

DUPUYTRENIN TAUTI

Willgrén, Iina-Lotta
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Kirurgia/Käsikirurgia
Oulun yliopisto
1/2018
Ohjaaja Marko Sunnari

TIIVISTELMÄ

Willgrén, Iina-Lotta
Syventävien opintojen tutkielma: Dupuytrenin tauti
20 sivua

Dupuytrenin tauti on kämmenkalvon hyvänlaatuinen sidekudossairaus, joka aiheuttaa sormia koukkuun taivuttavan sidekudosjuosteen. Koukkuun taipuneet sormet voivat pahimmillaan aiheuttaa käteen alentuneen toimintakyvyn. Dupuytrenin tauti on pääosin valkoihoisten miesten tauti, jonka riskitekijöitä vaikuttaisivat olevan ikä, perimä, diabetes, tupakointi ja alkoholin suurkulutus. Dupuytrenin tautiin ei ole parantavaa hoitoa, vaan käden toimintakykyä pyritään parantamaan poistamalla kurovaa juostetta leikkauksin tai katkaisemalla juoste kollageenaasia pilkkovalla injektiovalmisteella. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään leikkaushoidon ja Xiapex-pistoshoidon komplikaatioiden yleisyyden kolmen kuukauden seurannassa. Tutkimus toteutettiin perehtymällä Oulun yliopistollisen sairaalan kirurgian poliklinikalla aikavälillä 21.9.2011 - 31.12.2016 käyneiden potilaiden asiakirjoihin. Tutkimustulokset olivat selviä; Xiapex-pistoshoidon saaneilla komplikaatioita oli huomattavasti vähemmän kuin leikkaushoidon saaneilla. Leikkaushoidossa komplikaatioiden yleisyys oli 43,8% ja pistoshoidolla 6,0%. Vakavia, kädentoimintakykyyn vaikuttavia komplikaatioita oli kuitenkin kummassakin ryhmässä vain yksittäisiä. Tutkimuksen ongelmana oli se, että pistoshoidon saaneiden taudinkuva oli usein lievempi ja osalla leikkaushoitoon päätyneistä oli aikaisemmin tehtyjä toimenpiteitä, pistohoitoja tai taudinkuva oli vaikeampi.

Avainsanat: Dupuytrenin tauti, Dupuytrenin kontraktuura, syventävien opinnäytetyö, Xiapex-pistohoito

1. JOHDANTO	4
2. ETIOLOGIA JA DIAGNOOSI	5
3. PATOANATOMIA	6
4. PATOFYSIOLOGIA	7
5. LEIKKAUSHOITO	8
6. PISTOSHOITO	11
7. TUTKIMUS	13
LÄHDELUETTELO.....	17

1. JOHDANTO

Dupuytrenin tauti (Dupuytrenin kontraktuura) eli kämmenkalvon kutistuma on kämmenkalvon hyvänlaatuinen sidekudossairaus, joka saa aikaan yhden tai useamman sormen koukistumisen pysyvästi kohti kämmentä. Tauti on nimetty ranskalaisen kirurgin Guillaume Dupuytrenin mukaan, joka raportoi ensimmäisenä tehneensä poikittaisen faskiotomian taudin hoitamiseksi vuonna 1831. (Green 2011)

Tauti saa aikaan kämmenkalvossa fibroproliferatiivisen tilan ja kalvoon muodostuu noduluksia ja säiejuosteita. Vaurioitunut ja fibrotisoitunut pitkittäinen kalvo lyhenee taudin edetessä ja saa lopulta aikaan sormien nivelten koukistumisen kohti kämmentä. Pikkusormi ja nimetön ovat yleisimpiä taudin kohteita, mutta tautia voi esiintyä myös muissa sormissa. 55%:ssa tapauksista tauti on molemminpuolinen. (Connelly 1999, Donato & Morrison 1996, Kulkarni & Elliot 2005, Brenner et al. 2001, Birks et al. 2013)

Taudin oireita ovat kämmenen ihon paksuuntuminen, ns. köysimäinen kasvu kämmenen ihon alla, kiristys ja/tai kämmenihon pienet ja syvät uurteet, pienet kivuttomat kyhmyt, sormen pysyvä koukistuminen kämmentä kohti. Kontraktuura on etenevä tila ja se johtaa pahentuessaan huonontuneeseen käden toimintakykyyn. Vaikka tauti on benigni, sillä on myös aggressiivisia piirteitä. Fibroottinen kudosis infiltroi ihoon ja ei noudata kudostyyppien välisiä rajoja. Sillä on myös tapana kasvaa uudelleen 2%:sta 42%:iin tapauksista riippuen primaarileikkauksen tavasta. Tällöin uusintaleikkaukset voivat olla tarpeellisia. (Forsman 2016, Picardo & Khan 2012, Anwar et al. 2007)

Dupuytrenin taudin on epäilty olevan ylilyöntireaktio haavan paranemisesta ilman varsinaista haavaa (Howard et al. 2004). Tautiin ei toistaiseksi ole parantavaa keinoa, vaan oireita hoidetaan leikkauksella tai varsin uudella hoitomuodolla, kollagenaasi-injektiolla (Green 2011). Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää erot Dupuytrenin taudin leikkaushoidon ja Xiapex-pistoshoidon komplikaatioissa kolmen kuukauden seuranassa.

