

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2012/2013

Dissertação – Artigo de revisão bibliográfica

**“DOENÇA DE *LEDDERHOSE* E DOENÇA DE  
*DUPUYTREN* – SEMELHANÇAS E  
DIFERENÇAS”**

**ESTUDANTE:**

TIAGO DE AGRELA FERNANDES

**ORIENTADOR:**

MANUEL ANDRÉ DOS SANTOS GOMES

Porto, 2013

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2012/2013

Dissertação – Artigo de revisão bibliográfica

**“DOENÇA DE *LEDDERHOSE* E DOENÇA DE  
*DUPUYTREN* – SEMELHANÇAS E  
DIFERENÇAS”**

**ESTUDANTE:**

Nome: TIAGO DE AGRELA FERNANDES

Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina, do Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

Nº de aluno: 071001134

Contacto Telefónico: 910299827

Correio Eletrónico: tafporto@hotmail.com

**ORIENTADOR:**

Nome: MANUEL ANDRÉ DOS SANTOS GOMES

Grau académico: Doutoramento

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia, Centro Hospitalar do Porto

## Resumo

Introdução: As duas patologias em questão fazem parte de uma entidade geral designada de fibromatose, mais especificamente, fibromatose superficial.

A doença de *Ledderhose* é uma patologia benigna rara que se caracteriza pelo espessamento e hialinização das fibras de colagénio da fáscia plantar, com formação de nódulos palpáveis, com possibilidade de evoluir para contratura dos dedos dos pés. Atinge sobretudo indivíduos de raça caucasiana, entre os 30 e os 50 anos de idade, tendo predileção pelo sexo masculino (relação 2:1).

No que diz respeito à sua etiologia, e tal como na doença de *Dupuytren*, várias causas foram apontadas, no entanto, a etiologia definitiva permanece desconhecida.

A base para o diagnóstico destas duas patologias passa pela história clínica e pelo exame físico.

Relativamente ao tratamento das duas doenças, este vai depender essencialmente dos sintomas existentes e do grau de evolução das lesões. Deste modo, poderão ser adotadas medidas conservadoras ou medidas cirúrgicas, conforme a situação em questão.

No que diz respeito à doença de *Dupuytren*, esta constitui também uma patologia benigna, com uma incidência na população geral superior à patologia anterior e que se caracteriza pela fibrose progressiva da fáscia palmar, podendo culminar na perda da capacidade de extensão dos dedos. Atinge sobretudo indivíduos com mais de 65 anos, particularmente do sexo masculino (relação 3-4:1).

A evolução da doença leva à formação de cordões e nódulos constituídos por fibroblastos e colagénio tipo III envolvidos no desenvolvimento da contratura dos dedos.

Objetivos: O presente artigo teve como principais objetivos fazer uma revisão geral da doença de *Ledderhose* e da doença de *Dupuytren*, procurando identificar os principais fatores etiológicos associados a cada patologia, as suas principais características, formas de evolução e tratamentos existentes.

Material e métodos: A pesquisa bibliográfica teve por base um conjunto de artigos científicos publicados em bases de dados fidedignas (EMEDICINE, MEDSCAPE e PUBMED), sendo que a orientação do trabalho seguiu a regulamentação publicada pelo conselho pedagógico do ICBAS.

Conclusão: De uma forma geral, foram identificadas as principais semelhanças e diferenças entre estas duas patologias.

**Palavras-chave:** Doença de *Ledderhose*, doença de *Dupuytren*, fibromatose plantar, fibromatose palmar.

## Abstract

Introduction: The two diseases in question make part of a general pathology designated fibromatosis, more specifically, superficial fibromatosis.

Ledderhose disease is a rare benign disorder characterized by the thickening and hyalinization of the collagen fibers of the plantar fascia, with the formation of palpable nodules. This disorder can be painful and in some cases may evolve progressively to contracture of the toes of the feet. Affects mainly people of the caucasian race between 30 and 50 years old, with a predominance of males (ratio 2:1).

Relatively to its etiology and like Dupuytren's disease, several causes were identified however a definitive etiology remains unknown.

The basis for the diagnosis of these two diseases involves the clinical history and physical examination

For the treatment of both pathologies, this will depend primarily on the existing symptoms and the degree of evolution of the lesions. Thus it can be adopted conservative or surgical measures as the situation demands.

Relatively to Dupuytren's disease, it is also a benign disorder, with a higher incidence in the general population when compared to the previous disease; is characterized by progressive fibrosis of the palmar fascia, possibly culminating in the loss in extensibility of the fingers. It mainly affects people over 65 years old, particularly males (ratio 3-4:1).

The evolution of the disease leads to the formation of nodules and cords that are composed by fibroblasts and collagen type III involved in the development of fingers contracture.

Objectives: This article had as main objectives make a global revision about Ledderhose and Dupuytren's disease, trying to identify the main etiological factors associated to each disease, their main characteristics, forms of evolution and types of treatment.

Material and Methods: The bibliographic research was based on a set of scientific articles published in credible databases (eMedicine, Medscape and PubMed) and the orientation of this work followed the regulations published by the ICBAS pedagogical council.

Conclusion: In general, the major similarities and differences between these two conditions were identified.

**Key-words:** Ledderhose disease, Dupuytren disease, plantar fibromatosis, palmar fibromatosis.

## **Agradecimentos**

Houve muitas e variadíssimas contribuições para a concretização desta dissertação, umas mais evidentes, outras mais latentes, às quais devo e quero agradecer.

Ao Professor Doutor André Gomes, que me orientou nesta tarefa, sempre disponível e com olhar crítico sobre todo o processo de realização deste trabalho.

Aos meus familiares, pelo apoio, por tudo o que são e por estarem sempre presentes nos momentos mais difíceis.

À minha namorada, pelo apoio e dedicação, nos bons e maus momentos, que me ajuda a ultrapassar as adversidades da vida.

A todos, o meu obrigado...

## **Glossário**

ATP, Adenosina trifosfato.

FCDP, Fator de crescimento derivado das plaquetas.

FCE, Fator de crescimento epidérmico.

FTC $\beta$ , Fator transformador de crescimento  $\beta$ .

RM, Ressonância magnética.

RX, Raio-X.

TC, Tomografia computadorizada.

XD, Xantina desidrogenase.

XO, Xantina oxidase.

# Índice

OBJETIVOS.....	1
INTRODUÇÃO .....	2
DOENÇA DE <i>LEDDERHOSE</i> .....	3
EPIDEMIOLOGIA .....	3
ETIOLOGIA.....	3
PATOLOGIA.....	4
DIAGNÓSTICO.....	4
TRATAMENTO .....	6
DOENÇA DE <i>DUPUYTREN</i> .....	8
EPIDEMIOLOGIA .....	8
ETIOLOGIA.....	8
PATOLOGIA.....	11
DIAGNÓSTICO.....	13
TRATAMENTO .....	14
PROGNÓSTICO .....	15
CONCLUSÃO .....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17

## OBJETIVOS

No âmbito da unidade curricular “dissertação/ projeto/ relatório de atividades” do mestrado integrado em medicina, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, foi-nos proposto realizar um trabalho com tema à escolha. Neste sentido escolhi abordar as semelhanças e diferenças existentes entre a doença de *Ledderhose* e a doença de *Dupuytren*, realizando deste modo um artigo de revisão bibliográfica.

