

II Università degli Studi di Roma
Clinica Ortopedica *

Istituto C.N.R.
Tipizzazione Tissutale e Problemi della Dialisi
L'Aquila **

IL FATTORE GENETICO NEL MORBO DI DUPUYTREN STUDIO DEGLI ANTIGENI HLA

D. ADORNO ** - G. ALBO * - G. CANNATA *
C. U. CASCIANI ** - M. MONTELEONE * - F. PAPOLA **

I principali fattori eziopatogenetici che presiedono allo sviluppo del morbo di Dupuytren risultano ancor oggi sconosciuti.

Da tempo tuttavia alcuni dati depongono a favore di implicazioni genetiche. In primo luogo emergono considerazioni di carattere etnico: l'affezione colpisce tipicamente individui di razza caucasica, ed in particolare i gruppi di origine celtica, mentre risulta pressoché sconosciuta tra le popolazioni africane ed asiatiche, ove si registrano osservazioni isolate (Chow et al., 1984; Mennen, 1986). Si riscontra con particolare frequenza in Scandinavia, nelle Isole Britanniche ed in Australia, probabilmente per i legami di origine storica e coloniale tra i popoli di queste regioni (Hueston, 1982). L'incidenza appare elevata anche in Danimarca, Germania, Canada, Stati Uniti, mentre diminuisce in alcuni Paesi dell'Europa Centrale e del bacino del Mediterraneo; in Italia è più frequente nelle regioni del Nord, ove i pazienti mostrano una prevalenza di caratteristiche somatiche di tipo nord-europeo (occhi chiari, capelli lisci) (Crovella, 1982).

La familiarità del morbo di Dupuytren è stata più volte sottolineata in letteratura fin dall'osservazione di Goyrand (1833): « On ne peut se refuser à admettre chez ce sujet une

prédisposition à cette affection, qui chez lui semblaît être héréditaire, car son père en était atteint ». Viene riferita mediamente in circa il 10% dei casi; il suo riconoscimento è tuttavia ostacolato dalla comparsa dell'affezione in età relativamente avanzata e dalla possibilità che le lesioni, almeno nella fase iniziale, passino inosservate. Qualora si proceda all'esame diretto e sistematico dei parenti degli individui affetti, è infatti possibile accertare casi precedentemente misconosciuti, che spiegano le alte incidenze di familiarità riportate in varie casistiche (Skoog, 1948; Ling, 1963). Altri Autori (Corlette, 1944) hanno suggerito che una storia di familiarità potrebbe essere ottenuta in ogni paziente se l'indagine venisse estesa a tutti i membri di tutte le generazioni. È stata ipotizzata un'ereditarietà autosomica attraverso un singolo gene dominante, con possibilità di omozigosi cui corrisponderebbero le manifestazioni cliniche più gravi (Ling, 1963); viene anche ammessa una trasmissione attraverso un gene autosomico recessivo (Burch, 1966) o secondo un sistema poligenico (Hueston, 1963). Il riscontro della malattia in gemelli identici (Couch, 1938) sottolinea ulteriormente l'importanza del fattore genetico. La più elevata incidenza in soggetti di sesso maschile viene at-

tribuita ad un diverso grado di penetranza del gene nei due sessi piuttosto che ad un'ereditarietà di tipo diagenico; gruppi familiari (Matthews, 1979) nei quali erano affetti con maggior frequenza e gravità pazienti di sesso femminile dimostrano peraltro la complessità del problema.

Talora la malattia si associa ad altre espressioni di proliferazione fibroblastica, quali fibromatosi plantare, cuscinetti digitali (« knuckle pads »), morbo di La Peyronie, noduli sottocutanei e cheloidi, fenomeno che ha indotto a postulare una generica « diatesi di Dupuytren » (tra gli Autori più recenti Wheeler et al., 1981; Sala et al., 1983). Le alterazioni possono avere carattere ereditario (Coste et al., 1961; Mega et al., 1982) e sono state riportate sotto la definizione di « fibromatosi familiare » (Young et al., 1981).

