



La diatesi fibrosa è causa di rigidità e insuccessi inaspettati in individui predisposti

Fibrous diathesis causes stiffness and unexpected failures in predisposed individuals

**Piero Di Giuseppe¹, Bianca Marzatico², Federica Meta², Valentina Cecconato²,
Pierluigi Tos²**

¹ Casa di Cura San Giovanni, Milano; ² UOC Chirurgia della mano e Microchirurgia Ricostruttiva – ASST Gaetano Pini – CTO, Milano

Riassunto

La variabilità dei risultati clinici di medesime procedure chirurgiche a cui vengono sottoposti pazienti differenti è un argomento complesso, che riguarda non solo la chirurgia della mano ma più in generale tutte le branche chirurgiche. Uno dei problemi più rilevanti è l'insorgere della fibrosi post-operatoria, nonostante l'applicazione di tecniche operatorie standardizzate, protocolli riabilitativi e strategie preventive adottate nel medesimo modo in tutti i pazienti. La causa di questa variabilità risiederebbe proprio nel quadro biologico del singolo paziente, ovvero in una predisposizione individuale alla formazione anomala ed eccessiva di tessuto fibroso in risposta ad irritazioni o lesioni, definita "diatesi fibrosa".

Lo scopo di questa revisione è analizzare la conoscenza in letteratura della diatesi fibrosa post-chirurgica: in particolare abbiamo riportato le principali manifestazioni cliniche riscontrate dopo interventi di chirurgia della mano e non solo, e abbiamo spiegato il meccanismo fisiopatologico della fibrosi che si basa su una disfunzione qualitativa e quantitativa dei miofibroblasti. Nonostante la patogenesi sia parzialmente conosciuta, ad oggi non è ancora stato identificato un trattamento sicuro ed efficace per prevenire o "combattere" la diatesi fibrosa, ma, come abbiamo riportato, esistono delle terapie attualmente in fase di studio. In conclusione, la variabilità individuale di risposta alle procedure chirurgiche rappresenta ancora oggi uno dei più grandi determinanti nella riuscita di un intervento chirurgico; la speranza è che la ricerca scientifica possa presto fornirci i mezzi per trattare la diatesi fibrosa ma soprattutto per prevenirla efficacemente nei soggetti a rischio.

Parole chiave: diatesi fibrosa, rigidità, fibrosi, complicanze cicatrice

Summary

The variability of clinical outcomes of the same surgical procedures performed on different patients is a complex issue that concerns not only hand surgery but all surgical disciplines in general. One of the most significant problems is the onset of post-operative fibrosis, despite the application of standardised surgical techniques, rehabilitation protocols and preventive strategies adopted in the same way in all patients. The cause of this variability lies precisely in the biological makeup of the individual patient, i.e. in an individual predisposition to abnormal and excessive formation of fibrous tissue in response to irritation or injury, known as "fibrous diathesis".

The aim of this review is to analyse the knowledge in the literature on post-surgical fibrous diathesis: in particular, we have reported the main clinical manifestations found after hand

Corrispondenza:

Pierluigi Tos

E-mail: Pierluigi.tos@asst-pini-cto.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Di Giuseppe P, Marzatico B, Meta F, et al. La diatesi fibrosa è causa di rigidità e insuccessi inaspettati in individui predisposti. Rivista Italiana di Chirurgia della Mano 2025;62:1-55. <https://doi.org/10.53239/2784-9651-2025-14>

© Copyright by Pacini Editore Srl



L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza, solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

surgery and other types of surgery, and we have explained the pathophysiological mechanism of fibrosis, which is based on a qualitative and quantitative dysfunction of myofibroblasts. Although the pathogenesis is partially known, to date, no safe and effective treatment has been identified to prevent or "fight" fibrous diathesis, but, as we have reported, there are therapies currently under investigation. In conclusion, individual variability in response to surgical procedures is still one of the most important determinants of surgical success. The hope is that scientific research will soon provide us with the means to treat fibrous diathesis but, above all, to prevent it effectively in at-risk individuals.

