueden encontrarse aislados cerca de la periferia.
- f) Existe una gruesa malla de fibras argentófilas y fibras inmaduras de colágeno y son PAS positivas.
- g) Entre las fibras la sustancia base es generalmente metacromática con azul de toluidina.
- h) Las fibras aparentemente nacen de los nódulos, se desarrollan y elongan, aumentan de tamaño, y yacen con forma de *criss-cross* formando una densa red compleja con nódulos fibroblásticos.

Es importante que entre la forma laminar y la forma nodular se pueden encontrar muchas formas intermedias. Por lo tanto, se puede generalizar que los nódulos son celulares y las bandas contienen fibrosis hialina densa.

Un hallazgo aislado de Nezelof y Tubiana⁷⁴ ha sido la observación de corpúsculos de Vater-Pacini muy hipertróficos, sin que esto sugiera una patología definida.

Desde principios de la década del 70, basados en trabajos de diferentes autores (Gabbiani y colaboradores, 1971³¹, 1972³³; Majno y colaboradores, 1971⁶²; Ryan y colaboradores, 1974⁸⁵), se comenzó a darle gran importancia a un tipo especial de fibroblasto denominado por Gabbiani: el **miofibroblasto**.

Los miofibroblastos fueron descritos inicialmente en los tejidos de granulación proponiendo que tenían un papel clave en el fenómeno de contracción del tejido de granulación. Lonjas de tejido de granulación de animales y humanos, colocados en un baño farmacológico, se comportan como músculo liso ya que se contraen o relajan por sustancias que contraen o relajan al músculo liso^{62, 85}.

Sustancias activas para inducir contracción	{	5-Hidroxitriptamina Angiotensina Vasopresina Norepinefrina Bradiquinina Epinefrina Prostaglandina F ₁ α
Sustancias para inducir relajación	{	Papaverina Prostaglandinas E ₁ y E ₂

Los miofibroblastos desarrollan con el tiempo gradualmente **neoantígenos intracelulares** similares a aquellos presentes en las células del músculo liso⁴⁴ (antiactina³⁴ y antimiosina³⁶), lo que daría sustento a la posibilidad de un mecanismo de interacción que provocaría la contracción del tejido de granulación. Se ha dicho, además, que los miofibroblastos serían los responsables, por lo menos en parte, de la síntesis de colágeno tipo III, el cual es encontrado en los nódulos y algunas fibras en la enfermedad de Dupuytren¹⁰.

Estudios *in vitro* demostraron que el miofibroblasto encontrado en los nódulos se comporta con propiedades intermedias entre un fibroblasto normal y una célula sarcomatosa, lo que justificaría clasificar al Dupuytren como un **tumor mesenquimatoso benigno**. La producción de altos niveles de **activador del plasminógeno** cultivado de miofibroblastos de los nódulos de la enfermedad explica en parte la patología local reactiva, pudiendo actuar como estímulo mitogénico para la proliferación del nódulo.

Los miofibroblastos han sido descritos como surgiendo del manguito celular perivascular de los pequeños vasos^{60, 67}. Mitz y colaboradores (1977)⁷⁰ observaron miofibroblastos alrededor de la malla arterial hipodérmica en manos con enfermedad de Dupuytren. Chiu y Mc Farlane (1978)¹⁷ encontraron miofibroblastos en **nódulos y cuerdas** sólo en estados avanzados de la enfermedad.

De todo lo expuesto surge claramente que desde la década pasada se le ha otorgado un lugar muy particular al miofibroblasto como protagonista en algunos pasos

de la etiopatogenia de la enfermedad de Dupuytren.

C. ETIOPATOGENIA

Ya hemos revisado los datos concretos de la bibliografía en lo concerniente a datos epidemiológicos e histopatológicos. Cuando los autores han tratado de elaborar teorías etiopatogénicas, éstas han demostrado ser incompletas, ya que generalmente falta un órgano generador o mediador para cerrar el circuito etiopatogénico. En esta sección nos dedicaremos a revisar las diferentes teorías propuestas para luego entrar a los próximos capítulos, donde expondremos nuestros hallazgos clínico-quirúrgico-histopatológicos.

1

Ya nos hemos referido a factores aislados que han demostrado ser significativos para la incidencia de la enfermedad de Dupuytren (raza, edad, sexo, ocupación, fibromatosis asociadas, enfermedades asociadas, epilepsia, lado afectado y determinación genética), pero ninguno de ellos resulta determinante *per se* de una teoría completa etiopatogénica. Son todos datos aislados y valederos que tendrían que incorporarse a alguna teoría que los justificase. Esto no ha sucedido hasta la actualidad.

2

Por otro lado, ya hemos explicado también la importancia de los miofibroblastos y la probabilidad de que éstos produzcan la contracción del tejido patológico, provocando de esta manera la retracción de la aponeurosis palmar media y del ligamento natatorio. Lo que no se conoce es el mecanismo a través del cual los miofibroblastos comienzan con esa peculiar diferenciación. Además, si se acepta que existe un componente hereditario, ¿qué es lo hereditario? ¿Está genéticamente determinado el potencial para que los fibroblastos de la palma y áreas ectópicas específicas produzcan

hiperplasia y neoproducción de colágeno para la formación de nódulos? Además tampoco se explica la diferencia en el comportamiento de los miofibroblastos del tejido de granulación con los de la enfermedad de Dupuytren. En el tejido de granulación se trata de una respuesta coordinada a la muerte del tejido parenquimatoso y desaparece tan pronto la reparación se produce. En las fibromatosis la proliferación miofibroblástica se produce espontáneamente y no sigue un patrón típico de duración como en el tejido de granulación.

