

University of Groningen

## Ultrasound of Dupuytren's disease

Molenkamp, Sanne

DOI:  
[10.33612/diss.179347533](https://doi.org/10.33612/diss.179347533)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Molenkamp, S. (2021). *Ultrasound of Dupuytren's disease: an image of the future*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.179347533>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



# CHAPTER 9

SUMMARY /  
SAMENVATTING



## Summary

Currently, one of the goals of research in the field of Dupuytren's disease is to develop a treatment that can prevent progression in patients with early disease, that are at risk of an aggressive disease course. This is why there is a need for new outcome measures that do not only focus on measurement and follow-up of patients with more advanced disease symptoms (like finger contractures). Literature suggests that ultrasound may be able to assess both the size of Dupuytren's nodules, and the disease stage they are in (based on echogenicity). This would be ideal for patient selection and follow-up of treatments aiming at disease stability or even regression. In this thesis we aimed to calculate the reliability of ultrasound for Dupuytren's disease, as well as its ability to assess disease stage and hereby activity. We also assessed the value of ultrasound, when performing it pre-operatively in patients undergoing a currently widely used minimally invasive treatment modality.

First, the current knowledge of imaging for Dupuytren's disease was explored in **Chapter 2**. This was done by reviewing the literature. The only two imaging modalities we found for Dupuytren's disease, were ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). In most articles, the use of ultrasound was studied, probably because it is relatively cheap and portable. The main value of ultrasound, in addition to clinical evaluation, seems to lie in measurement and follow-up of patients undergoing treatment for early Dupuytren's disease and in the measurement of disease activity (active nodules are thought to appear hypo-echogenic, while inactive nodules are thought to appear hyper-echogenic).

Information on reliability of ultrasound for Dupuytren's disease was not available, which is why in **Chapter 3** we assessed the reliability and interpretability of sonographic measurements of early Dupuytren's nodules, by calculating the intra- and inter-observer reliability and the standard error of measurement. We found that measurements were more reliable when performed by a single observer. The measurement of area was most reliable. But even the measurements of a single observer had a relatively large dispersion. Which is why a certain measurement error has to be taken into account, before measured change in nodule size may be interpreted as actual change. For area, this was 16.9 mm<sup>2</sup> in the transversal plane and 22.2 mm<sup>2</sup> in the sagittal plane.

In **Chapter 4** we performed another reliability study of the subjective interpretation of echogenicity of Dupuytren's nodules. Again, measurements of a single observer were more reliable. In this chapter we also aimed to further investigate our hypothesis that echogenicity of Dupuytren's nodules is related to disease activity. An isolated

palmar nodule was examined with ultrasound and classified as either hyper-echogenic or hypo-echogenic. Echogenicity was related to increase of area of that nodule in the coronal plane (measured with a tumorimeter), using a follow-up period of one year. We did not find a significant correlation between echogenicity of nodules and growth, possibly because the follow-up period of one year was too short. Another explanation may be that nodules do not necessarily increase in size in the coronal plane, while they do progress (because of contraction). Finally, it may have been better to use a third echogenicity group (mixed echogenicity), since not all nodules were easily classified as either hyper- or hypo-echogenic. Alternatively, an objective scale to classify echogenicity could have been used.

This is why in **Chapter 5**, we further assessed our hypothesis that echogenicity is related to disease stage. Echogenicity of Dupuytren's nodules of patients undergoing limited fasciectomy was measured pre-operatively and related to the histopathological disease stage. Echogenicity was measured by calculating average greyness of a nodule, using a computer program (imageJ). Disease stage was measured by calculating the myofibroblast load of a nodule. Our results showed that there was a moderate, but significant correlation between greyness and myofibroblast load of Dupuytren's nodules. The darker the ultrasound image, the higher the myofibroblast load. As myofibroblasts are the cells in Dupuytren's disease that are responsible for the deposition of matrix material and the subsequent development of contractures, this shows that ultrasound may also be able to visualise disease activity of Dupuytren's nodules.

We also assessed the relation between echogenicity of nodules (greyness) and tissue hardness, measured with a tonometer. Again, we found a moderate, but significant correlation. Tissue of nodules that appear dark on ultrasound is harder than that of nodules that appear light on ultrasound. Both the use of ultrasound and tonometry for the measurement of disease activity should be further explored, but could be of great value in selection of patients for preventive therapies.