Key words: fibrous diathesis, scar, fibrosis, stiffness, complication

Introduzione

In chirurgia un aspetto veramente complesso e talvolta frustante riguarda la variabilità dei risultati clinici delle stesse procedure a cui vengono sottoposti pazienti diversi. Nonostante queste tecniche siano ormai più che standardizzate e i protocolli post-operatori consolidati, in alcuni soggetti capita l'insorgere di esiti inaspettatamente negativi, un decorso complicato o recidive che sembrano in qualche modo legati da quello che è stato l'atto chirurgico.

Tutto ciò ha fatto sorgere il dubbio che il quadro biologico intrinseco del paziente possa giocare un ruolo molto importante per il successo di un intervento oltre al solo tavolo operatorio. Ciò rappresenta una sfida significativa per il clinico che si trova a chiedersi quali fattori, al di fuori del suo controllo, possano influenzare in modo determinante il processo di guarigione.

La risposta a questo quesito risiede in un concetto clinico tanto rilevante quanto ancora poco compreso: la **diatesi fibrosa**. La prima definizione venne data nel 1922 dal Dr. Reynolds E., il quale la definì come una predisposizione individuale alla formazione anomala ed eccessiva di tessuto fibroso in risposta ad irritazioni o lesioni¹. E sebbene un eccesso di tessuto fibroso sia spesso parte del processo di guarigione, questo può diventare dannoso, causando patologie gravi e talvolta anche fatali, in vari organi, vanificando anche l'intervento meglio riuscito.

Lo scopo di questa revisione è analizzare l'avanzamento dello studio sulla diatesi fibrosa post-chirurgica. Verranno riviste le manifestazioni cliniche in vari campi chirurgici, insieme ai meccanismi patologici noti alla base di queste condizioni, alle attuali sfide terapeutiche e alle strategie di gestione adottate in attesa di una soluzione definitiva. Solo dall'analisi dell'evidenza clinica, caso dopo caso, dell'esistenza e dell'impatto di questa condizione è possibile cogliere adeguatamente tutte le dimensioni del problema.

Manifestazioni cliniche

La manifestazione della diatesi fibrosa chirurgica non si presenta quasi mai come fallimento chirurgico immediato e quindi di importanza fondamentale saperne riconoscere i pattern clinici. Essa si manifesta spesso come una recidiva o

un peggioramento a medio-lungo termine che emerge dopo un periodo iniziale di apparente successo. Questo andamento bifasico – un buon risultato iniziale seguito da un deterioramento inspiegabile – è tipico proprio della fibrosi anomala. A dimostrazione di ciò, vengono riportate le seguenti esperienze cliniche, tratte da contesti chirurgici differenti, e che illustrano concretamente questo fenomeno:

- **Tenolisi dei flessori:** in uno studio presentato nel 2015, 16 pazienti affetti da tenolisi dei flessori sono stati trattati con la medesima procedura, che includeva una preparazione meticolosa, l'uso di una barriera anti-aderenziale e un protocollo fisioterapico immediato ed intensivo; sebbene i risultati generali fossero buoni e nonostante un recupero iniziale completo, un caso si è distinto per l'esito pessimo al controllo a dieci mesi, con una rigidità sovrapponibile a quella preoperatoria².
- **Fibrosi peri-neurale:** un'ulteriore evidenza è emersa dai lavori del gruppo di ricerca del Gaetano Pini che ha documentato casi di fibrosi perineurale in cui una reazione cicatriziale anomala attorno ai nervi comprometteva la loro funzione e causava una sintomatologia dolorosa³. Questa conclusione rappresenta l'ennesimo contesto clinico in cui la predisposizione individuale gioca un ruolo chiave.
- I processi cicatriziali che conseguono ad una procedura chirurgica anche nel campo della chirurgia vertebrale sono da non sottovalutare e frequenti.. La failed back surgery syndrome (FBSS) è responsabile fino al 40% di dolore lombare cronico post chirurgico. La fibrosi epidurale può essere responsabile fino al 30% di tutti i casi di FBSS.
- **Malattia di Dupuytren:** uno studio su 21 casi in studio avanzato trattati con aponeurectomia, riportato in letteratura specialistica, ha mostrato un andamento simile; anche se l'intervento si è concluso con un esito chirurgico immediato positivo e un buon recupero dell'estensione delle dita, i controlli a distanza hanno rilevato che alcuni pazienti presentavano uno stato funzionale peggiore rispetto alla loro condizione preoperatoria con retrazioni articolari e/o cutanee impreviste⁴.
- **Cicatrizzazione cheloidea:** un esempio emblematico di reazione fibrotica esuberante. Questa manifestazione cutanea è una delle espressioni più evidenti di una pre-

