

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

CÁTEDRA DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Profesor: A. LÓPEZ ALONSO

CÁTEDRA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Profesor: L. DÍAZ-FLORES FEO

Estudio crítico etiológico e histopatológico de la enfermedad de Dupuytren

A. LOPEZ ALONSO, J. LOPEZ FERNANDEZ, L. DIAZ-FLORES FEO, H. FRIEND SICILIA, P. CORTES

RESUMEN:

Los autores presentan 50 pacientes afectados en una o ambas manos de la enfermedad de Dupuytren. Analizan la historia particular de cada paciente buscando la asociación con determinadas patologías (alcoholismo, epilepsia, diabetes, etc.).

Se realizan análisis tanto histológico como mediante microscopía electrónica de doce de los casos. Una microangiopatía estenosante secundaria a hipoxia tisular es, según los autores, la causa del estímulo de la producción de colágeno y la fibrosis consecuente.

Descriptores: Enfermedad de Dupuytren. Microangiopatía. Patología asociada.

SUMMARY:

50 patients with Dupuytren's Disease (76 affected hands) are reported. The authors studied personal history and the association to certain illnesses (alcoholism, epilepsy, diabetes, etc.).

Tissue specimens taken during surgery of 12 of the hands were studied under optic and electronic microscope respectively, showing stenosing microangiopathy. The authors believe that the secondary hypoxia stimulates the collagen production and subsequent fibrosis.

Key Words: Dupuytren's Disease. Microangiopathy. Pathology associated.

Recibido: 27 febrero 1987.

Introducción

La enfermedad de Dupuytren (ED) se suele asociar a otras enfermedades tales como alcoholismo crónico y enfermedad hepática, epilepsia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica y otras enfermedades (oclusión coronaria, enfermedades autoinmunes, etc.).

Histológicamente se han venido discutiendo las posibles conexiones etiopatogénicas entre todas ellas y el ED.

Asimismo, existe un cierto desconcierto en cuanto a la ubicación lesional de la misma, siendo considerada por algunos autores como un verdadero tumor (AZZARONE, 1983) (3); por otros, como expresión de una fibromatosis-díatesis de Dupuytren,

o también como representación de un fenómeno reparativo local (FRIEND, DÍAZ-FLORES y LÓPEZ ALONSO, 1985) (10).

De igual forma, KISCHER, 1979 (19), y KISCHER y SPEER, 1984 (20) se han interesado por el comportamiento de los vasos en la ED, haciendo estudios a partir de tomas de tejido fresco obtenido por cirugía.

El objetivo de este trabajo ha sido comparar los datos obtenidos por nosotros en una muestra de 76 manos afectadas de Dupuytren, en lo que hace referencia al parámetro «enfermedades asociadas», con los de otros autores, aprovechando tal hecho para hacer una revisión de la literatura.

De la misma forma, en base a estudios morfológicos efectuados en 12 pacientes portadores de ED, en los que se tomó biopsia en el curso de algún procedimiento quirúrgico, se pretende hacer ubicación lesional del proceso y estudiar el especial comportamiento de los vasos, tanto a nivel de la hipodermis como de la aponeurosis palmar.

Material y método

A) *Material clínico.* Se estudiaron 50 pacientes portadores de ED (76 manos afectadas), y entre otros parámetros se valoraron los antecedentes personales y la asociación a ciertas enfermedades: alcoholismo y hepatopatía, epilepsia, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica.

B) *Material anatomopatológico.* Se estudiaron 12 enfermos portadores de ED desde el punto de vista anatomopatológico, a través de biopsias obtenidas en el curso de cirugía.

Las piezas para microscopía óptica (MO) fueron fijadas en formol tamponado a un pH 7'2, e incluidas en parafina. Los cortes histológicos se tiñeron con técnicas de hematoxilina-eosina, PAS, Van Giemsa, Wilder y Orceina de Gomori.

Los fragmentos destinados a microscopio electrónico (ME) fueron fijados y refijados en glutaraldehído y tetróxido de osmio, e incluidos en epoxirresina. Los cortes ultrafinos se contrastaron con sales de uranio y plomo, y fueron observados por un ME JEOL 100 B.