Nell'interpretazione patogenetica dell'affezione non si può tralasciare l'importanza del trauma occupazionale, invocato peraltro come principale fattore determinante già nella descrizione dello stesso Dupuytren (1832); studi al riguardo lasciano tuttavia adito all'esistenza di un terreno costituzionale non meglio definito (Luck, 1959; Zachariae, 1971; Bell et al., 1977; Mikkelsen, 1978). È ugualmente difficile stabilire il ruolo effettivo di una serie di eventi morbosi che più o meno a ragione sono stati considerati nella patogenesi della malattia, come diabete mellito, epilessia, cirrosi epatica, arteriosclerosi: almeno in una parte dei casi appare corretto ipotizzare una predisposizione genetica, sulla quale il fattore patogeno agirebbe da momento concausale di rilevanza variabile (Bocanegra et al., 1981; Noble et al., 1984).

Il riscontro di associazioni tra alcune malattie a carattere ereditario e determinati antigeni cellulari del sistema HLA (Tiwari et al., 1985) ha aperto prospettive in tale campo anche per il morbo di Dupuytren.

Gli antigeni HLA, localizzati sulle membrane cellulari, sono codificati da una regione si-

tuata sul braccio corto del cromosoma 6, nota come Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) e vengono ereditati come caratteri mendeliani dominanti. Studi ormai numerosi hanno dimostrato una correlazione significativa tra antigeni HLA e malattie sovente a carattere ereditario-costituzionale: il fenomeno viene spiegato in base ad interazioni tra HLA e fattori patogeni con meccanismo recettoriale, ad affinità nelle strutture molecolari di alcuni antigeni HLA e di agenti infettivi che non vengono quindi riconosciuti dall'organismo come « non-self », o al coinvolgimento di « geni di suscettibilità alla malattia » strettamente legati al Complesso di Istocompatibilità, che fungerebbe da marker (Tiwari et al., 1985). Specifici antigeni del gruppo DR sono stati associati in particolare ad alcune patologie a carattere infiammatorio o autoimmune (sclerosi multipla, diabete mellito giovanile, pemfigo volgare, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) e sembrano perciò implicati nella risposta immune (Fiorito et al., 1986).

Tra le varie ipotesi patogenetiche sul morbo di Dupuytren figura anche quella disreattiva (Busse et al., 1983; Houghton et al., 1984), e la presenza nei pazienti di anticorpi sierici contro il collagene di tipo II sembra associata all'HLA-DR4 (Pereira et al., 1986). Il morbo di La Peyronie o induratio penis plastica, che condivide aspetti istomorfologici con la retrazione dell'aponeurosi palmare, alla quale talora si associa, è stato correlato agli antigeni cross-reattivi con l'HLA-B7 (Willscher et al., 1979; Nyberg et al., 1982). Tali premesse, unitamente alla già riferita tendenza ereditaria e razziale del morbo di Dupuytren, avvalorano l'opportunità dello studio da noi condotto sugli antigeni HLA in questa affezione.

In occasione di una rassegna delle diverse ipotesi sull'eziopatogenesi della malattia (Albo, 1982), venivano resi noti i primi risultati di uno studio del fenotipo HLA condotto su un campione di 29 pazienti. La ricerca è stata successivamente estesa, tenendo nella debita

Il fattore genetico nel morbo di Dupuytren

considerazione la letteratura pur non ampia che nel contempo si costituiva sull'argomento, parallelamente all'affinarsi delle necessarie tecniche di laboratorio.

Scopo di questo articolo è l'analisi dei dati definitivi che sono emersi dalla conclusione dello studio, con la valutazione del reale contributo che la tipizzazione HLA è in grado di apportare all'interpretazione patogenetica del morbo di Dupuytren.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati gli antigeni del sistema HLA-ABC in 48 pazienti e gli antigeni HLA-DR in 42 pazienti affetti da morbo di Dupuytren. La distribuzione degli antigeni HLA di classe I (ABC) è stata comparata con 968 controlli sani, quella degli antigeni HLA di classe II (DR) con 175 controlli sani. Il gruppo di controllo era composto da donatori sani non imparentati fra loro.

Per il locus HLA-A sono stati tipizzati i seguenti antigeni: A1, A2, A3, A9, A23, A24, A10, A25, A26, A11, A30, A31, A28, A29, A32, A33.

TABELLA 1.

