

# Recidivas tras tratamiento con colagenasa: estudio histológico.

R. SANJUAN CERVERO<sup>1</sup>, D. MONTANER ALONSO<sup>2</sup>, F. J. CARRERA HUESO<sup>3</sup>, M. VAQUERO PÉREZ<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA, HOSPITAL DE DENIA. <sup>2</sup> SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET. <sup>3</sup> SERVICIO DE FARMACIA, HOSPITAL DR. MOLINER. <sup>4</sup> SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL DE DENIA.

**Resumen.** *Introducción:* la recurrencia tras el tratamiento con CCH de la enfermedad de Dupuytren es controvertido ya que en ocasiones la anatomía patológica normal se ve distorsionada. Nuestro estudio pretende valorar la presencia de alteraciones posibles de la enfermedad a nivel patológico sobre muestras de recidiva de enfermedad de Dupuytren (CCH vs fasciectomía). *Material y métodos:* estudio prospectivo, ciego para análisis patológico y estadístico de pacientes sometidos a fasciectomía por recidiva de enfermedad de Dupuytren tras tratamiento previo con colagenasa o fasciectomía previa. Estudio patológico con H/E e inmunohistoquímico. *Resultados:* se incluyen un total de 8 pacientes (4 con tratamiento previo con CCH y 4 con fasciectomía). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al análisis anatomopatológico ni inmunohistoquímico. *Conclusiones:* histológicamente las recidivas de la Enfermedades Dupuytren después del tratamiento mediante fasciectomía o colagenasa son indistinguibles. La presentación de formas macroscópicas distintas a las habituales de la fasciectomía es posible.

## Recurrence after collagenase treatment: histological study.

**Summary.** *Background:* recurrences following CCH treatment of Dupuytren's disease are controversial and sometimes normal pathological anatomy is distorted. Our study aims to evaluate the presence of possible alterations of the disease at pathological level on samples of recurrence of Dupuytren's disease (CCH vs fasciectomy). *Methods:* prospective, blind study for pathological and statistical analysis of patients who underwent fasciectomy due to recurrence of Dupuytren's disease after previous treatment with collagenase or previous fasciectomy. Pathological study with H / E and immunohistochemistry. *Results:* a total of 8 patients were included (4 with previous treatment with CCH and 4 with fasciectomy). There were no significant differences in anatomopathological or immunohistochemical analysis. *Conclusions:* histologically, recurrences of Dupuytren Disease after fasciectomy or collagenase treatment are indistinguishable. The presentation of macroscopic forms other than those seen in fasciectomy is possible.

---

Correspondencia:  
Rafael Sanjuan Cervero  
Hospital de Denia.  
Partida Beniadla, s/n  
03700 Denia, Alicante.  
España  
Correo electrónico: Sanjuán.rafcercer@gmail.com

### Introducción

La *Colagenasa Clostridium Histolyticum* (CCH) ha demostrado ser una alternativa de tratamiento no quirúrgico frente a la enfermedad de Dupuytren (DD). Los resultados clínicos a medio plazo<sup>1</sup> han demostrado una eficacia clínica similar al tratamiento quirúrgico

mediante fasciectomía parcial (FSC). Aunque la mayoría de reacciones adversas son de escasa repercusión clínica y se solucionan rápidamente en el tiempo<sup>2</sup>, los problemas a largo plazo vienen definidos en forma de recurrencias. Actualmente la DD no tiene una cura establecida con los tratamientos actuales y su único propósito es demorar el desarrollo de la enfermedad evitando en lo posible la flexión mantenida del dedo y la incapacidad del paciente. Esta premisa también se aplica al tratamiento con CCH que basa su acción en la digestión de parte de la cuerda que afecta a un radio, liberando la contractura en flexión en una zona de aproximadamente 1 a 2 cm en la zona de inyección que

se ve ampliada con la extensión del dedo: sin embargo la tasa de recurrencias a 5 años, se aproxima mucho a la de la cirugía<sup>1</sup> presentándose un pico inicial de recurrencias precoces que se estabiliza a partir de los 3 años.