Ao longo do trabalho pretendo fazer uma revisão geral sobre o assunto em questão, procurando identificar os principais fatores etiológicos associados a cada patologia, as suas principais características, formas de evolução, tipos de tratamento existentes e de uma forma sucinta identificar as principais semelhanças e diferenças entre elas.

## INTRODUÇÃO

A doença de *Ledderhose* e a doença de *Dupuytren* são duas entidades que fazem parte de uma patologia geral denominada de fibromatose.

As patologias fibromatosas englobam um vasto grupo de doenças nas quais ocorre a proliferação anormal de fibroblastos com aparências histológicas semelhantes, contendo miofibroblastos em forma de fuso, depósitos densos de fibras de colagénio intercelular, quantidades variáveis de matriz mixoide extracelular e vasos alongados e comprimidos [1].

As fibromatoses podem ser classificadas como superficiais ou profundas [2, 3, 4]. As superficiais acompanham-se de pequenas lesões que podem envolver as mãos, pés ou pénis [3]. As profundas dizem respeito a proliferações de fibroblastos a partir dos tecidos profundos sendo classificadas como extra-abdominais, intra-abdominais e aquelas que atingem a parede abdominal [2].

Das fibromatoses superficiais a contratura de *Dupuytren* é a mais frequente, seguida da doença de *Ledderhose* [2, 3].

## DOENÇA DE LEDDERHOSE

A doença de *Ledderhose* também designada de fibromatose plantar ou *Morbus Ledderhose* é uma doença fibromatosa benigna rara [5, 6, 7, 8, 9]. A patologia em causa, caracteriza-se pelo espessamento e hialinização das fibras de colagénio da fáscia plantar com formação de nódulos palpáveis e retração da mesma. Ocorre sobretudo na região medial da referida fáscia, originando dor com a marcha, podendo evoluir para contratura dos dedos dos pés [4, 10, 11].

O nome desta patologia ficou a dever-se a um cirurgião alemão, Dr. Georg Ledderhose, sendo que a sua primeira descrição ocorreu em 1897 [10, 12].

### EPIDEMIOLOGIA

Como referido anteriormente a patologia em questão é considerada rara [2, 6, 13]. No entanto, segundo Hougeir, a doença de *Ledderhose* é relativamente comum, podendo afetar aproximadamente 25% dos indivíduos de meia-idade ou idosos [14]. Pickren *et al.* relata a ocorrência de 1,75 casos por 100.000 admissões hospitalares, no entanto a incidência precisa manter-se desconhecida [15].

Pode ocorrer em qualquer idade, no entanto a sua incidência vai aumentando com a idade [2, 12, 13]. Atinge sobretudo indivíduos entre os 30 e os 50 anos de idade, sendo que os homens são duas vezes mais afetados que as mulheres [2, 13, 16]. Segundo Hougeir, a raça caucasiana é a mais afetada [14].

Ocorre habitualmente num só pé e apresenta-se bilateralmente em 25-50% dos casos [13].

Esta patologia pode estar associada a outras formas de fibromatoses, tal como a doença de *Dupuytren*, a doença de *Peyronie* e os nódulos de *Garrod* no dorso das articulações interfalângicas proximais dos dedos das mãos (também designados *Knuckle pads*) [13]. A existência concomitante da doença de *Ledderhose* e da doença de *Dupuytren* ocorre em 9-25% dos doentes, e a associação com a doença de *Peyronie* e *Knuckle pads* é de 4% [12].

### ETIOLOGIA

A etiologia da fibromatose plantar é controversa, sendo que o trauma prévio é considerado provável [2]. Vários estudos têm demonstrado associação desta doença com a doença hepática alcoólica, Diabetes *Mellitus*, utilização de anti convulsivantes e a uma forma familiar autossómica dominante [17,18,19]. Segundo Estrada *et al.*, os casos de fibromatose plantar familiar são raros [20]. De acordo com Knobloch *et al.*, a

existência de predisposição familiar pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença [10].

De um modo geral, a maioria dos estudos refere que a sua etiologia permanece desconhecida [7, 10, 13, 21].

## PATOFISIOLOGIA

Como referido anteriormente, esta patologia caracteriza-se pela alteração dos feixes de fibras de colagénio da fascia plantar, resultando no aparecimento de um ou mais nódulos subcutâneos [2]. Na maioria dos casos os nódulos encontram-se localizados nas bandas centrais e mediais da fáschia plantar, ocupando o terço anterior da planta do pé [22]. Segundo Walker *et al.*, em 78% dos casos os nódulos atingem a região medial do arco plantar e podem estender-se até à pele ou às estruturas profundas do pé [2]. Estes nódulos podem ser múltiplos em 33% dos casos [23].

A maioria das lesões são assintomáticas, tornando-se apenas sintomáticas quando há invasão das estruturas adjacentes como feixes neurovasculares, músculos ou tendões [2]. Alguns doentes queixam-se de dor e sensação de queimadura plantar após a marcha, ou após longos períodos em posição ortostática [2, 24].

Com o evoluir da doença os nódulos tornam-se maiores podendo levar a dificuldades na marcha. Nos casos mais graves pode ocorrer ulceração das lesões com infeção *à posteriori* [6].

Apesar de haver a possibilidade de serem atingidas, a pele e a musculatura plantar normalmente permanecem intactas. Deste modo, e contrariamente à doença de *Dupuytren*, as deformidades no pé ocorrem com menos frequência [2, 12, 22, 25].

A doença de *Ledderhose* pode ser dividida em três fases: uma **fase inicial** caracterizada pela alteração e proliferação dos fibroblastos, e subsequente formação de nódulos e cordões; uma **fase involucional** na qual ocorre a diferenciação em miofibroblastos; e finalmente uma **fase residual** na qual do ponto de vista histológico há um predomínio das fibras de colagénio [12, 24].

## DIAGNÓSTICO

A base para a identificação desta doença passa pela história clínica e pelo exame físico. O diagnóstico presuntivo deverá ser realizado nos casos que apresentam uma evolução típica, caracterizado pelo aparecimento de nódulos subcutâneos localizados na região medial do arco plantar, numa fase inicial indolores, seguida de aumento de tamanho e aparecimento de dor numa fase posterior com perturbação da marcha [26].

O aparecimento de meios auxiliares de diagnóstico teve algum contributo para o estudo desta patologia, sobretudo nos diagnósticos diferenciais. A avaliação da doença de *Ledderhose* é mais frequentemente efetuada pela ecografia e pela ressonância magnética (RM) [2, 11].