HLA-A	Pazienti (n. 48) %	Controlli (n. 968) %	χ^2	P	RR
A1	22,9	25,9	0,088	NS *	
A2	54,2	42,7	2,019	0,035	1,582
A3	16,7	23,4	0,085	NS	
A9	29,2	28,8	0,013	NS	
A10	10,4	11,2	0,006	NS	
A11	12,5	10,5	0,036	NS	
A28	8,3	4,7	0,605	NS	
A29	8,3	6,2	0,084	NS	
A30+31	8,3	10,3	0,041	NS	
A32	4,2	10,1	1,219	NS	
A33	2,1	3,5	0,015	NS	

* NS = Non Significativa

TABELLA 2.

HLA-B	Pazienti (n. 48) %	Controlli (n. 968) %	χ^2	P
B5	20,8	23,2	0,045	NS
B7	14,6	12,6	0,032	NS
B8	10,4	8,6	0,032	NS
B12	16,7	14,9	0,017	NS
B13	6,3	8,6	0,089	NS
B14	6,3	8,9	0,136	NS
B15	6,3	4,9	0,009	NS
B16	10,4	8,9	0,011	NS
B17	10,4	9,1	0,003	NS
B18	14,6	18,3	0,210	NS
B21	16,7	11,1	0,931	NS
B22	0,0	4,4	1,265	NS
B27	0,0	5,2	1,621	NS
B35	25,0	33,6	1,155	NS
B37	0,0	1,8	0,065	NS
B40	10,4	7,2	0,293	NS
B41	2,1	0,8	0,042	NS

Per il locus HLA-B sono stati tipizzati i seguenti antigeni: B5, B7, B8, B12, B44, B45, B13, B14, B15, B62, B63, B16, B38, B39, B17, B51, B52, B18, B21, B49, B50, B27, B22, B35, B37, B40.

Per il locus HLA-C sono stati tipizzati i seguenti antigeni: Cw1, Cw2, Cw3, Cw4.

Per il locus HLA-DR sono stati tipizzati i seguenti antigeni: DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7.

La tipizzazione degli antigeni HLA-ABC è stata eseguita mediante il test di microlinfocitotossicità complemento mediato secondo la procedura standard NIH (Kissmeyer-Nielsen et al., 1967).

La tipizzazione degli antigeni DR è stata eseguita mediante la « two-colour fluorescence » (Van Rood et al., 1976).

La valutazione statistica dei risultati è stata eseguita mediante il χ^2 secondo Yates (Fisher et al., 1963).

TABELLA 3.

HLA-C	Pazienti (n. 48) %	Controlli (n. 968) %	χ^2	P
Cw1	1,3	2,3	0,290	NS
Cw2	6,3	13,6	1,056	NS
Cw3	12,5	9,1	0,109	NS
Cw4	29,2	19,3	1,198	NS

TABELLA 4.

HLA-DR	Pazienti (n. 42) %	Controlli (n. 175) %	χ^2	P
DR1	11,9	14,9	0,060	NS
DR2	16,7	18,9	0,011	NS
DR3	26,2	16,6	1,494	NS
DR4	21,4	17,7	0,113	NS
DR5	47,6	46,9	0,007	NS
DR6	16,7	8,6	1,629	NS
DR7	19,0	23,4	0,163	NS
DR8	4,8	2,3	0,126	NS

RISULTATI

I risultati dello studio effettuato sono riportati nelle tabb. 1-4, con l'indicazione dei pazienti positivi e negativi per l'antigene considerato in riferimento al gruppo di controllo. Inoltre sono riportati i valori del χ^2 e della probabilità di non associazione (P).

Tali risultati mostrano una maggiore frequenza dell'antigene HLA-A2 (26 pazienti su 48, pari al 54,1%) rispetto alla popolazione di controllo (413 su 968, pari al 42,5%). La differenza è statisticamente significativa (P = 0,035). Il rischio relativo (RR) di tale associazione, inteso come rischio di sviluppare la malattia per

l'individuo positivo per l'antigene rispetto all'individuo negativo, è pari a 1,582.

DISCUSSIONE

È opportuno esaminare brevemente quanto è stato affermato da altri Autori nella letteratura riguardante l'associazione tra morbo di Dupuytren ed antigeni HLA.

In una nota breve, Aron (1977) comunica l'esito negativo della ricerca nel sistema HLA di una predisposizione genetica comune alla malattia di Dupuytren ed alla cirrosi etilica. Altri studi sugli antigeni HLA nel morbo di Dupuytren registrano risultati sostanzialmente negativi (Hunter et al., 1981; Williams et al., 1983). Il riscontro di un aumento nella frequenza dell'antigene B12 (Tait et al., 1982) perde significatività dopo correzione statistica.

