

Hypertrofické a keloidní jizvy pohledem dermatologa

MUDr. Radek Litvik, MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

Definice, etiopatogeneza a epidemiologie

Hypertrofické a keloidní jizvy lze definovat jako odchylky od typického hojení ran. Anabolické a katabolické procesy v ráně s fyziologickým hojením dosáhnou rovnováhy přibližně za 6–8 týdnů po původním poranění. V této fázi hojení rány je pevnost jizvy přibližně 30–40 %. S vyvráváním jizvy v čase se pevnost jizvy v tahu zvyšuje v důsledku postupného zesíťování kolagenních vláken příčnými vazbami. Pokud dojde k poruše rovnováhy mezi anabolickou a katabolickou fází tvorby jizvy, vytváří se větší množství kolagenu, zejména kolagenu I a III, které není degradováno, a jizva roste ve všech směrech. Jizva se pak vyvyšuje nad kožní povrch a zůstává více prokrvená. Nadměrné množství fibrózní tkáně je označováno termínem hypertrofická a keloidní jizva.

Přesný mechanismus vzniku hypertrofických a keloidních jizev zůstává nadále neobjasněn. Nicméně zvýšená prevalence keloidních jizev u osob se zvýšenou kožní pigmentací podporuje význam genetické podstaty nebo alespoň genetické souvislosti tohoto výsledného stavu hojení kůže. Traumata kůže, jak fyzikální (např. piercing ušního lalůčku, chirurgický zákrok) tak patologická (např. akné, plané neštovice), jsou primární příčinou vzniku hypertrofické či keloidní jizvy. Přítomnost cizích látek, infekce, hematomu nebo zvýšeného napětí kůže v místě sutury rány může také přispět ke tvorbě hypertrofických a keloidních jizev. V literatuře byly popsány případy i spontánního vzniku keloidních jizev.

Keloidními jizvami je postižen pouze člověk. Byly popsány oba typy dědičnosti, jak dominantní, tak recesivní, a asociace keloidních jizev s HLA-B14, HLA-B21, HLA-Bw16, HLA-Bw35, HLA-DR5, HLA-DQw3 a krevní skupinou A. Nejvyšší incidence keloidních jizev je u osob ve věku od 10 do 30 let, postižena jsou obě pohlaví stejně. Keloidní jizvy jsou častější u etnika s vyšším fototypem, kavkazská rasa je postižena méně často.

Klinický nálezn, diagnostika a diferenciální diagnostika

Keloidní jizvy představují nadměrný růst jizevnaté tkáně, obvykle v oblastech předchozího traumatu. Tyto jizvy se šíří do okolí oblasti poškozená a vyčnívají nad úroveň okolní kůže. Přesahují tedy hranice původní rány (chirurgického

zákroku), obvykle spontánně neregredují a mají tendenci recidivovat po opakovaném vyříznutí. Hypertrofické jizvy jsou charakterizovány jako klobáskovité, vyvýšené fibrózní léze, které obvykle neexpandují za hranice původního zranění a mohou spontánně během 12–24 měsíců zregredovat, i když regrese nemusí být kompletní. Hypertrofické a keloidní jizvy obvykle nepůsobí, kromě kosmetického diskomfortu, svým nositelům větší potíže. Vzácně pacienti popisují pocit bolestivosti, svědění či pálení.

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit především dermatofibrom (tuhá, polokulovitá papule barvy kůže nebo nahnědlé barvy) a dermatofibrosarkom (projev napodobující keloidní jizvu, za kterou bývá často zaměněn). V obou případech pomůže histologické vyšetření odlišit tyto nosologické jednotky.

Diagnóza je obvykle založena na klinickém nálezu. Tíží klinického stavu jizvy lze skórovat podle nejrůznějších klasifikací jizev, v praxi se nejčastěji používá klasifikace z Vancouveru (tzv. Vancouver Scar Classification). V nejjistých případech může potvrdit diagnózu biopsie.

V dermatohistopatologickém obraze jsou pro keloidy typická nadměrná depozita kolagenu v dermis, jejichž strukturální jednotkou jsou uzly kolagenu. Tyto uzly mají velké množství silně aktivních fibroblastů, bohatou vaskularizaci a vysoký obsah mezenchymálních buněk.