3

La gran mayoría de los autores coincide en que estos mecanismos histopatológicos se producen dentro de las estructuras normales de la mano, que de esta forma se transforman en patológicas. Se opone a ellos Hueston (1963)⁴⁵, quien asevera que los nódulos y bandas resecaos están bastante separados de la aponeurosis palmar. Él piensa que son nuevas formaciones fibrosas, que se originan inicialmente entre la piel y la aponeurosis, no involucrando a las estructuras anatómicas reconocidas y constituyendo lo que él denomina "tejido de Dupuytren". Esto es difícil de creer, ya que después de reseca las bandas patológicas nunca hemos encontrado en profundidad a la aponeurosis palmar normal indemne. Hueston se refiere a que hay una **base neurovascular** para este comportamiento anormal del tejido en el espacio palmar subcutáneo, y la **dermis** en esta teoría neurovascular podría ser la provisión de un **órgano mediador neurovascular**.

4

Existen además la **teoría intrínseca** y la **teoría extrínseca**.

La **teoría intrínseca**, basada en la demostración de Skoog (1948)⁹⁰ de microrrupturas y microhemorragias, en los nódulos y en su vecindad, tiende a imaginar al tejido de granulación reparando las microrrupturas e induciendo a contracción de la cicatriz dentro de los elementos longitudinales de la aponeurosis palmar. A pesar de que en otros tejidos, como los ligamentos, las

lesiones repetidas terminan en elongación y no en acortamiento, si se acopla a esta teoría la participación de los miofibroblastos podría estar justificada la retracción. Se contraponen a esta teoría como etiología exclusiva la predeterminación genética y el hallazgo de la enfermedad en un 42 % de ocupaciones no manuales.

La **teoría extrínseca**, partiendo del nódulo en el tejido celular subcutáneo, habla de la generación de fibroblastos jóvenes, extendiéndose luego a la aponeurosis palmar y produciendo la contracción de todas las estructuras fibrosas en forma centrípeta y lenta, especialmente en los períodos de reposo en flexión de la mano. Esta teoría no explica por qué se originan los nódulos y cuál es la causa de la progresividad lenta de la enfermedad.

5. Teoría neurovascular

Algunos autores creen que podría existir una etiología neurovascular para la enfermedad de Dupuytren pero ninguno ha completado el circuito etiopatogénico basado en teorías neurovasculares. Han sugerido esta teoría diferentes autores, como Abbe (1888)¹, Corlette (1944)¹⁹, Nezelof y Tubiana (1958)⁷⁴, Clarkson (1961)¹⁸, Hueston (1963)⁴⁵, Kvicala⁵⁴ (1963) y Dabrowski (1967)²⁰.

a) Sistema vascular

No son frecuentes en la literatura los estudios: 1) **morfológicos** y 2) **funcionales** del **sistema vascular** de las manos en la enfermedad de Dupuytren.

1) Estudios morfológicos

Davis (1965)²¹
 Katenkamp y Stiller (1976)⁴⁹
 Neeskes (1975)⁵⁰
 Nezelof y Tubiana (1978)⁷⁴
 Tubiana y Hueston (1972)⁹²

2) Exámenes funcionales

Davis (1965)²¹
 Mammucari y colaboradores (1970)⁶³
 Rolle y colaboradores (1974)⁸⁴

Otros autores se han referido a estos hallazgos como factores etiológicos de la enfermedad de Dupuytren: Bauer (1976)⁷, Bauer y colaboradores (1973⁴, 1974⁵, 1975)⁶, y Wiflingseder y colaboradores (1971)⁹⁶.

Referidos al sistema vascular en las manos afectadas con fibromatosis palmar, creemos que merecen citarse los hallazgos de algunos autores.

Davis (1965)²¹, Rolle (1974)⁸⁴ y Kecskes (1975)⁵⁰ demostraron por angiografía el curso tortuoso de las ramas arteriales dependientes de la arteria cubital, como asimismo dilatación de la luz y disminución del flujo sanguíneo. Mammucari y colaboradores (1970)⁶³ estudiaron con oscilografía y reografía la condición hemodinámica de las manos afectadas con enfermedad de Dupuytren, concluyendo que existía una disminución relativa de la circulación con obstrucción del flujo venoso a nivel de la plama. Hackett (1974)⁴² también encontró disminución de la circulación, constatando, además, por termografía, una temperatura disminuida en los dedos afectados entre 3°C y 5°C. Lund (1941)⁵⁹, a través de mediciones de temperatura de la piel, demostró un calentamiento retardado después del enfriamiento en las manos de los pacientes afectados con esta enfermedad.

Bauer (1976)⁷, realizando pletismografía venosa digital por oclusión demostró que el 77% de 94 casos con enfermedad de Dupuytren presentaba un vasoespasmo latente. Agregó a este dato el hallazgo de que por debajo de 15°C se observaba una significativa disminución del flujo sanguíneo, siempre en forma bilateral. Estos resultados correspondían cuali y cuantitativamente a los hallados en la enfermedad de Reynaud primaria, aunque difería de ésta por no presentar cambios adaptativos histológicos de los glomérulos ni procesos espontáneos de isquemia o necrosis digital. Por lo tanto, el 77% de los casos que presentaban esta enfermedad tenían un componente vasoespástico en ambas manos.

b) *Lesiones nerviosas asociadas a enfermedad de Dupuytren*

Muchos autores han encontrado la asociación de la fibromatosis palmar a lesiones del nervio cubital en el brazo: Eulenburg (1883)²⁸, Reichel (1931)⁸², Wolf (1935)⁹⁸, Schenck y Bayer (1953)⁸⁷, Ebeling y colaboradores (1960)²⁵, Mumenthaler (1961)⁷³, Davis (1965)²¹, Gerstenbrand y Millesi (1970)³⁸, Wilhelm (1970)⁹⁷ y Glatzel y Grunes (1972)³⁹. Bauer (1976)⁷ corroboró los hallazgos de estos autores, encontrando en el 68% de los pacientes alteraciones de diferentes grados en el nervio cubital. Por otro lado, Glatzel y Grunes (1972)³⁹ afirman no haber podido demostrar una asociación entre lesiones del nervio mediano y enfermedad de Dupuytren.