As imagens ecográficas demonstram a existência de massas fusiformes dos tecidos moles adjacentes à aponevrose plantar, bem definidas em 64% dos casos e mal definidas nos restantes [2]. As lesões plantares podem ser heterogéneas e hipoeogénicas (76%) ou isoecogénicas (24%) quando comparadas com a fáscia plantar [2, 27, 28]. A ocorrência de reforço acústico posterior (20%) e componentes císticos foram também descritas [28, 29]. Segundo Benthien *et al.*, a ecografia é mais acessível e barata relativamente à RM, sendo que este meio auxiliar de diagnóstico deve ser realizado antes da ressonância e em alguns casos, pode ser o único exame necessário para confirmar a patologia [8]. Griffith *et al.* refere que apesar da existência de variações ecográficas na doença de *Ledderhose*, existem características suficientes para que este seja o método que permita o diagnóstico desta patologia [28].

No estudo realizado por Griffith *et al.* não foi encontrada qualquer relação entre os achados ecográficos, a duração dos sintomas ou a avaliação clínica [28].

A RM, graças à sua capacidade de contraste dos tecidos moles, é a melhor modalidade para determinar a infiltração das lesões nos tecidos que a rodeiam e, deste modo, é o método que garante o melhor estadiamento pré-operatório [4, 5, 26]. A RM é um método não invasivo, que possibilita a visualização de lesões superficiais, bem ou mal definidas, ao longo da aponevrose plantar, as quais se podem misturar com a musculatura plantar adjacente [2].

A intensidade de sinal na RM dos nódulos existentes na doença de *Ledderhose* é igual ou ligeiramente superior à que ocorre no tecido muscular adjacente, na ponderação T1; no que diz respeito à ponderação T2, verifica-se um aspeto heterogéneo [2, 4, 5]. As lesões que invadem as estruturas mais profundas tendem a ter um aspeto mais variável e uma intensidade de sinal maior em T2 [5, 30, 31]. As lesões que apresentam uma grande quantidade de colagénio tendem a apresentar uma menor intensidade de sinal em T2 [2, 5, 27]. Segundo English *et al.*, a administração de contraste intravenoso (gadolinio) pode ser útil na identificação de pequenas lesões que passaram despercebidas em exames sem contraste, e na avaliação da extensão dos nódulos [5]. Apesar disto, a capacidade diagnóstica da RM pode ser afetada pela agressividade da lesão. Enquanto as variantes clássicas da fibromatose plantar podem ser diagnosticadas com acuidade, as variantes mais agressivas podem ser confundidas com um tumor de células gigantes [26].

A tomografia computadorizada (TC) é também um método que permite o diagnóstico da doença de *Ledderhose*, no entanto, as suas imagens demonstram massas de tecidos moles não específicas [2].

O raio-x (RX) é um método com menos utilidade, visto que, é frequentemente normal na fibromatose plantar [2].

Nas situações menos claras, a biópsia pode permitir a confirmação do diagnóstico, no entanto, é um exame invasivo que pode expor o doente a complicações decorrentes do processo [26].

Segundo English *et al.*, a correlação entre a história clínica, exame físico, achados radiológicos e histológicos é útil para a confirmação do diagnóstico [5].

A ocorrência de massas na região plantar, levanta outras hipóteses de diagnóstico, nomeadamente, leiomiomas, rabdomiossarcomas, neurofibromas, lipossarcomas e tumores de células gigantes [5, 16, 26].

## TRATAMENTO

De um modo geral, o tratamento depende dos sintomas existentes e do grau de invasão das lesões [5]. O tratamento é frequentemente **conservador** e consiste em medidas de conforto para os pés, como alteração do tipo de calçado, medidas estas que visam essencialmente o alívio dos sintomas [2]. Existem outras formas de tratar, como injeções locais com corticoides, anti-inflamatórios não esteroides, fisioterapia e redução de peso [12, 13].

O **tratamento cirúrgico** está indicado nos casos de dor persistente, lesões grandes e infiltrativas que causam grande morbidade e que são refratárias ao tratamento conservador. O procedimento *standard* inclui uma fasciectomia parcial da aponevrose plantar [13, 22]. O tratamento cirúrgico com excisão simples tem uma taxa de recorrência local (20-40%), com a maioria das lesões a reaparecer no primeiro ano pós cirurgia [27]. Segundo English *et al.*, a quimioterapia com metotrexato pode ser um método complementar da excisão local [5].

Para além de haver uma alta taxa de recorrência com a exérese parcial, há um aumento do risco de complicações e uma invasão mais agressiva dos tecidos adjacentes [13, 22, 32]. Neste sentido, alguns autores recomendam uma fasciectomia completa como procedimento inicial [13, 22, 32, 33].

A radioterapia pós cirúrgica pode ser usada para diminuir a hipótese de recorrência. Embora eficaz na redução das recidivas, a radioterapia adjuvante deve ser usada cautelosamente devido aos possíveis efeitos laterais, como alterações

funcionais do pé, linfedema, fibrose marcada, risco de fratura e complicações na cicatrização de feridas, podendo haver necessidade de amputação [7].

Para além da sua utilização pós cirúrgica, a radioterapia, segundo um estudo realizado por Heyd *et al.*, é eficaz no tratamento da doença de *Ledderhose* em **estádios precoces** e pode evitar a necessidade de intervenção cirúrgica, isto pelo facto de se acreditar que este método seja baseado na inibição da proliferação dos fibroblastos e miofibroblastos responsáveis pela progressão e sintomatologia da doença. Este estudo foi realizado entre 2003 e 2008, tendo como intervenientes 24 doentes (constituindo 33 situações, devido ao atingimento bilateral em alguns casos) com idades entre os 28 e os 83 anos e uma média de 52 anos. Vinte destes doentes foram submetidos a um esquema de aplicação semanal de radiação de 3,0Gy durante 5 semanas, repetido após 6 semanas, perfazendo um total de 30Gy; os restantes quatro doentes receberam duas frações de radiação de 4Gy durante dois dias consecutivos, repetidas com um intervalo de quatro semanas, até um total de 24-32Gy. Após a realização da radioterapia os doentes foram seguidos durante uma média de 23,9 meses e nenhum deles apresentou progressão do número ou tamanho das lesões, bem como dos sintomas clínicos. Ocorreu uma remissão completa em 33% das situações, 54,5 % entraram em remissão parcial e 12,1% mantiveram-se estáveis, sendo que os efeitos laterais da terapêutica foram ligeiros [12]. Este estudo confirmou os resultados presentes num estudo prévio [24], proporcionando assim um controlo local, alívio da dor, e melhoria na marcha [12].