2. ETIOLOGIA JA DIAGNOOSI

Dupuytrenin taudin potilaat ovat usein yli 60-vuotiaita miehiä ja taudin esiintyvyys kasvaa iän myötä. 45-49-vuotiailla kaukaasialaisilla miehillä prevalenssi on noin 7,2%. Puolestaan 70-74-vuotiailla prevalenssi voi olla jopa 39,5%:n luokkaa (Gudmundsson et al. 2000). Myös nuoremmilla esiintyy Dupuytrenin tautia, jolloin kontraktuuran progressio on huomattavasti aggressiivisempi. Tällöin taustalla on usein vahva sukurasite ja Dupuytrenin taudin ohella voi ilmentyä myös muita fibroproliferatiivisia ilmentymiä, kuten plantaarifaskian, peniksen ja sormien dorsaalipuolen leesioita. Tauti on seitsemän kertaa yleisempi miehillä, mutta myös naisilla tautia esiintyy, varsinkin korkeimmissa ikäryhmissä. (Ryhänen & Forsman 2012, Burge 1999, Foucher 2001, Chinyama et al. 2000, Wilbrand et al. 1999, Anwar 2007, Pan et al. 2003)

Perimä vaikuttaa olevan suurin Dupuytrenin taudin riskitekijä, mutta myös diabeteksella, tupakoinnilla, alkoholin suurkulutuksella näyttäisi olevan vaikutusta taudin kehittymiseen: joko laukaisemalla taudin tai pahentamalla sen oireita, jolloin tauti on ilmeisempi (Green 2011, Burke et al. 1997, Gudmundsson et al. 2001). Myös mikrotraumat ja mekaaniset ärsykkeet voivat aiheuttaa kämmenkalvon fibromatoosia, tällöin kuitenkin tauti on lievempi, eikä välttämättä aiheuta sormen koukistumista. Traumasta ja mekaanisesta ärsykkeestä johtuva kontraktuura todennäköisesti johtuu jatkuvasta arpeutumisesta. (Ryhänen & Forsman 2012, Green 2011)

Dupuytrenin taudin suurin ilmentyvyys on Skandinaviassa ja sen on katsottu periytyvän autosomaalisesti ja vallitsevasti, mutta mahdollisesti taudin periytymiseen vaikuttaa monimutkainen usean geenin vaikutus (Green 2011, Gudmundsson et al. 2000). Kontraktuura voi olla alkuvaiheessa vaikeasti diagnoitavissa. Tauti on alussa oireeton, mutta kämmenestä voidaan palpoiden löytää yksi tai useampia noduluksia, jotka voivat olla lievästi palpaatioarkoja. Ihossa voi myös olla kuoppia ja uurteita kun fibrotisoitunut kudος kiinnittyy ihoon kiristäen sitä. Myöhemmässä tautivaiheessa kämmenestä voi palpoiden löytää taudin vaikeusasteesta riippuen eriasteisia kiristäviä juosteita, jotka seuraavat jänteitä sormien suuntaisesti. Myöhäisessä tautivaiheessa nodulukset katoavat ja juosteet muuttuvat dominoiviksi. Tavallisin kontraktoituvat sormet ovat nimetön ja pikkusormi. Pöydänkansikoe on

positiivinen, joka tarkoittaa että potilas ei pysty enää asettamaan kättä suoraksi pöydänkantta vasten. Nivelten kontraktuurien vaikeusasteita voidaan mitata goniometrillä. Kudosbiopsia tai kuvantaminen eivät ole Dupuytrenin taudissa yleensä tarpeellisia. (Green 2011)

3. PATOANATOMIA

Dupuytrenin taudissa patologinen prosessi saa aikaan ihoa paikallaan pitävien normaaliin kämmenkalvojen säikeiden muuttumisen juosteisiksi ja lyhyemmiksi, joka johtaa MCP-, PIP- ja joskus jopa DIP-nivelten koukistumiseen. Lisäksi se saattaa aiheuttaa hermo- ja verisuonirakenteiden siirtymisen ja ihopoimujen muodostumisen. Ihopoimut syntyvät kun ihoon kiinnittyvät säikeet kontakturoituvat. Dupuytrenin taudilla on useita mahdollisia patologisia rakenteita, mutta usein vain muutama niistä on poikkeava. (Green 2011)

Kämmenkalvokokonaisuus muodostuu viidestä osasta: radiaalisesta aponeuroosista, ulnaarisesta aponeuroosista, sentraalisesta aponeuroosista, palmodigitaalisesta peitinkalvosta ja sormien peitinkalosta. Näistä kolmessa viimeisessä on osia, jotka voivat tautiprosessin myötä aiheuttaa Dupuytrenin kontraktuuraa. (Green 2011, Ryhänen & Forsman 2012)

Sentraalisen aponeuroosin jänteen päällä olevat juosteet ovat yleisin Dupuytrenin kontraktuuran kohdekudos ja joka kiristytessään saa aikaan MCP ja PIP-nivelten taipumisen. Naratorinen ligamentti kehittyy naratorisesta nivelsiteestä ja sen kontraktuura rajoittaa sormen abduktiota. Spiraalinen juoste koostuu jänteen päällä olevasta juosteesta, sormen lateraalikalvosta ja Graysonin siteestä. Tämän rakenteen kiristyminen johtaa sekä MCP- että PIP-nivelen koukistumiseen erityisesti pikkusormessa, mutta on mahdollinen myös muissa sormissa. Spiraalijuosteen kontraktuura voi saada myös aikaan hermo- ja verisuonirakenteiden siirtymisen pois paikoiltaan, jolloin ne ovat vaarassa vaurioitua leikkauksen aikana. Ulommat juosteet ovat peräisin lateraalikalvosta ja kiinnittyvät ihoon ja koukistajajänteen tuppeen. Näiden juosteiden kontraktuura saa aikaan PIP- ja joskus myös DIP-nivelen kontraktuuran. Myös se voi saada aikaan hermo-verisuonipunoksen siirtymisen. Pikkusormen loitontaja-

juoste, retrovaskikulaariset juosteet ja liittymäkohtien juosteet voivat myös olla tautiprosessin kohteena. (Green 2011)

