

Dupuytrenova kontraktura – bolest Vikinga u suvremenom svijetu

Dupuytren's Contracture – Viking's Disease in the Modern World

Vivien Mitrović*

Sažetak. Dupuytrenova kontraktura (DK) dobro je poznata, česta benigna fibromatoza dlana koju karakterizira kronična progresivna fibroza palmarne fascije s fleksijskim deformitetima prstiju. Ova idiopatska bolest poznata od doba Vikinga prisutna je u čak 8 % svjetske populacije, češća je u muškaraca te u njezinoj etiologiji bitnu ulogu igra naslijeđe koje pokazuje varijabilnu ekspresiju. Patogeneza DK još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a uključuje nastanak kolagenih čvorića koji progrediraju u fibrozne tračke na mjestima najvećeg pritiska između dermisa i fascije. Dijagnoza se najčešće lako ustanovi samim kliničkim pregledom, a liječenje može biti konzervativno i kirurško. Konzervativno liječenje preporučuje se kod pacijenata koji imaju simptome blažeg stupnja i nemaju kontrakture, dok kirurško liječenje ostaje zlatni standard te se provodi kod pacijenata koji zbog nastale kontrakture imaju limitiranu funkciju šake i/ili fleksiju proksimalnog interfalangealnog zgloba od ≥ 15 stupnjeva i/ili metakarpofalangealnog zgloba od ≥ 30 stupnjeva. Cilj ovog preglednog rada je prikazati najnovije spoznaje vezane za Dupuytrenovu bolest koje se temelje na rezultatima sustavnih pregleda i metaanaliza.

Ključne riječi: dijagnoza; Dupuytrenova bolest; fibromatoza

Abstract. Dupuytren's contracture (DK) is a well known, common benign fibromatosis of the hand characterized by a chronic progressive fibrosis of the palmar fascia with flexion deformities of the fingers. This idiopathic disease, known from the Viking age, has a prevalence of 8% of the world population. It is more common in men and heredity plays an important role in its etiology, showing a variable expression. The pathogenesis of DK is still not completely known, but it includes the formation of the collagen nodules that progress into fibrous bands at the places of the greatest pressure between the dermis and the fascia. The diagnosis is usually easily established by the clinical examination itself, and the treatment can be either conservative or surgical. Conservative treatment is recommended for patients with milder symptoms and no contracture, while surgical treatment remains the gold standard and is reserved for the patients with limited hand function and/or flexion contracture of the proximal interphalangeal of ≥ 15 degrees and/or metacarpophalangeal joint of ≥ 30 degrees. The aim of this review is to present the latest knowledge about Dupuytren's disease, based on the results of systematic reviews and meta-analyses.

Keywords: Diagnosis; Dupuytren Contracture; Fibroma

Ministarstvo obrane Republike Hrvatske,
OSRH, Ordinacija obiteljske medicine
Delnice, Delnice, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Vivien Mitrović, dr. med.
Ministarstvo obrane Republike Hrvatske,
Oružane snage Republike Hrvatske
Ordinacija obiteljske medicine Delnice
Zrinska bb, 51300 Delnice, Hrvatska
E-mail: vivien.mitrovic7@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Dupuytrenova kontraktura česta je benigna fibromatoza dlana karakterizirana progresivnom idiopatskom fibrozom površinske palmarne fascije s naknadnim fleksijskim deformitetima prstiju. Kroz povijest ova se bolest spominje još od islandskih saga koje datiraju od 12. i 13. stoljeća, a 1962. se spominje da bolest vuče podrijetlo u nordijskim rasama te postaje poznata kao bolest Vikinga, odnosno vikinška šaka^{1,2}. Prvi ju je me-

Klasična klinička slika počinje promjenom čvrstoće kože i kontura na dlanu, koje progrediraju u tvrdi fibrozni nodul na palmarnoj fasciji, tipično smješten između proksimalnog i distalnog žlijeba dlana te se pacijenti u ovom trenutku najčešće javljaju liječniku zbog estetskog izgleda čvora ili rjeđe zbog osjeta svrbeža i bola koji ponekad može biti prisutan.

đutim opisao Felix Plotter još davne 1614., iako je ime dobila po francuskom liječniku Baronu Guillaumeu Dupuytrenu 1831³. Prema nedavnim istraživanjima prisutna je u čak 8 % svjetske populacije, a najveća je prevalencija unatoč pretpostavkama o Vikinzima zabilježena u Africi gdje iznosi čak 17,2 %³. Povećan rizik za razvoj ove bolesti nosi i muški spol gdje se bolest javlja 3-4 puta češće nego kod žena. Razlog tome vjerojatno leži u ekspresiji androgenih receptora u Dupuytrenovoj fasciji, češćem i težem fizičkom radu povezanom s mikrotraumama i radu s vibracijskim napravama te udruženom Peronijevom bolesti⁴. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog pregleda, a liječenje se provodi konzervativno ili kirurški, ovisno o kliničkoj prezentaciji i težini bolesti^{3,5}.

ETIOLOGIJA

Etiologija Dupuytrenove kontrakture je multifaktorijska i još nije u potpunosti razjašnjena te se smatra da nastaje interakcijom genetskih, imunoloških i okolišnih faktora koji pridonose razvoju i progresiji bolesti. Već je davne 1831. Baron Guillaume Dupuytren povezo bolest sa zanimanjima u kojima čest pritisak uzrokuje kronične lokalne traume dlana, poput trgovaca vinom i ko-

čijaša, te ju je uspješno liječio ekscizijom palmarne aponeuroze⁶. Iako popularna teorija da je bolest nordijskog podrijetla, odnosno da češće obolijevaju potomci nordijske rase i vikinškog podrijetla, demantirana je daljnjim studijama Ng i sur.^{7,8}. Studije su otad pokazale da je za razvoj DK bitnija kumulativna izloženost radu (trajanje x intenzitet) nego što je vrsta zanimanja te je primijećen značajan utjecaj ponavljajućih pokreta i vibracija. DK spada u skupinu fibroproliferativnih poremećaja koje karakterizira disfunkcija vezivnog tkiva i proliferacija fibroblasta, a vibracije i ponavljajući pritisci pridonose ishemiji i hipoksiji tkiva. Nedavna metaanaliza potvrdila je da je rizik za razvoj DK kod radnika koji su na poslu izloženi učinku vibracija tri puta veći nego u kontrolnoj skupini. Potvrđena je i korelacija DK s povećanjem broja godina izloženosti vibracijama, kao i njihovom intenzitetu te svrnula pozornost na potrebu za informiranjem i boljom zaštitom radnika pod rizikom od razvoja DK koji uz navedeno imaju i dodatne rizične faktore kao što su pušenje, prekomjeran unos alkohola, dijabetes i hipertenziju^{9,10}. Smatra se da akutna trauma ne može izazvati bolest, ali da može utjecati na razvoj bolesti kod genetski predisponiranih osoba¹¹. Abe Y. i sur. u svom su radu došli do zaključka da bi se klinička pojava ove bolesti nakon akutne traume trebala smatrati podtipom DK¹¹. Kao značajan rizik u studiji Hindocha i sur. pokazala se genetika, gdje je uočeno da se DK pojavljuje ranije i u težem obliku u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom na tu bolest. 10-ak godina kasnije studija na 30 330 danskih blizanaca zaključila je da je bolest nasljedna u čak 80 % slučajeva, što genetsku komponentu stavlja na prvo mjesto uzroka DK^{12,13}. Cjelogenomska asocijacijska studija (*genome-wide association study* – GWAS) objavljena 2017. godine utrostručila je broj dotad poznatih lokusa koji su rizičan čimbenik za DK na čak 26, u odnosu na prijašnjih 9, a većina tih lokusa na genomu služe za kodiranje proteina u signalnom putu Wnt koji asocira na mnogobrojne druge fibrozne bolesti. Novost u ovoj studiji jest smanjena sekrecija proteina SFPR4 u homozigota s jednim visokorizičnim alelom, za koju se pokazalo da u drugim organima potiče aktivaciju miofibroblasta tijekom nastanka fibroze. Kao značajan rizi-