## DOENÇA DE DUPUYTREN

A doença de *Dupuytren* também designada por fibromatose palmar é, tal como a doença de *Ledderhose*, considerada uma fibromatose superficial [2]. O nome desta patologia ficou a dever-se ao cirurgião Guillame Dupuytren, que em 1831 descreveu esta patologia [34, 35, 36, 37]. Segundo Rayan, existe referência sobre esta doença desde 1614 [38].

A doença de *Dupuytren* caracteriza-se pela fibrose progressiva da fascia palmar [39, 40]. É uma patologia benigna, lentamente progressiva que leva numa fase inicial a um espessamento não doloroso dos tendões, e com a sua evolução ao longo dos anos pode levar a rigidez articular e conseqüente perda da capacidade de extensão dos dedos [39]. De um modo geral, com a evolução da doença, ocorre a formação de nódulos na fascia palmar e os dedos de uma forma gradual perdem a sua flexibilidade, levando à ocorrência de um ou mais dedos afetados, que permanecem em posição de flexão ao nível da articulação metacarpofalângica, constituído assim a contratura de *Dupuytren* [39].

### EPIDEMIOLOGIA

Esta patologia é a fibromatose superficial mais comum, afetando 1 a 2% da população geral e aproximadamente 4% da população americana [2, 31, 41]. A doença de *Dupuytren* é rara na população asiática e africana, sendo frequente no norte da Europa, em países como, Noruega, Islândia, e Escócia, onde a prevalência situa-se entre os 30 e os 39% [19, 41]. Atinge tipicamente indivíduos com idades superiores a 65 anos e raramente crianças [2]. No Reino Unido esta doença atinge 20% da população com mais de 65 anos [42].

Os homens são afetados 3 a 4 vezes mais do que as mulheres (80% homens) sendo a doença mais severa no sexo masculino [43].

As duas mãos estão envolvidas com a mesma frequência, havendo normalmente atingimento bilateral. Contudo, uma das mãos é mais severamente afetada que a outra [42]. Segundo a literatura, o atingimento bilateral ocorre em 40-60% dos casos [2].

O dedo anelar é o mais frequentemente atingido, seguido do dedo mínimo e do dedo médio. O polegar e o indicador são mais raramente atingidos [42, 44].

### ETIOLOGIA

A causa da doença de *Dupuytren* não está completamente esclarecida [38, 39]. Apresenta uma componente multifatorial, na qual se encontram o trauma, as lesões microvasculares, processos imunológicos, fatores genéticos, fatores ambientais e

outras doenças [42, 44]. Segundo a literatura, há um risco superior nos alcoólicos, diabéticos, fumadores, pessoas com hipercolesterolemia e doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana [19]. A suscetibilidade genética é o único fator aceite como sendo responsável por esta doença [38, 42].

Relativamente à componente genética, a bibliografia faz referência a uma origem datada da época dos Vikings (séc. VIII) [42, 44]. Segundo Black *et al.*, existe uma clara predisposição genética no desenvolvimento da doença. Na literatura há referência a uma forma de doença familiar, que tem uma transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta [42, 44]. Segundo o mesmo autor, irmãos de doentes com esta patologia têm uma probabilidade três vezes maior de desenvolver a doença quando comparados com a população geral sendo que foram relatados vários casos de doença em gémeos monozigóticos. No entanto, ainda não foi identificado nenhum polimorfismo ou grupo de genes, como sendo responsáveis pela doença [44]. Os avanços na análise *microarray* do ácido desoxirribonucleico (ADN) permitiram estudar os genes e os seus produtos de expressão, no sentido de compara-los com os tecidos normais (tabela 1). Os resultados obtidos indicam que os genes envolvidos na quebra do colagénio estão inibidos e os genes que promovem o desenvolvimento estrutural do colagénio ao nível da epiderme estão amplificados [44].

Tabela 1 – Expressão de genes e proteínas na doença de Dupuytren

<i>Síntese Aumentada</i>	<i>Síntese Diminuída</i>
Domínio de desintegrina e metaloproteinase	Colagénio XV
Actina alfa do músculo liso	Cisteína desoxigenase
Integrina $\beta$ 1	Cistinase 3
Caderina 11	Metaloproteinase 27 da matriz
Fibronectina	Metaloproteinase 3 da matriz
Laminina	Superóxido dismutase
Contactina 1	Superóxido dismutase 2
Proteína de choque térmico 47	
Proteína pós sináptica 95	
Proteína <i>zonula ocludens</i> 1	
Colagénio I, V e VIII	
Periostina (fator osteoblástico específico)	
Tenascina C	
Inibidor tecidual da metaloproteinase	
Fator transformador de crescimento $\beta$ 2	

Adaptada de Black *et al.* [44].

O alcoolismo apresenta-se associado a uma maior prevalência desta doença [42]. Tendo em conta que o álcool estava associado a doenças hepáticas e por sua vez à

doença de *Dupuytren*, Hart *et al.* faz referências a um estudo que concluiu que o álcool, mais do que a doença hepática, está associado a esta patologia. O mecanismo pelo qual o álcool está associado à doença não está claro. Foram levantadas algumas hipóteses, nomeadamente efeitos sobre a circulação local, danos no tecido gordo que levam a uma resposta fibrótica e alterações na produção de prostaglandinas. No entanto nenhum mecanismo está completamente provado [42].

Verifica-se uma maior prevalência da doença nos doentes com epilepsia, podendo ter como explicação a medicação anticonvulsiva usada por estes doentes [39, 42]. Os doentes epiléticos apresentam uma maior tendência para o atingimento bilateral e simétrico das mãos e, um aumento da incidência com a duração da doença [45]. Ela ocorre em todas as formas de epilepsia com igual frequência e não existe correlação com a severidade da mesma [46]. Os doentes epiléticos apresentam uma incidência aumentada de desenvolver doença de *Ledderhose* (30%) e nódulos de *Garrod* (42%), o que sugere uma propensão para situações de fibrose crônica [42]. Este facto pode ser o resultado da estimulação dos fatores de crescimento tecidual pelos fármacos anti convulsivantes [42]. A associação entre a doença de *Dupuytren* e a epilepsia, e o conseqüente uso de anti convulsivantes foi estudada, no entanto, nem todos eles confirmaram esta situação [47].

De acordo com Liss *et al.*, a incidência de doença de *Dupuytren* é cerca de duas a cinco vezes superior entre trabalhadores expostos a trabalhos manuais repetitivos e que envolvam vibração, quando comparados com os indivíduos não expostos a estes traumatismos [48]. Hart *et al.* afirma que o traumatismo pode levar ao desenvolvimento da doença nos indivíduos com predisposição [42].

Os doentes diabéticos apresentam também uma maior incidência (16 a 42%) de doença de *Dupuytren* [39]. Atinge de igual modo os diabéticos tipo 1 e tipo 2, no entanto, a doença surge mais precocemente na Diabetes *Mellitus* tipo 1 e há um atingimento idêntico em ambos os sexos [49]. No caso particular dos diabéticos, embora tenham maior incidência de doença, possuem um menor grau de contratura o que condiciona uma menor necessidade de tratamento cirúrgico [49]. Segundo Hart *et al.*, não existe relação entre o controlo da diabetes e a severidade da fibromatose palmar. A diabetes pode ser encarada como um fator que pode despoletar a doença, levantando-se a possibilidade de ser causadora de alterações microvasculares que conduzem a uma hipoxia local e aumento do risco de desenvolver esta patologia [42].