Resultados

A) *Resultados clínicos.* Sobre la muestra total de 76 manos estudiadas, se encontraron 7 casos de enfermedad hepática y/o alcoholismo (14%), 11 casos

de diabetes mellitus (22%), 5 de epilepsia (10%) y 5 de enfermedad pulmonar crónica (10%).

B) *Resultados anatomopatológicos.* Los engrosamientos nodulares, perfectamente diferenciables con la MO, muestran abundantes elementos celulares, elongados y fusiformes, dispuestos entre fibras de colágeno y sustancia fundamental. Los cortes semifinos revelan nitidamente las características de las células proliferantes, fusiformes, con abundante citoplasma, cuya superficie presenta numerosos repliegues «en sierra o sacacorchos». Los núcleos, elongados y con algunas escotaduras, poseen nucleolos prominentes y cromatina desespiralizada, salvo en unas finas franjas de disposición subyacente a la doble membrana nuclear. Ultraestructuralmente, las células proliferantes presentan características de miofibroblastos. Efectivamente, los núcleos suelen mostrar escotaduras, y en el citoplasma se aprecian bandas filamentosas, con cuerpos densos, que recuerdan a los de las células musculares lisas, y abundante retículo endoplásmico rugoso. Los filamentos son de un espesor de 40-120 Å, y sus agrupamientos se disponen paralelos al eje mayor de las células. En la superficie celular se observa: membrana basal discontinua, áreas de refuerzo membranosas y vesículas de pinocitosis.

En cuanto a los vasos sanguíneos, su proporción es muy alta en los engrosamientos nodulares. Dichos vasos muestran endotelios prominentes y células con características intermedias entre pericitos y fibras musculares lisas. Con relativa frecuencia se distinguen también elementos macrofágicos dispuestos alrededor de vasos sanguíneos. Ultraestructuralmente, en los vasos de mayor calibre, además de la presencia de células musculares lisas, también se aprecian otras de aspecto macrofágico, así como fibroblastos en su inmediata proximidad. En todos estos vasos hemos distinguido duplicación de la membrana basal (figuras 1 y 2).

Discusión

Haremos tres planteamientos discusionales:

- A) La enfermedad de Dupuytren como enfermedad asociada.
- B) La enfermedad de Dupuytren como expresión de un fenómeno reparativo local.
- C) Cambios microvasculares y enfermedad de Dupuytren.

A) La enfermedad de Dupuytren como enfermedad asociada

A-1. *Alcoholismo crónico y enfermedad hepática.* La enfermedad de Dupuytren (ED) es frecuente en la subpoblación

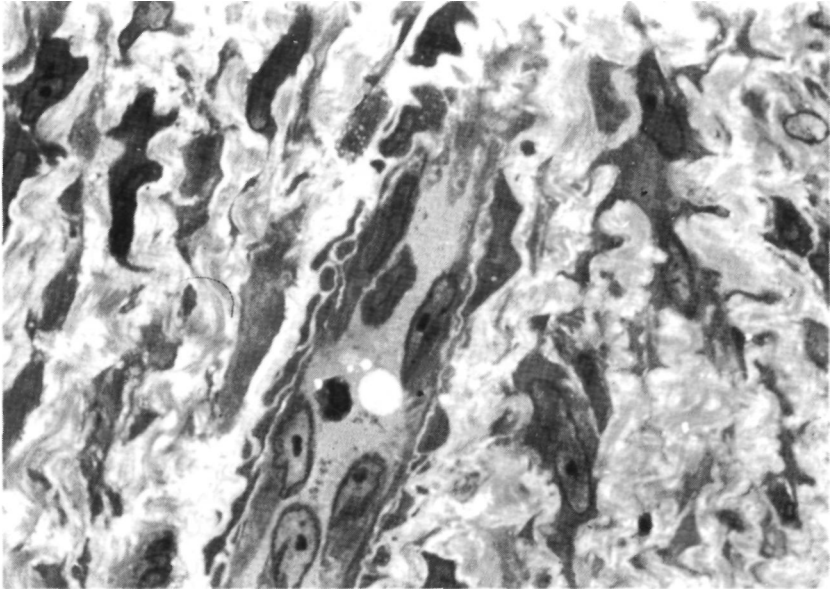


FIGURA n.º 1.— M./O. Corte semifino. Endotelios vasculares muy prominentes, de vasos de nódulos de Dupuytren.