El tratamiento de las recurrencias es controvertido. Aunque no hay ninguna contraindicación formal para el uso de nuevo de la CCH, muchos pacientes optan por la cirugía como opción de procedimiento de revisión. Uno de los principales motivos que indican los pacientes para ello es la falta de efecto del tratamiento y la recurrencia<sup>3</sup>. Este tipo de cirugías son inciertas ya que se desconoce el lecho sobre el que se va a trabajar, dándonos una visión nueva con respecto a la cirugía de la DD. La encuesta publicada por Hay<sup>4</sup> presenta unas opiniones subjetivas muy variadas, variando los patrones desde una DD primaria hasta patrones abigarrados con gran componente fibroso.

### Material y métodos

Estudio prospectivo de cohortes, ciego para análisis patológico y estadístico, realizado en centro único. Valoración de pacientes que cumplen los criterios de inclusión desde la aprobación en Europa de la CCH en 2011<sup>5</sup>. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del centro (JPJ-COL-2015-01). Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados del mismo y firmaron el correspondiente consentimiento.

Se incluyen los pacientes con presencia de recidiva de DD determinada por la instauración de tratamiento previo con FSC o CCH, una angulación mínima de 20° en articulación metacarpofalángica (MCF) y/o interfalángica proximal (PIP), cuerda palpable y afectación de uno o dos radios. No se establece ninguna limitación temporal en cuanto al tratamiento previo. En los casos de afectación de dos dedos se selecciona para análisis en el grupo CCH el tratado previamente, en el caso de FSC el que presente cicatriz cutánea. Los casos tratados previamente mediante FSC de dos dedos no fueron incluidos en el estudio. Todos los pacientes fueron tratados por un único cirujano mediante FSC parcial con un abordaje cutáneo de Bruner. La muestra se remite con el código habitual de muestra sin ninguna especificación del tratamiento previo. La revisión de las muestras se realiza por parte de dos patólogos experimentados del hospital donde se han realizado las intervenciones.

Todas las muestras son remitidas en formol, talladas y teñidas con Hematoxilina-Eosina antes del estudio microscópico. Las cuerdas se han definido de acuerdo a su localización. La sección de la cuerda se ha realizado longitudinalmente a lo largo de toda su extensión buscando la presencia de nódulos. Se analizaron para la comparación entre grupos las zonas nodulares cuantificando el diámetro de los mismos, la cantidad de células, las zonas proliferativas presentes y la acti-

vidad metabólica de las mismas. Para la clasificación del estadio de la cuerda se ha utilizado la clasificación de Rombouts<sup>6</sup>.

Dos muestras de cada grupo fueron analizadas mediante estudio inmunohistoquímico con los siguientes anticuerpos prediluidos (monoclonal mouse de Dako): Beta-catenina-1, CD34, MIB-1 (Ac-anti Ki67) y actina específica de músculo liso. El procesado se llevó a cabo con un equipo Omnis (Agilent-Dako) con el pH indicado por el fabricante en cada caso. Para valorar la positividad del resultado se comparó con los controles internos del propio tejido: CD34 con la positividad de los fibroblastos del tejido adyacente y el endotelio vascular y la actina musculo-específica con la muscular de los vasos existentes. El análisis de la proliferación indicada por el MIB-1 se realizó por recuento de los núcleos positivos en las zonas alteradas del tejido, independiente de su grado de celularidad. El mismo proceso se realizó con la beta-catenina con un punto de corte positivo, de la tinción de membrana, en al menos el 50 % de las células de núcleo proliferante.

Los datos cuantitativos fueron expresados como la media y su desviación estándar (DE) y el análisis comparativo entre grupos se aplicó la prueba de la t de Student. Se analizaron las variables categóricas entre ambos grupos mediante el test de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Si se presentaban más de dos variables categóricas se utilizó el test para la tendencia de Mantel-Hanzel. El grado de significación alfa para todos los análisis fue de 0.05. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics, versión 19 para Windows.