disposizione individuale alla produzione eccessiva di tessuto fibroso⁵.

- **Chirurgia addominale:** la formazione di aderenze intra-addominali non è dovuta solo a fattori locali, ma anche ad una tendenza fibrotica generalizzata dell'organismo⁶; infatti, nei pazienti che sviluppano questa complicanza, esaminando la loro storia anamnestica, è possibile riscontrare un'incidenza elevata di altre patologie fibrotiche (ulcera peptica cronica, cisti ovariche semplici, stenosi fibrose)⁷.

Questi esempi portano all'attenzione un concetto chiave: la diatesi fibrosa non è un'ipotesi teorica, ma un fattore determinante e imprevedibile che può vanificare l'efficacia di interventi chirurgici eseguiti in modo ineccepibile tecnicamente. Essa interessa plurimi contesti chirurgici, da quello specifico della chirurgia della mano⁸ fino a, in modo più generico, tutte le chirurgie⁹.

Meccanismi fisiopatologici

Un requisito necessario per lo sviluppo di terapie mirate in grado di modulare questa risposta anomala è la comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che guidano la fibrosi e la ricerca scientifica ha identificato nel **miofibroblasto** l'attore principale della cicatrizzazione patologica¹⁰. Questa cellula, la cui capacità di contrarsi e depositare matrice extracellulare si dimostra cruciale nel normale processo di guarigione, diventa, invece, il motore della fibrosi quando il suo comportamento sfugge ai normali meccanismi di regolazione^{11,12}.

Nei pazienti con diatesi fibrosa, si osservano due alterazioni fondamentali¹² riconducibili a questa popolazione cellulare:

- **Aumento del numero e della persistenza:** si verifica un'attivazione eccessiva e prolungata dei miofibroblasti nel sito chirurgico. Queste cellule continuano a produrre tessuto cicatriziale ben oltre il tempo fisiologicamente necessario e presentano alterazioni nella gestione e nell'espressione dei recettori -adrenergici.
- **Fallimento della regressione fisiologica:** in un processo di guarigione normale, i miofibroblasti vanno incontro a morte cellulare programmata (apoptosi) una volta completata la loro funzione; nei soggetti predisposti, questo meccanismo di spegnimento non funziona correttamente e ciò porta ad un accumulo persistente di cellule attive e, conseguentemente, di tessuto fibrotico.

Il sistema immunitario può assumere ruoli completamente opposti in tale processo¹³: le citochine prodotte dai linfociti Th1 (interferone-) sono generalmente anti-fibrotiche, mentre quelle prodotte dai Th2 (IL-13) sono potenti mediatori pro-fibrotici e spesso agiscono in sinergia con il TGF- per stimolare la deposizione di collagene^{9,14,15}.

Ci troviamo quindi di fronte ad una dicotomia frustrante in cui sebbene il meccanismo patologico generale sia parzialmente conosciuto, ad oggi non è stato ancora individuato un modo per intervenire farmacologicamente in modo sicuro ed efficace per modificarlo.