Nella descrizione di tre gruppi familiari caratterizzati da un'incidenza elevata degli antigeni cross-reattivi con l'HLA-B7 e dall'associazione tra morbo di Dupuytren e morbo di La Peyronie, viene ipotizzata l'individuazione di un particolare sottogruppo genetico di pazienti (Nyberg et al., 1982). L'indagine retrospettiva sui portatori di tali antigeni nella nostra casistica non ha tuttavia rilevato una particolare tendenza alla familiarità o una coesistenza significativa del morbo di La Peyronie con la retrazione dell'aponeurosi palmare.

In un altro studio risulta un aumento nell'incidenza dell'antigene DR4, che non raggiunge rilevanza statistica (Spencer et al., 1984).

Nel nostro gruppo di pazienti abbiamo riscontrato un'associazione statisticamente significativa con l'antigene HLA-A2, ma tale associazione presenta un rischio relativo piuttosto basso (RR = 1,582), che non permette di fornire indicazioni rivolte alla selezione di pazienti a rischio per la malattia come avviene, ad esempio, per l'antigene HLA-B27 nella spondilite anchilopoietica (RR = 87,4). Questa scarsa correlazione tra il morbo di Dupuytren e specifici

antigeni del sistema HLA può essere spiegata con l'assenza di un legame effettivo tra il presunto gene responsabile dell'affezione ed il Sistema di Istocompatibilità. Alternativamente si può ipotizzare un'eterogeneità genetica dei pazienti, con sottopopolazioni caratterizzate da diversi markers HLA; nella nostra casistica mancano tuttavia aspetti clinici che contribuiscano all'identificazione dei vari sottogruppi.

Per una migliore comprensione del rapporto tra il sistema HLA e morbo di Dupuytren è auspicabile che lo studio venga rivolto soprattutto a gruppi familiari con un'alta incidenza dell'affezione: ciò permetterebbe di chiarire se l'ereditarietà sia legata ad un gene associato al Complesso Maggiore di Istocompatibilità o ad un gene che segrega indipendentemente da tale sistema.

RIASSUNTO

ADORNO D., ALBO G., CANNATA G., CASCIANI C. U., MONTELEONE M., PAPOLA F.: *Il fattore genetico nel morbo di Dupuytren. Studio degli antigeni HLA.*

Le implicazioni genetiche del morbo di Dupuytren emergono dall'indubbio carattere razziale e familiare dell'affezione. Nella ricerca di un possibile marker genetico sono stati studiati gli antigeni HLA-ABC e DR in 48 pazienti, con il riscontro di un aumento di frequenza statisticamente significativo dell'antigene HLA-A2. Il basso rischio relativo dell'associazione non consente tuttavia la selezione dei pazienti a rischio per la malattia. È auspicabile che lo studio venga successivamente rivolto a gruppi familiari con un'alta incidenza dell'affezione, al fine di chiarire se l'ereditarietà sia effettivamente legata al Complesso Maggiore di Istocompatibilità.

Parole chiave: morbo di Dupuytren - genetica - antigeni HLA.

SUMMARY

ADORNO D., ALBO G., CANNATA G., CASCIANI C. U., MONTELEONE M., PAPOLA F.: *The genetic factor in Dupuytren's disease. A study of HLA antigens.*

Genetic factors in the aetiology of Dupuytren's disease are suggested by its familial occurrence and its

predilection for certain races. A study of HLA-ABC and DR antigens was undertaken in 48 patients to assess the possibility of a genetic marker. Although an increased incidence of HLA-A2 reached statistical significance, the low relative risk of this association does not allow to identify patients prone to develop Dupuytren's disease. It should be feasible to perform further investigation into families with a high prevalence of the disease, in order to ascertain whether its inheritance is really linked to the Major Histocompatibility Complex.

Key words: Dupuytren's disease - genetics - HLA antigens.