### Resultados

Se incluyen en el estudio un total de 8 pacientes afectados de recidiva de DD: cuatro pacientes tratados previamente con CCH y cuatro tratados mediante FSC. El estudio con H/E no demuestra diferencias entre los grupos. Los hallazgos encontrados corresponden a muestras habituales de DD. No hay ningún parámetro que indique anormalidades o peculiaridades que orienten a un tratamiento previo o al otro (Tabla I). La mayoría de las muestras correspondieron a fases III o fibróticas de la clasificación de Rombouts. Este hecho es más evidente en los pacientes tratados con FSC previa con un tiempo de evolución más prolongado. En dos casos la estructura correspondiente al nódulo fibrocelular había desaparecido manteniéndose solo la cuerda fibrosa sin relación con el tiempo de evolución (40 y 14 meses).

En cuanto al estudio inmunohistoquímico (Tabla II) se presentaron los siguientes resultados con una muestra no suficiente para la obtención de conclusiones significativas. El resultado de la SMA o actina se demostró positivo en los nódulos fibrocelulares (casos tratados previamente con CCH), mientras que en los

Tabla I. Casos intervenidos.

Caso	Cirugía tras CCH Y	Edad	Sexo	Follow Up §	Dedo	TTO Previo	MCP	PIP	Lado	Tipo de Cuerda	Nódulo ξ	Nº Células #	Actividad Y	Tamaño Nodular θ	Rp
1	P + R	51	M	14	5º	CCH	10	50	I	Pretendinosa	Y	M	F	1,4	II-III
2	Ex	61	M	40	1º	CCH	30	35	I	Pretendinosa	N	M	I	0	III
3	R	50	M	15	5º	CCH	0	45	I	Pretendinosa + Abd digiti quinti	Y	M	F	0,5	III
4	R	67	M	11	5º	CCH	43	62	I	Pretendinosa	Y	M	F	0,5	II
5	-	61	M	65	4º	FSC	10	61	D	Pretendinosa	Y	M	R	0,4	III
6	-	65	F	120	3º	FSC	30	90	D	Y en 3º. En 5º abd digiti quinti	Y	M	R	0,4	III
7	-	70	F	120	4º	FSC	0	55	D	Lateral radial	Y	M	F	0,2	II-III
8	-	62	M	120	4º	FSC	32	58	D	Pretendinosa en MCP + Espiral en IFP	Y	M	I	0,3	III

Y: Causa por la que se realizó la cirugía tras tratamiento inicial con CCH; P: Dolor intenso en la inyección de CCH que provocó el rechazo de nuevo tratamiento, Ex: Extensión de la enfermedad (cuerda distinta a la tratada con CCH en el mismo radio); R: Recidiva considerada como la presencia durante la cirugía de cuerda en la misma localización que la tratada con CCH; §: Tiempo transcurrido desde el primer tratamiento hasta la cirugía. MCP: grado de contractura de la articulación metacarpofalángica. PIP: Grado de contractura de la articulación interfalángica proximal. ξ: Presencia de nódulo en la cuerda; Y=Si, N=No. #: Número de células presentes en el nódulo; M=Mínima, N=Normal, A=Abundante. Y: Actividad metabólica en el núcleo; F=Poco Activo-Nódulo sin células, I=Inactivo-Nódulo sin células, R=Regresivo-No hay nódulo. θ: Tamaño del nódulo en cm. Rp: Clasificación de Rombouts: I= Proliferativo, II=Fibrocelular, III=Fibrotico.

**Tabla II.** Inmunohistoquímica.

CASO	TTO PREVILO	CD-34	$\alpha$ SMA	$\beta$ -Catenina	Ki67
1	CCH	+	+++	+	<1
4	CCH	+	+++	+	<1
6	FSC	+	-	+/-	0
7	FSC	+/-	-	+	<1

casos con FSC previa no se detectó acción de SMA correspondiendo con zonas fibróticas. La cantidad de CD-34 ha resultado significativa en las muestras al utilizarse como marcador de fibroblastos en las zonas limítrofes de la cuerda. La  $\beta$ -Catenina presentó actividad en tres casos (dos tratados con CCH y uno con FSC) indicando zonas involutivas del nódulo, mientras que un caso no presentó actividad de la misma indicando zona con muy escasa cantidad de células. Los resultados demuestran una actividad MIB-1 de, a lo sumo <1% lo que confirma el estado involutivo o fibroso de las muestras.

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se definen en la Tabla III. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a ambos grupos a excepción del tiempo de evolución entre un tipo de tratamiento u otro, siendo más prolongado en los casos de FSC.