čan faktor za razvoj DK pokazala se dob, gdje se u jednoj metaanalizi koja je provedena za Zapadne zemlje, navodi prevalencija koja raste s dobi te iznosi 12 % kod 55-godišnjaka, do čak 29 % kod 75-godišnjaka¹⁴⁻¹⁶. Metaanaliza objavljena 2018. godine ustvrdila je značajnu korelaciju Dupuytrenove kontrakture s dijabetesom gdje je prevalencija DK iznosila čak 31 % bez značajne statističke razlike između dijabetesa tipa 1 i 2, dok je kontrolna skupina imala 14 %, što ide u prilog teoriji da ove bolesti imaju zajedničke faktore koji pridonose njihovom razvoju, poput oksidativnog stresa koji uz završne proizvode glikozilacije utječe na regulaciju TGF-B i nastanak fibroze. Ista metaanaliza proučavala je korelaciju DK s konzumacijom alkohola i bolesti jetre, gdje je pronađena korelacija s bolešću jetre, međutim ne i s vrstom bolesti, te nije uspjela odrediti korelaciju bolesti jetre s količinom konzumiranog alkohola zbog manjka podataka. Ustanovljena je prevalencija DK od čak 40,3 % u bolesnika s epilepsijom, dok je kod kontrolne skupine ona iznosila 29,2 %, iako studija nije razmotrila učinak različitih antikonvulzivnih lijekova na nastanak DK^{17, 18}.

PATOGENEZA

Patogeneza DK je kompleksna te uključuje progresivan razvoj fibroze koji je uvijek povezan s kontinuiranom, kroničnom upalom slabog intenziteta u čiji su proces uključene razne stanice koje sudjeluju u imunološkom odgovoru, kao što su limfociti, makrofazi i dendritičke stanice. Ove stanice, od kojih glavninu čine limfociti T i makrofazi, izlučuju proupalne citokine poput tumor-nekrotizirajućeg faktora (*tumor necrosis factor* – TNF) te interleukina 6 (IL-6) i 8 (IL-8) koji imaju ulogu u održavanju i progresiji upale koja je glavni pokretač aktivacije miofibroblasta i kroniciteta bolesti. Zasad je nepoznat mehanizam kojim se regrutiraju imunosne stanice jer je bolest lokalizirana, ali smatra se da bi imuni odgovor mogao biti provociran autoantigenom te da je DK zapravo autoimunsna bolest posredovana limfocitima T čiji infiltrati se nalaze u fibroznim čvorićima¹⁵. Nodularno tkivo u DK čine pretežito miofibroblasti, i to fenotip kojeg karakterizira ekspresija kolagena tipa 1 i alpha-SMA koji putem kontrakcija i pretjeranog odlaganja ekstracelularnog matriksa dovo-

de do konačne palmarne i digitalne kontrakture tipične za bolest. S obzirom na otkriće da TNF ima ključnu ulogu u kontrakciji i promociji fibroze kao glavni citokin koji potiče diferencijaciju palmarnih dermalnih fibroblasta u pacijenata s DK u miofibroblaste preko signalnog puta Wnt, proučavan je i kao potencijalna terapijska meta. U jednoj od studija ispitana je djelotvornost neutralizirajućih protutijela usmjerenih protiv TNF-a *in vitro* koja su rezultirala smanjenjem kontraktilnosti miofibroblasta ovisno o dozi¹⁹. Nekoliko godina kasnije na temelju ovih otkrića Nanchahal i sur. provode fazu 2a dvostruko slijepe studije u kojoj procjenjuju učinak intranodularnih injekcija od 40 mg anti-TNF protutijela (adalimumaba) u ranim stadijima bolesti gdje je došlo do smanjenja prokolagena tipa 1 i alpha-SMA proteina u nodulima dva tjedna nakon injiciranja²⁰. Faza istraživanja 2b objavljena 2022. godine od istih autora pokazala je da adalimumab injiciran intranodularno u tromjesečnim intervalima s ukupno četiri doze dovodi do smekšavanja nodula i regresije bolesti praćene putem ultrazvuka nakon 18 mjeseci, odnosno devet mjeseci nakon zadnje injicirane doze, a autori nastavljaju s praćenjem pacijenata kako bi nakon 10 godina mogli procijeniti učinak na fleksijsku kontrakturu i funkciju šake²¹. Veliku ulogu u patogenezi ima i ekstracelularni matriks jer fibroza nastaje gubitkom homeostaze u matriksu, a sastavnice matriksa mijenjaju se tijekom napredovanja bolesti. Tračci se sastoje od zrelog fibrilarnog kolagena s relativno malo stanica koje čine uglavnom fibroblasti, dok se noduli većinskim dijelom sastoje od proliferativnih stanica koje čine gusto poredani miofibroblasti i imunosne stanice te predstavljaju aktivno žarište bolesti. Unatoč brojnim deskriptivnim studijama i dalje nema definitivnog dokaza da fibrozni tračci nastaju iz nodula, a formacija tračaka i njihovo kvrčenje vodi do konačne fleksijske kontrakture u kasnijim stadijima bolesti^{15, 22}.

KLINIČKA SLIKA I PREGLED

Klasična klinička slika počinje promjenom čvrstoće kože i kontura na dlanu, koje progrediraju u tvrdi fibrozni nodul na palmarnoj fasciji tipično smješten između proksimalnog i distalnog žlijeba dlana te se pacijenti u ovom trenutku najčešće

javljaju liječniku zbog estetskog izgleda čvora ili rjeđe zbog osjeta svrbeža i bola koji ponekad može biti prisutan. Noduli su obično neaktivni određeno vrijeme, no kad se aktiviraju mogu progredirati u fleksijsku kontrakturu unutar nekoliko mjeseci, no obično kontraktura progredira godinama te je bolest ireverzibilna^{20, 23}. Smatra se da će tek 35-50 % pacijenata s ranim znakovima DK, poput nodula, razviti kontrakture prstiju, a s Dupuytrenovom dijatezom, odnosno progresijom bolesti i težom kliničkom slikom najviše korelira nastanak bolesti prije 50. godine života, zahvaćenost više od jednog prsta, pozitivna obiteljska anamneza i dorzalni noduli²⁰. Bolest često zahvaća obje ruke pri čemu je jedna ruka gotovo uvijek jače zahvaćena, s time da to ne mora biti dominantna ruka²⁸. Primijećeno je da kod pacijenata s DK kod kojih nalazimo i plantarnu fibromatozu (Ledderhoseovu bolest), penilnu fibromatozu (Pejronijevu bolest) ili fibromatozu dorzalnog dijela proksimalnog interfalangealnog zgloba (Garrodovi čvorići), dolazi do bržeg poslijeoperacijskog recidiva, kao i širenja same bolesti na druga područja šake²⁹. U 12 % pacijenata jedne retrospektivne studije zapažena je i regresija nodula, te čak i regresija kontraktura u drugoj studiji^{24, 25}. Fibroza se širi palmarnom fascijom stvarajući fibrozne tračke koji najčešće zahvaćaju 4. prst, a potom po učestalosti redom 5. prst, palac, 3. pa 2. prst. S progresijom bolesti fibrozni tračci postaju sve deblji, izgledom podsjećaju na debelo uže te dolazi do skraćivanja palmarne i digitalne fascije zbog koje se prsti savijaju prema unutrašnjosti dlana dovodeći do abnormalne fleksije i kontrakture. Kontraktura, odnosno nemogućnost ispravljanja prstiju, zahvaća metakarpofalangealni (MKF) i proksimalni interfalangealni (PIF) zglob, a može zahvatiti i distalni interfalangealni zglob. Obično je bolest unilateralna na početku, no s vremenom može zahvatiti obje ruke. Koža iznad nodula i tračaka se mreška i nabire, a u kasnijim stadijima srasta s palmarnom aponeurozom^{3, 25}. Na temelju proučavanja tkiva i kliničke slike Chiu i McFarlane su u svojoj studiji bolest podijelili u tri stadija. U prvom stadiju prisutni su noduli bez kontrakture prstiju, koji se sastoje od proliferativnih stanica koje okružuje granulirani fibrilarni matriks bez povećanog taloženja kolagena u nodulima. U drugom stadiju bolest je aktiv-