In **Chapter 6** and **7** the possible clinical implications of the use of ultrasound for patients with Dupuytren's disease were shown, when adding it to a widely used minimally invasive treatment modality, namely percutaneous needle fasciotomy (PNF). We found that PNF for Dupuytren's patients undergoing pre-operative ultrasound was safe and effective. Furthermore, we tried to investigate if the ability of ultrasound to reflect disease stage, also means that it shows disease activity by predicting disease progression. Disease progression was defined as recurrence following PNF for which patients underwent a second surgical procedure. Patients with hypoechoic cords at time of PNF developed a recurrent contracture for which they wished to undergo another procedure sooner than patients with a cord with mixed echogenicity, followed

by patients with a hyper-echogenic cord. This was seen as a clear gradient in de Kaplan-Meier failure curve. This gradient was however not statistically significant, which may be explained by lack of events within our study-group.

In **Chapter 8** the results of this thesis were further discussed and suggestions for future studies were made.





## Samenvatting

Op dit moment is een van de doelen van onderzoek naar de ziekte van Dupuytren om een behandeling te ontwikkelen die gericht is op preventie van progressie bij patiënten die het risico lopen op een agressief ziekteverloop. Daarom zijn er nieuwe uitkomstmaten nodig, die niet alleen gericht zijn op het meten van ernst van de ziekte bij patiënten met gevorderde ziekte symptomen (zoals vinger contracturen). In de literatuur wordt gesuggereerd dat met behulp van echografie de grootte van Dupuytren's noduli kan worden gemeten, daarnaast kan ook het ziektestadium waar ze zich in bevinden, worden afgebeeld (gebaseerd op echogeniciteit van het weefsel). Dit zou ideaal zijn voor de patiëntselectie en de follow-up van behandelingen die zich richten op het stoppen van progressie. In dit proefschrift hadden we als doel om de betrouwbaarheid van echografie voor de ziekte van Dupuytren vast te stellen. Ook wilden we verder onderzoeken of met echografie het ziektestadium (en hiermee mogelijk ook activiteit) in beeld kan worden gebracht. Daarnaast hebben we de waarde van echografie onderzocht wanneer dit wordt toegevoegd aan een veel gebruikte, minimaal invasieve behandelstrategie.

Als eerst hebben we de beschikbare kennis over beeldvorming bij de ziekte van Dupuytren verder in kaart gebracht in **Hoofdstuk 2**. Dit werd gedaan door middel van een review van de literatuur. De enige twee modaliteiten die worden beschreven om de ziekte van Dupuytren af te beelden waren echografie en magnetic resonance imaging (MRI). In de meeste studies werd gebruik gemaakt van echografie, waarschijnlijk omdat het relatief goedkoop is en het apparaat mobiel en je het dus makkelijk mee kan nemen. Echografie lijkt de grootste toegevoegde waarde te hebben aan het standaard lichamelijk onderzoek, bij het meten en vervolgen van de grootte van noduli bij Dupuytren patiënten met een vroeg ziekte stadium, die daarvoor behandeld worden met medicamenteuze therapie. Daarnaast is echografie waarschijnlijk in staat om ziekte activiteit van noduli af te beelden (actieve noduli zouden een meer hypo-echoog aspect hebben en inactieve noduli een hyper-echoog aspect).

Er was nog geen informatie beschikbaar over de betrouwbaarheid van echografie voor de ziekte van Dupuytren. Dit is waarom we in **Hoofdstuk 3** de betrouwbaarheid en interpreteerbaarheid van echografische metingen van grootte van Dupuytren noduli hebben onderzocht, door de intra- en inter-beoordelaar betrouwbaarheid en standaard meetfout te berekenen. We vonden dat metingen het meest betrouwbaar zijn wanneer ze worden uitgevoerd door een enkele beoordelaar. Het opmeten van oppervlakte van noduli is het meest betrouwbaar. Maar ook de metingen van een enkele beoordelaar hadden een relatief grote spreiding. Daarom moet een bepaalde

meetfout in acht genomen worden, voordat verandering in grootte van noduli mag worden geïnterpreteerd als daadwerkelijke verandering. Bij oppervlakte was dit 16.9 mm<sup>2</sup> in het transversale vlak en 22.2 mm<sup>2</sup> in het sagittale vlak.