Léčba

K výběru vhodné terapie musíme zvážit charakter, umístění, velikost a hloubku jizvy, věk pacienta a eventuelní odpovědi na předchozí léčbu. Léčba hypertrofických a keloidních jizev zahrnuje aplikaci okluzivních či semiokluzivních silikonových obvazů, kompresivní terapii, intralesionální aplikaci kortikosteroidů, 5-fluorouracilu (5-FU), bleomycinu, doxorubicinu či interferonů (IFN), promrazení jizvy tekutým dusíkem, excizi jizvy či radioterapii. Lokálně lze také aplikovat verapamil, kyselinu retinovou, imiquimod či takrolimus a mnoho dalších látek.

Velmi slibné výsledky v léčbě hypertrofických a keloidních jizev vykazují antiangiogenní faktory, jako jsou inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumab či deriváty transformujícího růstového faktoru (TGF)- β 3 a rekombinantní lidské interleukiny (rhIL-10), které účinně snižují syntézu kolagenu.

Velmi významnou součástí terapie hypertrofických a keloidních jizev je prevence. Je nezbytné pečlivě indikovat kosmetické chirurgické zákroky u pacientů se sklonem k těmto druhům jizev. Sutura rány by měla vykazovat co nejmenší napětí, řezy by neměly překročit kloubní prostory. Všechny zákroky by měly být realizovány ve směru štěpitelnosti kůže.

Léčba silikonovými náplastmi/fóliemi se využívá k léčbě jizev od roku 1982, klinická účinnost a bezpečnost byla prokázána mnohými studiemi, přičemž od roku 1994 je jednoznačně potvrzeno, že použití silikonových náplastí má významný preventivní efekt při vzniku keloidu, pokud se aplikuje následně po chirurgickém či laserovém ošetření jizvy. Léčba **okluzivními silikonovými tlakovými náplastmi/fóliemi** 24 hodin denně po dobu až 12 měsíců vedla k významnému zlepšení vzhledu jizev u 34 % pacientů, k mírnému zlepšení u 37,5 % pacientů, a u 28 % pacientů se neprokázalo žádné nebo nepatrné zlepšení.

Pacienti léčení semipermeabilními, **semiokluzivními silikonovými obvazy** ve formě gelu po dobu 8 týdnů zaznamenali až v 85 % případů oplošťování jizev. Přesný mechanismus účinku silikonového gelu není znám, semiokluzivní vlastnosti silikonového gelu snižují transepidermální ztráty vody, zvyšuje se tak hydratace jizvy, je rovněž obnovena hydratace keratinocytů s produkcí keratinocytárních růstových faktorů, které utlumí nadměrnou tvorbu extracelulární matrix a kolagenu v jizvě. U pacientů po excizi hypertrofické a/nebo keloidní jizvy byl semipermeabilní silikonový gel aplikován preventivně k zábraně vzniku abnormální jizvy. Abnormální jizva vznikla pouze u 36 % pacientů léčených silikonovým gelem vs. 83 % pacientů léčených placebem.

Kompresní terapie má efekt na ztenčování kůže a snížení soudržnosti kolagenových vláken, které bylo u hypertrofických jizev ošetřených tlakem opakovaně prokázáno elektronovým mikroskopem. Kompresivní léčba zahrnuje bodovou kompresi jizvy v kombinaci s elastickými adhezivními obvazy ze spandexu nebo elastanu.

Intralezionální kortikosteroidy ovlivňují nadměrné jizvení snížením syntézy kolagenu, změnou v syntéze glykosaminoglykanů a sníženou produkcí prozánětlivých mediátorů fibroblastů při hojení jizvou. Nejčastěji používaným kortikosteroidem je triamcinolon acetonid (TCA) v koncentraci 10–40 mg/ml podávaný intralezionálně ve 4–6týdenních intervalech. Intralezionální terapie kortikosteroidy je využívána buď samostatně nebo v kombinaci s excizí keloidní jizvy. Odpověď na terapii se pohybuje mezi 50–100 %, přičemž recidivy jsou popisovány u 9–50 % zcela zhojených jizev. Mezi komplikace léčby kortikosteroidy patří atrofie kůže, telangiektázie a pigmentové změny.