Do ponto de vista imunológico, segundo Baird *et al.*, a avaliação por citometria de fluxo dos tecidos afetados revelou a presença de linfócitos CD3<sup>+</sup> e proteínas do

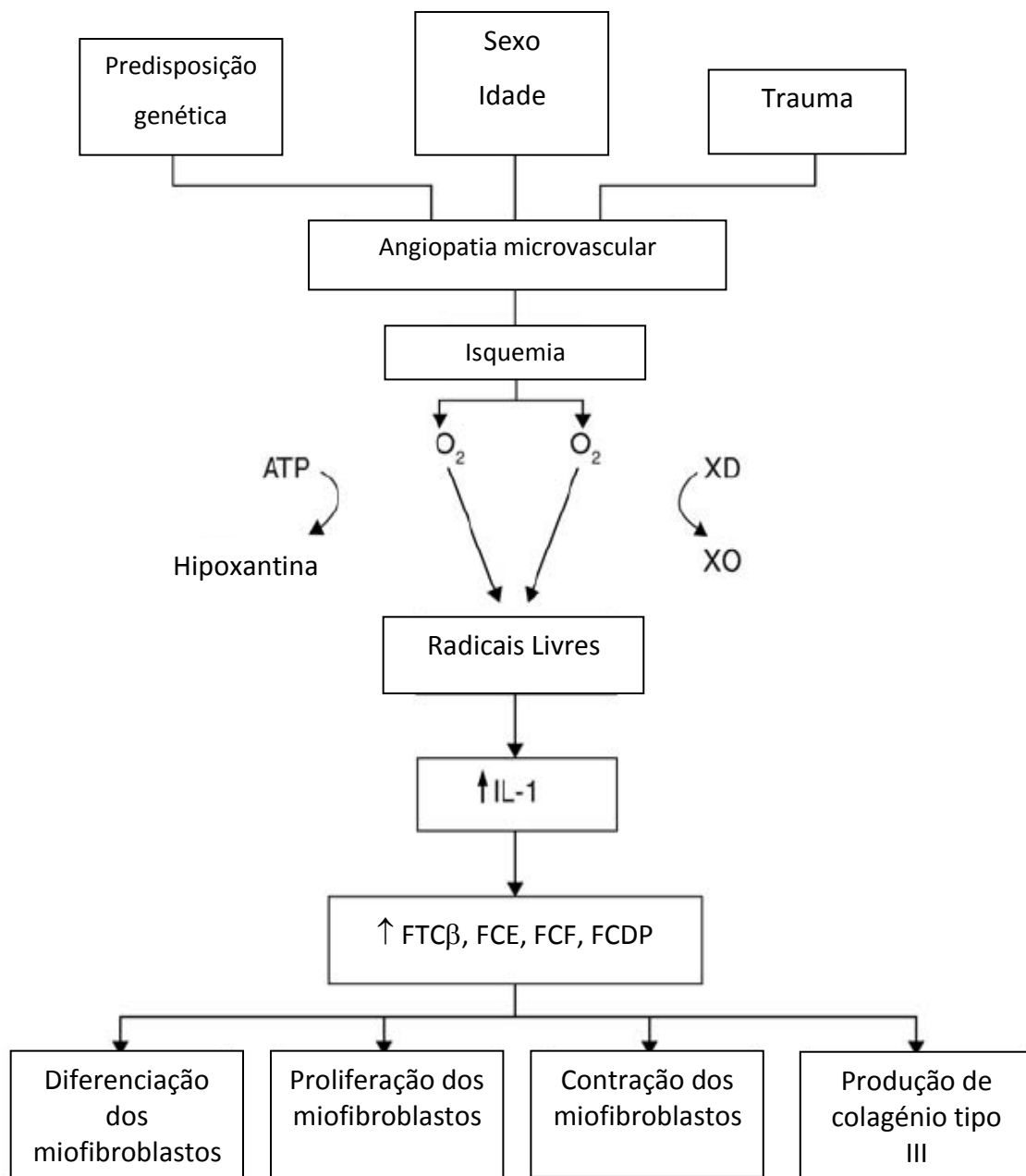
complexo major de histocompatibilidade de classe II, o que levantou a possibilidade da doença de *Dupuytren* ser uma patologia autoimune mediada pelas células T [50].

## PATOFISIOLOGIA

Esta patologia caracteriza-se pela proliferação fibroblástica e deposição desordenada de colagénio com conseqüente espessamento da fáscia palmar [39]. A formação de um nódulo ou vários ocorre numa fase proliferativa inicial da doença e é considerada uma lesão patognomónica da doença de *Dupuytren* [38, 39]. A formação dos nódulos resulta da contração dos fibroblastos na fáscia palmar superficial, sendo compostos por fibroblastos e colagénio tipo III [39]. Do ponto de vista histológico, os nódulos são densos, fusiformes e hiper celulares [44].

Na doença de *Dupuytren*, as células principalmente afetadas são os miofibroblastos [38]. Estas células têm as características tanto dos fibroblastos, como das células musculares lisas, pelo que têm a capacidade de contrair ativamente. Os miofibroblastos expressam actina alfa do músculo liso ( $\alpha$  – actina) que é importante na contração. Elas sintetizam fibronectina, uma proteína extracelular, que conecta as células miofibroblásticas entre si e por sua vez à matriz extracelular. A contratilidade dos miofibroblastos poderá ser afetada pelas prostaglandinas, presentes nos nódulos, e deste modo, ter influência na doença [51, 52].

Segundo Black *et al.*, os miofibroblastos proliferam em grandes quantidades em função de diferentes estímulos, nomeadamente, do fator transformador de crescimento  $\beta$  (FTC $\beta$ ). Este fator, para além de estimular a proliferação destas células, aumenta excessivamente a sua contratilidade, o que, com a ativação contínua, condiciona a evolução desta patologia. Outros fatores, como o fator de crescimento dos fibroblastos (FCF), o fator de crescimento epidérmico (FCE) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (FCDP) contribuem também para a proliferação, diferenciação, contração dos miofibroblastos, bem como para produção de colagénio tipo III. Estes fatores estimuladores, por sua vez, resultam da combinação de uma série de elementos, entre os quais, a idade avançada, o sexo, a predisposição genética, o trauma persistente, levando à angiopatia microvascular e por sua vez a uma situação de isquemia. A isquemia leva à produção de radicais livres que vão conduzir à síntese de interleucina 1 (IL-1), responsável pela estimulação dos fatores de crescimento supra citados (figura 1) [44].