4. PATOFYSIOLOGIA

Dupuytrenin tauti muistuttaa kliinisesti ja histopatologisesti eniten epiteloidista sarcoomaa ja ylireagoinutta haavanparanemisprosessia kontrolloimattoman kasvutai-pumuksen ja -tyypin vuoksi (Wilbrand et al. 2000, 2002, Gudmundsson et al. 2002, Erdmann et al. 1995). Se ei kuitenkaan ole pahanlaatuinen tauti. Dupuytrenin tautikudoksen pääelementti on myofibroblastit, jotka muistuttavat sekä sileälihassoluja että fibroplasteja. Näillä soluilla on kyky supistua, joka saa aikaan nodulusten ja juosteiden syntymisen kämmenkalvossa ja johtaen kontraktuurien syntyyn. (Forsman 2016)

Kontraktuuran patofysiologisessa kehittämissä on erotettavissa kolme vaihetta: proliferaatiovaihe, involuutiovaihe ja viimeinen residuaalivaihe (Forsman 2016, Ryhänen & Forsman 2012, Hart & Hooper 2005). Tauti alkaa kun kasvuhormonit stimuloivat fibroplasteja proliferoitumaan ja muuttumaan myofibroblasteiksi (Badalamente et al. 1996). On arveltu että paikallinen hypoksemia ja vapaat radikaalit voisivat olla kasvuhormonien stimulaation taustalla (Hart & Hooper 2005, Hueston & Murrell 1990). Immunologisen reaktion vuoksi kudoksessa esiintyy myös IgA ja IgM immunoglobuliineja. Tämän vuoksi Dupuytrenin tauti muistuttaa myös infektioreaktioita (Józsa et al. 1988, Houghton et al. 1983). Taudin ensimmäinen vaihe on proliferaatiivinen vaihe, jossa myofibroblastien määrä lisääntyy sekä tapahtuu muutoksia kollageenin tuoton ja hajoamisen tasapainossa, josta johtuen kalvoon muodostuu tuumorimaista massaa, noduluksia. Nodulukset kasvavat niin, että ne syrjäyttävät tieltään kämmenen rasvakudosta ja kiinnittyvät ihoon. Tällöin nodulukset ovat palpoitavissa kämmenen ihon alla. Proliferaatiovaiheessa kudos on runsassoluista ja solujen metabolia on hyvin aktiivista. (Benson et al. 1998, Rehman et al. 2011, Ryhänen & Forsman 2012).

Involuutiovaiheessa myofibroblastien määrä vähenee soluapoptoosin takia ja nodulukset voivat jopa pienentyä. Suurin muutos tapahtuu kuitenkin solujen järjestäytymisessä. Myofibroblastit asettuvat pitkittäisesti ja ympäröivät kämmenkalvon kol-

lageenikimput. Samalla kollageenin määrä lisääntyy patologisessa kudoksessa. Patologinen kudokseksi muodostaa vähitellen juosteita, jotka tiukentuu rajoittavat sormen ekstensiota. (Tomasek & Haaksma 1991, Picardo & Khan 2012)

Viimeinen vaihe eli residuaalivaihe on sormeä koukkuun vetävä vaihe, jossa juosteeksi muodostunut sidekudosmassa on solutonta, arpimaista ja tiukasti ihoon kasvanutta. Nodulukset voivat tässä vaiheessa olla hävinneet täysin ja ihon alle muodostuu jännettä muistuttava fibroottinen juoste. Noduluksen kehittyminen restriktiiviseksi juosteeksi kestää keskimäärin vajaan kymmenen vuotta (Hueston 1985). (Wilutzky et al. 1998, Fitzgerald et al. 1999, Badalamente et al. 1996, Michou et al. 2012)

Joissakin tapauksissa nuorilla miehillä tauti on alusta lähtien aggressiivisempää, kehittyminen nopeampaa ja tauti uusii tarkkojen resektioiden jälkeenkin. Näillä potilailla on usein myös ektooppisia leesioita, tauti on bilateraallinen ja myös radiaalissa sormissa voi olla kontraktuuraa. Näissä tapauksissa taudin sukurasite on suuri ja on todettu muutamia geenejä, jotka altistavat aggressiivisemmälle taudin kulle. (Abe et al. 2004, Ryhänen & Forsman 2012)

Patologisen prosessin kehitymisessä kudosiskemian aiheuttamat happiradikaalit ovat keskeisessä asemassa. Tästä syystä diabetes ja tupakointi ovat taudin riskitekijöitä, sillä ne aiheuttavat iskemiaa mikroangiopatian kautta. Myös alkoholi lisää vapaiden radikaalien määrää. Kudoseradikaalit saavat aikaan fibroblastien ja sytokiiniinien määrän lisääntymisen. Sytokiiniinien vaikutuksesta fibroblastit muuttuvat myofibroblasteiksi, joilla on fibrosyyttien ja myoblastien ominaisuuksia. Kollageeni III:n määrä kudoksessa lisääntyy fibroblastien määrän lisääntymisen myötä ja valmis patologinen kudokseksi muistuttaa arpikudosta. Sytokiiniinien lisääntyminen saa aikaan myös tulehduksellisten solujen lisääntymisen ja tätä kautta erilaisten kasvutekijöiden lisääntyneen erityksen. Patologisessa kudoksessa myös metalloproteiinaasien ja niiden estäjien määrä on suurentunut ja näillä on keskeinen rooli arven muodostumisessa (Yi et al. 1999, AL-Quattan 2006, Benson et al. 1998, Ryhänen & Forsman 2012).

