

Doença de Dupuytren

Uma visão atual sobre a doença

Sara Machado

Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal.

Sara Machado

Interna do Complementar de Ortopedia
Assistente Convidada de Anatomia da
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto

Serviço de Ortopedia e Traumatologia
Centro Hospitalar de S. João

Submetido em: 22 fevereiro 2013

Revisto em: 19 agosto 2013

Aceite em: 19 agosto 2013

Publicação eletrónica em: 23 setembro
2013

Tipo de Estudo: Terapêutico

Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Correspondência:

Sara Machado
Serviço de Ortopedia e Traumatologia
Centro Hospitalar de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 319 Porto
Portugal
saraguimaraes83@hotmail.com

RESUMO

A doença de Dupuytren, descrita pela primeira vez há centenas de anos, continua a ser protagonista numa evolução constante de conhecimentos. Trata-se de uma patologia fibroproliferativa da mão, potencialmente progressiva e incapacitante, de clara predisposição genética. Novos conhecimentos surgiram no âmbito da anatomia e patofisiologia, com implicações na abordagem terapêutica. Várias estratégias de tratamento foram propostas nos últimos anos assim como vários foram os estudos que as tentaram avaliar. Foi realizada uma pesquisa no pubmed/medline com as palavras “Dupuytren disease”, selecionando sobretudo artigos publicados nos últimos 5 anos, incluindo artigos originais e de revisão, tendo por objetivo reunir os conhecimentos mais recentes nas várias dimensões da doença, nomeadamente procurando clarificar o papel dos vários métodos de tratamento disponíveis na atualidade.

Palavras chave:

Dupuytren, atualidade, patofisiologia, tratamento

ABSTRACT

Dupuytren's disease, first described hundreds of years ago, continues to be a protagonist in a constant knowledge evolution. This is a fibroproliferative pathology of the hand, potentially progressive and disabling of clear genetic predisposition. New insights have emerged within the anatomy and pathophysiology, with implications for its treatment. Several treatment strategies have been proposed in recent years as many have been the studies that tried to evaluate them. It was performed a search on pubmed / medline with the words "Dupuytren's disease", especially selecting articles published in the last 5 years,

including original and review articles, aiming to bring together the latest knowledge in the various dimensions of the disease and seeking to clarify the role of various treatment methods available today.

Key words:

Dupuytren, current, pathophysiology, treatment

INTRODUÇÃO

A doença de Dupuytren (DD) foi descrita há mais de 400 anos pelo médico suíço Felix Plater^[1], embora mais reconhecida a partir da descrição do anatomista e cirurgião francês Baron Guillaume Dupuytre em 1831, o primeiro a descrever o tratamento cirúrgico desta patologia^[2]. Trata-se de um tumor desmóide/fibromatose palmar resultante da fibroproliferação dos tecidos, podendo conduzir à contração em flexão incapacitante da mão, impossibilitando o doente de realizar as mais simples atividades da vida diária.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DD aumenta com a idade, sendo mais frequente a partir dos 40 anos, com o ratio homem/mulher podendo atingir o valor de 5,9:1. A prevalência da DD é extremamente variável de acordo com a localização geográfica, sendo superior no Norte da Europa (ficou conhecida como a “doença dos Vikings”) e incomum na Ásia e África. Os valores variam de 0,2% até 56%, para o que pode contribuir fatores genéticos, ambientais ou uma combinação de ambos^[3,4,5].

ANATOMOPATOLOGIA

É fundamental compreender a complexa anatomia da fáscia palmar (Figura 1) para a correta avaliação e tratamento da doença. A fáscia palmar divide-se em três partes – digital, palmodigital e palmar, dividindo-se esta última nas aponevroses radial, cubital e central (a mais diretamente envolvida na

doença). Longitudinalmente, a aponevrose central organiza-se distalmente nas bandas pré-tendinosas, que se bifurcam inserindo-se na derme, nas estruturas flexoras e extensoras dos dedos, e em torno da articulação metacarpo-falângica profundas aos feixes neuro-vasculares originando as bandas espirais que emergem posicionando-se laterais aos feixes. Da aponevrose central, além das fibras longitudinais, partem também fibras verticais – fibras de Grapow e septos de Legueu e Juvara - e transversais – ligamento transversal superficial, proximalmente e ligamentos natatórios, distalmente^[6,7].

Na DD as bandas e ligamentos são, por fibroproliferação, transformam-se em tecido doente, designado por nódulos e cordas.