Strategie terapeutiche

L'assenza di un trattamento efficace e standardizzato che prevenga o curi la diatesi fibrosa post-chirurgica caratterizza purtroppo l'attuale contesto terapeutico. Si stima che questa condizione interessi circa l'8% della popolazione³, una percentuale non trascurabile e che evidenzia l'urgenza di trovare delle soluzioni concrete. La ricerca in questo campo è molto attiva ma sfortunatamente non ha ancora prodotto una risposta definitiva⁹.

Di seguito, alcuni degli approcci più promettenti che sono attualmente in fase di studio:

- **Terapia con anticorpo monoclonale:** una pubblicazione del 2023 ha descritto l'uso di un anticorpo monoclonale iniettato direttamente nel nodulo palmare della malattia di Dupuytren; i risultati preliminari sono incoraggianti in quanto mostrando la capacità del farmaco di fermare l'evoluzione della patologia a livello locale¹⁶.
- **Terapia farmacologica locale:** uno studio turco del 2013 aveva suggerito l'impiego di 5-Fluorouracile, un farmaco chemioterapico che viene applicato localmente durante interventi di tenolisi per modularne la cicatrizzazione; non è noto, in realtà, se questa strategia abbia avuto un seguito clinico o sia stata ulteriormente validata¹⁷. Un trial controllato randomizzato del 2017 aveva scoperto che l'applicazione topica di timololo può migliorare l'aspetto estetico delle ferite chirurgiche acute, diminuendo quindi il rischio di cicatrici distrofiche¹⁸; anche un altro -bloccante, quale il propanololo, applicato a livello intra-lesionale o sistemico può migliorare forme di cicatrizzazione anomala¹⁹.
- **Ricerca su terapie antifibrotiche:** esiste un'ampia letteratura scientifica che esplora svariate molecole e terapie antifibrotiche sperimentali che hanno l'obiettivo di bloccare le vie di segnalazione che portano alla fibrosi. Molecole con un ruolo chiave in tale processo sono l'IL-13 e il TGF-^{14,20} e pertanto si auspica alla creazione di farmaci aventi essi come bersaglio molecolare. Altre opzioni terapeutiche sono gli agenti fibrinolitici che sciolgono i depositi di fibrina e gli stabilizzatori dei mastociti, come il ketotifene, che possono interferire precocemente con la risposta fibrotica anomala¹⁰. Inoltre, si è dimostrato comunque cruciale l'utilizzo precoce dei fibrinolitici, in quanto in grado non di arrestare la fibrosi cronica ma almeno di mitigarne gli effetti.

- **Terapie locali in chirurgia tendinea:** uno studio sperimentale sui ratti ha esaminato l'effetto della mitomicina-C (MMC) nel prevenire la formazione di aderenze fibrose intorno al tendine dopo la riparazione chirurgica ed ha scoperto che la MMC riduce significativamente le aderenze peri-tendinee e le reazioni infiammatorie, senza comprometterne però la forza tensile²¹. Un'altra ricerca ha valutato l'efficacia della cellulosa rigenerata ossidata riassorbibile (Interceed) come barriera anti-aderenziale ed ha dimostrato una riduzione dei casi di aderenze, migliore guarigione del tendine e minore risposta infiammatoria²².

Dunque, in attesa che la ricerca fornisca strumenti terapeutici definitivi, si suggerisce che la gestione clinica di questa problematica debba necessariamente concentrarsi sulla strategia più pragmatica e immediatamente disponibile, ovvero l'identificazione precoce del rischio nel singolo paziente.

Gestione del paziente

In assenza di terapie risolutive, la migliore strategia clinica che permette al clinico e al paziente non di prevenire ma quanto meno di affrontare la fibrosi con maggiore consapevolezza e preparazione è la **gestione proattiva del paziente**, basata sull'identificazione del rischio e su una comunicazione trasparente.