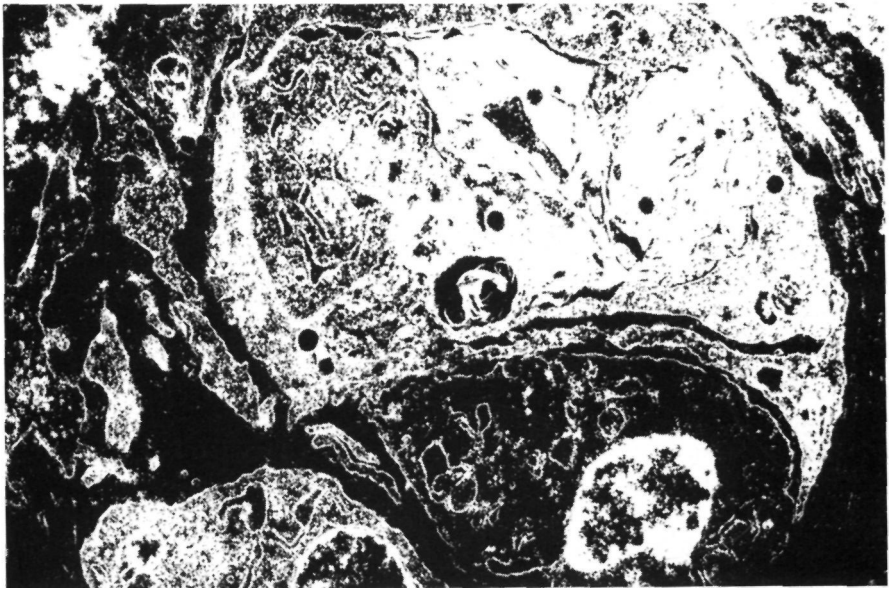


FIGURA n.º 2.— M./E. Corte transversal de un capilar de nódulos de Dupuytren: tanto la célula endotelial como la pericitaria están muy engrosadas, ocluyendo prácticamente la luz vascular.

de alcohólicos crónicos, HUESTON, 1963 (17), y NAZARI, 1966 (24). Por otra parte, y según IKLE y WOLFE y cols., 1956 (37, 38), existe una más alta incidencia de la enfermedad en cirróticos alcohólicos (66%) que en alcohólicos sin enfermedad hepática (27%).

Sin embargo, SU y PATEK, 1970 (36), afirman que el incremento de la incidencia de la ED estaba en relación con el porcentaje de grandes bebedores de alcohol, independientemente de que éstos tuvieran o no cirrosis.

Así pues, aún es discutible si la enfermedad es más frecuente en alcohólicos con cirrosis que en alcohólicos sin ella. Sin embargo, el hecho de que las estadísticas sean obtenidas de hallazgos clínicos y no de biopsias hepáticas que nos pudieran dar un diagnóstico precoz de cirrosis, introduce un factor de error al eliminar como tales a cirróticos incipientes.

Con respecto a los enzimas hepatocelulares GOT, GPT y LDH, sólo se han podido constatar ligeros cambios, siendo éstos muy significativos en lo que hace referencia a la LAP y a la gamma-GPT, POJER y SEDLICKOVA, 1970 (27), y POJER y cols., 1972 (28).

La LDH y la fosfatasa alcalina están alteradas en ocasiones, en otras no, aunque en el caso de la última el fenómeno parece relacionarse, más que con el alcoholismo, con la epilepsia, RICHENS y ROWE, 1970 (31), y KUHN y RICHTER, 1970 (21).

¿Cuál es la naturaleza de la relación ED y disfunción hepática? ¿Cuál es lo primario, la disfunción del hígado o la ED? Parece que la mayoría de los autores están de acuerdo en considerar a la enfermedad hepática, hecho del que nosotros somos partícipes. Nosotros hemos revisado a nuestros enfermos operados de ED (50 enfermos con 76 manos afectadas) y nos hemos encontrado que el 14% tenían enfermedad hepática.