Momburg, en 1903 (citado por Bauer⁷), demostró que el 20% de las personas sin síntomas presentan subluxación o luxación del nervio cubital mientras que estaba presente en el 51% de los pacientes afectados con enfermedad de Dupuytren.

Otros autores^{29, 41, 51, 56, 78, 88} han considerado el factor espondilogénico neuroirritativo en la producción de la enfermedad.

De los hallazgos de todos estos trabajos se deduce una íntima relación entre las lesiones irritativas del nervio cubital y la presencia de enfermedad de Dupuytren, no habiendo podido demostrar la misma asociación en los casos con lesiones del nervio mediano.

c) *Componente neurovegetativo simpático*

Hoy se considera que además del factor mecánico irritativo del cubital existe un componente **neurosimpático**, ya que se ha encontrado enfermedad de Dupuytren asociada a distrofia simpática refleja, braquialgia y periartrosis humeroescapular (Bente y colaboradores, 1953¹²; Exner, 1954²⁹; Kunert, 1975⁵³; Steinbrocker y colaboradores, 1948⁸⁹; Vogl, 1968⁹³).

Algunos autores se han referido a la alteración del tono simpático siendo la causa principal de la enfermedad de Dupuytren (Beck, 1954¹¹; Davis, 1965²¹; Mammucari y colaboradores, 1979⁶³; Nippert, 1929⁷⁶).

Paletta y colaboradores, 1956⁷⁹; Schafer, 1936⁸⁶; y Scholz, 1953⁸⁸). Se han referido a este punto como una "excitabilidad aumentada" de la inervación vascular simpática periférica o de una "distrofia refleja".

Lo que no han descripto estos autores es la razón de ausencia de dolor similar al resto de las distrofias simpáticas reflejas ni la estructura nerviosa necesaria para producirla.

Hueston, en 1963⁴⁵, describió diferencias en la función vasomotora periférica entre manos normales y manos afectadas por Dupuytren, encontrando en las últimas lividez, humedad y edema. Bauer (1976)⁷ corroboró esta observación, describiendo hiperhidrosis y lividez, como signos clínicos reflejando disturbios vasomotores, en el 48% de los casos.

Nezelof y Tubiana⁷⁴ y Broadbent¹⁵ describieron corpúsculos de Vater-Pacini, a lo largo de los fascículos neurovasculares, que estaban aumentados de tamaño, haciendo sospechar una función vasomotora alterada.

Paletta (1956)⁷⁹ encontró una relación entre el grado de la enfermedad y la extensión del disturbio vasomotor. Este dato fue confirmado años más tarde por Davis (1965)²¹, quien bloqueando el nervio cubital a nivel del codo corroboró que las zonas de la mano que quedaban anhidróticas se superponían con exactitud a las áreas digitopalmares afectadas por la enfermedad.

CAPITULO II

Del análisis del capítulo anterior podemos deducir, entre otros datos, que existiría una fuerte relación entre la presencia de enfermedad de Dupuytren y lesiones irritativas del nervio cubital, aumento del tono simpático en el territorio de la arteria cubital y malformaciones de las ramas arteriales dependientes de la arteria cubital. Lo que no ha sido descripto en la literatura es una estructura nerviosa que penetrara

en la aponeurosis enferma y pudiera ser considerado el órgano mediador/generador de las teorías neurovasculares.

Como hiciéramos mención al principio de este trabajo, uno de los autores (E.A.Z.) ha encontrado sistemáticamente, a lo largo de los años, en sus disecciones operatorias, el ingreso de un filete nervioso a las bandas patológicas. Basados en esta observación es que decidimos ahondar las investigaciones intraoperatorias y enviar este material para estudiarlo histológicamente y por microscopía electrónica.

Basándonos en este objetivo, en este capítulo nos referiremos secuencialmente a:

1. Material clínico-quirúrgico y casuística.
2. Hallazgos intraoperatorios.
3. Material y método del estudio anatomohistopatológico.
4. Resultados del estudio anatomohistopatológico.

1. MATERIAL CLINICO-QUIRURGICO Y CASUISTICA

Nos referiremos exclusivamente a 50 pacientes tratados por enfermedad de Dupuytren en la práctica privada en los últimos diez años (1979-1989).

Se excluyen de esta casuística los pacientes tratados en la práctica hospitalaria, ya que los registros no poseían todos los datos necesarios como para una evaluación de certeza.

Se realizaron 69 operaciones en los 50 pacientes (19 casos con afectación bilateral: 38%).

El lado más frecuentemente afectado fue el derecho, con un 67,7% en los casos unilaterales (21 pacientes).

En los casos bilaterales, la afectación fue más grave también en el lado derecho, con un 73,6% (14 pacientes) (Cuadro I).

La edad promedio fue de 61,9 años, con un rango entre los 43 y 85 años, siendo la década más afectada entre los 60 y 70 años.

El 72% de los casos (36 pacientes) correspondían al sexo masculino.

**CUADRO I
AFECTACION**

	Nº	%	Lado afectado		Predominio		
			Nº	%	Nº	%	
Unilateral	31	62 %	Derecho	21	67,7 %		
			Izquierdo	10	32,3 %		
Bilateral	19	38 %			Derecho	14	73,6 %
					Izquierdo	5	26,4 %
Total	50	100 %					

**CUADRO II
DEDOS AFECTADOS**

Dedo	Nº	%
Indice	1	1,4
Medio	4	5,8
Anular	11	15,9
Meñique	16	23,6
Pulgar, medio y anular	1	1,4
Pulgar, medio y meñique	1	1,4
Pulgar, medio, anular y meñique	2	2,9
Pulgar y meñique	3	4,3
Indice y meñique	1	1,4
Medio y anular	9	13
Medio, anular y meñique	13	18,9
Anular y meñique	7	10
Total	69	100

**CUADRO III
BANDAS PATOLOGICAS**

	Nº	%
Pretendinosa :		
Central palmar	24	35,7
Central digitopalmar	44	64,3
Comisural	14	20,2
Espiroidea (natatorio)	33	47,8
Lateral	6	8,6
Nódulos	29	42