**Figura 1** – Fisiopatologia esquemática da doença de *Dupuytren*. Adaptado de Black *et al.* [44]. Legenda: ATP- adenosina trifosfato; FCDP- fator de crescimento derivado das plaquetas; FCE- fator de crescimento epidérmico; FTC $\beta$ - fator transformador de crescimento  $\beta$ ; XD- xantina desidrogenase; XO- Xantina oxidase.

Para além do aparecimento de nódulos, estes numa fase posterior dão origem a cordões fibrosos, que ao se tornarem mais curtos com o evoluir da doença conduzem a contratura da articulação e dos tecidos envolventes [38, 44]. De acordo com Rehman *et al.*, as diferentes escolas de pensamento debatem-se sobre a evolução da doença: se o nódulo dá origem aos cordões ou se estes são considerados dois elementos

fibróticos que ocorrem de forma independente e têm origem em diferentes precursores [53]. O encurtamento destes cordões leva à deformidade articular, condicionando uma deformidade em flexão, que por sua vez leva a um atingimento da cápsula e à contratura em flexão das articulações metacarpofalângica e interfalângica proximal [38]. De um modo geral, a contratura ocorre quando as células contráteis que compõem os tecidos encurtam, transformando-se numa matriz acelular estática [44].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de *Dupuytren* é sobretudo clínico, baseando-se na história de rigidez dos dedos e no exame físico [39].

Numa fase inicial, ocorre um espessamento da fascia palmar com uma alteração da pele (enrugamento) ao nível da prega palmar e, a extensão passiva dos dedos revela a existência de irregularidades ao nível do tendão flexor [39]. Com o evoluir da doença poderão surgir os nódulos palmares, que para além de palpáveis ao longo do trajeto dos tendões flexores, tornam-se visíveis [39]. Como referido, a doença normalmente tem início na palma da mão e distribui-se posteriormente para os dedos, embora possa existir isoladamente na palma ou nos dedos [44].

Alguns doentes podem apresentar nódulos distantes da fascia palmar, nomeadamente no dorso da articulação interfalângica proximal (nódulos de *Garrod*) [44]. Estes doentes têm uma maior incidência de doença ectópica, nomeadamente, a doença de *Peyronie* e a doença de *Ledderhose* [44]. Segundo o mesmo autor, foram criados alguns critérios que indicam uma maior severidade e risco de recorrência da doença, sendo eles: sexo masculino, idade de início antes dos 50 anos, doença bilateral, um ou mais familiares afetados, presença de nódulos de *Garrod* e ter origem na Europa do Norte [44]. Quando todos estes fatores estão presentes, o risco de recorrência é de 71% comparados com os 23% nos doentes que não apresentam nenhum dos critérios anteriores [44].

A doença é normalmente não dolorosa, no entanto, em raras ocasiões, podem ocorrer tenossinovites, tornando-se assim dolorosa [39].

De um modo geral, a doença pode ser encontrada em três estadios: **estadio A**, no qual se nota uma pequena elevação na palma da mão, sobre a prega palmar; **estadio B**, em que a patologia se distribui pela fásia e pelos dedos, levando ao desenvolvimento de cordões fibrosos; **estadio C**, onde a doença invade mais acentuadamente os dedos, criando-se cordões fibróticos que impedem a extensão dos dedos, condicionando a ocorrência de contratura permanente [53].

Embora o diagnóstico seja essencialmente clínico, existem métodos complementares que podem ser úteis.

Na ecografia, os nódulos subcutâneos palmares são geralmente hipocogénicos, hipervasculares e superficiais aos tendões flexores [54].

A TC demonstra áreas nodulares iso a hiper-atenuadas de espessamento subcutâneo [2].

A RM demonstra múltiplos nódulos ou cordões com origem na aponevrose palmar proximal que atingem os tendões flexores [31]. As lesões hipocelulares constituídas por colagénio denso apresentam uma baixa intensidade de sinal nas ponderações T1 e T2. Por outro lado, as lesões celulares apresentam uma intensidade de sinal intermédia em T1 e T2, com um aumento difuso após a administração de contraste com gadolínio [47]. Estas diferenças de sinal são importantes, pois as lesões mais celulares têm uma maior taxa de recorrência após excisão [2].

Segundo Anderson *et al.*, o RX não é necessário pois a calcificação dos tendões não ocorre [39]. De acordo com Walker *et al.*, o RX pode apresentar-se normal ou mostrar a contratura da articulação metacarpofalângica e interfalângica proximal [2].

O atingimento palmar pode levantar alguns diagnósticos diferenciais, nomeadamente, artropatia diabética, cicatrizes traumáticas, contratura isquémica de *Volkman* ou doença intrínseca das articulações [39].

## TRATAMENTO

O objetivo do tratamento incide sobretudo na melhoria da flexibilidade dos tendões flexores [39]. A terapêutica escolhida depende da severidade da doença, sendo que a intervenção cirúrgica é o tratamento de escolha [2]. A excisão cirúrgica é o **gold standard** para o tratamento da doença de *Dupuytren* [55].

Nos doentes em que existe uma pequena contratura e não há compromisso do funcionamento dos dedos a vigilância poderá ser uma boa opção [38]. Estes doentes ou os que apresentam sintomas intermédios podem ser instruídos a realizarem hiperextensões suaves dos dedos diariamente no sentido de tentar combater a contratura [39]. Alguns agentes podem ser utilizados em estadios iniciais da doença, nomeadamente, os bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina e o verapamil [38]. De acordo com outros autores, no início da doença o tratamento expectante pode ser considerado, mas a administração local de glucocorticoides com triancinolona e lidocaína pode ser útil [39, 56]. De acordo com Ketchum *et al.*, a utilização de glucocorticoides intra lesionais leva a uma regressão significativa da doença, no entanto podem surgir complicações como atrofia no local de administração ou rotura

do tendão [57]. As cicatrizes, por outro lado, não respondem bem à utilização de glucocorticoides [39]. A administração local de colagenase aparenta ter benefícios em estadios iniciais da doença [39].

Nas situações mais graves em que há limitações no desempenho das funções manuais e agravamento da contratatura, a cirurgia é recomendada [38, 39, 56]. O *timing* correto para a intervenção cirúrgica varia, mas esta é usualmente proposta quando a contratatura na articulação metacarpofalângica excede os 40 graus ou a articulação interfalângica proximal os 20 graus [42, 58, 59].

Na opção cirúrgica existem várias possibilidades, entre as quais, a transecção dos cordões (fasciotomia), ou a excisão das bandas fasciais retraídas (fasciectomias) [39].

Para além da fasciotomia cirúrgica existe também a fasciotomia percutânea [38, 39]. A fasciotomia cirúrgica apresenta melhores resultados em termos de capacidade total da extensão dos dedos, quando comparada com a fasciotomia percutânea por agulha, embora esta última possa ser a indicada para doentes com doença intermédia, graças a uma maior rapidez de recuperação e menor taxa de complicações [39]. Segundo outro autor, a fasciotomia percutânea por agulha apresentou uma melhoria significativa imediata da doença após cirurgia, mas 65% das contraturas recidivaram [60].