No quadro I são descritas as principais deformidades associadas a cada corda.

Os conhecimentos que se foram adquirindo até à data sobre a anatomia da fáscia palmar têm implicações não só na compreensão da doença mas também no aperfeiçoamento da técnica cirúrgica. O desenvolvimento das cordas, nomeadamente das cordas espirais, pode deslocar os feixes neuro-vasculares para a linha média do dedo, que assim pode ser lesado durante a incisão na pele na ausência do conhecimento dessa possível posição anómala do feixe por parte do cirurgião.



Figura 1. Anatomia da fásia palmar.

Quadro I. Deformidades associadas à doença de Dupuytren.

Corda	Deformidade
Cordas pré-tendinosas	Flexão MCF
Cordas espirais	Flexão MCF+IFP
Cordas natatórias	Limitação da abdução dos dedos
Cordas centrais	Flexão IFP
Cordas laterais	Flexão IFP+IFD

MCF- articulação metacarpo-falângica;
IFP- articulação interfalângica proximal;
IFD- articulação interfalângica distal

ETIOLOGIA

A DD resulta de uma simbiose entre fatores genéticos e ambientais.

Genética: Há uma clara predisposição genética para o desenvolvimento da DD. Acredita-se que se trate de Transmissão Autossômica Dominante com Penetrância Variável.

Inicialmente foi proposta uma associação ao cromossoma 16q, onde se localizarão genes envolvidos na produção do colagénio. Pensa-se que na doença haja uma superativação dos genes responsáveis pela produção de colagénio e inibição dos genes responsáveis pela sua destruição^[8]. Posteriormente, foram reportadas alterações no número de cópias dos genes nas regiões cromossômicas 10q22, 16p12.1 e 17p12, associações com o alelo HLA-DRB1*15 e uma mutação no rRNA 16s. Foram ainda demonstradas associações genéticas com os cromossomas 6 e 11^[5,9,10].

Embora ainda haja um longo caminho a percorrer no campo da genética na DD, todas as associações estabelecidas contribuirão para uma via fisiopatológica comum que em última análise resulta na fibroproliferação tecidual característica da doença.

Ambiente

Tabaco e Álcool

Estudos demonstraram que o tabaco e o alcoolismo elevam o risco de desenvolver a doença, com um odds ratios de 2,8:1 e 1,8:1 respetivamente^[5,11,12].

Diabetes mellitus

Associações estatisticamente significativas foram também efetuadas entre a DD e a Diabetes mellitus(DM), tipo I mais que a tipo II. Num estudo de Noble, Heathcote and Cohen a incidência da doença nos diabéticos foi de 43%. A idade de início e a duração da DM é significativa no desenvolvimento da DD. Após 20 anos, 67% dos diabéticos tipo I desenvolveram DD^[5,11,12].

Outras associações

Menos consistente é a associação da DD com a epilepsia/medicação antiepilética, HIV e trabalho manual, com exceção no trabalho manual implicando

vibração da mão. Dois estudos apresentaram evidência de uma relação dose-resposta para a associação com a exposição à vibração^[5,11,12].

PATOFISIOLOGIA

Na DD o tecido da fáscia palmar apresenta um aumento na deposição de colagénio tipo III relativamente ao colagénio tipo I (principal componente da fáscia palmar saudável).

Foram descritos 3 estadios para a doença - proliferativo, involucional e residual - que possui dois elementos fibróticos estruturalmente distintos: o nódulo, altamente vascularizado e rico em miofibroblastos que expressam a α -actina típica do músculo liso, e as cordas, mais avasculares, acelulares, ricas em colagénio III e pobres em miofibroblastos. A expressão da α -actina pode explicar a contratilidade observada na DD. Os nódulos podem transformar-se em cordas com a progressão da doença. Inicialmente pensava-se que as cordas seriam totalmente acelulares, estáticas e o produto final dos nódulos, contudo estudos mais recentes demonstraram que os nódulos podem estar presente no seio das cordas em graus variáveis, que possuem assim ainda alguma celularidade.