**CUADRO IV
UBICACION DE NODULOS**

	Nº	%
Palma	8	27,5
Primera falange	21	72,5
Total	29	100

**CUADRO V
ASOCIACION DE CORDONES Y NODULOS**

	Nº	%
Nódulo - Banda central	6	9
Nódulo - Banda digitopalmar	13	18,8
Banda central	17	24,6
Banda digitopalmar	3	4,3
Nódulo - Banda digitopalmar - Espiroidea	8	11,6
Nódulo - Banda - Espiroideo - comisural	9	13
Banda digitopalmar - Comisural	3	4,3
Banda - Espiroideo	4	5,8
Palmar central - Comisural	1	1,4
Banda digitopalmar - Lateral - Espiroideo - Comisural	5	7,2
Total	69	100

Los dedos más afectados fueron el meñique en 16 casos (23,6%); la asociación del dedo medio, anular y meñique en 13 casos (18,9%), y el dedo anular en 11 casos (15,9%) (Cuadro II).

Las bandas patológicas más frecuentes fueron la central digitopalmar en un 64,3% (44 casos), siguiéndole la banda espiroidea en un 47,8% (33 casos) (Cuadro III).

Se encontraron nódulos en un 42% de los casos (29 pacientes), cuya principal localización fue a nivel de la cara volar de las primeras falanges (72,5%) (Cuadro IV).

Con respecto a las estructuras patológicas existentes, las asociaciones más frecuentes se observaron con la banda central digitopalmar + nódulo en 13 casos (18,8%), y con la banda central digitopalmar + nódulo + banda espiroidea + banda comisural en 9 casos (13%) (Cuadro V).

Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas bajo técnica de magnificación 4X, con el fin de lograr una mejor disección de las zonas enfermas y evitar complicaciones.

2. HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas con las técnicas clásicas, pero las disecciones intraoperatorias efectuadas con magnificación (lupas de 4 aumentos). Se encontró sistemáticamente la penetración de varios filetes nerviosos al tejido fibromatoso, como así también caderas de "megacorpúsculos" de Vater-Pacini en la vecindad de la enfermedad y en el trayecto de los paquetes neurovasculares. A diferencia de la aponeurosis palmar normal, en donde hemos encontrado pequeñas ramas arteriales junto con filetes nerviosos pasando sin contacto a través de la aponeurosis por hiatos de la misma en dirección al tejido celular subcutáneo y dermis, en la enfermedad de Dupuytren múltiples filetes nerviosos penetran y se pierden macroscópicamente en el tejido enfermo.

Estos nervios disecados y reparados con nylon monofilamento 8/0 fueron enviados como material de biopsia para su estudio histopatológico y con la intención de verificar si se distribuían y ramificaban dentro del tejido patológico.

En las disecciones intraoperatorias se pudo comprobar que estos filetes nerviosos que penetraban a las bandas patológicas procedían de diferentes orígenes. En el centro de la palma se originaban del nervio de Heule, recibiendo conexiones de otros filetes originados en los nervios y arterias vecinas. En la región distal de la palma procedían de las arterias y/o nervios colaterales.

3. MATERIAL Y METODO DEL ESTUDIO ANATOMOHISTOPATOLOGICO

Se ha estudiado el material para biopsia tomado de 136 pacientes operados por enfermedad de Dupuytren.

En el examen anatomopatológico se midió la dimensión máxima de las piezas operatorias remitidas, así como la penetración de los filetes nerviosos. Este material, seccionado adecuadamente, fue procesado según técnica para inclusión en parafina y los cortes obtenidos con micrófono de deslizamiento fueron teñidos de rutina con hematoxilina-eosina y en ocasiones con tinciones especiales (técnica de PAS, tricrómico y para fibras de reticulina).

El material estudiado con microscopía electrónica, seccionado milimétricamente (3 casos), fue fijado en cacodilato glutaraldehído, incluido en epon, efectuando cortes ultrafinos con ultramicrófono automático Reichert. El control de los cortes se hizo coloreando con azul de metileno y los mismos se estudiaron y documentaron en microscopio electrónico marca Yeol, utilizando tinción con plomo.

En los estudios de inmunoperoxidasa se investigó con técnica para enolasa y proteína S₁₀₀.

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO ANATOMOHISTOPATOLOGICO

En el estudio anatomohistopatológico de las dimensiones macroscópicas de los tejidos patológicos enviados para la biopsia, entre 1 y 2 cm correspondieron al 43,1%, entre 3 y 4 cm al 38,6% y entre 5 y 6 cm al 18,1%. Todas ellas presentaban las características clásicas en nódulos o láminas blanquecinas y de aspecto compacto. En ellas, periféricamente, se pudo observar en forma sistemática la llegada de uno o más delgados filetes nerviosos.

Histológicamente, como ya ha sido ampliamente descrito, hallamos un tejido fibroso que variaba según las distintas etapas de la enfermedad en que fue operado el paciente. Siguiendo a Nezelof observamos:

1) Engrosamientos laminares, con baja celularidad, constituidos por fibrocitos, distribuidos longitudinalmente entre gruesas bandas de fibras colágenas densas, que se extienden al celular subcutáneo, incluso a hipodermis. La técnica para PAS fue irregularmente positiva y las fibras de reticulina escasas.

2) Engrosamiento nodular, con nódulos aproximadamente ovales, con gran celularidad con fibroblastos y fibrocitos, distribuidos irregularmente, entre los que se observan pequeños vasos capilares. Entre ellos se observan numerosas fibras de reticulina (PAS positivas).

3) Finalmente, así como Nezelof, hallamos formas combinadas de las dos variantes descritas previamente.

En otro aspecto, los corpúsculos de Vater-Paccini se hallaron francamente hipertrofiados con aumento, no sólo de la dimensión, sino también del número de capas concéntricas que lo conforman.