Il primo passo consiste nel raccogliere un'**anamnesi** accurata e mirata volta ad individuare i potenziali fattori di rischio. Ad esempio, la presenza nella storia clinica del paziente di precedenti episodi di cicatrizzazione anomala, come aderenze addominali post-chirurgiche o altre condizioni fibrotiche note, dovrebbe far scattare un primo campanello d'allarme. Questo problema è spesso sottovalutato anche in altre specialità, come la chirurgia vascolare, dove le conseguenze di una fibrosi perivascolare possono essere altrettanto significative⁶.

I vantaggi di questa strategia sono duali:

- **Per il clinico:** identificare un paziente a rischio permette di prepararsi mentalmente ad un decorso post-operatorio potenzialmente complicato, modulando le aspettative e preparando un piano di monitoraggio più attento.
- **Per il paziente:** una comunicazione onesta prima dell'intervento è fondamentale per creare un consenso informato realistico. Avvertire il paziente della possibilità di esiti non ottimali, come lo sviluppo di una cicatrice dolorosa o di una rigidità residua nonostante il successo tecnico dell'operazione, lo rende partecipe del processo decisionale e anche più preparato a gestire eventuali complicanze.

In questo modo, con una comunicazione proattiva e infor-

mata, si trasforma una potenziale fonte di frustrazione e sfiducia in una componente clinica gestita, mitigando il più possibile il paradigma dell'imprevedibilità.

Fondamentale, inoltre, è attuare strategie perioperatorie preventive della diatesi fibrosa: la scelta dei materiali di sutura, mobilizzazione precoce dell'arto operato e prevenzione delle infezioni; una recente revisione della letteratura ha evidenziato come questi accorgimenti possano effettivamente ridurre il rischio di rigidità e di formazione di tessuto fibroso dopo interventi di chirurgia della mano.²³

Conclusioni e prospettive future

La diatesi fibrosa post-chirurgica è una condizione clinica reale, spesso poco o mal conosciuta, che incide negativamente sugli esiti chirurgici in una porzione significativa della popolazione, stimata intorno all'8%. Non si tratta di un evento casuale, ma di una risposta biologica individuale che richiede un cambio di paradigma nell'approccio clinico.

Gli aspetti chiave emersi da questa revisione si possono sintetizzare nei seguenti 4 punti:

1. **Rilevanza clinica:** la diatesi fibrosa è un'entità clinica concreta che non può più essere ignorata nella spiegazione di fallimenti chirurgici altrimenti inspiegabili. Si tratta di un fattore intrinseco del paziente che il chirurgo deve considerare e spiegare al paziente prima della chirurgia (purtroppo non vi sono elementi per poter prevedere questa complicanza).
2. **Strategia attuale:** in assenza di cure, la gestione ottimale si fonda sull'identificazione anamnestica dei pazienti a rischio e su una comunicazione preoperatoria trasparente e onesta riguardo alle possibili complicanze cicatriziali; inoltre, è fondamentale attuare tutte le strategie preventive valutate in base al quadro clinico-anamnестico del singolo paziente.
3. **Imperativo della ricerca:** il progresso dipende interamente dal proseguimento della ricerca per comprendere a fondo i meccanismi biologici alla base della fibrosi e, soprattutto, per sviluppare terapie farmacologiche mirate che possano modularla.
4. **Ruolo multidisciplinare:** un ruolo fondamentale è svolto dai fisioterapisti, che sono spesso in prima linea nel post-operatorio. La loro esperienza si rivela preziosa nell'identificazione precoce dei segni di una cicatrizzazione anomala e nel mettere in atto le strategie riabilitative più adeguate atte a contrastarla²³.

In conclusione, la gestione della diatesi fibrosa è principalmente reattiva e basata sulla mitigazione del danno. La speranza è che la ricerca scientifica possa presto fornire gli strumenti per un approccio proattivo, in quanto l'obiettivo finale non è solo quello di trattare la fibrosi quando si ma-

nifesta, ma di poterla efficacemente prevenire nei soggetti a rischio, trasformando l'imprevedibilità di oggi nella certezza terapeutica di domani.