5. LEIKKAUSHOITO

Leikkauksella voidaan poistaa kontraktuura, mutta se ei paranna tautia. Patologista kudosta ei voida poistaa täysin ja uusiutumisen riski säilyy leikkauksen jälkeen. Leikkaushoidon yleinen kriteeri on positiivinen pöydänkansikoe, joka tarkoittaa MCP-nivelen yli 30 asteen ojennusvajetta tai PIP-nivelen yli 20 asteen ojennusvajetta. Tällöin kontraktuura haittaa merkittävästi käden toimintakykyä. Noduluksia ei yleisesti tarvitse poistaa, mutta kirurgia voi olla tarpeellista silloin jos nodulus on etusormessa, jolloin se voi edetä nopeasti ja aiheuttaa uuden kontraktuuran tai jos nodulus aiheuttaa jatkuvaa kipua. Tietyissä ammateissa, esimerkiksi kiipeilyä vaativissa tehtävissä leikkausta voidaan harkita aiemmin, sillä pienempikin nodulus voi aiheuttaa haittaa ja juoste voi kaventaa peukalohankaa. Leikkaus suoritetaan usein päiväkirurgisesti olkapunospuudutuksessa tai yleisanestesiassa. Taudin uusiminen leikkauksen jälkeen on mahdollista, joten potilasta on informoitava mahdollisesta uusintaleikkauksesta. (Green 2011, Ryhänen & Forsman 2012)

Ensisijainen leikkausmuoto Dupuytrenin kontraktuurassa on osittainen faskiektomia, jossa vain patologinen kudos eli nodulukset ja juosteet poistetaan (Forsman 2016). Osittainen patologisen juosteen poisto voi olla hyvä silloin, kun tauti on lievä tai jos vaikea taudinmuoto on aiheuttanut kämmenen ihoon hautumia. Loput juosteista voidaan tarvittaessa poistaa kun iho on parantunut. (Ryhänen & Forsman 2012)

Osittaisessa faskiektomiassa viillot suunnitellaan optimaalisen kudoksen poiston suhteen ja niin ettei ihoon muodostu kiristäviä arpia sormen suoristuessa. Tyypillisesti käytetään sik-sakviiltoja ja Z-plastioita. Dissektio aloitetaan proksimaalisesti, juoste katkaistaan kämmenen pinnallisen valtimokaaren tasolta ja seurataan distaalisesti juostetta ja pedikkeliä. Faskia poistetaan vasta kun kaikki patologinen kudos on paljastettu. Pitkäaikainen koukistusvirhe on voinut aiheuttaa PIP-niveleen sekundaarisen kontraktuuran nivelkapselin ja nivelsiteiden kutistuessa. Jos juosteen poiston jälkeen nivelessä on vielä yli 30 asteen ojennusvaje, tehdään kapsolyysi. Tällöin leikataan ligamenttien volaariosia ja volaarilevyä sekä manipuloidaan sormi suoraksi. Leikkaus on tällöin teknisesti haastavampi ja lopputulos ennalta-arvaamattomampi. Artroottiseen niveleen kapsolyysistä ei kuitenkaan ole apua, vaan nivel kipeytyy. Joissakin tapauksissa onnistuneen leikkauksen jälkeen sormi on passiivisesti taipuvainen palautumaan koukkuun. Tällöin voidaan käyttää väliaikaista nivelen

läpäisevää K-piikitystä, jotta sormi ei jää koukkuun arpeutumisen myötä. Poikkeustapauksissa kontraktuura voidaan hoitaa myös jättämällä katkaistun juosteen haava avoimeksi, suoristamalla sormi ulkoisella luuhun kiinnittyvällä pidennyslaitteella, PIP-nivelen lyhennys-luudutuksella ja sormiamputaatiolla (Ryhänen & Forsman 2012).

Leikkauksen jälkeen käsi ja sormet lastoitetaan extensioon sekä pidetään lievässä kohoasennossa kylmän kanssa 1-2 vrk:n ajan turvotuksen ja hematooman riskin vähentämiseksi. Käsikirurgista sidettä käytetään kolme vuorokautta, jonka aikana sormia jumpataan hellästi liikuttelemalla. Potilas saa ohjeet omatoimista mobilisaatiota varten, jotka sisältävät ohjeet liikeharjoittelusta, venyttelystä, hieronnasta ja haavojen rasvauksesta. Usein tämä on riittävä fysioterapian muoto. Vaikeissa muodoissa saattaa olla myös tarpeen ohjattu fysioterapia ja toimintaterapia. (Ryhänen & Forsman 2012)

Osittaisessa faskiektomiassa komplikaation yleisyys on noin 17% (Ryhänen & Forsman 2012). Yleisempiä ovat haavanparanemisongelmat, infektiot, ihonekroosi ja pysyvämpiä haittoja kuten sormihermon vaurio tai arteriavaurio. Jänteen katkeaminen on harvinaista. Kaikkien leikkausten komplikaatioiden on arveltu olevan välillä 17-50%, riippuen leikkaustyyppistä, taudin vaikeusasteesta ja onko kyseessä uusiutuneen taudin hoito. Leikkauksen komplikaatioita ovat kompleksinen paikallinen kipusyndrooma, sormihermon vaurio, infektio, sormivaltimon vaurio ja hematooma. Sormihermon ja -valtimon vauriot ovat yleisempiä uusiutuneen taudin leikkauksissa. (Clayton 2012)

Vaikeissa ja aggressiivisesti uusiutuviissa kontraktuurissa voidaan käyttää myös dermofaskiektomiaa, jossa koko sidekudos ja iho poistetaan kämmenen ja tyvijäsenen alueelta. Tällöin haava suljetaan ihosiirteellä. Tätä leikkausmuotoa käytetään myös jos potilaan kämmenen iho on liian haurasta tai sitä on liian vähän haavan peittämiseksi (Ryhänen & Forsman 2012). Dermofaskiektomian etuna on myös pienempi riski taudin uusimiselle ja uusintaleikkauksille, sillä ihosiirre toimii palomuurina jäljelle jääneiden faskioiden välillä. Tämän vuoksi dermofaskiektomiaa voidaan käyttää ensijaisena leikkausmuotona potilailla, joilla on suuri taudin nopean

uusiutumisen riski. Taudin uudelleen muodostumista ilmaantuu harvemmin ihosiirteiden alle (Green 2011).