na, to je proliferativna faza u kojoj se noduli sastoje od mnoštva miofibroblasta s malo kolagena te se klinički pacijenti prezentiraju sa zadebljanjima palmarne aponeuroze i posljedične kontrakture zgloba koja se prosječno javlja nakon tri godine. U trećem stadiju, odnosno uznapredovanoj bolesti, kod pacijenata je prisutna kontraktura dulje od tri godine te je u patološkom tkivu prisutan relativno mali broj stanica s puno zrelih kolagenih tračaka^{26, 27}. Dijagnoza DK najčešće se lako ustanovi samim kliničkim pregledom te, iako postoje i drugi razlozi kontrakture prsta, bolest je specifična po nastanku palmarnih čvorova te je klinička slika tipična i lako prepoznatljiva. Tijekom uzimanja anamneze i povijesti bolesti bitno je zabilježiti relevantne informacije kao što su dob, spol, rasu, zanimanje, dominantnu ruku, hobije, postojanje pozitivne obiteljske anamneze DK ili drugih fibromatoza, vrijeme pojave i simptome, brzinu progresije bolesti, prijašnje liječenje, povratak bolesti nakon liječenja i vremenski odmak. Bitno je ispitati postoji li u povijesti bolesti rizičnih faktora poput dijabetesa i epilepsije te koje lijekove pacijent uzima. Ove informacije mogu nam pomoći u predviđanju tijeka bolesti kako bismo mogli pripremiti pacijenta i informirati ga o tome što može očekivati u budućnosti. U kliničkom pregledu pacijenta bitno je zamijetiti broj, osjetljivost, veličinu i mjesto čvorova (palmarni čvorovi, postoje li dorzalni – Garrodovi čvorovi ili plantarni u Ledderhoseovoj bolesti) i fibroznih tračaka te promjene na koži. Kod postojeće kontrakture potrebno je izmjeriti kut metakarpofalangealnog i interfalangealnog zgloba te pasivne/aktivne kretnje u zglobu zbog praćenja napredovanja bolesti. U određivanju stupnja progresije bolesti koristi se Huestonov *table top test* – pacijent položi ruku otvorenog dlana na stol, a test je pozitivan kada se ruka ne može u potpunosti izravnati na stolu. Nije rijetkost da se pacijenti jave u već poodmaklom stadiju bolesti kada je kontraktura značajna i funkcija šake izrazito limitirana. Pacijenti tada već imaju probleme pri svakodnevnim životnim aktivnostima, kao što su stavljanje ruke u džep, podizanje stvari, pranje lica, rukovanje ili vožnja automobila. Stoga unatoč benignosti ove bolesti dolazi do značajnog pada kvalitete života ovih bolesnika, naročito u mladim ljudima s agresivnim oblikom bolesti²⁹⁻³¹.

LIJEČENJE

Liječenje Dupuytrenove kontrakture može biti konzervativno i kirurško.

Konzervativne metode

Konzervativne metode liječenja primjenjuju se kod pacijenata s blažim i umjerenim simptomima bolesti. U pacijenata kod kojih je bolest bezbolna, u ranom stadiju te bez poremećaja funkcije šake metoda koja se najčešće primjenjuje, jest opservacija svakih šest mjeseci kako bi se ustanovilo napreduje li bolest. Tijekom godina isprobane su mnoge konzervativne metode s ciljem regresije bolesti i smanjenja simptoma, ali unatoč obilju publikacija nema konkretnog dokaza za djelotvornost većine tih metoda¹⁵. Raznovrsne metode koje su se primjenjivale za liječenje DK obuhvaćaju: primjenu posebnih ortoza, medikamentozno liječenje (steroidna terapija, primjena vitamina E, aminozina, furazolidona, tamoksifena, protutijela anti-TNF, imikvimod), fizikalnu terapiju, radioterapiju te u novije vrijeme čak i liječenje hiperbaričnom oksigenoterapijom i botulinskim toksinom A^{15, 32-34}. Prema procjeni kliničara ove konzervativne metode mogu se koristiti u liječenju blažeg i umjerenog stupnja bolesti, iako još uvijek ne postoje usuglašene smjernice za liječenje ove bolesti. Za potrebe ovog preglednog rada liječenje kolagenazom *Clostridium histolyticum* i aponeurotomija uglavnom smatraju se nekirurškim konzervativnim metodama.

Medikamentozno liječenje

Brojne studije ispitale su učinak raznih lijekova na DK, uključujući kortikosteroide, vitamin E, aminozin, furazolidon, tamoksifen, protutijela anti-TNF, imikvimod, botulinski toksin A i hiperbaričnu oksigenoterapiju^{15, 32-34}. Primjena kortikosteroida kod DK krenula je zbog njihovog inhibicijskog utjecaja na razvoj vezivnog tkiva, odnosno inhibicije TGF- β 1 i posljedične apoptoze fibroblasta³⁵. Osim korisnih učinaka, kao što su smanjenje tvrdoće čvorića i njihovo zaravnjenje, primjena kortikosteroida intralezijski pokazala je i negativne učinke. U jednoj studiji koja je pratila 63 pacijenta tijekom četiri godine, nuspojave su se pojavile u 50 % ispitanika (prolazna depigmentacija, atrofija potkožnog tkiva na mjestu injiciranja, ruptura

tetiva)³⁶. Tijekom randomiziranog kontroliranog istraživanja McMillan i sur. praćena je primjena injekcija kortikosteroida odmah nakon perkutane iglene fasciotomije, te nakon šest tjedana i tri mjeseca, u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije primila kortikosteroide nakon perkutane iglene fasciotomije. Uspoređujući ove dvije skupine, pokazalo se da je ukupan aktivni deficit ekstenzije u prva 24 mjeseca bio značajno niži u skupini koja je primila injekcije kortikosteroida, međutim nakon 48 mjeseci razlika je bila statistički zanemarljiva, ukazujući na relativno kratkotrajan učinak kortikosteroidne terapije³⁷. Još jedna randomizirana kontrolirana studija na 31 ispitaniku istražila je učinak primjene oralnog prednizolona u dozi od 10 mg/dan tijekom dva tjedna nakon primjene injekcije enzima kolagenaze, dok je kontrolna skupina primila samo kolagenazu. Iako je dokazana manja vjerojatnost nuspojava i smanjenje bola na vizualno analognoj skali u prvih tjedan dana nakon perkutane fasciotomije kod skupine koja je primila prednizolon, nakon godinu dana praćenja rezultati ukupnog deficita pasivne ekstenzije i opsega pokreta bili su statistički beznačajni³⁸.