Luego, partiendo de este hecho constatable de que la enfermedad hepática precede a la ED, tenemos que plantearnos cuáles son las rutas mediante las cuales la patología hepática «determina» una alteración en la fascia palmar. En este sentido, las posibilidades que se han señalado han sido las siguientes:

- Insuficiencia del metabolismo de la vitamina D en la enfermedad hepática.
- Evidencia de trastornos vasomotores en las «palmas hepáticas» de estos pacientes.
- La intoxicación crónica alcohólica podría inducir cambios locales neurovasculares, según la sensibilidad individual o en individuos con una predisposición constitucional a tales cambios.

Aunque, conforme hemos venido sosteniendo, la opinión de la mayoría de los distintos autores es que en pacientes con enfermedad hepática crónica la ED es primariamente un dato de enfermedad hepática alcohólica; HOUGHTON, 1983 (14), no está de acuerdo con esta opinión mayoritaria, y no cree en una clara relación ED-hígado-hepatopatía-alcoholismo crónico.

Por último, y para terminar con este apartado, citar que FEIZI, en 1968 (8), encontró que los niveles circulantes de IgA estaban a veces aumentados en la enfermedad hepática alcohólica comparado con otras formas de enfermedad hepática, y NOEVA, en 1967 (30), observó niveles aumentados de IgG e IgA en pacientes con ED. HOUGHTON, en 1983 (14), afirma no haber sido capaz de hallar las alteraciones citadas en los niveles de IgG e IgA en pacientes con ED. Sin embargo, sí encuentra niveles elevados de inmunocomplejos circulantes IgA en pacientes con ED, lo cual podría evidenciar un mecanismo anormal inmune. Termina HOUGHTON afirmando no haber sido capaz de saber si el

incremento específico del inmunocomplejo IgA en la ED representa algo primario, o bien es un fenómeno secundario.

A-2. Epilepsia y enfermedad de Dupuytren. La epilepsia parece ser más común en pacientes con ED que en la población normal. La conexión entre estas dos enfermedades ha sido descrita desde 1941 y ha sido profundamente discutida en la literatura, LUND, 1941 (22); SKOOG, 1948 (34); GORDON, 1954 (12); ARIEFF y BELL, 1956 (2), HUESTON, 1960 y 1962 (15, 16); EARLY, 1962 (7); ZACHARIE, DALERUP y OLESEN, 1970 (39). Los porcentajes reflejados por los autores referidos son:

Año	Autor	Porcentaje de asociación
1941	LUND	33-50%
1948	SKOOG	42%
1954	GORDON	8%
1956	ARIEFF y BELL	20%
1960-62	HUESTON	40%
1962	EARLY	4%

El mecanismo íntimo del porqué de estos porcentajes de ED en enfermos epilépticos parece relacionarse con el fenobarbital. Se sabe que el fenobarbital solo o en combinación con la difenilhidantoina de modo semejante a la hidralazina es capaz de producir alteraciones biológicas semejantes a las observadas en el lúpulo, la artritis reumatoide y esclerodermia, y el «reumatismo fenobarbital» asemeja el síndrome hombro-mano que a menudo acompaña a la ED. Una biopsia de la aponeurosis palmar en individuos con toma crónica de fenobarbital muestra una estructura fibrosa similar a la de la ED.

HUESTON, 1985 (18), sin embargo, afirma que la incidencia extraordinariamente elevada entre epilepsia y ED sugiere un nexo genético entre las dos afecciones. Para HUESTON ninguna otra enfermedad muestra una asociación tan firme con la ED.

ZACHARIE y cols., 1970 (39), indican que del mismo modo que la epilepsia es más frecuente entre pacientes con ED, las

alteraciones del EEG son más comunes entre ellos que entre la población normal de un grupo de edad más avanzado.

En nuestra muestra, la epilepsia estaba presente en el 10% de los pacientes con ED.

A-3. Diabetes mellitus y enfermedad de Dupuytren. Frecuencia de la asociación: Una asociación entre diabetes mellitus (DM) ha sido ha menudo citada: TESCHMACHER, 1904; GREENWOOD, 1927; DAVIS y FINESILVER, 1932; CARMANT y WELLESER, 1961; SPRING, FLEEK y COHEN, 1970 (35); SCHENEIDER, 1971 (37); GÜNTHER y MISOGA, 1972; RAND, DINAI y SOHAR, 1977 (29); RAVID, 1977 (30). Entre este grupo de informes la incidencia de ED varía entre el 1'6% y el 32%.

