



Il possibile ruolo biologico del TGF- β nella rara associazione fra cataratta e malattia di Dupuytren

Carlo Alberto Cutolo, Sara Lombardo, Alice Chandra Verticchio Vercellin,
Laura Spallone, Chiara Bertone, Elena Antoniazzi, Giovanni Milano

Clinica Oculistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

Il possibile ruolo biologico del TGF- β nella rara associazione fra cataratta e malattia di Dupuytren

La malattia di Dupuytren è un disordine fibro-proliferativo benigno che porta a un ispessimento e contrazione dell'aponeurosi palmare, causando contratture che possono compromettere gravemente la funzione della mano. Lesioni ectopiche possono comunque presentarsi localizzate distanti dall'aponeurosi palmare. I miofibroblasti sono numerosi nella malattia di Dupuytren attiva e il TGF- β è il principale fattore di crescita che induce la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti. La cataratta sottocapsulare posteriore si caratterizza per la presenza di una pacca opaca in prossimità della capsula posteriore del cristallino. Un aspetto caratterizzante della patologia è la transdifferenziazione delle cellule epiteliali del cristallino in miofibroblasti/fibroblasti e il TGF- β sembra avere un ruolo nell'eziologia. La rara associazione fra cataratta sottocapsulare posteriore e malattia di Dupuytren è stata descritta otto volte in letteratura e qui ne presentiamo un caso.

The possible role of TGF- β in the rare association between cataracts and Dupuytren's disease

Dupuytren disease is a benign and progressive fibro-proliferative disorder leading to a thickened and contracted palmar fascia, causing contractures that may severely limit the function of the hand. Ectopic disease may, however, be located distant from the palmar fascia. Myofibroblasts are abundant in active Dupuytren's disease and TGF- β is the main growth factor that induces the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts. Posterior subcapsular cataracts are characterized by the presence of an opaque plaque apposing the lens capsule in the posterior region of the lens. Features of these cataracts are myofibroblastic/fibroblastic transdifferentiation of lens cells and TGF- β seems to play a role in the etiology. The rare association between posterior subcapsular cataract and Dupuytren's disease has been described eight times in the literature and here we present a case.

Introduzione

La malattia di Dupuytren, descritta dal medico francese Guillaume Dupuytren nel 1831, è una malattia fibroproliferativa benigna e progressiva del tessuto connettivo dove l'eccessiva proliferazione dei miofibroblasti e un'alterata composizione della matrice extra-cellulare porta alla sclerosi e all'ispessimento retrattile dell'aponeurosi palmare media e dell'aponeurosi digitale che può determinare un grave deficit funzionale della mano [1]. Tuttavia, nelle forme più severe, si possono osservare localizzazioni ectopiche della patologia con il coinvolgimento di altri tessuti aponeurotici. I pazienti con una forma bilaterale di malattia di Dupuytren presentano più frequentemente una localizzazione ectopica della patologia come la malattia di La Peyronie (fibromatosi della tunica albuginea del pene) e la malattia di Ledderhose (fibromatosi plantare fasciale) [2]. La cataratta sottocapsulare posteriore, localizzata subito davanti alla capsula posteriore del cristallino, si presenta più comunemente in pazienti di età inferiore a 50 anni [3]. Inoltre è ben nota la sua associazione con l'uso topico, sistemico o intraoculare di glucocorticoidi, col diabete, con eventi infiammatori oculari, con l'esposizione a radiazioni ionizzanti e con un pregresso trauma oculare. Dal punto di vista istologico, questo tipo di cataratta si caratterizza per l'anomala migrazione di cellule epiteliali dalla regione equatoriale del cristallino verso la capsula posteriore e per una transizione epitelio-mesenchimale delle cellule migranti in fibroblasti e miofibroblasti [4-5]. Qui presentiamo il raro caso di una cataratta sottocapsulare posteriore bilaterale associata alla malattia di Dupuytren simmetrica e bilaterale e alla malattia di Ledderhose simmetrica e bilaterale.

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di un paziente di 56 anni, caucasico, indirizzato presso la Clinica Oculistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nel Giugno 2012 per un calo dell'acuità visiva lentamente progressivo in entrambi gli occhi da circa un anno. Precedentemente il paziente non aveva mai lamentato alcun disturbo oculare. La visita oculistica ha permesso di porre diagnosi di cataratta sottocapsulare posteriore bilaterale con visus, con la migliore correzione, di 1/10 in entrambi gli occhi. Il paziente ha riferito di essere sempre stato emmetrope e l'anamnesi oculare è negativa per traumatismo, chirurgia o malattia infiammatoria oculare. Inoltre il paziente non è diabetico, non ha ricordato terapie con glucocorticoidi e ha negato l'esposizione a radiazioni ionizzanti, inoltre ha riferito un consumo di alcool moderato. Nel 1996 si sottoponeva a intervento chirurgico per malattia di Ledderhose bilaterale. Nel 2006 gli veniva diagnosticato un carcinoma papillare della tiroide trattato efficacemente con tiroidectomia totale e linfadenectomia del compartimento centrale e dei compartimenti laterali seguita dall'ablazione del tessuto tiroideo rimanente con I131 (dose totale di 100mCi). Il paziente non è stato trattato con radioterapia esterna e non ha presentato recidive nel corso del follow-up. Il conseguente ipotiroidismo è tutt'ora in terapia con Levotiroxina alla dose giornaliera di 150mcg. Il paziente soffre da diversi anni di una forma paucisintomatica di malattia di Dupuytren bilaterale che non è mai stata trattata. Gli esami del sangue, effettuati durante il pre-ricovero, hanno mostrato valori normali di glicemia. Inoltre è stata valutata la concentrazione sierica di TGF-B1 che è risultata essere circa doppia (18290 pg/ml) se comparata a quella misurata in due pazienti affetti da cataratta senile (rispettivamente 9961,8 pg/ml e 8609,2 pg/ml). Dopo gli accertamenti pre-operatori, si è programmato e eseguito l'intervento di facoemulsificazione con impianto di lente intraoculare nell'occhio destro. A pochi giorni dall'intervento chirurgico l'acuità visiva è arrivata a 10/10.