A fasciectomia associa-se a uma menor taxa de recorrência relativamente à fasciotomia, 15% comparado com 43%, respetivamente [38].

A radioterapia externa profilática está também descrita, no sentido de prevenir a progressão da doença e promover a melhoria dos sintomas nos doentes com ligeira a moderada deformidade em flexão [39]. Num estudo realizado com a utilização de radioterapia, a radiação foi bem tolerada e associou-se a uma diminuição do número de cordões, nódulos e alterações na pele. No entanto, após 12 meses de seguimento, 50% das contraturas regressaram [24].

## PROGNÓSTICO

A doença de *Dupuytren* apresenta uma evolução variável ao longo do tempo. Alguns doentes apresentam incapacidade ligeira durante muitos anos, podendo ocorrer regressão em 10% dos casos [40]. Por outro lado, os outros indivíduos afetados podem evoluir progressivamente, com agravamento da contratatura. Na ausência de tratamento, a progressão da doença é observada em 50% após um follow-up de 6 anos. Segundo o mesmo autor, todos os tratamentos são paliativos e não existe terapêutica capaz de parar a evolução das cicatrizes [39].

## CONCLUSÃO

As duas patologias em questão fazem parte de uma patologia geral designada de fibromatose, mais especificamente, fibromatose superficial.

A doença de *Dupuytren* tem uma maior incidência quando comparada com a fibromatose plantar e o seu aparecimento é mais comum após os 65 anos com uma razão de 3-4:1 entre o sexo masculino e o sexo feminino. A doença de *Ledderhose* atinge sobretudo indivíduos entre a terceira e a quinta década de vida com um rácio de 2:1 entre homens e mulheres.

São duas entidades benignas cujas referências existem desde há várias décadas e que perduram na atualidade. Apesar da vasta literatura, a etiologia permanece desconhecida embora vários agentes causais tenham sido propostos.

Com o desenvolvimento de novos métodos auxiliares de diagnóstico tornou-se mais fácil o seu estudo, no entanto, a base para o diagnóstico continua a ser a história clínica e o exame físico. Nos casos atípicos a utilização dos meios auxiliares é útil e vantajosa.

Do ponto de vista de tratamento, este também tem vindo gradualmente a evoluir, mantendo sempre como opção viável as medidas conservadoras nas fases iniciais da doença e as medidas cirúrgicas numa fase posterior.

Tendo em conta o menor grau de deformidade existente na fibromatose plantar, a opção cirúrgica esta reservada para as situações graves, com dor persistente, lesões grandes e infiltrativas. Nos estadios precoces desta patologia a radioterapia poderá ser uma opção viável, pois os efeitos laterais foram ligeiros, no entanto, carece de estudos com uma maior amostragem e com um maior *follow-up*. Relativamente à doença de *Dupuytren* esta opção revelou-se menos eficaz apresentando uma taxa de recidiva significativa.

É importante referir que embora existam inúmeras fontes de informação sobre estas duas entidades, a informação sobre a doença de *Dupuytren* é mais vasta e de mais fácil acesso.

No decorrer da elaboração deste artigo tive a necessidade de recorrer a referências bibliográficas mais antigas no sentido de complementar a informação recolhida, pois muita da informação recente não esta facilmente acessível.

De um modo geral, os objetivos iniciais foram cumpridos, no entanto, apesar de toda a informação disponível e investigação realizada, a etiologia de ambas as patologias carece de esclarecimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Weiss WS, Goldblum JR, Enzinger FM. Fibromatoses. *Mosby Elsevier* 2008; 227-228.
- [2] Walker EA, Petscavage JM, Brian PL, Logi CI, Montini KM, Murphey MD. Imaging features of superficial and deep fibromatoses in the adult population. *Hindawi Publishing Corporation Sarcoma* 2012; Article ID 215810.
- [3] Montgomery E, Lee JH, Abraham S, Wu TT. Superficial Fibromatoses are genetically distinct from deep fibromatoses. *Modern Pathology* 2011; 14(7):695-701.
- [4] Robbin MR, Murphey MD, Temple HT, Kransdorf MJ, Choi JJ. Imaging of musculoskeletal fibromatosis. *RadioGraphics* 2001; 21(3):585-600.
- [5] English C, Coughlan R, Carey J, Bergin D. Plantar and palmar fibromatosis: characteristic imaging features and role of MRI in clinical management. *Rheumatology* 2012; 51(6):1134-1136.
- [6] Oliveira EA, Pato T, Barcelos A. Doença de Ledderhose – um caso clínico. *Sociedade Portuguesa de Reumatologia* 2010; 35:529-530.
- [7] Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse H, Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *American Journal of Surgery* 2004; 187(1):33-38.
- [8] Benthien J, Fuhrmann R, Venbrocks R. Plantar fibromatosis (Morbus Ledderhose): an atypical case with cystic tumors. *Foot and Ankle Surgery* 1997; 3(3):121-125.
- [9] Parnitzke B, Decker O, Neumann U. "Ledderhose" disease. Plantar fibromatosis-clinical aspects. *Zentralblatt fur Chirurgie* 1991; 116(8):531-534.
- [10] Knobloch K, Vogt P. High-energy focussed extracorporeal shockwave therapy reduces pain in plantar fibromatosis (Ledderhose disease). *Biomed Central Research notes* 2012; 5:542.
- [11] Bedi DG, Davidson DM. Plantar fibromatosis: sonographic appearance and variations. *Journal of Clinical Ultrasound* 2001; 29(9):499-505.
- [12] Heyd R, Dorn AP, Herkstroter M, Rodel C. Radiation therapy for early stages of Morbus Ledderhose. *Strahlentherapie und Onkologie* 2009; 186(1):24-29.
- [13] Souza DF, Micaelo L, Cuzzi T, Silva MR. Ledderhose disease an unusual presentation. *The journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2010; 3(9):45-47.
- [14] Hougeir FG. Plantar fibromatosis. *Medscape Reference* 2012. Acedido em 15 de Dezembro de 2012, disponível em:  
<http://emedicine.medscape.com/article/1061903-overview>.