RÉSUMÉ

ADORNO D., ALBO G., CANNATA G., CASCIANI C. U., MONTELEONE M., PAPOLA F.: *Le facteur génétique de la maladie de Dupuytren. Étude des antigènes HLA.*

Les facteurs génétiques, de la maladie de Dupuytren sont plus fréquent dans certain races et présentent des familiarités. Dans la recherche d'un possible marker génétique ont été étudié les antigènes HLA-ABC, et DR en 48 patients, avec le résultat d'une augmentation de fréquence statistiquement significative de l'antigène HLA-A2. Par contre le minimum de risque relatif à l'association ne permé pas la sélection des patients à risques pour la maladie. Dans l'étude prochaine doit être de preference adressé vers des groupes de familles avec une haute incidence de l'affection, à fin d'éclaircir si l'hérédité est effectivement liée au Complexe Major de Histocompatibilité.

Mots-clés: maladie de Dupuytren - génétique - antigène HLA.

BIBLIOGRAFIA

- ALBO G.: *Eziopatogenesi e quadri clinici del morbo di Dupuytren.* Riv. Chir. Mano, 19, 253-260, 1982.
- ARON E.: *Maladie de Dupuytren et alcoolisme chronique. Recherche d'un lien pathogénique groupes HLA.* Sem. Hop. Paris, 53, 139, 1977.
- BELL R. C., FURNESS J. A.: *A study of the effect of recurrent trauma on the development of Dupuytren's contracture.* Br. J. Plast. Surg., 30, 149-150, 1977.
- BOCANEGRA T. S., KING P., VASEY F. B., GERMAIN B. F., ESPINOZA L. R.: *Dupuytren's contracture: a genetically predisposed disorder?* J. Rheumatol., 8, 1026-1027, 1981.