O miofibroblasto desempenha um papel central na DD, e partilha características com as células do músculo liso e os fibroblastos, conduzindo à contração e deposição de colagénio III típicas da doença. Vários mediadores inflamatórios estão aumentados nos tecidos da DD como o fator transformador de crescimento (TGF- β), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e interleucina-1 (IL-1), sinalizando a diferenciação e proliferação dos miofibroblastos. Estes mediadores inflamatórios são libertados em resposta radicais livres de oxigénio que por sua vez se originam devido a fenómenos isquémicos secundários a uma angiopatia microvascular. Esta lesão microvascular terá origem multifatorial, com contribuição de fatores genéticos, idade, sexo, tabaco, álcool diabetes mellitus ou trauma^[5,13 14,15]. Portanto segundo os estudos

mais recentes, todos os fatores etiológicos citados anteriormente culminam numa via comum aqui descrita e resumida na Figura 2.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Inicialmente há um espessamento e retração da pele, que adquire um aspeto enrugado, com reentrâncias, o que não deve ser confundido com calosidades. Posteriormente os doentes podem notar o surgimento de nódulos. Estes são habitualmente

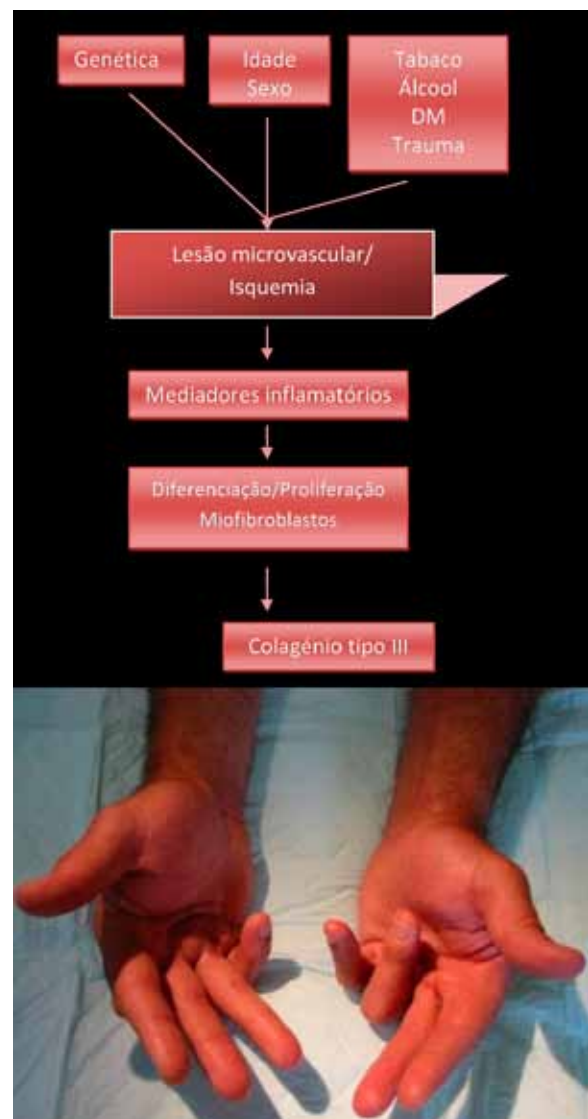


Figura 2. Fisiopatologia da doença de Dupuytren.

distais à prega de flexão distal da palma e indolores, embora alguns doentes refiram sensibilidade ao toque, sensação de prurido ou queimor. Com o desenrolar da doença os nódulos podem progredir para cordas estáticas, contraídas e fixas à pele subjacente podendo lembrar o aspeto de tendões flexores, e nos estádios mais avançados da doença conduzir à flexão, por vezes incapacitante, dos dedos^[16]. O doente pode ser incapaz de colocar a mão reta sobre uma mesa – “table top test”/teste de Hueston (Figura 3)

É importante não confundir os estádios mais precoces da DD com outras patologias, por exemplo hiperqueratose, tenosinovite estenosante, entre outras^[17].

Por ordem decrescente de frequência, o dedo mais atingido é: anelar, 5º dedo, 3º dedo, 2º dedo, e por fim 1ºdedo. A flexão da articulação MCF normalmente precede a flexão da articulação IFP. Geralmente a doença inicia-se na palma e propaga-se para os dedos, mas é possível estar apenas na palma ou apenas nos dedos ou em locais ectópicos como nódulos de Garrod IFP (dorsal) ou no punho^[17].

Na maioria a doença progride lentamente, durante anos. Cerca de 50% dos doentes com nódulos desenvolvem cordas, e destes apenas alguns necessitam de tratamento cirúrgico. A bilateralidade está presente em aproximadamente 59% dos homens e 43% das mulheres com a doença. Em 5% dos indivíduos pode associar-se à fibromatose plantar, doença de Ledderhose, e em 3% à fibromatose peniana, doença de Peyroni^[16,17].