Nekoliko studija pokazalo je da primjena kortikosteroida lokalno (intralezijski) ima koristan učinak na čvoriće, međutim nije pronađena značajna klinička korist u usporedbi s drugim konzervativnim tretmanima te se iz tog razloga danas rijetko koriste, dok intramuskularna i oralna primjena ostaju nedovoljno istražene te pod rizikom od značajnih nuspojava^{27, 36, 39}. Primjena vitamina E, aminozina i furazolidona nije pokazala učinkovitost u liječenju DK, međutim studija iz 2022. uočila je značajno smanjenu koncentraciju vitamina D u ispitanika s DK u odnosu na kontrolnu skupinu te zaključuju da postoji moguća uloga vitamina D u signalnom putu patogeneze DK^{27, 40}. S obzirom na to da je modifikator imunološkog odgovora te utječe na TGF- β , sugerirano je da bi imikvimod topikalno mogao utjecati na smanjenje progresije bolesti, međutim dosad nije istražena klinički značajna korist^{27, 41}. Jedan prikaz slučaja iz 2003. objavio je povlačenje fibroznog tračka DK kod 23-godišnjakinje nakon 40 tretmana od 90 minuta u barokomori, što je išlo u prilog teoriji koju su postavili Murrel i sur. – kako su lokalna ishemija i radikali kisika odgovorni za patofiziologiju DK^{42, 43}. Turker i sur. u istraživanju u uvjetima *in vitro* nisu

uspjeli dokazati razliku u odgovoru patoloških fibroblasti DK u odnosu na kontrolnu skupinu pri različitim koncentracijama kisika⁴⁴. Tamoksifen je kao selektivni modulator receptora estrogena postao meta istraživanja zbog svojeg utjecaja na proizvodnju TGF- β te na aktivnost fibroblasta. Randomizirana kontrolirana studija istražila je učinak visokih doza tamoksifena (80 mg) primijenjenih šest tjedana prije i 12 tjedana nakon fasciotomije, uz kontrolnu skupinu koja je napravila samo fasciotomiju. Uspoređujući ove dvije skupine nakon tri mjeseca, skupina koja se liječila s tamoksifenom izrazila je veće zadovoljstvo liječenjem i manji deficit aktivne ekstenzije, no nakon dvije godine praćenja rezultati obiju skupina bili su podjednaki⁴⁵. Zadnjih godina istražuje se utjecaj botulinuskog toksina A koji pomaže u opuštanju kontrahiranog mišića pregibača prstiju kod značajnih kontraktura PIF zglobova, pa se može upotrebljavati u kombinacijama s ostalim kirurškim modalitetima liječenja⁴⁶.

Fizikalna terapija

Iako je upotreba ortoza česta poslije operacije, malo se zna o njihovoj ulozi u prijeoperacijskom liječenju. Ideja da upotreba ortoza može pomoći u zaustavljanju napredovanja bolesti zasniva se na učinku kontinuiranih vanjskih sila na remodeliranju kolagena u hipertrofičnim ožiljcima te istraživanjima *in vitro* koja su pokazala da su miofibroblasti osjetljivi na trakciju i kompresiju⁴⁷. Randomizirana pilot-studija iz 2017. usporedila je utjecaj *in vivo* dviju različitih vrsta ortoza (tenzijske i kompresivne), nošenih 20 sati dnevno tijekom tri mjeseca, na opseg pokreta (deficit aktivne ekstenzije) u 26 pacijenata. U objema skupinama došlo je do značajnog poboljšanja aktivne ekstenzije (> 30 stupnjeva) i opsega pokreta neovisno o vrsti ortoze, dovodeći autore do zaključka da primjena ortoze može pomoći u stabilizaciji bolesti te potencijalnoj odgodi, čak i prevenciji operacije. Međutim, veliki nedostatak studije jest izostanak praćenja pacijenata nakon intervencije jer je još studija Messine i sur. koja je istraživala učinak uređaja za kontinuiranu ekstenziju, zamijetila povratak kontrakture u 60 % ispitanika nakon deset dana od korištenja, stoga trenutno nema konkretnih dokaza o djelotvornosti prijeoperacijskog korištenja ortoza u stabiliza-

ciji bolesti^{48,49}. Studija iz 2022. pokazala je veliku raznolikost protokola korištenja ortoza prijeoperacijski i poslije operacije kod belgijskih kirurga specijaliziranih za šaku, ali većina se slaže u korištenju ortoza poslije operacije tijekom noći kroz 7-12 tjedana⁵⁰. Nekoliko autora navodi da vježbe istezanja i mobilizacijske tehnike mekih tkiva u kombinaciji s ultrazvukom niskog intenziteta dovode do poboljšanja simptoma i smanjenja deficita ekstenzije te smekšavanja fibroznih čvorića i poboljšanja čvrstoće hvata ruku. Vježbe poboljšavaju lokalnu cirkulaciju, dok ultrazvuk djeluje na smekšavanje fibroznog tkiva⁵¹. Ispitane su i vježbe mobilizacije mekih tkiva u kombinaciji s noćnim udlagama gdje je pronađen sličan učinak, odnosno uočeno je smanjenje deficita ekstenzije i smekšavanja fibroznog tkiva za vrijeme i kratko nakon trajanja terapije⁵². Usprkos manjku dokaza o utjecaju prijeoperacijskih mobilizacijskih vježbi na progresiju bolesti, dokazano je da vježbe u kombinaciji s nošenjem ortoza poslije operacije smanjuju mogućnost povratka bolesti nakon fasciotomije te se preporučuju u poslijeoperacijskom protokolu⁵³. U prijeoperacijskom protokolu vježbi naglasak se prvenstveno stavlja na procjenu i evaluaciju potencijalnog ishoda nakon operativnog liječenja, dok poslije operacije kliničar individualno prilagođava terapiju pomoću ortoza, vježbi, kontrole edema i boli te rehabilitacije ožiljka. S obzirom na ograničenost dokaza za prijeoperacijsko korištenje vježbi, ultrazvuka i udlaga u konzervativnoj terapiji, potrebno je procijeniti sklonost pacijenta i korist od terapije prilikom izrade individualnog plana terapije⁵⁴. U novije se vrijeme u terapijske svrhe počela primjenjivati i terapija udarnim valom, koja je pokazala subjektivno smanjenje boli ispitanika i povećanje funkcionalnog statusa 14 tjedana nakon intervencije⁵⁵. Trenutno je u tijeku randomizirano kontrolirano istraživanje na 160 ispitanika kojemu je svrha istražiti koliko fizikalna terapija utječe na klinički ishod u pacijenata s DK nakon liječenja kolagenazom, te se očekuje konkretan zaključak treba li ili ne treba u poslijeoperacijskom periodu uključiti fizikalnu terapiju i u kojem obujmu⁵⁶.

Radioterapija

Niskodozna radioterapija pokazala se korisnom u inhibiciji rasta fibroblasta i sprječavanju progresi-

je bolesti u ranim stadijima, iako je nešto manje efikasna za naprednije oblike bolesti. Betz i sur. proveli su istraživanje na 135 pacijenata (208 obojelih ruku) u različitim stadijima bolesti po Tubiani tretiranih s totalnom dozom radijacije od 30 Gy. Najbolji rezultati pokazali su se kod ispitanika u N-stadiju po Tubiani (fibroza bez kontrakture), gdje je kod 81 % došlo do stabilizacije bolesti te kod 6 % do regresije nakon perioda praćenja od 13 godina, a kod ispitanika u stadiju N/1 (deficit ekstenzije 1 – 10°) u 40 % slučajeva došlo je do stabilizacije i u 30 % do regresije. Glavni nedostatak studije jest nemogućnost usporedbe s kontrolnom skupinom. Dugoročne nuspojave koje su autori zabilježili, bile su manje trajne radijacijske promjene kože i potkožnog tkiva (32 %), suha koža (23 %), atrofija kože (7 %) i eritem u trajanju od godinu dana (1 %) te nisu zabilježene kancerogene promjene⁵⁷. Randomizirano kontrolirano istraživanje Seegenschmiedta i sur. provedeno je na čak 880 ruku s prosjekom praćenja ispitanika od 11 godina. Uspoređena je primjena dvaju režima zračenja (grupa A 30 Gy i grupa B 21 Gy) s kontrolnom skupinom te su pronađene značajne razlike među skupinama. U grupi A samo 19 % ispitanika imalo je progresiju bolesti, dok je 8 % trebalo operaciju, u grupi B u 26 % zabilježena je progresija i u 14 % operacija, dok je kontrolna skupina imala zabilježenu progresiju u 66 % ispitanika i 48 % ispitanika koji su trebali operaciju. Također je ustanovljeno da radioterapija nije negativno utjecala na kasniji operativni zahvat⁵⁸. Nisko-dozno zračenje tako se pokazalo puno efikasnijim od pristupa „čekaj i vidi“, međutim za svakog pacijenta bitno je odrediti omjer rizika od razvoja tumora i koristi terapije. Smjernice NICE iz 2015. u vezi upotrebe radioterapije u liječenju DK još uvijek navode nedovoljnu ispitatost te terapije, iako potvrđuju njezinu relativnu sigurnost te preporučuju da se radioterapija koristi samo u posebnim uvjetima procjene kliničara i istraživanja⁵⁹. Ruettermann i sur. navode da radioterapija u čovjeka srednjih godina povećava rizik od fatalnog karcinoma tijekom njegova očekivanog životnog vijeka za 0,02-0,05 %, dok se kod mlađih (25 godina) taj rizik udvostručuje⁵.