Bibliografia

- ¹ Reynolds ES, Lond FRCP. A Lecture on the fibrous diathesis and the malignancy of fibrous tissue. Delivered at Manchester Royal Infirmary. 1922.
- ² Di Giuseppe P. Post-traumatic tenolysis in the hand 2015.
- ³ Tos P., Crosio A, Pugliese P, Adani R, Toia F, Artiaco S: Painful scar neurophathy:principles of diagnosis and treatment. *Plast Aesthet Res* vol 2 – issue 4 2015 156-164
- ⁴ Eaton C, Seegenschmiedt MH, Bayat A, Gabbiani G, Werker P, Wach W. Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders n.d.
- ⁵ Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep108>.
- ⁶ Ashby EC, Chir M. Intra-abdominal Adhesions as a Manifestation of a Fibrotic Diathesis. 1969.
- ⁷ Verstraete M, Vandenbroucke J. Multifocal Fibrotic Diathesis: an Often-Overlooked Cause of Venae cavae Syndrome 1970.
- ⁸ Complications in hand surgery Eaton n.d.
- ⁹ Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117:524–9. <https://doi.org/10.1172/JCI31487>.
- ¹⁰ Hart DA. Treatments for fibrosis development and progression: Lessons learned from preclinical models and potential impact on human conditions such as scleroderma, pulmonary fibrosis, hypertrophic scarring and tendinopathies. *J Biomed Sci Eng* 2013; 06:1–9. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.68a001>.
- ¹¹ Rosenbloom J, Macarak E, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Human fibrotic diseases: Current challenges in fibrosis research. *Methods in Molecular Biology*, vol. 1627, Humana Press Inc.; 2017, p. 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1.
- ¹² Rosenbloom J, Castro S V, Jimenez SA. Narrative Review: Fibrotic Diseases: Cellular and Molecular Mechanisms and Novel Therapies. 2010.
- ¹³ Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:583–94. <https://doi.org/10.1038/nri1412>.
- ¹⁴ Amjad SB, Carachi R, Edward M. Keratinocyte regulation of TGF- and connective tissue growth factor expression: A role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair and Regeneration* 2007; 15:748–55. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00281.x>.
- ¹⁵ Ghahary A, Marcoux Y, Karimi-Busheri F, Tredget EE. Keratinocyte differentiation inversely regulates the expression of involucrin and transforming growth factor 1. *J Cell Biochem* 2001; 83:239–48. <https://doi.org/10.1002/jcb.1223>.
- ¹⁶ Nanchahal J, Chan J. Treatment for early-stage Dupuytren's disease: an evidence-based approach. *Journal of Hand Surgery* 2023; 48:191–8.
- ¹⁷ Amadio PC. Gliding Resistance and Modifications of Gliding Surface of Tendon. *Clinical Perspectives*. *Hand Clin* 2013; 29:159–66. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.02.001>.
- ¹⁸ Dabiri G TJGRFAIS. Topical timolol may improve overall scar cosmesis in acute surgical wounds 2017.
- ¹⁹ de Mesquita CJG. About strawberry, crab claws, and the Sir James Black's invention. Hypothesis: Can we battle keloids with propranolol? *Med Hypotheses* 2010; 74:353–9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.08.035>.
- ²⁰ Colwell AS, Phan TT, Kong W, Longaker MT, Lorenz PH. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-stimulation. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116:1387–90. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000182343.99694.28>.
- ²¹ Kocaoglu B, Agir I, Nalbantoglu U, Karahan M, Türkmen M, Surgeon O. Effect of Mitomycin-C on post-operative adhesions in tendon surgery AN EXPERIMENTAL STUDY IN RATS. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92:92–889. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B6>.
- ²² Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T. A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: Oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *Int Orthop* 2008; 32:389–94. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0335-8>.
- ²³ Berns J, Rogers C, Christie B. An evidence-based review of optimal perioperative practices in minor hand surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2023;84:203–13. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.05.047>.