Como parte de una intensa investigación dentro de la historia natural de la ED, HEATHCOTE y cols., 1981 (13) han reexaminado la asociación entre esas dos condiciones, cogiendo una serie no seleccionada de 273 adultos de 60 años con DM clínica. Fueron detectados signos de ED en el 19%. La cifra se incrementó a 42% cuando el examen de las manos era hecho por un cirujano ortopeda. NOBLE, HEATHCOTE y cols., 1984 (25), siguiendo en la misma línea de investigación, eligen uno o más de los siguientes datos como diagnóstico de ED; un nódulo palmar o digital, cuerdas de la piel palmar o digital, una banda pretendinosa y contractura digital. Engrosamientos en los nudillos fueron registrados, pero su hallazgo aislado no era suficiente para el diagnóstico de ED. Estos autores obtienen incidencia de signos de ED entre diabéticos, en un 42%.

Patrón de la ED en pacientes diabéticos: Las lesiones leves son las que predominan en estos pacientes, y pueden ser fácilmente pasadas por alto si la exploración de la mano no la lleva a cabo un médico experimentado en la materia, cosa que sucede

más frecuentemente si además los pacientes son mujeres, en las que predominan las lesiones leves. La mayoría de los pacientes ignoraban cualquier cambio en la apariencia de sus manos y pocos tenían síntomas.

Los signos son raros en el dedo pequeño y más comunes en el dedo medio y anular, mientras que en la población general los dedos meñique y anular son los comúnmente implicados, BOYES, 1970 (5); HEATHCOTE, 1981 (13); NOBLE, 1984 (25).

La severidad de la DM y el tipo de tratamiento no se correlacionaban con los signos de ED. La proporción de pacientes

con pobre control o tratados con insulina fue similar en diabéticos con y sin ED. POJER (27) encontró entre su grupo con alteraciones de enzimas hepáticas, una alteración en los niveles de glucemia en un 40%. La cuestión que se plantea entonces es si las alteraciones bioquímicas son capaces de causar la ED, o bien hay un patrón de herencia que predispone a la ED, hipercolesteronemia y DM, y sus secuelas. Se plantea, pues, si estos factores extraños, tales como alcoholismo, diabetes, aumento de colesterol o fármacos usados en el tratamiento de la epilepsia pueden causar la ED, o bien sólo potenciarían una tendencia subyacente.

FOSSATI, 1982 (9), afirma que la mano del diabético puede ser de dos tipos: la mano neurovascular y la mano degenerativa, representada por la ED y a menudo asociada a fenómenos neurovasculares, aunque independiente de ellos.

En base a lo expuesto, se cuestiona si la ED es un signo precoz de diabetes o es una complicación tardía de la misma. HEATHCOTE, 1981 (13), afirma que la anomalía de la fascia no puede ser considerada complicación tardía de la diabetes, sino que la existencia de ED en un paciente no

conocido diabético debería alertar al médico sobre la posibilidad de una intolerancia a la glucosa.

En esencia cabe plantearse las siguientes interrogantes:

- ¿Es primero la ED y posteriormente aparece la diabetes? ¿Es la ED un signo precoz de DM? Si la respuesta fuera afirmativa, ¿traduce la ED una intolerancia de glucosa? Por el momento se desconoce qué proporción de enfermos con ED llegarán a desarrollar DM.
- ¿Es primero la DM y posteriormente la ED, aparece como una complicación más de aquélla? Si la respuesta fuera afirmativa, ¿es a través de la microangiopatía diabética, la que instalaría las alteraciones a nivel de la fascia palmar?
- ¿Existe quizá un patrón de herencia que predispone a padecer ambas enfermedades? Anteriormente ya ha quedado esta interrogante al hablar de las alteraciones bioquímicas asociadas a la DM.