Kolagenaza bakterije *Clostridium histolyticum*

Upotreba ovog enzima koji luči gram-pozitivna bakterija *Clostridium histolyticum* povećala se na

kon studije „POINT X“ koja je provedena na 249 ispitanika od kojih je 80 % imalo klinički značajnu kontrakturu procijenjenu od liječnika. Nakon tri mjeseca od tretmana te vrijednosti smanjile su se na 25 %, a nakon šest mjeseci na 27 %, dok je zadovoljstvo tretmanom izrazilo 87 % pacijenata⁶⁰. Ubrizgavanjem kolagenaze u područje zadebljanih snopova DK dolazi do lize kolagena i disrupcije tračaka, a nakon 1-7 dana slijedi manipulacija i ekstenzija zahvaćenog prsta u lokalnoj anesteziji koja dovodi do potpunog prekida kolagenog tračka i ispravljanja kontrakture. Velika je prednost ovog tretmana u njegovoj minimalnoj invazivnosti, brzini provedbe i bržem oporavku, izvodi se u ordinaciji, a može se koristiti kao primarno ili sekundarno liječenje (nakon neuspješne perkutane fasciotomije iglom (PFI) ili fasciektomije)^{15, 61-62}. Prilikom liječenja većina pacijenata razvije prolazne komplikacije (poput bola, svrbeža, hematoma ili rupture kože), međutim moguće su i ozbiljnije komplikacije kao što je ruptura tetive, živca ili vaskularna ozljeda (1 % ispitanika jedne studije)⁶³. Većina pacijenata (87,5 %) jedne studije s kontrakturom MKF zgloba većom od 75° razvila je rupturu kože⁶⁴. Metaanaliza objavljena 2018. godine uočila je tri puta više komplikacija nakon primjene kolagenaze nego kod perkutane fasciotomije iglom i fasciektomije zajedno. Međutim, prilikom usporedbe pojave samo ozbiljnih komplikacija (poput ozljede živca i vaskularnih ozljeda) nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na fasciektomiju. U istoj studiji objavljeno je da su za kraće razdoblje praćenja ishodi tretmana kolagenazom, PFI-ja i fasciektomije slični⁶⁵. Rezultati jednog randomiziranog kontroliranog istraživanja na 156 ispitanika praćenih tijekom pet godina doveli su do zaključka da je do recidiva (pogoršanje veće od 20°) došlo u 56 % ispitanika tretiranih kolagenazom te u 45 % ispitanika tretiranih PFI-jem, dok je u studiji CORDLESS na 644 ispitanika tretirana kolagenazom došlo do recidiva u 47 % ispitanika nakon pet godina (39 % kod MKF zgloba i 66 % kod PIF zgloba), s time da je kod jednog pacijenta trajna komplikacija bila atrofija kože^{66, 67}. Metaanaliza Obeda i sur. 2022. dovela je do zaključka da je djelomična fasciektomija bolja opcija za pacijente sa značajnijom kontrakturom, rezultirajući manjim konačnim de-

ficitom ekstenzije uz više ozbiljnih komplikacija, dok se tretman kolagenazom pokazao dobrom alternativom PFI-ju kod manjih kontraktura, iako sa značajno više ukupnih komplikacija od PFI-ja⁶⁸. Trenutno su u provedbi istraživanja (studija DETECT, studija DISC) koja procjenjuju i uspoređuju dugoročnu korist liječenja, efikasnost i isplativost ove terapije s obzirom na cijenu i veliki postotak komplikacija i recidiva. Iako se kolagenaza zbog komercijalnih razloga povukla s europskog i britanskog tržišta od ožujka 2020. godine, autori studije DISC nadaju se da će rezultati pomoći re-introdukciji ove terapije na tom tržištu^{69, 70}.

Perkutana fasciotomija iglom

Perkutana fasciotomija (aponeurotomija) iglom (PFI) prvi je minimalno invazivan postupak liječenja DK, a moguće i prvi pokušaj liječenja ove bolesti uopće, s obzirom na to da je prije više od 200 godina Henry Cline prvi put zarezao palmarni tračak i tako proveo prvu fasciotomiju⁷². Provodi se u lokalnoj anesteziji gdje se uz pomoć igle ulazi u fibrozirane tračke DK te se pomicanjem igle stvaraju rascjepi i mikrotraume unutar tračaka, nakon čega se uz pasivnu progresivnu ekstenziju prsta ispravlja kontraktura. Prednost ove tehnike je njezina isplativost i mogućnost obavljanja u ordinaciji, dok je glavni nedostatak nedovoljna efikasnost u podmakloj bolesti jer zapravo ne dolazi do uklanjanja patoloških tračaka, već samo do njihovog presijecanja, odnosno rupture⁷¹. Almadani i sur. spominju uspješnost ispravljanja kontrakture na 5° ili manje u 98 % slučajeva kod MKF zgloba i 67 % slučajeva kod PIF zgloba odmah nakon liječenja, te opisuju varirajuću stopu recidiva 48 – 65 % nakon praćenja 3 – 5 godina⁷³. Studija Bystroma i sur. pokazala je značajnu stopu recidiva nakon ove metode, koja je iznosila 45 % nakon pet godina te je usporediva s onom nakon liječenja kolagenazom⁶⁶. Metoda se pokazala pogodnijom za korekciju blažih i umjerenih kontraktura MKF zglobova, za razliku od PIF zgloba gdje zbog težeg izdvajanja centralnih i spiralnih fibroznih tračaka i kraćih kolateralnih ligamenata postoji veća opasnost od komplikacija (neurovaskularna ozljeda)^{74, 75}. Iz tog se razloga najčešće koristi samo lokalna anestezija te se izbjegava digitalni blok kako bi pacijent mogao obavijestiti kirurga o postojanju parestezija tijekom provođenja

metode ukoliko je živac u blizini ili zahvaćen patološkim snopom. Komplikacije tijekom izvođenja ovog zahvata česte su i uključuju hematome, puknuće kože (3 – 16 % u literaturi), oštećenje tetiva fleksora i ozljede neurovaskularnih struktura (0,1 – 1 % u literaturi). Najveći rizik predstavlja veći stupanj kontrakture i zahvaćenost PIF zgloba te se u tih pacijenata upotrebom ultrazvuka za detekciju neurovaskularnih struktura može poboljšati ishod⁷⁴. McMillan i sur. navode da je korekcija tijekom prvih šest mjeseci bolja nakon primjene triamcinolona uz PFI, iako dugoročno nema učinka⁷⁵. Posljednjih godina metoda se kombinira s transferom masnih stanica, a jedna randomizirana kontrolirana studija koja je usporedila tu metodu s djelomičnom fasciektomijom, navela je da su rezultati nakon godinu dana u objema tretiranim skupinama slični, iako je PFI s transferom masnih stanica imao značajno manje dugoročnih komplikacija i veće zadovoljstvo pacijenata. Nakon pet godina praćenja, u istoj studiji skupina s PFI-jem imala je recidiv u 74 % slučajeva, dok je DF recidivirao u 39 % ispitanika⁷⁶. PFI se može koristiti kao primaran tretman ili za odgodu operativnog zahvata kod kooperativnih pacijenata, posebice onih koji se žele brzo vratiti na posao jer je oporavak značajno kraći. Primjenjuje se i kod starijih pacijenata s komorbiditetima, kod pacijenata koji nemaju agresivnu bolest i starijih od 35 godina (kod mlađih je bolest često agresivnija). Pokazalo se da je PFI jednako učinkovit kod recidiva DK, čak i ako se izvodi treći ili četvrti put⁷⁷. Maravic i sur. u svojoj su studiji zaključili da bi zamjenom fasciektomije s PFI-jem u pacijenata s DK na samo jednom prstu, došlo do značajnog smanjenja troškova bolničkog zdravstvenog sustava⁷⁸.