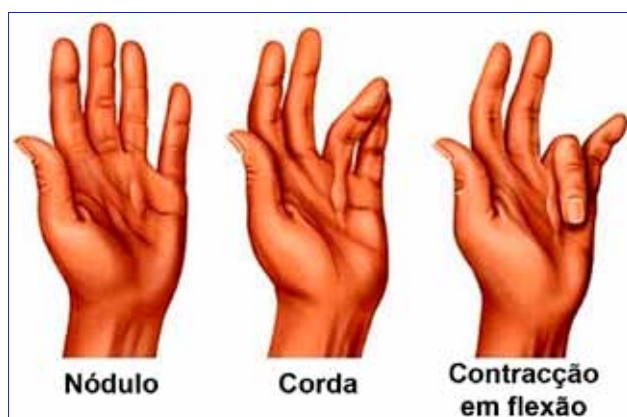


Figura 3. Evolução clínica da doença de Dupuytren.

TRATAMENTO

Observação

Tal como já referido anteriormente, a DD geralmente desenvolve-se lentamente ao longo de vários anos e pode não progredir até ao seu máximo potencial. A chave encontra-se na observação do doente até que eventualmente atinja alguma limitação funcional requerendo uma intervenção mais agressiva^[16].

Fisioterapia e Talas gessadas

Há referência na literatura ao uso de fisioterapia ou talas gessadas no tratamento da doença, contudo os estudos realizados demonstraram que isoladamente estas técnicas são ineficazes, podendo ser úteis contudo no período pós-cirúrgico^[18].

Injeção intralesional de Triancinolona

Trata-se de um corticoide, e o fundamento para a sua utilização advém dos bons resultados observados com a injeção de Triancinolona em cicatrizes hipertróficas e queloides (também ricos em colagénio)^[19]. Ketchum e Donahue^[20], com 3,2 injeções por nódulo obtiveram regressão da doença em 97% dos casos, contudo com 50% de recorrência 1 a 3 anos após a última injeção. O benefício é superior nos estádios mais iniciais da doença – nódulos e cordas ainda com pouca contração. Os principais efeitos laterais consistem na atrofia da pele e despigmentação típicas dos corticoides, que normalmente resolvem ao fim de 6 meses.

Injeção intralesional de Colagenase

Derivada do *Clostridium histolyticum*, promove a lise do principal componente das cordas – colagénio (Figura 4). Em 2012 Witthaut *et al*^[21] analisaram a eficácia da colagenase na DD em mais de 800 articulações, usando uma média de $1,2 \pm 0,5$ injeções por corda, e relataram sucesso clínico em 57% dos casos. O sucesso foi superior quando a articulação atingida era a MCF comparativamente à IFP (70% vs 37%). O benefício é superior nos estádios mais iniciais da doença. A melhoria na contração foi de 55° na MCF



Figura 4. Injeção intralesional de colagenase.

e 25° na IFP. Outros estudos realizados anteriormente demonstraram resultados semelhantes^[22-30]. Faltavam dados sobre a recorrência, contudo recentemente foi efetuado um estudo avaliando mais de 1000 articulações^[22]. Ao fim de 3 anos observou-se 35% de recorrência nas articulações que haviam obtido uma contração de 0 a 5° após o tratamento (27% MCF vs 56% IFP) comparativamente a uma recorrência de 50% nas articulações com correção apenas parcial após o tratamento (também aqui a recorrência foi superior nas articulações IFP relativamente às MCF).

A taxa de complicações foi baixa, com rutura de tendão inferior a 1%.

Fasciotomia Percutânea

A secção da corda com uma agulha de forma percutânea representa um método capaz de proporcionar uma melhoria funcional significativa, sobretudo da articulação MCF, com uma baixa taxa de complicações, contudo com uma elevada taxa de recorrência. Rijssen et al. compararam os resultados da fasciotomia percutânea com os da fasciectomia seletiva e obtiveram uma melhoria de 76% no défice de extensão, semelhante ao resultado obtido com a fasciectomia seletiva. Num follow-up de 5 anos houve recorrência em 85% dos casos tratados com a fasciotomia percutânea versus uma recorrência de 24% na fasciectomia. Contudo a fasciotomia

percutânea pode ser uma opção nos casos iniciais da doença (<90% défice extensão) e em doente com contraindicação cirúrgica^[31,32].