Quizás no exista otro camino que intentar sintetizar en las siguientes líneas, a la luz de la relación DM-ED, las siguientes posibilidades etiológicas de la ED:

1.º Una lesión primaria en el material genético de las células podría condicionar una PROLIFERACION FIBROBLASTICA en el compartimiento superficial de la misma (BOWSER-RILEY y cols., 1975) (4).

2.º La intolerancia a la glucosa podría promover alteraciones en la función de los fibroblastos. Cultivos de fibroblastos cutáneos de diabéticos muestran patrones anormales de crecimiento y biosíntesis proteica (ROWE, 1977) (32).

3.º La ED sería una complicación de la microangiopatía diabética.

En función a todo lo supuesto y a los resultados clínicos por nosotros obtenidos en nuestra serie (22% de pacientes con ED

eran diabéticos), y a los hallazgos ultraestructurales también hallados por nosotros, de intensa proliferación fibroblástica en la vecindad de los vasos sanguíneos, pensamos que posiblemente, y con la salvedad que toda teoría científica tiene el mecanismo íntimo que podría poner en marcha el drama anátomo-patológico de la ED, sería un fenómeno vascular de pequeños vasos (vasculopatía microangiopática) selectivamente localizado en la fascia palmar. Esta alteración vascular generaría hipoxia tisular, con la correspondiente estimulación fibroblástica.

A-4. *Enfermedad pulmonar crónica.*

Los estudios de GORDON en 1954 (12) y HUESTON en 1960, 1962 (15, 16), han confirmado que después de los 40 años de edad los pacientes con enfermedad pulmonar crónica mostraban una incidencia entre 30 y 40% de ED. Posiblemente, la explicación fisiopatológica tenga los mismos derroteros que la asociación digitopalmar y cardiopulmonar como la observada en los «dedos en maza».

A-5. *Otras enfermedades.* La asociación a oclusión coronaria ha sido citada por LASKEY, 1941; OLESEN, 1964 (26); OBERWITTER, 1967. Asociación a diatesis de artritis fue citada por STEIMBERG, 1944; CONWAY, 1954; MCINDONE, 1958 (23). Asociación a enfermedades autoinmunes la citaron MILLESI, 1954; HARD y HUESTON, 1961; HOUGHTON, 1983 (14). Asociación a reumatismo y gota, KEEN, 1881. ARAFA, STEINGOLD y NOBLE, 1984 (1), estudian un gran número de pacientes con artritis reumatoide, y encuentran que hay una incidencia significativamente menor de ED en pacientes con esa enfermedad.

Debido a la localización de la ED, diversos autores (EULEMBERG, 1883; POWER, 1932; MUMENTHALER, 1961) han sugerido relación con el nervio cubital. También se habla acerca de alteraciones en

los nervios periféricos y vegetativos en relación con la enfermedad, y KLUNKER, en 1964, informó de una correlación significativa entre ED y cambios degenerativos seniles en la médula espinal (18).

B) *La enfermedad de Dupuytren como expresión de un fenómeno reparativo local*

Basándonos en nuestras observaciones, parece ser que estamos ante un fenómeno proliferativo íntimamente ligado a los fenómenos de reparación, cuya fuente celular se encuentra en los espacios perivasculares de los pequeños vasos que nutren el tejido subcutáneo y componentes celulares de la fascia o de la aponeurosis palmar, cuyo estímulo proliferativo puede ser de naturaleza intrínseca o extrínseca a la aponeurosis.

AZZARONE y cols., 1983 (3), interpretan el proceso como un verdadero tumor, en la vecindad de los tumores mesenquimales benignos, afirmando dos hechos: 1.º la proliferación miofibroblástica se produciría espontáneamente. 2.º en cultivos celulares de nódulos de Dupuytren, las células de estos nódulos muestran in vitro propiedades que son intermedias entre las de un fibroblasto normal y células sarcomatosas o células del nódulo transformadas por el virus SV 40. En otra línea están las de aquellos autores que hablan de «diatesis de Dupuytren», considerando el proceso como una fibromatosis, argumentando la asociación de la enfermedad con la retracción de la aponeurosis plantar y con la induración plástica del pene.

Nosotros ya hemos apuntado que parece tratarse de un fenómeno reparativo local, con un elemento celular proliferante: el miofibroblasto, cuya fuente celular se encuentra en los espacios perivasculares.