El estudio de los nervios que se habían observado macroscópicamente penetrando en el tejido fibromatoso fue realizado con cortes en los cuales se utilizó la técnica de peroxidasa, tanto para enolasa como para proteína S₁₀₀. Se deseaba investigar si estos nervios penetraban y se distribuían en el tejido fibromatoso y si existía alguna

relación de vecindad con los pequeños vasos o capilares. Como dato original, ya que no lo hemos encontrado en los trabajos referidos a la histología de la enfermedad, se hallaron filetes nerviosos de calibres variables, incluyendo filetes extremadamente pequeños entremezclados entre el tejido colágeno. Frecuentemente, ramas intermedias y menores fueron halladas en vecindad de vasos de tipo capilares y en algunos casos en relación con las paredes vasculares (adventicia). Estos hallazgos son mostrados en la serie fotográfica de este capítulo.

Habiendo encontrado inervación en el tejido fibromatoso de la enfermedad de Dupuytren, se imponía un estudio histológico de la aponeurosis palmar normal, ya que no hemos encontrado referencias bibliográficas con respecto a la existencia o no de la inervación de la aponeurosis palmar normal. Se estudiaron las aponeurosis palmares normales de tres pacientes operados por otras patologías de vecindad con las mismas técnicas de tinción que en los casos patológicos. A pesar de que el estudio de solamente tres casos no es significativo, y será motivo de futuras comprobaciones, no se encontraron filetes nerviosos en la aponeurosis palmar normal. Si esto fuera cierto se podría inducir que la aponeurosis afectada en la enfermedad de Dupuytren recibe una **inervación anómala** que podría ser el factor determinante hereditario y generador/mediador de los distintos procesos involucrados en la patogenia de esta afección.

CAPITULO III

DISCUSION - TEORIA ETIOPATOGENICA

Para intentar esbozar una teoría etiopatogénica basada en los hallazgos demostrados en este trabajo pensamos que debemos analizar los diferentes factores significativos expuestos en la literatura internacional con el objeto de analizar si

existe una acomodación de las diferentes comprobaciones en una teoría etiopatogénica única:

1. Más frecuente en hombres que en mujeres.
2. Predeterminación genética.
3. Más frecuente en las últimas décadas de la vida.
4. Más frecuencia de casos bilaterales, sin relación con mano dominante.
5. Presentación tanto en ocupaciones manuales como no manuales.
6. Fibromatosis asociadas en otras localizaciones.
7. Asociación a alcoholismo, diabetes y trauma.
8. Asociación a epilepsia.
9. Malformación del sistema vascular dependiente de la arteria cubital.
10. Aumento del tono simpático, comportándose como una distrofia simpática refleja localizada indolora pero con trastornos vasomotores.
11. Vasoespasmo latente.
12. Asociación a lesiones del nervio cubital y no del mediano.
13. Presentación del lado cubital de la mano.
14. Afectando a veces el primer espacio comisural.
15. Presentación en sus formas nodular y laminar.
16. Acomodación a teorías extrínseca e intrínseca.
17. Encontrar una estructura que pueda iniciar y proveer de las sustancias necesarias para su peculiar comportamiento.
18. Encontrar la estructura mediadora/generadora de los diferentes procesos para una teoría neurovascular (como ha sido la regla para la mayoría de los autores).

Para poder elaborar una hipótesis deberíamos partir de algún dato, que aunque podría estar equivocado, nos parece lógico con los estudios realizados hasta el momento.

Según los hallazgos intraoperatorios e histopatológicos podría tratarse de una

malformación congénita bilateral por falla de diferenciación de partes de: 1) del nervio simpático de Henle; 2) de otros ramos simpáticos naciendo de arterias y/o nervios colaterales penetrando a la aponeurosis palmar; y 3) del sistema arterial y venoso dependiente de los vasos cubitales.

Si esto fuera real se podría justificar la predeterminación hereditaria (punto 2), la mayor frecuencia de casos bilaterales sin relación con la mano dominante (punto 4), la presentación en personas con ocupaciones manuales como no manuales (punto 5), las malformaciones demostradas por otros autores del sistema vascular cubital (punto 9), las fibromatosis asociadas de presentación esporádica por causas igualmente congénitas (punto 6) y la presentación del lado cubital de la mano (punto 13). La mayor frecuencia en determinadas razas y en el sexo masculino podría entonces justificarse también por una predeterminación genética (punto 1).

La presencia de algún detonante en las últimas décadas de la vida, como por ejemplo una lesión irritativa aun de grado menor en el nervio cubital a nivel del codo, podría activar la inervación simpática del lado cubital de la mano a través del nervio de Henle y producir una "distrofia simpática refleja localizada" en la aponeurosis palmar a través de esta inervación simpática anómala de la misma (puntos 3, 10, 11, 12 y 18). Esta malformación de inervación independiente del nervio de Henle y correspondiendo al territorio de los vasos cubitales justificaría la falta de asociación con lesiones del nervio mediano (punto 12). La asociación a diabetes y alcoholismo podría corresponder entonces a lesiones irritativas del nervio cubital (Henle) dentro de sus clásicos cuadros de polineuritis (punto 7). El trauma, al igual que en la distrofia simpática refleja, podría ser desencadenante de todo este mecanismo (punto 7).

La afección del primer espacio comisural y la habitual indemnidad del dedo índice podría atribuirse a fibras simpáticas llevadas por la rama de Riche-Canieu, que

naciendo del nervio cubital se dirige a esa región para inervar al flexor corto del pulgar (esta rama ha sido descrita como presente en el 70% de los casos) (punto 14).

Este mecanismo de disturbio vasomotor simpático localizado en la aponeurosis palmar a través de su inervación justificaría las bandas patológicas longitudinales y comisurales. Las formas nodulares podrían corresponder a la localización de las fibras de fijación de la piel a nivel del pliegue palmar distal y del ligamento de Grayson en la cara volar de la primera falange (punto 15).