Fasciotomia Percutânea associada à Triancinolona

Recentemente, em 2012, McMillan e Binhammer^[33] compararam a associação de injeções de triancinolona com a fasciotomia percutânea com o uso isolado da fasciotomia percutânea, e obtiveram resultados estatisticamente significativos com o primeiro grupo apresentando uma correção de 87% no défice total de extensão ativa comparado com uma correção de 64% no segundo grupo.

Tratamento cirúrgico

Indicação cirúrgica

Embora alguns autores defendam o tratamento cirúrgico aquando do surgimento de qualquer limitação funcional associada à doença, na literatura mais recente há algum consenso quanto à indicação cirúrgica quando há contração em flexão da articulação MCF $\geq 30^\circ$ e qualquer grau de contração em flexão da articulação IFP (embora usualmente aceitem a indicação cirúrgica a partir de 15°)^[17].

Métodos cirúrgicos

Vários são os métodos descritos na literatura: fasciotomia, fasciectomia segmentar, fasciectomia radical, fasciectomia seletiva, dermofasciectomia e nos casos mais severos amputação/artrodese.

Poucos estudos existem comparando os diferentes métodos de tratamento cirúrgico. O método selecionado deve ter em conta o doente e a experiência do cirurgião com cada método.

Contudo vários avaliam o benefício do tratamento cirúrgico de uma forma global.

Em 2012 Werker et al^[34] avaliaram 218 estudos, cada um deles com pelo menos 20 doentes. A principal dificuldade encontrada reside na multiplicidade de valores usados para definir correção da contratura e recorrência da doença, sendo que em muitos casos são usadas escalas qualitativas. A percentagem de doentes que alcançou a correção da contratura variou de 15 a 96% para a fasciectomia. Essa percentagem não foi

determinada para a fasciotomia. A recorrência variou de 12 a 73% para a fasciectomia e de 33 a 100% para a fasciotomia.

A fasciotomia e a fasciectomia segmentar embora menos invasivas e permitindo uma recuperação funcional precoce parecem estar associadas a maior taxa de recorrência^[35].

A fasciectomia radical, removendo tecido doente e tecido saudável, potencialmente causador de recorrência, foi largamente abandonada pela elevada taxa de complicações e percentagem de recorrência semelhante aos restantes métodos menos invasivos^[35].

A fasciectomia seletiva (Figura 5) é o método mais utilizado atualmente. Um método semelhante mas envolvendo a remoção da pele adjacente é a dermofasciectomia, pois alguns acreditam que possa prevenir a recorrência. Contudo os estudos efetuados não demonstram vantagem deste método relativamente aos em termos de recorrência^[36].

Relativamente à articulação IFP, para a qual se defende tratamento cirúrgico mais precoce, alguns autores defendem a remoção da cápsula da articulação, contudo não existem dados apoiando ou rejeitando esta opção.

A DD pode conduzir limitação funcional severa e

resistente ao tratamento cirúrgico. Nestes casos e em casos de complicações, algumas pós-cirúrgicas, com a lesão vascular pode estar indicada a artrodese ou mesmo a amputação.

Um estudo revelou que 39% das amputações eletivas de dedos da mão foram secundárias a DD, todas ao nível do 4º e 5º raios, das quais 92% em recorrência da doença. Demonstrou ainda que de todas as cirurgias efetuadas por DD, 2% foram amputações eletivas^[37,38].

Complicações

As principais complicações reportadas após a cirurgia são as dificuldades de cicatrização (23% dos casos), dor (18%), lesão vascular (2%), lesão nervosa (3%), infeção (2%)^[17]. A taxa de complicações aumenta nos casos com contração mais severa e nas reintervenções por recorrência^[39].

Alguns pontos a ter em atenção de forma a evitar algumas complicações são o isolamento e proteção do feixe vasculo-nervoso, que como referido anteriormente pode encontra-se deslocado em direção à linha média do dedo, e a atenção com a hemostase pois o hematoma pode ser uma complicação importante e causa de alguns dos problemas acima



Figura 5. Abordagem cirúrgica na fasciectomia seletiva na doença de Dupuytren.

mencionados.

Recorrência

Embora se defina geralmente recorrência como doença em local previamente submetido a cirurgia, e extensão da doença como o seu surgimento em local previamente são, na prática esta distinção é complexa.