- BURCH P. R. J.: *Dupuytren's contracture: an autoimmune disease?* J. Bone Joint Surg. [Br.], 48, 312-319, 1966.
- BUSSE E., NILIUS R., BUSSE H.-J.: *Immunologische Aspekte der Pathogenese der Dupuytren'schen Kontraktur.* Zentralbl. Chir., 108, 855-864, 1983.
- CHOW S. P., LUK K. D. K., KUNG T. M.: *Dupuytren's contracture in Chinese. A report of three cases.* J. R. Coll. Surg. Edinb., 29, 49-51, 1984.
- CORLETTE C. E.: *Dupuytren's contracture.* Med. J. Aust., 2, 177-182, 1944.
- COSTE F., LAURENT F., MANIGAND G., CHOURAKI: *Sur un cas familial de polyfibrose.* Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., 28, 322-325, 1961.
- COUCH H.: *Identical Dupuytren's contracture in identical twins.* Can. Med. Assoc. J., 39, 225-226, 1938.
- CROVELLA U.: *Indagine statistica sulla malattia di Dupuytren in Piemonte.* Riv. Chir. Mano, 19, 261-268, 1982.
- DUPUYTREN Baron B.: *De la rétraction des doigts par suite d'une affection de l'aponeurose palmaire.* Jour. Univ. et Hebdomadaire de Méd. et Chir., 5: 348, 1832. Translated from the French by Drs. A. Paillard and Marx. Plast. Reconstr. Surg., 42, 262-266, 1968.
- FIORITO S., AUTORE C., FRAGOLA P. V., PURPURA M., CANNATA D., SANGIORGI M.: *HLA-DR3 antigen linkage in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.* Am. Heart J., 111, 91-94, 1986.
- FISHER R. A., YATES F.: *Statistical tables for biological, agricultural and medical research.* Ed. Oliver and Boyd, Edinburgh, 1963.
- GOYRAND G.: *Nouvelles recherches sur la rétraction permanente des doigts.* Mémoires de l'Académie Royale de Médecine, 3, 489-500, 1833.
- HOUGHTON S., HOLDSTOCK G., COCKERELL R., WRIGHT R.: *Dupuytren's contracture, chronic liver disease and IgA immune complexes.* Liver, 3, 220-224, 1983.
- HUESTON J. T.: *Dupuytren's contracture.* Ed. E. & S. Livingstone Ltd., London and Edinburgh, 1963.
- HUESTON J. T.: *La malattia di Dupuytren.* Riv. Chir. Mano, 19, 239-248, 1982.
- HUNTER T., SHANAHAN W. R., ROBERTSON G. A., STRANC M. F., SCHROEDER M. L.: *The distribution of histocompatibility antigens in patients with Dupuytren's contracture.* Arthritis Rheum., 24, 1218-1219, 1981.
- KISSMEYER-NIELSEN F., KJERBYE K. E.: *Lymphocytotoxic micro-technique purification of lymphocytes by flotation.* In Curtoni E. S., Mattiuz P. L., Tosi R. M.: *Histocompatibility testing 1967.* Ed. Munksgaard, Copenhagen, 381-383, 1967.
- LING R. S. M.: *The genetic factor in Dupuytren's disease.* J. Bone Joint Surg. [Br.], 45, 709-718, 1963.
- LUCK J. V.: *Dupuytren's contracture. A new concept of the pathogenesis correlated with surgical management.* J. Bone Joint Surg. [Am.], 41, 635-664, 1959.
- MATTHEWS P.: *Familial Dupuytren's contracture with predominantly female expression.* Br. J. Plast. Surg., 32, 120-123, 1979.
- MEGA W., CONGEDO G., MINGIONE A., MONTELEONE M., BARCA F.: *Un caso di familiarità della malattia di Dupuytren e della malattia di Ledderhose.* Riv. Chir. Mano, 19, 395-397, 1982.
- MENNEN U.: *Dupuytren's contracture in the Negro.* J. Hand Surg. [Br.], 11, 61-64, 1986.
- MIKKELSEN O. A.: *Dupuytren's disease - The influence of occupation and previous hand injuries.* Hand, 10, 1-8, 1978.
- MONTELEONE M., ALBO G.: *La nostra esperienza nel trattamento della malattia di Dupuytren.* Com. Simp. Italo-Spagnolo Chir. Mano, Giardini-Naxos, 30 aprile-3 maggio 1981.
- NOBLE J., HEATHCOTE J. G., COHEN H.: *Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease.* J. Bone Joint Surg. [Br.], 66, 322-325, 1984.
- NYBERG L. M., BIAS W. B., HOCHBERG M. C., WALSH P. C.: *Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens.* J. Urol., 128, 48-51, 1982.
- PEREIRA R. S., BLACK C. M., TURNER S. M., SPENCER J. D.: *Antibodies to collagen types I-IV in Dupuytren's contracture.* J. Hand Surg. [Br.], 11, 58-60, 1986.
- SALA F., CROSTI C., CAVICCHINI S., CUSINI M.: *Malattia di Ledderhose. A proposito di un caso con caratteri di fibromatosi multipla («diatesi di Dupuytren»).* G. Ital. Dermatol. Venereol., 118, 393-396, 1983.
- SKOOG T.: *Dupuytren's contraction, with special reference to aetiology and improved surgical treatment; its occurrence in epileptics; note on knuckle pads.* Acta Chir. Scand. (Suppl.), 96, suppl. 139, 1-190, 1948.
- SPENCER J. D., WALSH K. I.: *Histocompatibility antigen patterns in Dupuytren's contracture.* J. Hand Surg. [Br.], 9, 276-278, 1984.
- TAIT B. D., MACKAY I. R.: *HLA phenotypes in Dupuytren's contracture.* Tissue Antigens, 19, 240-241, 1982.
- TIWARI J. L., TERASAKI P. I.: *HLA and disease associations.* Ed. Springer-Verlag, New York, 1985.

Il fattore genetico nel morbo di Dupuytren

- VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., PLOEM J.S.: *Simultaneous detection of two cell populations by two-colour fluorescence and application to the recognition of B-cell determinants.* Nature, 262, 795-797, 1976.
- WHEELER E.S., MEALS R.A.: *Dupuytren's diathesis: a broad-spectrum disease.* Plast. Reconstr. Surg., 68, 781-783, 1981.
- WILLIAMS P.L., DANN J., JAMES D.C.O., TIMLIN D.: *Histocompatibility antigens in subgroups of Dupuytren's contracture.* Br. J. Rheumatol., 22, 60-61, 1983.
- WILLSCHER M.K., CWAZKA W.F., NOVICKI D.E.: *The association of histocompatibility antigens of the B7 cross-reacting group with Peyronie's disease.* J. Urol., 122 34-35, 1979.
- YOUNG I.D., FORTT R.W.: *Familial fibromatosis.* Clin. Genet., 20, 211-216, 1981.
- ZACHARIAE L.: *Dupuytren's contracture. The aetiological role of trauma.* Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 5, 116-119, 1971.