Nové možnosti léčby hypertrofických a keloidních jizev zahrnují intralezionálně aplikované interferony (IFN), 5-FU, doxorubicin a verapamil. **Terapie interferony** vede ke snížení produkce kolagenu typu I, III a VI ve fibroblastech keloidních jizev. IFN α a IFN β rovněž snižují produkci glykosaminoglykanů (GAG) ve fibroblastech, které tvoří lešení pro ukládání dermálního kolagenu. Interferony aplikované injekčně do sutury po excizi keloidu působí profylakticky a redukují počty recidiv keloidních jizev. Berman a Flores prokázali na souboru 124 keloidních jizev statisticky významné snížení recidiv keloidů po pooperační injekční aplikaci interferonu alfa-2b (18 %) ve srovnání se samotnou excizí keloidní jizvy (51,1 %) a intralezionální aplikací TCA (58,4 %).

Intralezionálně aplikovaný 5-FU, analog pyrimidinu s antimetabolickou aktivitou, inhibuje proliferaci fibroblastů v tkáňové kultuře a redukuje tak pooperační jizvení. V retrospektivní studii zahrnující 1000 pacientů s hypertrofickými a keloidními jizvami sledovanými až 9 let od ukončené terapie bylo zjištěno, že nejúčinnějším terapeutickým režimem v léčbě abnormálních jizev je kombinovaná terapie 0,1 ml TCA (10 mg/ml) a 0,9 ml 5-FU (50 mg/ml) podávaná až 3× týdně intralezionálně do jizvy.

Intralezionálně aplikovaný doxorubicin (adriamycin) v koncentraci 1,5 IU/ml ireverzibilně inaktivuje prolyl-4-hydroxylázu ve fibroblastech a inhibuje tak kompleťování α -řetězců kolagenu. K celkové regresi keloidní jizvy dochází v 84 % případů.

Intralezionálně podaný verapamil, blokátor kalciového kanálu, inhibuje syntézu a sekreci molekul extracelulární matrix dermis (kolagen, GAG, fibronectin). Po chirurgickém odstranění jizvy lze intralezionálně aplikovat verapamil v dávce 2,5 mg/ml v pěti sezeních, ke zlepšení vzhledu keloidní jizvy dochází v 54 % případů.

Lokálně aplikované **deriváty kyseliny retinové** snižují syntézu tonofilament a keratohyalinu, zvyšují produkci glykosaminoglykanů, zvyšují růst epidermálních buněk, inhibují syntézu DNA a ovlivňují metabolismus kolagenu. In vivo aplikace 0,05% kyseliny retinové vede k redukcí rozsahu hypertrofické jizvy u 50–100 % léčených pacientů a k redukcí rozsahu keloidní jizvy u méně než 20 % léčených pacientů

Dále lze experimentálně v léčbě hypertrofických a keloidních jizev využít imiquimod, takrolimus, lidský rekombinantní TGF- β 3 (avotermin) a lidský rekombinantní IL-10. Všechny tyto lokálně podané látky v experimentu snižují následné jizvení po chirurgických zákrocích.

Použití **radioterapie** v léčbě keloidů zůstává nadále kontroverzní, ačkoliv mnohé studie prokázaly účinnost této modality léčby se snížením počtu recidiv keloidních jizev. Podle srovnávacích studií je prokázáno, že poměr recidiv keloidních jizev je závislý na dávce radioterapie. Vyšší

počet recidiv vykázali pacienti léčení celkovou dávkou radioterapie menší než 12 Gy, proto by měla po chirurgické excizi jizvy následovat frakcionovaná radioterapie do celkové dávky minimálně 12 Gy.