- [15] Pickren JW, Smith AG, Stevenson AG, Stout AP. Fibromatosis of the plantar fascia. *Cancer* 1951; 4(4):846-856.
- [16] Lee TH, Wapner KL, Hecht PJ. Plantar fibromatosis. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1993; 75(7):1080-1084.
- [17] Strzelczyk A, Vogt H, Hamer HM, Kramer G. Continuous phenobarbital treatment leads to recurrent plantar fibromatosis. *Epilepsia* 2008; 49(11):1965-1968.
- [18] Coral P, Zanatta A, Teive H, Neto C, Matos E, César L. Doenças de Dupuytren e de Ledderhose associadas ao uso crônico de anticonvulsivantes. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1999; 57(3):860-862.
- [19] Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1997; 79(2):206-210.
- [20] Estrada JG, Fernández DG, Torroella FB, Carozo M. Familiar plantar fibromatoses. *Clinical and Experimental Dermatology* 2003; 28(6):669-670.
- [21] Veer WM, Hamburg SM, Gast AG, Niessen F. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plastic and Reconstructive Surgery journal* 2007; 122(2):486-491.
- [22] Beckmann J, Kalteis T, Baer W, Grifka J, Lerch K. Plantar fibromatose: Therapie mit totaler plantarfasziectomie. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2004; 129(1):53-57.
- [23] Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL. Plantar fibromatosis: a benign aggressive neoplasm with a characteristic appearance on MR images. *Radiology* 1994; 193(3):841-845.
- [24] Seegenschmiedt MH, Makoski, Trott KR. Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. *Berlin Heidelberg New York Springer* 2007; 161-191.
- [25] Johnston RE, Collis S, Peckham NH, Rothstein AR. Plantar fibromatosis: literature review and unique case report. *The Journal of Foot Surgery* 1992; 31(4):400-406.
- [26] Sharma S, Sharma A. MRI diagnosis of plantar fibromatosis – a rare anatomic location. *The Foot* 2003; 13(4):219-222.
- [27] Murphey MD, Ruble CM, Tyszko SM, Zbojnowicz AM, Potter BK, Miettinen M. Musculoskeletal fibromatoses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29(7):2143-2176.
- [28] Griffith JF, Wong TY, Wong SM, Wong MW, Metreweli C. Sonography of Plantar Fibromatosis. *American Journal of Roentgenology* 2002; 179(5):1167-1172.
- [29] Haun DW, Cho JC, Kettner NW. Symptomatic plantar fibroma with a unique sonographic appearance. *Journal of Clinical Ultrasound* 2012; 40(2):112-114.

- [30] Feld R, Burk DL, McCue P, Mitchell DG, Lackman RD, Rifkin MD. MRI of aggressive fibromatosis: frequent appearance of high signal intensity on T2-weighted images. *Magnetic Resonance Imaging* 1990; 8(5):583-588.
- [31] Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP, Utz JA, Hudson TM, Neal J, Berrey BH. Magnetic resonance appearance of fibromatosis: a report of 14 cases and review of the literature. *Skeletal Radiology* 1990; 19(7):495-499.
- [32] Wapner KL, Ververeli PA, Moore JH, Hecht PJ, Becker CE, Lackman RD. Plantar fibromatosis: a review of primary and recurrent surgical treatment. *Foot and Ankle International* 1995; 16(9):548-551.
- [33] Durr HR, Krodel A, Trouillier H, Lienemann A, Refior HJ. Fibromatosis of the plantar fascia: diagnosis and indications for surgical treatment. *Foot and Ankle International* 1999; 20(1):13-17.
- [34] Shin EK, Jones NF. Minimally invasive technique for release of Dupuytren's contracture: segmental fasciectomy through multiple transverse incisions. *Hand* 2011; 6(3):256-259.
- [35] Gilgenkrantz S. The Baron Guillaume Dupuytren. *Médecine Sciences* 2006; 22(8):771-772.
- [36] Shaw RB, Chong AK, Zhang A, Hentz VR, Chang J. Dupuytren's disease: history, diagnosis, and treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2007; 120(3):44-54.
- [37] Trèves R. La malattia di Dupuytren. *Reumatismo* 2006; 58(2):239-242.
- [38] Rayan GM. Dupuytren disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2007; 89(1):190-198.
- [39] Anderson BC, Aggarwal R. Dupuytren's contracture. *UpToDate* Agosto 2012. Acedido em 15 de Dezembro de 2012, disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/dupuytrencontracture?source=search\\_result&search=Dupuytren%27s+contracture&selectedTitle=1%7E15](http://www.uptodate.com/contents/dupuytrencontracture?source=search_result&search=Dupuytren%27s+contracture&selectedTitle=1%7E15).
- [40] Gudmundsson KG, Jónsson T, Arngrímsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet* 2003; 362(9378):165-168.
- [41] Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's Disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. *Hand*, 2009, 4(3):256-269.
- [42] Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2005; 81(957):425-428.
- [43] Anthony SG, Lozano-Calderon SA, Simmons BP, Jupiter JB. Gender ratio of Dupuytren's disease in the modern U.S. population. *Hand* 2008, 3(2):87-90.

- [44] Black EM, Blazar PE. Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2011; 19(12): 746-757.
- [45] Arafa M, Steingold RF, Noble J. The incidence of Dupuytren's disease in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Hand Surgery* 1984; 9(2):165-166.
- [46] Lund M. Dupuytren's contracture and epilepsy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1941; 16(4):465-492.
- [47] Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI, Smith C, Hubbard R. Dupuytren's disease risk factors. *The Journal of Hand Surgery* 2004; 29(5):423-426.
- [48] Liss GM, Stock SR. Can Dupuytren's contracture be work-related?: review of the evidence. *American Journal of Industrial Medicine* 1996; 29(5):521-532.
- [49] Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS, Ronnema T, Vahatalo MA. Dupuytren's disease in type 1 diabetic patients: a five-year prospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1996; 14(1):59-65.
- [50] Baird KS, Alwan WH, Crossan JF, Wojciak B. T-cell-mediated response in Dupuytren's disease. *Lancet* 1993; 341(8861):1622-1623.
- [51] Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery* 2000; 25(4):629-636.
- [52] Magro G, Fraggetta F, Colombatti A, Lanzafame S. Myofibroblasts and extracellular matrix glycoproteins. *General and Diagnostic Pathology* 1997; 142(3):185-90.
- [53] Rehman S, Day PJ, Bayat A, Westerhoff HV. Understanding Dupuytren's disease using systems biology: a move away from reductionism. *Frontiers in Physiology* 2012; 3:316.
- [54] Pham H, Fessel DP, Femino JE, Sharp S, Jacobson JA, Hayes CW. Pictorial essay. Sonography and MR imaging of selected benign masses in the ankle and foot. *American Journal of Roentgenology* 2003; 180(1):99-107.
- [55] Bayat A, McGrouther DA. Management of Dupuytren's disease – clear advice for an elusive condition. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2006; 88(1):3-8.
- [56] Trojian TH, Chu SM. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *American Family Physician* 2007; 76(1):86-89.
- [57] Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *The Journal of Hand Surgery* 2000; 25(6):1157-1162.
- [58] Townley WA, Baker R, Sheppard N, Grobbelaar AO. Dupuytren's contracture unfolded. *British Medical Journal* 2006; 332(7538):397-400.

- [59] Thurston AJ. Dupuytren's Disease. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2003; 85(4):469-477.
- [60] Van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery* 2006; 31(5):498-501.