Operativne metode

Kirurško liječenje DK podrazumijeva nekoliko zahvata kojima je zajednički cilj korekcija kontrakture i sprječavanje neurovaskularne ozljede. Tijekom zahvata presijecaju se fibrozirani tračci ili u potpunosti uklanjaju, čime se ispravlja kontraktura. Kirurški zahvat provodi se kod pacijenata koji zbog nastale kontrakture imaju limitiranu funkciju šake i/ili fleksiju proksimalnog interfalangealnog zgloba od ≥ 15 stupnjeva i/ili metakarpofalangealnog zgloba od ≥ 30 stupnjeva⁷⁹. Postoji nekoliko

kirurških zahvata koji se koriste u liječenju DK, a to su: segmentalna fasciektomija (najmanje invazivna), djelomična fasciektomija (najčešći zahvat), potpuna fasciektomija i dermofasciektomija (najinvazivnija). Segmentalna fasciektomija je zahvat u kojem se odstranjuju samo dijelovi patološke fascije, odnosno tračaka, najčešće duljine oko 1 cm kroz incizije C-oblika⁸⁰. Prednost zahvata je manja invazivnost nego kod DF-a, manja kumulativna stopa komplikacija i brži oporavak (2-3 tjedna)^{5, 81}. Nedostatak zahvata je visok postotak recidiva, prema jednoj studiji čak 35,7 %⁸². Poput PFI-ja, zahvat je učinkovitiji za MKF zglob nego za kontrakturu PIF zgloba, gdje može doći do komplikacija poput ozljede neurovaskularnog snopa zbog smanjene vidljivosti⁸³. Djelomična fasciektomija je zahvat u kojemu se isključivo odstranjuju dijelovi patološke fascije koji čine tračak i čvoriće DK, a oporavak traje 4-6 tjedana. Prednost zahvata je direktna vizualizacija patološke aponeuroze i tračaka te neurovaskularnog snopa, što omogućuje smanjenje rizika od neurovaskularne ozljede. Unatoč tome, stopa komplikacija je značajna te rizik od ozljede živca varira u studijama 3,4 – 21,4 %, rizik od infekcije 2,9 – 9,5 % i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma 5 – 19,4 %, a opisana je i amputacija u 0,4 % te ozljeda tetive u 0,2 % slučajeva⁸⁰. Djelomična fasciektomija trenutno je zlatni standard liječenja DK iako je stopa recidiva i dalje relativno visoka te prema jednoj studiji provedenoj na 93 pacijenta iznosi 20,9 %, a studija Diasa i sur. na 31 pacijentu s kontrakturom PIF zgloba nakon DF-a pokazala je recidiv bolesti u 19 % slučajeva u pet godina praćenja^{5, 83, 84}. U Hrvatskoj su Jurišić i sur. proveli studiju na 93 pacijenta tijekom sedam godina praćenja koji su nakon DF-a imali recidiv u 73 % slučajeva, međutim recidiv su definirali kao i najmanji znak povratka bolesti (čak i nodul) te je samo 34 % recidiva trebalo daljnji zahvat, odnosno možemo pretpostaviti da su razvili klinički značajnu kontrakturu⁸⁵. Zbog problematike definiranja recidiva i praćenja bolesti tijekom istraživanja, nedavna studija je sporazumom 70 % stručnjaka iz 10 zemalja postavila temelj definicije recidiva kojeg su definirali kao više od 20 stupnjeva kontrakture u tretiranom zglobov nakon godinu dana⁸⁶. Potpuna (radikalna) fasciektomija je zahvat kojim se odstranjuje kompletna patološka fascija, tračci i no-

duli zajedno s dijelom zdravog tkiva. Danas se rijetko provodi te je zamijenjena s prethodno spomenutim manje radikalnim zahvatima ili dermofasciektomijom⁵. Dermofasciektomija, opisana i kao „preaksijalna amputacija“, zahvat je kojim se potpuno odstranjuje patološka fascija zajedno sa zahvaćenom kožom i potkožnim masnim tkivom, a novonastali defekt prekriva se transplantatom kože pune debljine⁸⁰. Zahtijeva duži oporavak u trajanju 3 – 8 tjedana te je nedostatak zahvata gubitak osjeta, velik ožiljak i rizik

Konzervativno liječenje preporučuje se kod pacijenata koji imaju simptome blažeg stupnja i nemaju kontrakture, dok kirurško liječenje ostaje zlatni standard te se provodi kod pacijenata koji zbog nastale kontrakture imaju limitiranu funkciju šake i/ili fleksiju proksimalnog interfalangealnog zgloba od ≥ 15 stupnjeva i/ili metakarpofalangealnog zgloba od ≥ 30 stupnjeva.

od ozbiljnih komplikacija kao što je nekroza transplantata. Studija Ruettermann i sur. navela je kumulativnu stopu komplikacija od 12 % te pojavu recidiva od 8,4 % u šest godina praćenja, što je najmanji postotak od svih navedenih zahvata⁵. Ullah i sur. usporedili su primjenu manjih *firebreak* transplantata pune debljine kože u odnosu na fasciektomiju, ali nije nađena značajna razlika u rezultatima nakon tri godine⁸⁷. Priilikom operacije primjenjuje se intravenozna regionalna ili rjeđe opća anestezija, dok se u poslijeoperacijskom periodu potiče pacijenta da aktivno vježba prstima te se izbjegava imobilizacija zbog boljeg funkcionalnog oporavka.

ZAKLJUČAK

Dupuytrenova kontraktura česta je benigna fibromatoza dlana koja značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Čimbenici rizika za razvoj DK jesu spol, dob, pozitivna obiteljska anamneza, genetski čimbenici, ponavljajući pokreti i vibracije, profesionalne bolesti, pušenje, prekomjeran unos alkohola, dijabetes i epilepsija. Dijagnoza DK postavlja se na temelju osobne i obiteljske anamneze i kliničkog pregleda te, ukoliko je potrebno, dijagnostičkih metoda (ultrazvuk, biopsija). Ovisno o stadiju bolesti, pacijentima s blažom do

umjerenom kliničkom slikom na raspolaganju su konzervativne metode liječenja kao što su fizikalna terapija, kortikosteroidne injekcije, ortoze za smanjenje bola, pristup „čekaj i vidi“ te minimalno invazivne metode. Kod pacijenata koji zbog nastale kontrakture imaju limitiranu funkciju šake i/ili fleksiju proksimalnog interfalangealnog zgloba od ≥ 15 stupnjeva i/ili metakarpofalangealnog zgloba od ≥ 30 stupnjeva preporučuje se operativni zahvat ili jedna od minimalno invazivnih metoda (injekcija kolagenaze, PFI)⁷⁹. U suradnji s pacijentom kliničaru je bitno procijeniti njegove potrebe i želje te eventualnu Dupuytrenovu dija-tezu kako bi mogao donijeti odluku o najboljoj metodi za svakog pacijenta pojedinačno. Liječenje kontraktura u ranijem stadiju pokazalo je bolji ishod, sprječavanje neurovaskularne ozljede i veću kvalitetu života oboljelih.