C) Cambios microvasculares y enfermedad de Dupuytren

En el desarrollo de los resultados hemos observado endotelios muy prominentes en las luces de los vasos, que revelan una oclusión microvascular. Además hay reduplicación de la membrana basal. KISCHER, 1979 (19), estudió lesiones fibróticas (cicatrices hipertróficas, queloides, traumatismos con heridas profundas), encontrando oclusiones microvasculares frecuentes y sugiriendo que tales oclusiones condicionan bajas presiones parciales de oxígeno, que actuarían como estímulo para la producción excesiva de colágeno.

KISCHER y SPEER, 1984 (20), toman tejidos frescos obtenidos por cirugía en 6 pacientes con ED, en los 6 casos encontraron microvasos con oclusión luminal y gran engrosamiento de la membrana basal.

En el desarrollo del apartado «enfermedades asociadas a ED» hemos visto que en el caso de la hepatopatía-ED, podría justificar el mecanismo íntimo lesional la existencia de una microangiopatía en los alcohólicos, siendo estas alteraciones a nivel de la aponeurosis palmar una expresión más de un fenómeno vasculopático generalizado.

En cuanto a la asociación ED-DM, de todos es conocida la microangiopatía diabética.

En base a lo expuesto se podría sugerir que sobre un fondo predisponente —herencia— y ante estímulos intrínsecos o extrínsecos a la aponeurosis palmar se pondrían en marcha cambios microvasculares con oclusión luminal, hipoxia y proliferación fibroblástica-miofibroblástica. Se sugiere, por lo tanto, que la hipoxia debida a la oclusión luminal estimularía al pericito a diferenciarse a miofibroblasto.

BIBLIOGRAFIA

1. ARAFA, M.; STEINGOLD, R. F. y NOBLE, J.: «The incidence of Dupuytren disease

(DD) in patients with rheumatoid arthritis». *JBJS*. 1984. 9B, n.º 2: 165.

2. ARIEFF, A. J. y BELL, J.: «Epilepsy and Dupuytren's contracture (DC)». *Neurology (Minneapolis)*. 1956. 6: 115.

3. AZZARONE, B.; FAILLY-CRESPIÓN, C.; DAYA-GOSTEAN, L.; CHAPONNIER, C. y GABIANI, G.: «Abnormal behavior of cultured fibroblast from nodule and non affected aponeurosis of DD». *J. of cellular physiol.* 1983. 117: 353.

4. BOWER-RILEY, S.; BAIN, A. D.; NOBLE, J. y LAMB, D. W.: «Chromosome abnormality in DC». *LANCET* 2. 1975. 7.948: 1.282.

5. BOYES, J. H.: «Bunnell's surgery of the hand». *Philadelphia J. B. Lippincott Co.* 1970. 5.ª ed. 225.

6. DAVIS, J. S. y FINESILVER, E. M.: «DC: with a note on the incidence of the contraction in diabetes». *Arch. Surg.* 1932. 24: 933.

7. EARLY, P. F.: «Population studies in DC». *JBJS*. 1962. 44B: 602.

8. FEIZI, T.: «Serum immunoglobulins in liver disease». *Gut*. 1968. 9: 193.

9. FOSSATI, P.; ROMOW, M. y VENNIN, R.: «Maladie de Dupuytren et diabete sucré». *Ann. Chir. Main*. 1982. 1.4: 351.

10. FRIEND, H.; DÍAZ FLORES, L.; LÓPEZ ALONSO, A.; GUTIÉRREZ, R. y MARTÍN HERRERA, A.: «Histogénesis de los engrosamientos nodulares en la ED». *Morfología normal y patológica*. 1985. Sec. B. 9/1: 11.

11. GABBIANI, G. y MAJNO, G.: «DC. Fibroblast contraction? An ultra-structural study». *Ann. J. Pathol.* 1972. 66: 131.

12. GORDON, S.: «DC: the significance of various factors in its aetiology». *Ann. Surg.* 1954. 140: 683.

13. HEATHCOTE, J. A.; COHÉN, H. y NOBLE, J.: «DC and diabetes mellitus». *LANCET* 1. 1981. 8.235: 1.450.

14. HOUGHTON, S.; HOLDSTOCK, G.; COOKERELL, L. y WRIGHT, R.: «DC, chronic liver disease and IgA immunocomplexes». *Liver*. 1983. 3: 220.