Esta "distrofia simpática localizada" podría ser el asiento de microtraumatismos y microrrupturas que proceden a su reparación (teoría extrínseca) y al desarrollo de la activación de fibroblastos y fibras colágenas (teoría intrínseca) (punto 16).

Estos nervios simpáticos dentro de la estructura aponeurótica y fibrilar, muchos de ellos en estrecha relación con vasos, podrían ser también los activadores de los miofibroblastos y proveerles del baño farmacológico necesario (liberación de norepinefrina), como así también la prolongación de su acción, a diferencia de los del tejido de granulación (punto 17).

De todo lo expuesto habría dos puntos a los cuales se nos hace dificultosa su ubicación dentro de esta teoría. El primero es su asociación con la epilepsia, tal vez por nuestro desconocimiento de algún dato significativo que pudiera correlacionarlos. El segundo punto es que si se trata de una "dístonia simpática refleja localizada" originada por una malformación nerviosa simpática, tendría que comportarse como la distrofia simpática refleja con el dolor urente típico de las distonías neurovegetativas. A pesar de que no hay dolor, presenta muchos otros datos que la confirmarían: la disminución del flujo sanguíneo y la renura venosa; la hiperhidrosis, lividez y edema; y el vasoespasmo latente con su retardo a la recuperación de la temperatura después del enfriamiento.

Basados en nuestras observaciones con bloqueos selectivos en los diferentes nervios en la distrofia simpática refleja clásica

y con bloqueos exclusivos del cubital en la enfermedad de Dupuytren, podría existir la posibilidad de que las fibras simpáticas que inervan la mano tengan diferentes reacciones según se trate del lado volar o del lado dorsal de la mano. Las del lado dorsal (especialmente el interóseo posterior) reaccionarían a la agresión con dolor urente, edema, osteopenia, rigidez articular y trastornos vasomotores. Por otro lado, las del lado volar, dependientes del cubital, se comportarían produciendo trastornos vasomotores e hiperhidrosis localizados a la palma de la mano, edema y rigidez articular de las MF e IFP de los cuatro últimos dedos, pero no producirían dolor urente.

CONCLUSIONES

1) Se han encontrado intraoperatoriamente nervios probablemente simpáticos penetrando a la fibromatosis palmar.

2) Estos nervios fueron estudiados histológicamente, encontrando su diversificación dentro de los tejidos afectados.

3) Pudiendo ser éste el agente mediador/generador para la teoría neurovascular, se presenta una teoría etiopatogénica considerando su correlación con los diferentes factores aislados ya demostrados como significativos en la literatura internacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbe R: Dupuytren's finger contraction. *Med Rec* (NY) 33: 237, 1888.
2. Adrian ED, Zotterman Y: The impulses produced by sensory nerve endings. Part 3: Impulses set up by touch and pressure. *J Neurophysiol* 61: 464-483, 1926.
3. Adrian ED, Umrath K: The impulse discharge from the Pacinian corpuscle. *J Physiol* 78: 139-154, 1929.
4. Bauer M, Iannovich J, Schwammler K: Die Klinische Bedung der Venenverschlub plethysmographie am finger bei akralen Durch blutungsstorungen. *Zeitschrift fur Kardiologie* 62: 432-440, 1973.
5. Bauer M, Iannovich S, Schlogel A: Plethysmographische Untersuchungen bei der Dupuytren's sehen Kontraktur. *Hanchirurgie* 6: 23-27, 1974.
6. Bauer M, Iannovich J, Schlogel R: Eine neue Apparatur zur fimpervenven vaschlub plethysmographie. Kritik des Verfohrens und diagnostische Moglichkeiten. *Zeitschrift fur Kardiologia* 64: 647-660, 1975.
7. Bauer M: Finger plethysmographische Untersuchungen zur Pathogenese der Dupuytren'schen Kontraktur. *Angiospasmus und Ulnaris laesion*. Wiener Klinische Wochenschrift 88 (Suppl 62): 1-18, 1976.
8. Bauer M, Polaczek R, Hopfel-Kreiner I, Schlogel R: Vascular and neurovascular changes and the aetiology of Dupuytren's disease. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 106.
9. Bailey AJ, Sims TJ, Gabbiani G, Bazin S, Le Lous M: Collagen of Dupuytren's disease. *Clin Science and Molecular Medicine* 53: 499, 1977.
10. Bazin S, Le Lous M, Duance VC, Sims TJ, Bailey AJ, Gabbiani G, D'Andiran G, Pizzolato G, Browski A, Nicoletis C, Delaunay A: Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren's disease lesions. *European J of Clinical Invest*, 1979 (in press).
11. Beck W: Untersuchungen uber die Haufigkeit der Dupuytren's sehen Kontraktur. *Mehr Unfallheilkunde* 57: 69-82, 1954.
12. Bente D, Kretschmer M, Schick Ch: Die Krankheitsbilder bei Zervikaler Osteochondrose und das Reizsyndrom des oberen Korperviertels. *Arch Psych U Ztschr Neurol* 100: 342-356, 1953.
13. Blix M: Experimentlia bidrag till losning of fragan om hudnervernas specifiko energi. *Ups Lokorefor Forhendlinger* 43: 427-441, 1882.
14. Boyes JH, Homer M: Dupuytren's disease: a study in pathogenesis. *In: Stranbond W* (ed): *Clinical Trends in Orthopedics*. New York, 1982, pp 49-59.
15. Broadbent TR: *Rocky Mountain Med J* 52: 1087, 1955.
16. Burch PRJ: Dupuytren's contracture: an autoimmune disease? *JBJS* 48-B: 312, 1966.
17. Chiw HF, Mc Parlanc RM: Pathogenesis of Dupuytren's contracture: a correlative clinical-oathological study. *J of Hands Surgery* 3: 1-10, 1978.
18. Clarkson P: The aetiology of Dupuytren's contracture. *Guys Hosp Rep* 110: 52, 1961.
19. Corlette CE: Dupuytren's contracture. *Med J of Australia* 2: 177, 1944.
20. Dabrowski T: Microscopic lesions in Dupuytren's disease. *Acta Med Pol* 8: 477, 1967.
21. Davis EJ: On surgery of Dupuytren's contracture. *Plastic and Reconstruct Surg* 36: 277, 1965.
22. Dellon AL: The moving two-point discrimination test: Clinical evaluation of the quickly-adapting fiber/receptor system. *J Hand Surg* 3: 494-481, 1978.
23. Dupuytren G: *Leçons orales de clinique chirurgicale*, Vol 1. Baillière, Paris, 1882.
24. Early PF: Population studies in Dupuytren's contracture. *JBJS* 41-B: 602, 1962.
25. Ebeling P, Gilliat RW, Thomas PK: A clinical study of neurology. *Neurosurgery and Psychiatry* 23: 1, 1960.
26. Egawa T, Horiki A, Sensui H: Dupuytren's contracture in Japan. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 100.
27. Erlander D: Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Schw Archiv for Neur, Neurochir und Psychiatr* 90: 1-33, 1962.
28. Eulenburg A: Neuritis des Nervus ulnaris im Zusammenhang mit Strangcontracturen der finger. *Neurol Zbl* 2: 49, 1883.
29. Exner G: *Die Halswirbelsaule, Pathologie und Klinik*. G Thieme, Stuttgart, 1954.
30. Fisk G: The relationship of manual labour and specific injury to Dupuytren's disease. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 104.
31. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G: Presence of modified fibroblast in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 27: 549-550, 1971.
32. Gabbiani G, Majno G: Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J of Pathology* 66: 131-146, 1972.
33. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G: Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. *J of Experiment Med* 135: 719-734, 1972.
34. Gabbiani G, Ryan G, Lamelin J, Vassalli P, Majno G, Bouvier C, Cruchaud A, Luschet E: Human smooth muscle autoantibody. Its identification as anti-actin antibody and a study of its binding to "non muscular" cells. *Am J of Pathol* 72: 473-488, 1973.
35. Gabbiani G, Le Lous M, Bailey AJ, Bazin S, Delaunay A: Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. A chemical, ultrastructural and immunologic study. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 21: 133-145, 1976.
36. Gabbiani G, Chaponnier C, Huttner I: Cytoplasmic filament and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J of Cell Biology* 76: 561-568, 1978.
37. Gabbiani G, Montandon D: The myofibroblasts in Dupuytren's disease and other fibromatosis. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed), Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 86.
38. Gerstenbrand F, Millesi H: Beitrag zu "Die Dupuytren'ssche Kontraktur". *Handchirurgie, Sonderheft* 1: 21, 1970.
39. Glatzel W, Grunes JU: Medianus-und Ulnar-isparenen mit Dupuytren'scher Kontraktur. *Dtesch Ges Wewn* 27: 1907, 1972.
40. Glimscher M: Personal communication, 1980.
41. Gutzeit K: "Rheumatische" und trophoneurotische Krankheitsbilder im Rohmen der Vertebralen Symptomatik. *Die Medizinische* 40: 1343, 1954.
42. Hackett MEJ: The use of thermography in the assessment of depth of burn and blood supply of flaps, with preliminary reports on its use in Dupuy-