Izjava o sukobu interesa: Autorica izjavljuje kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Elliot D. The early history of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999;15:1-19.
2. Thurston JA. Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:469-77.
3. Salari N, Heydari M, Hassanabadi M, Kazemina M, Farschchian N, Niaparast M et al. The worldwide prevalence of the Dupuytren disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:495.
4. Forrester HB, Temple-Smith P, Ham S, de Kretser D, Southwick G, Sprung CN. Genome-wide analysis using exon arrays demonstrates an important role for expression of extra-cellular matrix. *PLoS One* 2013;8: 59056.
5. Reuttermann M, Hermann MR, Khatib Chatidi K, Werker PMN. Dupuytren's Disease – Etiology and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2021;19:781-788.
6. Dembe A. *Occupation and Disease: How Social Factors Affect the Conception of Work-Related Disorders*. Yale, CT: Yale University Press, 1996.
7. Flatt AE. The Vikings and Dupuytren's Disease. *Bayl Univ Med Cent* 2001;14:378-84.
8. Ng M, Lawson DJ, Winney B, Furniss D. Is Dupuytren's disease really a 'disease of the Vikings'? *J Hand Surg Eur Vol* 2020;45:273-279.
9. Descatha A, Jauffret P, Chastang JF, Roquelaure Y, Leclerc A. Should we consider Dupuytren's contracture as work related? A review and meta-analysis of an old debate. *BMC Musculoskeletal Disord* 2011;12:96.
10. Mathieu S, Naughton G, Descatha A, Soubrier M, Duthiel F. Dupuytren's disease and exposure to vibration: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2020; 87:203-07.
11. Abe Y, Rokkaku T, Ebata T, Tokunaga S, Yamada T. Dupuytren's disease following acute injury in Japanese patients: Dupuytren's disease or not? *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32:569-72.
12. Hindocha S, John S, Stanley JK, Watson SJ, Bayat A. The Heritability of Dupuytren's Disease: Familial Aggregation and Its Clinical Significance. *J Hand Surg Am* 2006;31:204-210.
13. Larsen S, Krogsgaard DG, Aagaard Larsen L, Iachina M, Skytthe A, Frederiksen H. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs. *J Hand Surg Eur Vol* 2015;40:171-6.
14. Ng M, Thakkar D, Southam L, Werker P, Ophoff R, Becker K et al. A genome-wide Association Study of Dupuytren Disease Reveals 17 Additional Variants Implicated in Fibrosis. *Am J Hum Genet* 2017;101:417-27.
15. Layton T, Nanchahal J. Recent advances in the understanding of Dupuytren's disease. *F1000Res* 2019;8:231.
16. Lanting R, Broekstra DC, Werker PM, van Der Heuvel ER. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of Western countries. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:593-603.
17. Broekstra DC, Groen H, Molenkamp S, Werker PMN, van der Heuvel ER. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Strength and Consistency of the Associations between Dupuytren Disease and Diabetes Mellitus, Liver Disease, and Epilepsy. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:367-379.
18. Bayat A, Stanley JK, Watson JS, Ferguson MW, Ollier WE. Genetic susceptibility to Dupuytren's disease: Transforming growth factor beta receptor (TGFbetaR) gene polymorphisms and Dupuytren's disease. *Br J Plast Surg* 2003;56:328-333.
19. Verjee LS, Verhoekx JS, Chan JK, Krausgruber T, Nicolaidou V, Izadi D et al. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:928-37.
20. Nanchahal J, Ball C, Swettenham J, Dutton S, Barber V, Black J et al. Study protocol: A multi-centre, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, phase II trial (RIDD) to determine the efficacy of intra-nodular injection of anti-TNF to control disease progression in early Dupuytren's disease, with an embedded dose response study. *Wellcome Open Res* 2017;2:37.
21. Nanchahal J, Ball C, Rombach I, Williams L, Kenealy N, Dakin H et al. Anti-tumour necrosis factor therapy for early stage Dupuytren's disease (RIDD): a phase 2b, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Rheumatology* 2022;6:407-416.
22. Van Beuge MM, Ten Dam EJ, Werker PM, Bank RA. Matrix and cell phenotype differences in Dupuytren's disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2016;9:9.
23. Feldman G, Rozen N, Rubin G. Dupuytren's Contracture: Current Treatment Methods. *Isr Med Assoc J* 2017;19: 648-650.
24. Rachel M, Reilly BS, Stern PJ, Goldfarb CA. A Retrospective Review of the Management of Dupuytren's Nodules. *J Hand Surg Am* 2005;30:1014-8.
25. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. Prevalence, incidence, and treatments of Dupuytren's disease in the United States: result from a population based study. *Hand (N Y)* 2011;6:149-58.

26. Chiu HF, McFarlane RM. Pathogenesis of Dupuytren's contracture: a correlative clinical-pathological study. *J Hand Surg* 1978;3:1-10.
27. Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early Dupuytren's disease. *BMC Musculoskeletal Disord* 2016;17:345.
28. Trojian HT, Chu SM. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;1:76:86-9.
29. Bayat A, McGrouther DA. Management of Dupuytren's disease – clear advice for an elusive condition. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:3-8.
30. Rodrigues J, Zhang W, Scammel B, Davis T. What patients want from the treatment of Dupuytren's disease – is the Unite Rheumatologique des Affections de la Main (URAM) scale relevant? *J Hand Surg* 2013;38:1209-14.
31. Wilburn J, McKenna S, Perry-Hinsley D, Bayat A. The impact of Dupuytren disease on patient activity and quality of life. *J Hand Surg* 2013;38:1209-14.
32. Yildiz S, Karacaoglu E, Pehlivan O. Hyperbaric oxygen for the treatment of early-phase Dupuytren's contracture. *Microsurgery* 2004;24:26-9.
33. Davis SM, Chang EY. Dupuytren's contracture treated with botulinum toxin A injection. *Arch Clin Cases* 2021; 27:63-67.
34. Namazi H. Imiquimod: a potential weapon against Dupuytren's contracture. *Med Hypotheses* 2006;66: 991-2.
35. Denkler KA, Vaughn CJ, Dolan EL, Hansen SL. Evidence-based Medicine: Options for Dupuytren's Contracture: Incise, Excise, and Dissolve. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139:240-255.
36. Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg Am* 2000;25:1157-62.
37. McMillan C, Binhammer P. Steroid injection and needle aponeurotomy for Dupuytren Disease: Long term follow-up of a randomized controlled trial. *J Hand Surg Am* 2014;39:1942-7.
38. Abe Y. Effect of oral prednisolone after collagenase injection for Dupuytren's contracture: A randomized, controlled trial with a 1-year follow up. *J Hand Microsurg* 2020;14:113-120.
39. Yin CJ, Yu HM, Wang JP, Huang YC, Huang TF, Chang MC. Long-term follow-up of Dupuytren disease after injection of triamcinolone acetonide in Chinese patients in Taiwan. *J Hand Surg Am* 2017;42:678-682.
40. Park JW, Kim ST, Lee KS, Gong HS. Vitamin D status in Dupuytren's disease: Association with clinical status and vitamin D receptor expression. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022; 75:1916-1922.
41. Namazi H. Imiquimod: A potential weapon against Dupuytren contracture. *Med Hypotheses* 2006;66:991-992.
42. Yildiz S, Karacaoglu E, Pehlivan O. Hyperbaric oxygen for the treatment of early-phase dupuytren's contracture. *Microsurgery* 2004;24:26-9.
43. Murrel GA, Francis MJ, Howlett CR. Dupuytren's contracture: fine structure in relation to aetiology. *J Bone Joint Surg* 1989;71:367-373.
44. Turker T, Murphy E, Kaufman CL, Kutz J, Meister E, Hoying JB. Response of Dupuytren Fibroblasts to Different Oxygen Environments. *J Hand Surg* 2013;38:2365-9.
45. Degreef I, Tejpar S, Sciort R, De Smet L. High-Dosage Tamoxifen as Neoadjuvant Treatment in Minimally Invasive Surgery for Dupuytren Disease in Patients with a Strong Predisposition Toward Fibrosis. *J Bone Joint Surg* 2014;96:655.
46. Denkler K. Dupuytren PIP Joint Contractures Treated with Supplemental Botulinum Toxin to the Flexor Digitorum Sublimis Muscle. In: Beasley J (ed). *Beyond Innovation. AAHS 2019: Proceedings of the American Association for hand Surgery; 2019 Jan 30 – Feb 2; Palm Desert, California.*
47. Bisson MA, Mudera V, McGrouther DA, Grobbelaar AO. The contractile properties and response to tensional loading of Dupuytren's disease-derived fibroblasts are altered: a cause of the contracture? *Plast Reconstruct Surg* 2004;13:611-621.
48. Brauns A, Van Nuffel M, De Smet L, Degreef I. A clinical trial of tension and compression orthoses for Dupuytren's contractures. *J Hand Ther* 2016;30:1-8.
49. Messina A, Messina J. The continuous elongation treatment by TEC device for severe Dupuytren's contracture of the fingers. *Plast Reconstruct Surg* 1993;92:84-90.
50. Treatment practice for Dupuytren disease in Belgium before 2020: results from an online survey. *Acta Orthop Belg* 2022;88:399-409.
51. Markham DE, Wood MR. Ultrasound for Dupuytren's contracture. *Physiotherapy* 1980;66:55-8.
52. Larocerie-Salgado J, Davidson J. Nonoperative treatment of PIPJ flexion contractures associated with Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur* 2012;37:722-7.
53. Kitridis D, Karamitsou P, Giannaros I, Papadakis N, Sinopidis C, Givissis P. Dupuytren's disease: limited fasciotomy, night splinting and hand exercises – long term results. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019;29:349-355.
54. Turesson C. The Role of Hand Therapy in Dupuytren Disease. *Hand Clin* 2018;34:395-401.
55. Taheri P, Salek N, Mousavi M, Maghroori R. The effect of Shock Wave Therapy on Improving the Symptoms and Function of Patients with Dupuytren's Contracture. *Adv Biomed Res* 2022;31:11.
56. Aglen T, Matre KH, Lind C, Selles RW, Assmus J, Taule T. Hand therapy or not following collagenase treatment for Dupuytren's contracture? Protocol for a randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disord* 2019;20:387.
57. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long term results after 13 years. *Strahlenther Onkol* 2010;186:82-90.
58. Seegenschmiedt H, Stoeber I, Kosziorowski. Radiotherapy for early stage Dupuytren's disease: 15-years update of phase III randomized clinical study. *Strahlenther Onkol* 2015;191:14.
59. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Nice: Radiation therapy for early Dupuytren's disease. c2023 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573/resources/radiation-therapy-for-early-dupuytren-s-disease-pdf-1899872106511813>.
60. Warwick D, Arner M, Pajardi G, Szabo Z, Masmajejan EH, Fores J et al. Collagenase clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open label study of clinical and patient reported outcomes. *J Hand Surg Eur* 2015;40:124-132.