Como já referido anteriormente a recorrência pós cirúrgica é considerável e os doentes devem ser alertados que a cirurgia não representa uma cura para a doença e que outras intervenções podem ser necessárias.

A disseção cirúrgica num local previamente intervencionado é mais complexa e com percentagens de complicações mais elevadas, por vezes com lesão vascular irreversível requerendo amputação. Alguns cirurgiões preferem a dermofasciectomia, artrodese ou mais raramente amputação para a cirurgia por recorrência da doença^[40,41].

PROGNÓSTICO

Alguns fatores foram associados a pior prognóstico e maior risco de recorrência: sexo masculino, surgimento da doença antes dos 50 anos de idade, descendência norte europeia, um ou mais familiares afetados, bilateralidade da doença, presença de Nódulos de Garrod (sobretudo ao nível da IFP dorsal) e atingimento da articulação interfalângica proximal. Quando todos estes fatores estão presentes o risco de recorrência é de 71% comparativamente com risco de recorrência de 23% quando nenhum dos fatores está presente^[42].

CONCLUSÃO

Quando se fala da doença de Dupuytren fala-se de uma patologia comum e potencialmente incapacitante, podendo impossibilitar o doente, muitas vezes jovem, de realizar as mais simples tarefas da vida diária. Hoje sabe-se que há uma clara predisposição genética para o desenvolvimento da doença, devendo o doente ser alertado que os genes não se curam e que portanto é expectável a recorrência da doença. Embora a cirurgia não represente uma cura, tem notáveis benefícios funcionais, mas tendo em conta que a doença pode evoluir durante décadas ou em alguns casos jamais provocar limitação funcional, torna-se fundamental ponderar o melhor momento para intervir. Há algum consenso quanto à indicação cirúrgica para uma contração superior ou igual a 30° para a articulação MCF e 15° para a articulação IFP. Quanto aos tratamentos não cirúrgicos, apesar das elevadas taxas de recorrência a que parecem associar-se, podem ter algum papel nos estádios iniciais da doença, nos doentes com contraindicação cirúrgica ou em associação a outros métodos cirúrgicos e não cirúrgicos. Apesar de descrita há algumas centenas de séculos novos conhecimentos continuam a surgir sobre a doença e várias são os caminhos em aberto para novas descobertas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belusa L, Selzer AM, Partecke BD: Description of Dupuytren disease by the Basel physician and anatomist Felix Plater in 1614. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1995; 27(5):272-5.
2. Glicenstein J. Dupuytren's disease – the story of an eponym. *Chir Main.* 2012; 31(3):107-12.
3. Anthony SG, Lozano-Calderon SA, Simmons BP, Jupiter JB: Gender ratio of Dupuytren's disease in the modern U.S. population. *Hand (N Y)* 2008;3(2):87-90.
4. McFarlane RM: On the origin and spread of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2002;27(3):385-390.
5. Alan J. Thurston: DUPUYTREN'S DISEASE. *J Bone Joint Surg* 2003;85-B:469-77.
6. Rayan GM: Palmar fascial complex anatomy and pathology in Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999;15(1):73-86.
7. Benson LS, Williams CS, Kable M: Dupuytren's contracture. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6[1]: 24-35.
8. Hu FZ, Nystrom A, Ahmed A, et al: Mapping of an autosomal dominant gene for Dupuytren's contracture to chromosome 16q in a Swedish family. *Clin Genet* 2005;68(5):424-429.
9. Shih B, Watson S, Bayat A.: Whole genome and global expression profiling of Dupuytren's disease: systematic review of current findings and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1440-7.
10. Michou L, Lermusiaux JL, Teyssedou JP, Bardin T, Beaudreuil J, Petit-Teixeira E: Genetics of Dupuytren's disease. *Joint Bone Spine.* 2012;79(1):7-12.
11. Picardo NE, Khan WS: Advances in the understanding of the aetiology of Dupuytren's disease. *Surgeon.* 2012 Jun;10(3):151-8.
12. Descatha A, Bodin J, Ha C, Goubault P, Lebreton M, Chastang JF, Imbernon E, Leclerc A, Goldberg M, Roquelaure Y.: Heavy manual work, exposure to vibration and Dupuytren's disease? Results of a surveillance program for musculoskeletal disorders. *Occup Environ Med.* 2012; Apr;69(4):296-9.
13. Verjee LS, Midwood K, Davidson D, Essex D, Sandison A, Nanchahal J: Myofibroblast distribution in Dupuytren's cords: Correlation with digital contracture. *J Hand Surg Am* 2009;34(10):1785-1794.
14. Al-Qattan MM: Factors in the pathogenesis of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am* 2006;31(9):1527-1534.
15. Gorman DB, Vi L, Gan BS: Molecular mechanisms and treatment strategies for Dupuytren's disease. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:383-390.
16. Reilly RM, Stern PJ, Goldfarb CA: A retrospective review of the management of Dupuytren's nodules. *J Hand Surg Am* 2005;30(5):1014-1018.
17. Black EM, Blazar PE.: Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(12):746-57.
18. Larson D, Jerosch-Herold C: Clinical effectiveness of post-operative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:104-110.
19. Al-Qattan MM.: The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg Am.* 2001 May;26(3):560-1.
20. Ketchum LD, Donahue TK: The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg Am* 2000;25(6):1157-1162.
21. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR: Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture: Short-Term Results From 2 Open-Label Studies. *J Hand Surg Am.* 2012. pii: S0363-5023(12)01492-X.
22. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. *J Hand Surg Am.* 2012 Nov 30. pii: S0363-5023(12)01391-3.
23. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T.: Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. *J Hand Surg Am.* 2013 Jan;38(1):12-22.
24. Hentz VR, Watt AJ, Desai SS, Curtin C. : Advances in the management of Dupuytren disease: collagenase. *Hand Clin.* 2012 Nov;28(4):551-63.
25. Azzopardi E, Boyce DE.: Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Br J Hosp Med (Lond).* 2012 Aug;73(8):432-6.
26. Knobloch K, Vogt PM.: Beware of the small finger and/or the proximal interphalangeal joint? Skin lacerations following collagenase injection in dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jul;130(1):202e-204e; author reply 204e-205e.
27. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B.: Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to Dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Apr 27;13:61.
28. Syed F, Thomas AN, Singh S, Kolluru V, Emeigh Hart SG, Bayat A.: In vitro study of novel collagenase (XIAFLEX®) on Dupuytren's disease fibroblasts displays unique drug related properties. *PLoS One.* 2012;7(2):e31430.
29. Zhang AY, Curtin CM, Hentz VR. Flexor tendon rupture after collagenase injection for Dupuytren contracture: case report. *J Hand Surg Am.* 2011
30. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al: CORD I Study Group: Injectable collagenase Clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009;361(10):968-979.