**Tabla III.** Características de los pacientes tratados

	Grupo A (n=4)	Grupo B (n=4)	p
Edad, media (DE)	56,7 (8,6)	64,2 (3,7)	0,179
Sexo, hombres	4	2	0,429*
Dedo, n			
Pulgar	1	0	
Corazón	0	1	
Anular	0	3	
Meñique	3	0	0,794†
Mano izquierda, n	4	0	0,029*
Presencia de nódulo, n	3	4	1,00*
Escasa actividad metabólica, n	4	2	0,429*
Clasificación Tubiana inicial, n			
0-45°	1	0	
46-90°	2	3	
91-135°	1	1	
>135°	0	0	0,581†
Cuerda pretendinosa, n	4	2	0,429*
Tamaño nódulo, media (DE)	0,6 (0,6)	0,3 (0,1)	0,388
Meses, media (DE)	20,0 (13,4)	106,3 (27,5)	0,001

\*Test exacto de Fisher's, †Test para la tendencia de Mantel-Hanzel.

## Discusión

Nuestros resultados indican que las recidivas tras el tratamiento con CCH son iguales que las recidivas tras el tratamiento mediante FSC. Los resultados histológicos son incapaces de distinguir entre los pacientes tratados previamente mediante uno u otro tratamiento. La evolución de las recidivas sigue un patrón común en los dos procesos.

Se ha utilizado la clasificación histológica de Rombouts<sup>6</sup> por basarse en paciente intervenidos previamente mediante FSC. Nuestra intención no ha sido la de clasificar a los sujetos, si no valorar la actividad de las cuerdas analizadas. La presencia de un nódulo activo es más probable que evolucione a cuerda y del mismo modo es más probable que muestre alteraciones histológicas en el grupo de CCH con respecto al de FSC. No se han objetivado alteraciones, manteniéndose las muestras en estado fibrocelular final o fibrótico. La  $\beta$ -catenina se encuentra a nivel de la DD aumentada tanto en el citoplasma como en el núcleo con respecto al tejido normal en fases activas<sup>7</sup> y en zonas involutivas<sup>8</sup>. La presencia de  $\beta$ -catenina no se relaciona con la posibilidad de recurrencias. El marcador<sup>9</sup> Ki67 está estrictamente asociado a proliferación celular y está ausente en células en reposo. El Ki67 es una señal de que los miofibroblastos son las células más pro-proliferativas presentes en el DC. El SMA se muestra en la DD principalmente a nivel de los nódulos; es el marcador característico de los miofibroblastos y se localiza principalmente alrededor de los vasos sanguíneos en la CD por la transformación de fibrocitos en miofibroblastos<sup>10</sup>. El CD34 es un marcador de estos fibrocitos presente en mayor cuantía en muestras de DD respecto de sujetos sanos; principalmente se muestra en células derivadas de la cuerda y del nódulo<sup>11</sup> y en las zonas limítrofes de la lesión donde determinan la presencia de fibroblastos. Nuestros datos se relacionan más con el tiempo de evolución que con el tratamiento previo. Los pacientes tratados previamente con CCH presentan cambios atribuibles a la recidiva de la DD, sin ninguna alteración distintiva. Su evolución en el tiempo, mucho más corta, favorece la aparición de cambios en los que la fase de evolución se mantiene entre estadios fibrocelulares y fibróticos.

Los procesos consecutivos a la administración de la CCH son iguales que tras la realización de una FSC a nivel tanto de la sustancia fundamental de la matriz extracelular como celular. Después de cualquier tipo de intervención se produce un fenómeno inflamatorio destinado a regenerar el tejido dañado; en el caso de la cirugía se trata del tejido extirpado lesionado y en el caso de la CCH se trata del colágeno degradado y la alteración de la matriz extracelular. Los fragmentos de colágeno estimulan a los PMN<sup>12</sup> y a los macrófagos<sup>13</sup> ocasionando el inicio de una respuesta inflamatoria de cura de herida que evoluciona siguiendo las mismas

fases que el cualquier proceso de lesión tisular. Este fenómeno finaliza con la formación de la cicatriz definitiva tras varios meses<sup>14</sup>, siendo la única diferencia entre los dos procesos el que tras una cirugía se ha producido una lesión a la piel y tras la inyección de CCH habitualmente no.