61. Denkler KA, Vaughn CJ, Dolan EL, Hansen S. Evidence-Based Medicine: Options for Dupuytren's Contracture: Incise, Excise, and Dissolve. *Plast Reconstruct Surg* 2017;139:240-255.
62. Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI. Prospective randomized controlled trial comparing 1-versus 7-day manipulation following collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2014;39:1933-1941.
63. Coleman S, Gilpin D, Kaplan FT, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM et al. Efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures. *J Hand Surg Am* 2014;39:57-64.
64. Atroshi I, Nordenskjold J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Walden M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop* 2015;86:310-315.
65. Sanjuan-Cervero R, Hueso-Carrera FJ, Vazquez-Ferreiro P, Ramon-Barrios MA. Efficacy and adverse effects of collagenase use in the treatment of Dupuytren's disease: a meta-analysis. *Bone Joint J* 2018;100:73-80.
66. Bystrom M, Sorensen AI, Samuelsson K, Friden JO, Stromberg J. Five-year results of a randomized, controlled trial of a collagenase treatment compared with needle fasciotomy for dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2022;47:211-217.
67. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, 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 dana. *J Hand Surg Am* 2015;40:1597-605.
68. Obed D, Salim M, Schlottmann F, Bingoel AS, Panayi AC, Dastagir K et al. Short-term efficacy and adverse effects of collagenase clostridium histolyticum injections, percutaneous needle fasciotomy and limited fasciotomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23:939.
69. Dias J, Arundel C, Tharmanathan P, Keding A, Welch C, Corbacho B et al. Dupuytren's interventions surgery versus collagenase (DISC) trial: study protocol for a pragmatic, two-arm parallel-group, non inferiority randomised controlled trial. *Trials* 2021;22:671.
70. Raisanen MP, Karjalainen T, Goransson H, Reito A, Kautiainen H, Malmivaara A et al. Dupuytren Treatment Effectiveness trial (DETECT) a protocol for prospective, randomized, controlled, outcome assessor-blinded, three-armed parallel 1:1:1, multicenter trial comparing the effectiveness and cost of collagenase clostridium histolyticum, percutaneous needle fasciotomy and limited fasciotomy as short-term and long-term treatment strategies in Dupuytren's contracture. *BMJ Open* 2018;8:019054.
71. Dutta A, Jayasinghe G, Deore S, Wahed K, Bhan K, Bakti N et al. Dupuytren's contracture – current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 2020;11:590-596.
72. Elliot D. The early history of contracture of the palmar fascia. Part 1: the origin of the disease: the curse of the MacCrimmons, the hand of benediction: Cline's contracture. *J Hand Surg* 1988;13:246-253.
73. Almadani Y, Vorstenbosch J, Efanov JI, Xu L. Dupuytren's Disease: an Outcomes-Focused Update. *Sermin Plast Surg* 2021;35:216-222.
74. Boe C, Blazar P, Iannuzzi N. Dupuytren Contractures: An Update of Recent Literature. *J Hand Surg Am* 2021;46:896-906.
75. McMillan C, Binhammer P. Steroid injection and needle aponeurotomy for Dupuytren contracture: A randomized, controlled study. *J Hand Surg Am* 2012;37:1307-1312.
76. Selles RW, Zhou C, Kan HJ, Wouters RM, van Nieuwenhoven CA, Hovius SER. **Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling versus Limited Fasciotomy for Dupuytren's Contracture: 5-Year Results from a Randomized Clinical Trial.** *Plast Reconstruct Surg* 2018;142:1523-1531.
77. Elzinga KE, Morhart MJ. Needle Aponeurotomy for Dupuytren's Disease. *Hand Clin* 2018;34:331-344.
78. Maravic M, Beaudreuil J. Impact on costs of switching one-ray aponeurotomy to percutaneous needle aponeurotomy in Dupuytren's disease: A model analysis. *Joint Bone Spine* 2015;82:264-266.
79. Grazina R, Teixeira S, Ramos R, Sousa H, Ferreira A, Lemos R. Dupuytren's disease: where do we stand? *EFORT Open Rev* 2019;4:63-69.
80. Dias JJ, Aziz S. Fasciotomy for Dupuytren Contracture. *Hand Clinics* 2018;34:351-366.
81. Rodrigues JN, Becker GW, Ball C, Zhang W, Giele H, Hobby J et al. Surgery for Dupuytren's contracture of the fingers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:010143.
82. Moermans JP. Segmental aponeurotomy in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1991;16:243-54.
83. AL van Rijssen, ter Linden H, Werker PMN. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial on Treatment in Dupuytren's Disease: Percutaneous Needle Fasciotomy versus Limited Fasciotomy. *Plast Reconstruct Surg* 2012;129:469-477.
84. Dias JJ, Singh HP, Ullah A, Bhowal B, Thompson JR. Patterns of reconstruction after surgical correction of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am* 2013;38:1987-93.
85. Jurišić D, Ković I, Lulić I, Stanec Z, Kapović M. Dupuytren's Disease Characteristics in Primorsko-Goranska County, Croatia. *Coll Antropol* 2008;32:1209-1213.
86. Kan HJ, Verrijp FW, Hovius SER, van Nieuwenhoven CA, Group DD, Selles RW. Recurrence of Dupuytren's contracture: a consensus-based definition. *PloS One* 2017;12: 0164849.
87. Ullah AS, Dias JJ, Bhowal B. Does a 'firebreak' full thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture? A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg* 2009;91:374-378.