Discussione

L'associazione fra cataratta e malattia di Dupuytren è già stata descritta in letteratura da tre autori fra il 1969 e il 1973 con la pubblicazione di otto casi clinici riassunti nella tabella 1 [6-8]. In tutti i casi si trattava di pazienti di sesso maschile di età compresa fra i 48 e i 62 anni dove la cataratta aveva una componente sottocapsulare e risultava associata a una malattia di Dupuytren spesso bilaterale. Inoltre in un paziente vi era l'associazione con la malattia di La Peyronie. È interessante notare che il paziente da noi presentato è simile per sesso, età e tipo di opacità della lente ai casi precedentemente descritti.

Il Trasforming grow factor beta (TGF- β) 1 è una citochina molto importante nei processi di cicatrizzazione e fibrosi che agisce stimolando la proliferazione di fibroblasti, la deposizione di matrice extracellulare e favorendo la transizione delle cellule epiteliali in cellule mesenchimali come fibroblasti e miofibroblasti nonché favorendo la loro contrazione [9, 10]. Precedenti studi hanno evidenziato un importante ruolo di questa citochina nella patogenesi della malattia di Dupuytren [10]. Dall'altra parte è stato studiato il ruolo del TGF- β sull'eziologia della cataratta sottocapsulare e ne è noto l'effetto cataratogeno su espianti di cristallino [12]. Si ritiene che la patofisiologia di entrambi le malattie sia multifattoriale e rimane argomento di ricerca e dibattito. Tuttavia il fatto che la concentrazione sierica del TGF- β 1 con kit ELISA (R&D Systems) è risultata circa doppia nel paziente con cataratta sottocapsulare posteriore e malattia di Dupuytren rispetto a quella misurata in due pazienti con cataratta senile, fa sospettare che il TGF- β 1 possa avere un ruolo importante nella rara associazione fra queste due condizioni. Alla luce di questo risultato, al momento della chirurgia per l'asportazione della cataratta controlaterale, sarà valutata la concentrazione locale del TGF- β 1 nell'umore acqueo e sarà ripetuta la misura della concentrazione sierica per poter verificare il risultato di questa prima osservazione.

Tabelle e figure

Tabella 1. Riassunto dei risultati dei precedenti articoli.

Sesso	Età	Dupuytren	Tipo di cataratta	Condizioni associate	Bibliografia
M	50	Bilaterale	Destra: Cataratta sottocapsulare anteriore e posteriore e opacità nucleare. Sinistra: Opacità sottocapsulare anteriore e posteriore.		Perdriel et al. 1969
M	52	Sinistra	Destra: Cataratta sottocapsulare posteriore e opacità sottocapsulare anteriore. Sinistra: Opacità sottocapsulare posteriore.		Biard et al. 1971
M	48	Sinistra	Destra: Cataratta sottocapsulare posteriore e opacità sottocapsulare anteriore. Sinistra: Opacità sottocapsulare posteriore.		
M	53	Bilaterale	Cataratta sottocapsulare posteriore bilaterale.	Malattia di La Peyronie	
M	62	Bilaterale	Destra: Cataratta sottocapsulare posteriore e opacità sottocapsulare anteriore. Sinistra: Cataratta matura.		
M	53	Non specificato se bilaterale	Cataratta sottocapsulare posteriore bilaterale.		Sabiston 1973
M	51	Non specificato se bilaterale	Destra: Cataratta matura. Sinistra: Cataratta sottocapsulare anteriore e opacità posteriori.	Etilismo	
M	60	Bilaterale	Cataratta bilaterale.	Etilismo; fratello gemello con cataratta bilaterale, malattia di Dupuytren e storia di potus.	

Bibliografia

1. Black EM, Blazar PE. Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:746-757.
2. Degreef I, De Smet L. Risk factors in Dupuytren's diathesis: is recurrence after surgery predictable? *Acta Orthop Belg* 2011;77(1):27-32.
3. Hiller R, Sperduto R, Ederer F. Epidemiologic associations with nuclear, cortical, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol* 1986;124:916-925.
4. Eshaghian J, Streeten BW. Human Posterior Subcapsular Cataracts: An Ultrastructural Study of the Posteriorly Migrating Cells. *Arch Ophthalmol* 1980;98:134-143.
5. de Iongh RU, Wederell E, Lovicu FJ et al. Transforming Growth Factor- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in the Lens: A Model for Cataracts Formation. *Cells Tissues Organs* 2005;179:43-55.
6. Delpuget J, Joseph JC, Conrad J et al. [Pathologic cataracts and Dupuytren's disease]. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1969;69:773-775.
7. Cornand G, Gouillon L, Lecomte A et al. Pathologic cataracts and Dupuytren's disease (contraction of palmar aponeurosis). Apropos of 4 cases. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1971;71:717-723.

8. Sabiston DW. Cataracts, Dupuytren's contracture, and alcohol addiction. *Am J Ophthalmol* 1973;76:1005-1007.
9. Penn JW, Grobelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burns Trauma* 2012;2(1):18-28.
10. Zavadil J, Böttinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005;24(37):5764-5774.
11. Al-Qattan MM. Factors in the Pathogenesis of Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg Am* 2006;31(9):1527-1534.
12. Liu J, Hales AM, Chamberlain CG et al. Induction of cataracts-like changes in rat lens epithelial explants by transforming growth factor beta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:388-401.