Bajo esta premisa, la cirugía tras la recidiva de la DD con cualquiera de los tratamientos establecidos no ha de presentar ninguna diferencia estructural salvo la integridad de la piel. La encuesta de Hay<sup>4</sup> indica la presencia de cuerdas similares a las primarias frente a cuerdas con gran componente fibrótico, mal organizado y adhesión alrededor de la misma. Esta sensación que tienen muchos cirujanos en las recidivas de la CD tras la inyección de CCH evidenciada en el artículo de Hay<sup>4</sup> se muestra clínicamente en el trabajo de Eberlin<sup>15</sup> en una serie de 11 pacientes en donde la sensación subjetiva de la variedad de resultados es muy marcada.

Nuestra serie también muestra esta variedad macroscópica aunque microscópicamente haya uniformidad en cuanto a una evolución normal de la CD. La causa de esta alteración macroscópica la establecía ya Luyck<sup>16</sup>, indicando que la proliferación de nódulos microscópicos podía formar placas y no nódulos, cambiando el aspecto habitual al que estamos acostumbrados al intervenir la DD y asemejándose más al aspecto de una placa. Aunque no dudamos de la variedad de presentaciones que muestra una cuerda y que en ocasiones la adhesión a estructuras adyacentes es evidente, consideramos que es muy difícil dilucidar que pacientes han sido sometidos a un tratamiento o a otro. Esta valoración resulta prácticamente imposible de establecer por el cirujano porque en todos los pacientes vamos a encontrar un factor que nos va a hacer valorar subjetivamente nuestra percepción antes de iniciar la intervención: la presencia o ausencia de cicatriz cutánea. Por ello, en nuestro estudio el análisis ha sido ciego tanto para el estudio patológico como para el estadístico, enmascarando los datos para evitar sesgos.

Aunque habitualmente no se realizan estudios de imagen para la valoración previa de la DD a nivel de cada dedo que se va a infiltrar, la presencia de múltiples cuerdas puede ser motivo de recurrencia precoz de la enfermedad. En nuestra experiencia hemos objetivado algún caso de cuerda pretendinosa tratada con CCH en la que se mantiene y ha evolucionado la recurrencia a expensas de cuerdas radiales o cubitales que no habían sido digeridas por la CCH, objetivándose una zona fibrosa central correspondiente a la cuerda infiltrada y digerida previamente sin la misma evolución que una cuerda lateral o espiral presentes en el mismo radio. El concepto de recurrencia en estos casos es muy relativo ya que a pesar de una extensión completa inicial, la presencia de cuerdas accesorias o adyacentes provoca la rápida flexión del dedo a pesar de un tratamiento

correctamente realizado con CCH, presentándose una recurrencia definida por la flexión de un dedo previamente tratado, con una cuerda palpable, pero de origen distinto a la tratada inicialmente. Hoy en día todavía no existe un claro consenso a la definición de recurrencia en la DD<sup>17,18</sup> y este problema se acentúa en el caso del tratamiento con CCH confundiendo a menudo con el concepto de extensión de la enfermedad; la flexión de más de 20° a expensas de una cuerda no tratada adyacente a otra cuerda que sí ha sido tratada (por ej.: una cuerda radial adyacente una MCF tratada de una cuerda pretendinosa) se consideraría recidiva actualmente, pero, *¿se trata de una recidiva, una extensión de la enfermedad o un tratamiento incompleto?* Actualmente no hay una respuesta a esta pregunta y puede plantear un extenso foro de debate al respecto. El desarrollo de recurrencias tampoco tiene una base establecida. Dias<sup>19</sup> establece una serie de patrones clínicos de recurrencia en cuanto al tiempo de evolución, pero no indica nada acerca de su estudio patológico o de sus posibles causas. Balaguer<sup>20</sup> y Rombouts<sup>6</sup> establecen unos criterios histológicos para la valoración de la posibilidad de recurrencias según el estadio histológico de la muestra de pacientes con FSC, pero este método no se utilizado habitualmente. El desarrollo de recurrencias es hoy en día el primer problema respecto a la DD ya tratada y el tratamiento de estas recurrencias con pacientes con problemas en piel por cirugías previas, cicatrices retractiles o afectaciones articulares aumenta la dificultad de la cirugía.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio pasan principalmente por el número de muestras analizadas, por lo que nuestros resultados deben ser tomados con la máxima cautela. Las muestras obtenidas se encuentran en su mayor parte en fases fibróticas de la enfermedad, por lo que la evolución histológica, aunque la asumimos como la misma que en la FSC, no podemos asegurar que presente diferencias. Son necesarios más estudios para la valoración de los aspectos macroscópicos y los distintos problemas quirúrgicos que se plantean en cada uno de los casos, considerando este trabajo una primera aproximación al problema de la cirugía de recidiva de la DD tras tratamiento con CCH.