- tren's contracture and treatment of varicose ulcers. *Brit J of Plastic Surg* 27: 311-317, 1974.
43. Head H: The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 28: 99-115, 1905.
 44. Hirschel BJ, Gabbiani G, Ryan GB, Majno G: Fibroblasts of granulation tissue: Immunofluorescent staining with antismooth muscle serum. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 138: 466-469, 1971.
 45. Hueston JT: Dupuytren's Contracture. Livingstone, Edinburgh, London, 1963.
 46. Hueston JT: Overview of aetiology and pathology. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 75.
 47. Iggo A: Cutaneous and subcutaneous sense organs. *Br Med Bull* 33: 87-102, 1977.
 48. James JIP: The genetic pattern of Dupuytren's disease and idiopathic epilepsy. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 94.
 49. Katenkamb D, Stiller D: Die Dupuytren'sche Palmarfibromotore-line uberchiessende Reaktion des Gefabmesenchyms? Ultrastrukturelle, Untersuchungen. *Zentralblatt fur Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie* 120: 91-99, 1976.
 50. Kecskes S: Veranderungen des Durchblutung im Bereich der Hohlhand bei Vorliegen einer Dupuytren'schen Kontraktur. *Handchirurgie* 7: 15, 1975.
 51. Klunker W: Zur Frage de Beziehung zwischen hyperostotischer Spondylose und Dupuytren'scher Kontraktur. *Schweizische Medicinische Wochenschrift* 23: 781, 1964.
 52. Kocher Th: Behandlung der Retraktion der Palmaraponeurose. *Zentralblatt fur Chirurgie* 14: 481-487, 497-502, 1887.
 53. Kunert W: Wirbelsaule und Innere Medizin. F Enke, Stuttgart, 1975.
 54. Kvicala V, Odvarkova J, Dedlacek J, Vacek J: Neurologic etiology of Dupuytren's contracture. *Acta Chirurg Plast* 5: 277, 1963.
 55. Lagier R, Rutishauser E: Anatomie pathologique et pathogenie de la maladie de Dupuytren. *Presse Med* 64: 1212-1216, 1956.
 56. Lick RF, Welsch H, Bruckner W: Zur Athologie der Dupuytren'schen Kontraktur unter Berucksichtigung spondylogener faktoren. *Munchner Med Wschr* 16: 794, 1965.
 57. Ling RSM: The genetic factor in Dupuytren' disease. *JBJS* 45-B: 709, 1963.
 58. Lowenstein WR: Biological transducers. *Sci Am* 203: 99-108, 1860.
 59. Lund M: Dupuytren's contracture and epilepsy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 16: 465, 1941.
 60. Mac Callum P, Hueston JT: The pathology of Dupuytren's contracture. *Australian and New Zealand J of Surg* 31: 241, 1962.
 61. Madden JW, Peacock EE: Studies on the biology of collagen during wound healing. III: Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds. *Annals of Surgery* 174: 511-520, 1971.
 62. Majno G, Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR: Contraction of granulation tissue in vitro: similitary to smooth muscle. *Science* 173: 548-550, 1971.
 63. Mammucar R, Zambienchi C, Manini G: Changes in peripheral haemodynamics in Dupuytren's disease. *Annali Italiani di Chirurgia* 45: 886-905, 1970.
 64. Mc Farlane RM: Some observations on the epidemiology of Dupuytren' disease. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 122.
 65. Meister P, Gokel JM, Remenberger K: Palmar fibromatosis-Dupuytren's contracture. A comparison of light, electron an immune fluorescence microscopis findings. *Pathology, Research and Practice* 164: 402, 1979.
 66. Mennen V: Dupuytren's disease in negros. Presented at Vail Symposium on Hand Surgery, 1983.
 67. Mayerding HA, Black JR, Broders AC: The etiology and pathology of Dupuytren's contracture. *Surg, Gynecol and Obstetrics* 72: 582, 1941.
 68. Millesi H: Zur Pathogenese un Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Ergeb Chir Orthop* 41: 51-101, 1965.
 69. Millesi H: The clinical and morphological course of Dupuytren's disease. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 114.
 70. Mitz V, Staub S, Morel-Fatio D, Turpelin F: De l'atteinte cutanee dans la maladie de Dupuytren. *Annals de Chir Plastique* 22: 23-30, 1977.
 71. Mountcastle VB, Dorian-Smith I: Neural mechanisms in somesthetic. *In: Mountcastle VB (ed): Medical Physiology* (ed 12). CV Mosby, Saint Louis, 1968, Chapter 62.
 72. Muller J: Uber die phantastischen Gesichterscheinerungen. Koblenz, J Holscher, 1826.
 73. Mumenthaler M: Die Ulnarisparese Zur Dupuytren'schen Kontraktur. G Thieme, Stuttgart, 1961.
 74. Nezelof C, Tubiana R: La maladie du Dupuytren: étude histologique. *Semaine des Hôpitaux de Paris* 34: 1102, 1958.
 75. Nezelof C: Histological aspects of Dupuytren's disease. *In: Dupuytren's Disease* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1985, Section II, p 82.
 76. Nippert: Konstitution, Stoffwechsel und Dupuytren'sche Kontraktur. *Deutsch Zschr Chir* 216: 289, 1929.
 77. Pacini F: Nuevo Giornalle Letherali, 1836, p 109. Cited by Winkelmann RK: Nerve endings in normal and pathological skin. Charles C Thomas, Springfield, 1960.
 78. Padovani E, Lord G: Arthroses cervicales et maladie de Dupuytren. *Semaine des Hôpitaux de Paris* 27: 1955-1957, 1951.
 79. Paletta F, Adams J, Avery W: Vasomotor reactivity in Dupuytren's contracture. *J of Applied Physiology* 10: 455, 1956.
 80. Plewes L: *JBJS* 38-B: 195, 1956.
 81. Rang M: *Lancet* I (1): 217, 1962.
 82. Reichel: Zur Attiologie der Dupuytren'schen finger Kontraktur. *Dtsch Z Chir* 130: 291, 1931.
 83. Riechers W: Halswirbelsaulenspondylarthrose und vegetative Fehlsteuerung. *Die Medizinische* 6: 180, 1952.
 84. Rolle J, Klasmcier H, Berner H: Angiographische Befunde bei der Dupuytren'schen Kontraktur. *Hand Chir* 6: 97-100, 1974.
 85. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, Irle C, Montandon D, Stokov PR, Mojno G: Myofibroblasts in human granulation tissue. *Human Pathology* 5: 55-67, 1974.
 86. Schafer V: Die Genese der Dupuytren'schen Kontraktur. *Zentralblatt fur Chirurgie* 63: 1712-1716, 1936.
 87. Schenck E, Boyer H: Elektromyographische Untersuchungen bei Dupuytren'schen fingerkontraktur.