Kontraktuuran hoitoon voidaan käyttää myös faskiotomiaa, jossa kämmenkalvon kiristävä osa katkaistaan 25-kokoisella neulalla useasta kohtaa tai pienestä ihoviilosta veitsellä. Faskiotomia sopii lieviin taudinmuotoihin sekä potilaille, joilla leikkauksriskit ovat suuret. Faskiotomia on paras hoitovaihtoehto vain lievissä MCP-niveltä affektoivissa taudeissa. Menetelmää ei voida käyttää sormen alueella tai uusiutuneessa taudissa hermovaurion riskin vuoksi. Faskiotomian haittana on myös suuri uuden kontraktuuran muodostumisen riski. (Ryhänen & Forsman 2012, Green 2011, Rijssen et al. 2006, Stanbury et al. 2011, Ball et al. 2013)

Kontraktuuran uudelleen muodostuminen leikkauksen jälkeen on yleistä, sillä parantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole. Taudin uudelleen muodostuminen on erotettava leikkauksen jälkeisestä ekstensiovajauksesta. Uusiutuneessa taudissa patologinen kudos kasvaa uudelleen jo operoituun paikkaan ja muodostaa uusia noduluksia sekä juosteita jotka ovat palpoitavissa. Taudin uusimisesta operatiivisen hoidon jälkeen ei ole tarkkaa tietoa sillä käsite uusimisesta ei ole tarkka, vaan vaihtelee tutkimuksista riippuen. Vakituiseksi käsitteeksi on kuitenkin muodostumassa että nodulus tai juoste yhdessä yli 20:n asteen nivelen kontraktuuran kanssa on luokiteltavissa taudin uudelleen muodostumiseksi (Felici et al. 2014). Osittaisessa faskiektomiassa uusiutumisen riski on noin 33-50% viiden vuoden seurannassa (Ball et al. 2013). (Forsman 2016)

6. PISTOSHOITO

Viime vuosina uudeksi hoitovaihtoehdoksi on muodostunut Xiapex-pistoshoito, jossa vaikuttavana aineena on Clostridium histolyticum- bakteerista eristetty kollageenaasi. Lääke aiheuttaa kudokseen ruiskutettuna kollageenisidoksien katkeamisen ja 1-2 vuorokauden päästä sidokset ovat heikentyneet siten, että juosteet voidaan venyttää poikki suoristamalla kontraktoitunut sormi. Lääke sisältää kahta erillistä kollageenaasia, jotka toimivat toisiaan täydentäen; luokan I kollageenaasi pilkkoo kollageeniketjun terminaaliosia ja luokan II kollageeniketjun sisempiä osia. Myös käden muut, normaalit pehmytkudokset ovat alttiina kollageenaasin vaikutukselle, joten pis-

toksen pystyy antamaan vain oikean pistotekniikan osaava erikoislääkäri. Hermojen, valtimoiden ja laskimoiden tukirakenteet kuitenkin koostuvat pääsääntöisesti tyypin IV kollageenista ja eivät näin vaurioidu lääkkeen vaikutuksessa. (Clayton et al 2012, Forsman 2016)

Pistoshoiton kriteereinä ovat samat ojennusrajoitukset kuin leikkaushoidossa. Pistos tapahtuu kontraktoituneen nivelen tasolla, jossa kalvon ja fleksoreiden jäänteet ovat kauimpana toisistaan. Lääke injektoidaan patologisen juosteen sisälle. Pistoksen jälkeen käsi asetetaan pehmusteisiin ja sormien liike minimoidaan. Seuraavana päivänä potilas palaa käden tunnon ja jännefunktioiden testausta ja sormen manipulaatiota varten. Puudutuksen jälkeen kontraktoitunut nivel ekstensoidaan passiivisesti, jolloin patologiset juosteet katkeavat. Välittömästi Dupuytrenin kontraktuuran katketessa potilasta pyydetään ekstensoimaan ja fleksoimaan sormeja jänteiden toiminnan tarkistamiseksi. Potilaille annetaan ohjeet passiiviseen venyttelyyn ja käsi lastoitetaan yöksi. Kollagenaasi heikentää patologista juostetta, mutta ei sulata Dupuytrenin noduluksia, mutta se saattaa vähentää noduloiden palpaatioarkuutta. Lääkkeen yleisimpiä haittoja ovat hematoomat, rakkulat, turvotus, kipu, kutina ja ödeema. Komplikaatiot ovat yleensä lyhytkestoisia ja allergisia reaktioita ei ole todettu. Pistoshoito voi olla hyvä vaihtoehto avohoitopotilaalle ja nonivasiivista hoitoa tarvitseville potilaille (Green 2011, Forsman 2016)

CORDLESS tutkimuksessa seurattiin onnistuneesti hoidettujen kontraktuuriin (hoidolla päästy 0-5 asteen kontraktuuraan kollagenaasi-injektioiden jälkeen) kehitystä. Kolmannen vuoden seurannassa keskimääräinen uusiutumisyhteisyys oli 35%, josta MCP-nivelissä uusiutumisyhteisyys oli 27% ja PIP nivelissä 56%. Vaikeiden PIP-nivelten kontraktuuriin kestävämpi tulos hoidolle oli odotettavissa, sillä PIP nivelet ovat yleisesti huonompia reagoimaan muillekin hoitomuodoille ja niissä taudin uusiutuminen on yleistä. Seurannassa MCP-nivelten uusien kontraktuuriin kehittyminen puolestaan oli hidasta ja useat MCP-nivelten ojennusvajeet (fixed flexion contracture = FFC) olivat edelleen samaa luokkaa kuin juuri pistoshoitojen jälkeen. Myös kontraktuuran hoitaminen 0-5 asteen tasolle osittaiseen korjaukseen verraten oli parempi muoto taudin pahentumisen ehkäisemiseksi. Kolmen vuoden seurannassa vain 7% kollagenaasilla hoidetuista on vaatinut kirurgista tai muuta interventtiota. Tutkimuksessa todettiin myös että kolmen vuoden seurannassa uusi-

utuneiden tautien vakavuus oli kuitenkin lievempi kuin ennen kollageenaasihoitoa (Clayton et al. 2012).