En conclusión, nuestros resultados indican que histológicamente las recidivas de la DD después del tratamiento mediante FSC o CCH son indistinguibles. El enfoque de la cirugía de las recidivas de la DD tras tratamiento con CCH ha de realizarse con el mismo cuidado que tras FSC. La presentación de formas macroscópicas distintas a las habituales de la FSC es posible.

---

## Bibliografía

1. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg* 2015; 40(0):1597-605.
2. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, y Cols. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med* 2009; 361(10):968-79.
3. Bradley J, Warwick D. Patient Satisfaction With Collagenase. *J Hand Surg* 2016; 41(6):68997.
4. Hay DC, Louie DL, Earp BE, Kaplan FTD, Akelman E, Blazar PE. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *J Hand Surg Eur Vol* 2014; 39(5):463-5.
5. European Medicines Agency. Find medicine: Xiapex; 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human\\_med\\_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
6. Rombouts JJ, Noël H, Legrain Y, Munting E. Prediction of recurrence in the treatment of Dupuytren's disease: evaluation of a histologic classification. *J Hand Surg* 1989; 14(4):644-52.
7. Bowley E, O'Gorman DB, Gan BS.  $\beta$ -Catenin Signaling in Fibroproliferative Disease. *J Surg Res* 2007; 138(1):141-50.
8. Degreef I, De Smet L, Sciort R, Cassiman J-J, Tejpar S.  $\beta$ -Catenin Overexpression in Dupuytren's Disease Is Unrelated to Disease Recurrence. *Clin Orthop* 2009; 467(3):838-45.
9. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182(3):311-22.
10. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K, y Cols. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1).
11. Iqbal SA, Manning C, Syed F, y Cols. Identification of mesenchymal stem cells in perinodular fat and skin in Dupuytren's disease: a potential source of myofibroblasts with implications for pathogenesis and therapy. *Stem Cells Dev* 2012; 21(4):609-22.
12. Radice M, Brun P, Bernardi D, Fontana C, Cortivo R, Abatangelo G. Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20(4):282-91.
13. Wize J, Wojtecka-Lukasik E, Maśliński S. Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents Actions* 1986; 18(1-2):262-5.
14. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37(5):1528-42.
15. Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum: *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(6):1000e-1006e.
16. Luck JV. Dupuytren's Contracture. *J Bone Jt Surg* 1959; 41(4):635-64.
17. Werker PMN, Pess GM, van Rijssen AL, Denkler K. Correction of Contracture and Recurrence Rates of Dupuytren Contracture Following Invasive Treatment: The Importance of Clear Definitions. *J Hand Surg* 2012; 37(10):2095-2105.e7.
18. Felici N, Marcoccio I, Giunta R, y cols. Dupuytren Contracture Recurrence Project: Reaching Consensus on a Definition of Recurrence. *Handchir · Mikrochir · Plast Chir* 2014; 46(6): 350-4.
19. Dias JJ, Singh HP, Ullah A, Bhowal B, Thompson JR. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. *J Hand Surg* 2013; 38(10):1987-93.
20. Balaguer T, David S, Ihrai T, Cardot N, Daideri G, Lebretton E. Histological staging and Dupuytren's disease recurrence or extension after surgical treatment: a retrospective study of 124 patients. *J Hand Surg Eur Vol* 2009; 34(4):493-6.