15. HUESTON, J. T.: «The incidence of DC». *Med. J. Aust.* 1960. 2: 999.

16. HUESTON, J. T.: «Further studies in the incidence of DC». *Med. J. Aust.* 1962. 1: 586.

17. HUESTON, J. T.: «DC». *Baltimore*. 1963. Williams and Wilkins Co.

18. HUESTON, J. T.: «Contractura de Dupuytren». *Cirugía en la mano*. 1985. J. Flynn. 2.ª ed. 823.
19. KISCHER, C. W.: «Fine Structure of granulation tissues from deep injury». *J. Invest. Dermatol.* 1979. 72: 147.
20. KISCHER, C. W. y SPEER, D. P.: «Microvascular changes in DC». *The J. of hand surg.* 1984. N.º 1. 9A: 58.
21. KHÜHN, H. A. y RICHTER, E.: «Pathophysiologie und klinik der intraepatischen cholestase». *Med. Klin.* 1970. 65: 1.
22. LUND, M.: «DC and epilepsy». *Acta Psychiatr. Scand.* 1941. 16: 465.
23. MCINDOE, A. H. y BEARE, R. L. B.: «The surgical management of DC». *Am. J. Surg.* 1958. 95: 197.
24. NAZARI, B.: «DC associated with liver disease». *J. Mount Sinai Hosp.* NY. 1966. 33: 69.
25. NOBLE, J.; HEATHCOTE, J. G. y COHEN, H.: «Diabetes mellitus in the etiology of DD». *JBJS.* 1984. 66B. 3: 322.
26. OLESEN, E. B.: «Infarction of the myocardium and DC». *JBJS.* 1964. 45B: 573.
27. POJER, J. y SEDLICKOVA, J.: «Enzymatic pattern of liver injury in DC». *Acta Med. Scand.* 1970. 187: 101.
28. POJER, J.; RADIOJEVIC, M.; WILLIAM, F.: «Asotiation DC and epilepsy». *Arch. of Int. Med.* 1972. 129. 4: 561.
29. RAWID, M.; DINAI, Y. y SOHAR, E.: «DD in diabetes mellitus». *Acta. Diabet. Lat.* 1977. 14: 170.
30. NOEVA, K.: «Antigammaglobulin factor and levels of IgG, IgA and IgM in sera of patients with DC». *Acta Chir. Plast.* 1977. 19: 56.
31. RICHENS, A. y ROWE, D. J. F.: «Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs». *Brit. Med. J.* 1970. 4: 73.
32. ROWE, D. W.; STARMAN, B. J.; FUJIMOTO, W. Y. y WILLIAMS, R. H.: «Abnormalities in proliferation and protein synthesis in skin fibroblast cultures from patients with diabetes mellitus». *Diabetes.* 1977. 26: 284.
33. SCHNEIDER, T.: «Diabetic neuropathy. Hand lesions». *Handbook of diabetes mellitus.* 1971. Pfeiffer EF, ed. Munich. 614.
34. SKOOG, T.: «DC with special reference to aetiology and improved surgical treatment. Its occurrence in epileptics. Note on knucklepads». *Acta Chir. Scand.* 1948. 96, suppl. 139.
35. SPRING, M.; FLEEK, H. y COHEN, B. D.: «DC warning of diabetes?». *New York State J. Med.* 1970. 70: 1.037.
36. SU, C. K. y PATECK, A. J.: «DC its association with alcoholism and cirrhosis». *Arch. of Int. Med.* 1970. 126: 278.
37. IKLE: Citado por WOLFE.
38. WOLFE, S. J.; SUMMERSKILL, W. H. L. y DAVISON, C. S.: «Thickening and contraction of the palmar fascia (DC) associated with alcoholism and hepatic cirrhosis». *New England J. Med.* 1956. 255: 559.
39. ZACHARIE, L.; DAHLEROD, J. V. y OLESEN, E.: «The EEG in patients with DC». *Scan. J. Plast. Reconst. Surg.* 1970. 4: 35.