- Dtsch Z für Nervenheilkunde 171: 102, 1953.
88. Scholz O: Zur Entstehung der Dupuytren'schen Kontraktur. Zentralblatt für Chirurgie 78: 104-114, 1953.
 89. Steinbrocker O, Spitzer N, Friedman H: The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. Annals of Internal Medicine 29: 22, 1948.
 90. Skoog T: Dupuytren's contraction. With special reference to aetiology and improved surgical treatment. Its occurrence in epileptics. Note on knuckle pads. Acta Chir Scand 96 (139): 5-190, 1948.
 91. Skoog T: Dupuytren's contracture: pathogenesis and surgical treatment. Surg Clin of North Am 47: 433-444, 1967.
 92. Tubiena R, Hueston JT: La maladie de Dupuytren. Monographie du groupe Etude de la Main. Expansion Scientifique Française, Paris, 1972.
 93. Vogl A: Sudeckcher Syndrom und Dupuytren'sche Kontraktur. Zentralblatt für Chirurgie 14: 498, 1868.
 94. Von Frey M: Untersuchungen über die sinnesfunktionen der menschlichen Haut. Abh Sochs ges (AKAD) Wiss 40: 175-266, 1896.
 95. Walsche FMR: The anatomy and physiology of cutaneous sensibility: A critical review. Brain 65: 45-112, 1942.
 96. Wilflingseder P, Bauer M, Ioannovich J: Venous occlusion plethysmography in Dupuytren's contracture. In: Hueston JT (ed): Transactions of the 11th International Congress of Plastic Surgery. Butterworths, Melbourne, London, 1971.
 97. Wilhelm K: Beitrag Zur "Die Dupuytren'schen Kontraktur". Hand Chir, Souderheft 1: 22, 1970.
 98. Wolf J: Über vorkommen und Bedeutung der Dupuytren'schen Kontraktur bei. Nervenkrankheiten Inaug Diss, Basel, 1935.