31. van Rijssen AL, Gerbrandy FS, Ter Linden H, Klip H, Werker PM: A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: A 6-week follow-up study. *J Hand Surg Am* 2006;31(5):717-725.
32. van Rijssen AL, Linden HT, Werker PMN: 5-year results of first-ever randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: Percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. 2010 International Symposium on Dupuytren's Disease. Miami, FL, The Dupuytren Foundation. Available at: http://dupuytren-symposium.com/Abstracts/Van_Rijssen.pdf.
33. McMillan C, Binhammer P.: Steroid injection and needle aponeurotomy for Dupuytren contracture: a randomized, controlled study. *J Hand Surg Am*. 2012 Jul;37(7):1307-12.
34. Werker PM, Pess GM, van Rijssen AL, Denkler K.: Correction of contracture and recurrence rates of dupuytren contracture following invasive treatment: the importance of clear definitions. *J Hand Surg Am*. 2012;37(10):2095-2105.
35. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010 Oct;35(8):623-6.
36. Ullah AS, Dias JJ, Bhowal B.: Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Mar;91(3):374-8.
37. Degreef I, De Smet L.: Dupuytren's disease: a predominant reason for elective finger amputation in adults. *Acta Chir Belg*. 2009;109(4):494-7.
38. Jensen CM, Haugegaard M, Rasmussen SW.: Amputations in the treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br*. 1993;18(6):781-2.
39. Denkler K: Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's disease: A 20-year review of the English literature. *Eplasty* 2010;10:e15.
40. Del Frari B, Estermann D, Piza-Katzer H.: Dupuytren's contracture -- surgery of recurrences. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2005;37(5):309-15.
41. Roush TF, Stern PJ.: Results following surgery for recurrent Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am*. 2000 Mar;25(2):291-6.
42. Hindocha S, Stanley JK, Watson S, Bayat A: Dupuytren's diathesis revisited: Evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence. *J Hand Surg Am* 2006;31(10):1626-1634.