In **Hoofdstuk 4** hebben we nog een betrouwbaarheidsonderzoek uitgevoerd, dit keer van het subjectief bepalen van echogeniciteit van noduli. Wederom waren de metingen van een enkele observer het meest betrouwbaar. Het doel was hiernaast om onze hypothese dat echogeniciteit van noduli bij de ziekte van Dupuytren's is gerelateerd aan ziekte activiteit verder te onderzoeken. Geïsoleerde palmaire noduli werden bekeken met echo en geïnclassificeerd als ofwel hyperechogeen of hypoechogeen. Echogeniciteit werd gerelateerd aan toename in oppervlak van diezelfde noduli gedurende één jaar, gemeten in het coronale vlak met een tumorimeter. We vonden geen significante associatie tussen echogeniciteit van noduli en groei, mogelijk omdat de follow-up duur van één jaar te kort was. Een andere mogelijke verklaring kan zijn dat noduli niet perse groeien, terwijl ze wel progressief zijn (omdat ze contraheren). Als laatste was het mogelijk beter geweest om een derde echogeniciteit-groep toe te voegen (gemengde echogeniciteit), omdat niet alle noduli makkelijk te classificeren waren als ofwel hyper-echogeen of hypo-echogeen. Als alternatief had een meer objectieve schaal gebruikt kunnen worden om echogeniciteit te classificeren.

Dit is waarom we in **Hoofdstuk 5** onze hypothese dat echogeniciteit is gerelateerd aan ziektestadium verder hebben onderzocht. Bij patiënten met de ziekte van Dupuytren die een selectieve fasciectomie ondergingen werd preoperatief de echogeniciteit van noduli gemeten. Echogeniciteit van de noduli werd vervolgens gerelateerd aan het histopathologische ziekte stadium. Echogeniciteit werd objectief gemeten aan de hand van gemiddelde grijswaarde, gemeten door een computerprogramma (ImageJ). Ziektestadium werd gemeten door het berekenen van de hoeveelheid myofibroblasten in verhouding tot de grootte van de noduli. Onze resultaten lieten zien dat er een matige, maar significante, correlatie was tussen grijswaarde en hoeveelheid myofibroblasten. Hoe donkerder het echobeeld, hoe meer myofibroblasten. Omdat, bij de ziekte van Dupuytren, myofibroblasten verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van vinger contracturen, laat dit zien dat echografie mogelijk ook ziekte activiteit van noduli kan visualiseren.

We hebben ook gekeken naar de relatie tussen echogeniciteit van noduli (grijswaarde) en hardheid van het weefsel gemeten met een tonometer. Ook hier vonden we een matige, maar significante correlatie. Noduli met een hypoechogeen aspect (donker) zijn harder dan noduli met een hyperechogeen aspect (licht). Zowel het gebruik van echografie als tonometrie bij het meten van ziekte activiteit moet verder worden onderzocht, maar kan van grote waarde zijn bij het selecteren van patiënten voor preventieve therapieën.

In **Hoofdstuk 6** en **7** werd de klinische meerwaarde van het gebruik van echografie voor patiënten met de ziekte van Dupuytren onderzocht, wanneer het wordt toegevoegd aan een veel gebruikte minimaal invasieve behandelmodaliteit, namelijk percutane naaldfasciotomie (PNF). We vonden dat PNF bij patiënten die een preoperatieve echo ondergingen, veilig en effectief is. Daarnaast hebben we onderzocht of het feit dat echografie ziekte stadium kan visualiseren, ook betekent dat het een weergave is van ziekteactiviteit, door progressie te voorspellen aan de hand van echogeniciteit. Ziekteprogressie werd gedefinieerd als een recidief na PNF waarvoor patiënten een tweede chirurgische ingreep ondergingen. Patiënten met hypoechogene strengen ten tijde van de PNF kwamen sneller terug voor een nieuwe ingreep dan patiënten met een streng met gemengde echogeniciteit, gevolgd door patiënten met hyperechogene strengen. Dit werd gezien aan de hand van een duidelijke gradiënt in de Kaplan-Meier failure curve. Echter, deze gradiënt was niet statistisch significant, wat mogelijk kan worden verklaard door een klein aantal events binnen onze studiegroep.

In **Hoofdstuk 8** werden alle resultaten van dit proefschrift verder bediscussieerd en werden suggesties gemaakt voor toekomstige wetenschappelijke studies.