Gaston ja kollegoiden julkaiseman tutkimuksen mukaan samalla hoitokerralla on turvallista hoitaa kaksi niveltä. Kahden nivelen samanaikaisessa hoidossa ojennusvaje aleni keskimäärin 74% ja kokonaisliikeala (range of motion = ROM) parani keskimäärin 67 astetta. Parhaimmat tulokset saatiin kahden MCP-nivelen hoidosta, mutta myös muissa nivelkombinaatioissa havaittiin hyviä tuloksia. Samassa tutkimuksessa tutkittiin sormen suoristuksen ajankohdan vaikutusta hoitotuloksiin. Perinteisen 24 tunnin kuluttua tapahtuvan sormen suoristuksen yhtä hyviä vaihtoehtoja olivat 48 tai 72 tunnin kuluttua tapahtuvat kontraktuuran oikaisemiset tulosten ja komplikaatioiden yleisyyden valossa. Hyvä tulos (FFC \leq 5%) saavutettiin 65%ssa MCP-nivelten tapauksissa ja 29%:ssa PIP-nivelten tapauksissa yhden pistoksen jälkeen riippumatta sormen suoristukseen kuluneesta ajasta. Komplikaatioiden ei myöskään todettu lisääntyvän merkittävästi ja ne olivat pääosin lieviä tai keskivaikeita. Ainoastaan ihon laseraatioiden määrä kasvoi hieman kahden nivelen yhtäaikaisessa hoidossa johtuen useammansta pistoksesta. Useamman nivelen hoitokerralla on houkuttelevaa käytännön seikkojen vuoksi, sillä usealla potilaalla on kontraktuuria useammassa nivelessä tai sormessa sekä lääkäreillä ja potilailla ei ole aina mahdollisuutta sormen oikaisemiseen tasan päivän kuluttua pistoksesta. U.S Food and Drug Administration onkin hyväksynyt kollageenaasin käytön samanaikaisesti kahdessa nivelessä ja sormen oikaisemisen 1-3 päivän välillä injektioista (Gaston et al. 2015). Kollageenaasihoito vaikuttaa toimivan siis hyvin Dupuytrenin taudin hoitoon kuuluviin tavoitteisiin: se parantaa sormen deformiteettia ja liikelaajuutta, vähentää komplikaatioita, lyhentää toipumista ja pidentää hoitotulosten kestävyyttä.

7. TUTKIMUS

Sisällytimme tutkimukseen OYS:n kirurgian poliklinikalla ajan välillä 21.9.2011-31.12.2016 käyneet potilaat, joiden käynnin diagnoosina oli M72.0, Dupuytrenin tauti. Rajasimme pois potilaat, jotka olivat saaneet hoitoa muualla ja kävivät vain kontrolleissa OYS:ssa. Perehdyimme potilaisiin potilastietojärjestelmän kautta.

Tutkimukseen sopivia potilaita oli yhteensä 365. Naisia oli 56 ja miehiä 309. Potilaista 160:lla tautia oli vain yhdessä kädessä ja 206:lla tauti oli molemminpuolinen. Kahden potilaan kohdalla taudin molemminpuolisuus jäi epäselväksi potilasasiakirjojen merkintöjen puuttellisuuden vuoksi. Osalle potilaista tehtiin useampi hoito seurantajakson aikana, tästä syystä tehtyjen toimenpiteiden määrä on suurempi kuin potilaiden määrä. Seurantajakson sisällä ensimmäisen toimenpiteen aikana potilaiden keski-ikä oli 64,6 vuotta.

Leikkauksia suoritettiin 189 kpl ja Xiapex-pistoksia 279 kpl. Neulafaskiektomioita suoritettiin 2 kpl. Leikkauksista 9 oli nodulusten poistoja, joko kivun vuoksi tai PAD-näytteen saamiseksi. Yhdellä kerralla Xiapexillä hoidettiin vain yksi yksittäinen juoste, useampia pistoksia ei laitettu yhdellä kertaa. Yhtä pistosta saatettiin jakaa useampaan kohtaa samaa hoidettavaa juostetta. Leikatuista potilaista 36:n ja pistoshoidetuista 28:n potilaan kohdalla kontrollia ei sovittu tai se ei jostain syystä toteutunut kolmen kuukauden sisällä hoidosta. Nämä potilaat jätettiin pois tutkimuksesta, joten tutkimukseen sisällytettyjä leikkaushoidon saaneita potilaita oli 153 kpl ja Xiapex-pistoshoidon saaneita 251 kpl.

Leikkaushoidossa komplikaatioilta säästyttiin 96:n potilaan kohdalla, 18:lla potilaalla haava oli seurannassa auki, mutta sulkeutui 3kk mennessä leikkauksesta paikallishoidolla. Antibiootti aloitettiin kolmelletoista potilaalle infektiopäilyn vuoksi. Revisio tehtiin kolmelle. Kolmessa tapauksessa haavainfektion hoito jäi epäselväksi. Kylmämistaipumusta ilmaantui seitsemälle potilaalle, ulnaarista tunnottomuutta seitsemälle, pulpan tunnottomuutta neljälle ja määrittämätön tuntopuutos viidelle. Yhdelle potilaalle ilmaantui pulpan hyperestesiaa. Voimakasta kipua oli neljällä potilaalla. Keloidityyppisiä piirteitä puolestaan muodostui kahdelle potilaalle.

Xiapex-pistoksen jälkeisiin tavanomaisiin oireisiin kuului turvotus ja hematooma pistosaluella. Sormen suoristuksessa osalle potilaista tuli usein vain muutaman millimetrin levyinen haavauma, joka parani lähes poikkeuksetta paikallishoidolla. Kipua ilmaantui harvoin. Varsinaisilta komplikaatioilta säästyttiin 223:n potilaan kohdalla. Yhdeksäntoista potilaan kohdalla neulaa jouduttiin käyttämään apuna juosteen katkaisussa. Seitsemällä potilaista oli seuraavana päivänä pistoksesta kainalon imusolmukkeiden arkuutta. Yhdellä potilaalla muodostui 5cm kokoinen pehmeä kon-

sistenssi pectoralis majoris lihaksen lähettyville, mutta resistenssi katosi kolmen kuukauden seurannassa. Yhden potilaan kohdalla ilmaantui turvotusta ja kipua sekä immunologinen reaktio, josta tehtiin haittailmoitus. Tunnottomuutta esiintyi kolmella potillaista, sormien välin tunnon herkistymää puolestan yhdellä. Kaksi potilasta sai antibioottikuurin haavan hitaan paranemisen vuoksi.

Taulukko 1. Yhteenveto tuloksista

	Leikkaus 153kpl	Xiapex 251kpl
Ei komplikaatioita	96 (62,7%)	242 (96,4%)
Haavan paranemisongelmat	18 (11,8%)	-
Infektio ongelmat	19 (12,4%)	2 (0,8%)
hermovaurio	26 (17,0%)	4 (1,6%)
Voimakas kipu	4 (2,6%)	-
immunologiset	-	9 (3,6%)

Leikkauksen jälkeen haavan avonaisuutta esiintyi 11,8%:lla. Nämä kuitenkin paraniivat 3kk mennessä paikallishoidoin. 12,4% leikatuista tarvitsivat antibioottia tai revisiota haavan paranemiseksi. Hermovaurion aiheuttamia oireita oli 17,0%:lla leikatuista. Tällöin leikkauksen kokonaiskomplikaatioita oli 43,8%:lla 3kk seurannassa. Valtaosa vaurioista parani pitemmässä seurannassa. Verisuoni- tai jännevammoja ei käynyt ilmi yhdelläkään potilaalla. Xiapex-hoidossa komplikaatiot olivat harvinaisia. Infektio-ongelmia oli 0,8%:lla, hermovaurion oireita 1,6%:lla ja immunologisia reaktioita 3,6%:lla. Yhteensä komplikaatioita Xiapex-hoidon saaneilla oli siis 6,0%.

Tutkimuksen tulokset vastaavat hyvin aiempia tutkimustuloksia ympäri maailmaa. Degreefin (2016) tekemän katsauksen mukaan leikkaushoidon komplikaatiot vaikeissa taudin muodoissa ovat noin 46%. Denklerin (2010) tekemän katsauksen mukaan

leikkaushoidon komplikaatiot vaihtelivat 3,6%:n ja 39,1%:n välillä. Komplikaatioita oli eniten potilailla, joilla oli runsaasti perussairauksia ja potilailla, joilla oli kyseessä uusintaleikkaus. Costa et al (2017) raportoi kollageenaasihoidon kohtalaisia komplikaatioita 0,25mg annoksella 15,5%. Komplikaatioiden vertailua vaikeuttaa komplikaatioiden luokittelu hoitomuotojen välillä. Useimmissa tutkimuksissa turvotus ja hematooman muodostuminen laskettiin kollageenaasihoidon komplikaatioihin, kun taas leikkauksissa vastaavat löydökset lasketaan tavallisiin, leikkauksen jälkeisiin löydöksiin eikä niistä useinkaan raportoida. Peimer et al (2015) on tutkinut tarkemmin komplikaatiotyyppejä ja yleisyyksiä hoitomuotojen välillä. Hermo-, verisuoni- ja jäannevamat ovat paljon harvinaisempia pistoshoidossa. Komplikaatioiden yhteenlaskettua määrää ei kuitenkaan vertailtu.

Xiapex- injektiohoito vaikuttaisi siis olevan huomattavasti turvallisempi vaihtoehto Dupuytrenin kontraktuuran hoitoon. Tuloksia arvioitaessa tulee kuitenkin ottaa huomioon, että usein yksinkertaisimmat ja lievemmat taudin muodot ohjautuvat pistohoitoon. Leikkaushoitoon puolestaan ohjataan potilaat, joilla tautia on useammasormessa tai heillä on jo kokeiltu pistohoitoa saavuttamatta toivottua hoitotulosta.

LÄHDELUETTELO

Abe Y, Rokkaku T, Ofuchi S, Tokunaga S, Takahashi K & Moriya H (2004) An objective method to evaluate the risk of recurrence and extension of Dupuytren's disease. *J of Hand Surg* 29B(5): 427-430.

AL-Quattan MM (2006) Factors in the pathogenesis of Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg* 31A : 1527-1534

Anwar MU, Al Ghazal SK & Boome RS (2007) Results of surgical treatment of Dupuytren's disease in women: A review of 109 consecutive patients. *J Hand Surg* 21A: 210-215.

Badalamente MA, Sampson SP, Hurst LC, Dowd A, Misaka K & Brook S (1996) The role of transforming growth factor factor Beta in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 21A: 210-215

Ball C, Pratt AL & Nanchahal J (2013) Optimal functional outcome measures for assessing treatment for Dupuytren's disease: a systematic review and recommendations for future practice. *MMC Musculoskeletal Disorders* 14:131.

Benson LS, Williams CS & Kahle M (1998) Dupuytren's Contracture. *J Am Acad Orthop Surg* 6: 24-35.

Birks M, Bhalla A (2013) Dupuytren's disease. *Orthopedics III: UpperLimb Surgery* 31:4: 177-180

Brenner P, Krause-Bergmann A & Van VH (2001) Dupuytren contracture in North Germany Epidemiological study of 500 cases. *Unfallchirurg* 104(4): 303-11.

Burge P (1999) Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1(1): 63-71.

Chinyama CN, Roblin P, Watson SJ, Evans DM (2000) Fibromatoses and related tumors of the hand in children. A clinicopathologic review. *Hand Clin* 16(4): 625-35, ix

Clayton A.P. (2012) Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase histolyticum (CORDLESS study): 3-year study

Connelly TJ (1999) Development of Peyronie's and Dupuytren's diseases in an individual after single episodes of trauma: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 41(1): 106-8.

Costas B, Coleman S, Kaufman G, James R, Cohen B, Gaston R (2017) Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren disease nodules: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2017) 18:374

Degreef I. (2016) Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. *Rheumatology and Therapy*. 2016;3(1):43-51

Denkler K. (2010) Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. *Eplasty*. 2010;10:e15.

Donato RR & Morrison WA (1996) Dupuytren's disease in the feet causing flexion contractures in the toes. *J Hand Surg* 21B(3): 364-6.

Erdmann MW, Quaba AA & Sommerlad BC (1995) Epitheloid sarcoma masquerading as Dupuytren's disease. *Br J Plast Surg* 48(1): 39-42.

Felici N, Marcoccio L, Giunta R, Haerle M, Leclercq C, Pajardi G, Willbrand A, Georgescu V & Pess G (2014) Dupuytren Contracture recurrence project: Reaching consensus on a Definition of recurrence. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 46: 350-355.

Fitzgerald AMP, Kirkpatrick JJR & Naylor IL (1999) Dupuytren's disease: the way forward? *J Hand Surg* 24B(4): 395-399.

Forsman, M (2016) Histological characteristics and gene expression profiling of Dupuytren's disease

Foucher G, Lequex C, Medina J, Garcia RN & Nagel D (2001) A congenital hand deformity: Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 26A: 515-517.

Gaston G. (2015) The efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for 2 Dupuytren contractures in the same hand: a prospective, multicenter study

Green P (2011) Green's operative hand surgery, volume 2, 6th edition. Philadelphia, PA : Elsevier/Churchill Livingstone c2011.

Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Sigfússon N, Björnsson A & Jónsson T (2000) Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological and social assessment. The Reykjavik study. *J Clin Epidemiol* 1;53(3): 291-6.

Hart M & Hooper G (2005) Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J* 81(957): 425-428.

Houghton S, Holdstock G, Cockerell R & Wright R (1983) Dupuytren's contracture, chronic liver disease and IgA immune complexes. *Liver* 3(4): 220-4.

Howard LC, Varallo VM, Ross DC, Faber KJ, Roth JH, Seney S & Gan BS (2004) Wound healing-associated proteins Hsp47 and fibronectin are elevated in Dupuytren's contracture. *J Surg Res* 117(2): 232-8.

Hueston Jt & Murrel Ga (1990) Cell-controlling factors in Dupuytren's contracture. *Ann Chir Memb super* 9(2): 135-7.

- Józsa L, Demel S, Pintér T, Renner A & Rétry A (1988) Immunopathological study on palmar aponeurosis in Dupuytren's disease. *Acta Histochem* 83(2): 153-8.
- Kulkarni & Elliot 2005,
- Michou L, Lermusiaux JL, Teysseidou JP, Bardin T, Beaudreil J & Petit-Teixeira E (2012) Genetics of Dupuytren's disease. *J Bone SPine* 79(1): 7-12.
- Pan D, Watson H K, Swigart C, Thomson J G, Honig S C & Narayan D (2003) Microarray gene analysis and expression profiles of Dupuytren's contracture. *Ann Plast Surg* 50(): 618-622.
- Peimer CA, Wilbrand S, Gerber RA, Chapman D, Szczypa PP. Safety and tolerability of collagenase *Clostridium histolyticum* and fasciectomy for Dupuytren's contracture. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*. 2015;40(2):141-149.
- Picardo Ne & Khan WS (2012) Advances in the understanding of the etiology of Dupuytren's disease. *The Surgeon Jun*: 10(3): 151-8.
- Rehman S, Goodacre R, Day PJ, Bayat A & Westerhoff HV (2011) Dupuytren's: a systems biology disease. *Arthritis Res There* 13(5): 238.
- Ryhänen J & Forsman M (*Duodecim* 2012; 128:421-9) Dupuytrenin kontraktuura
- Stanbury SJ & Hammert WC (2011) Dupuytren Contracture. *J Hand Surg* 36A: 2038-2040.
- Tomasek JJ & Haaksma CJ (1991) Fibronectin filaments and actin microfilaments are organized into a fibronexus in Dupuytren's diseased tissue. *Anat Rec* 230(2): 175-82.
- Wilbrand S, Ekbom A & Gerdin B (1999) The sex ratio and rate of reoperation for Dupuytren's contracture in men and women. *J Hand Surg* 24B(4): 456-9.
- Wilbrand S, Ekbom A & Gerdin B (2000) Cancer incidence in patients treated surgically for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg* 25B(3): 283-7.
- Willbrand S, Ekbom A & Gerdin B (2002) Dupuytren's contracture and sarcoma. *J Hand Surg* 27B(1): 50-2.
- Wilutzky B, Berndt A, Katenkamp D & Koshmehl H (1998) Programmed cell death in nodular palmar fibromatosis (Morbus Dupuytren) *Histol Histopathol* 13(1): 67-72-
- Yi IS, Johnson G & Moneim MS (1999) Etiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 15(1): 43-51.