Kryochirurgická média (tekutý dusík) ovlivňují mikrovaskularizaci jizvy a způsobují poškození buněk cestou tvorby intracelulárních krystalů, které navodí tkáňovou anoxii. Obecně jsou k dosažení požadovaného efektu užívány jeden až tři mrazící-rozehřívací cykly, každý trvající 10–30 sekund. Léčbu je nutné opakovat každých 20–30 dní. V monoterapii kryodestrukce keloidních jizev vede k úplnému odstranění keloidní jizvy bez recidiv u 51–74 % pacientů (sledování 30 měsíců od zhojení).

Vzhled jizvy lze také úspěšně korigovat **laserovými zákroky** (ablativní a cévní lasery), fotodynamickou terapií (PDT) a intenzivním pulzním světlem (IPL). IPL je účinné ve zlepšování vzhledu hypertrofických a keloidních jizev bez ohledu na jejich původ. Erol hodnotil hypertrofické a keloidní jizvy u 109 pacientů ošetřených IPL ve 2–4 týdenních intervalech s průměrným počtem ošetření 8. Celkové klinické zlepšení bylo zaznamenáno u většiny pacientů (92,5 %), léčba vedla k omezení výšky, zmenšení tuhosti a zmírnění zarudnutí jizvy.

Fototerapie ultrafialovým zářením A (UVA-1, 340–400 nm) je úspěšně využívána k léčbě lokalizované a systémové sklerodermie indukci kolagenázy I (matrix metaloproteinázy I) produkované fibroblasty. Na zvířecích modelech bylo prokázáno významné snížení tloušťky jizvy a obsahu kolagenu v jizvách ozářených UVA-1 zářením.

Možná je rovněž **excize** keloidní jizvy. Zásady fyziologického operování s pečlivou suturou pod minimálním napětím a tahem okrajů souběžně s liniemi štěpitelnosti

kůže minimalizují riziko rozvoje keloidní jizvy. Pokud je to nutné, je vždy volen vnitřní steh (sutura po vrstvách kůže) redukující tah v ráně. V průběhu bezprostředního pooperačního období je vhodné používat tlakové obvazy a pomůcky u pacientů, u kterých se vyskytují hypertrofické a keloidní jizvy v anamnéze. Snížený počet recidiv keloidních jizev je udáván po excizi jizvy kombinované s jinou pooperační metodou: radioterapií, intralezionální aplikací IFN, kortikosteroidu či 5-FU. Je prokázáno, že samostatná chirurgická excize vede k recidivě keloidní jizvy ve 45–100 % případů a neměla by proto být jako monoterapie v léčbě keloidních jizev používána.

Závěr

Hypertrofické a keloidní jizvy představují typy abnormální jizvy s nadprodukcí kolagenu, které činí svým nositelům významné kosmetické obtíže. V praxi se používají nejrůznější metody, které korigují vzhled jizvy. Nejedná se o léčebné metody v pravém slova smyslu, neboť jizva nikdy nevymizí. Léčebnými modalitami se snažíme o co nejlepší kosmetický vzhled stávající abnormální jizvy. V přehledu byly popsány metody, jejichž výběr závisí na zkušenostech ošetřujícího personálu a charakteru, lokalizaci a velikosti jizvy, věku pacienta a eventuální odpovědi na předchozí léčbu. Jsou zmíněny preventivní opatření fyziologického operování, které minimalizují výskyt hypertrofických a keloidních jizev. Velmi významnou metodou „léčby“ hypertrofických a keloidních jizev je aplikace semiokluzivního silikonového gelu, který významně snižuje riziko rekurence výše popsaných abnormálních jizev po chirurgickém zákroku.

Literatura

- Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002 Mar-Apr;10(2):118–21.
- English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 1999 Aug;25(8):631–8.
- Fulton JE Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg.* 1995 Nov;21(11):947–51.
- Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg.* 2001 Jul;27(7):641–4.
- Hanasono MM, Lum J, Carroll LA, Mikulec AA, Koch RJ. The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture. *Arch Facial Plast Surg.* 2004 Mar-Apr;6(2):88–93.
- Mercer NS. Silicone gel in the treatment of keloid scars. *Br J Plast Surg.* 1989 Jan;42(1):83–7.
- Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; International Advisory Panel on Scar Management. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Aug;110(2):560–71.
- Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J.* 2007 Jul 13;13(3):9.
- Rulcová J. Keloidní jizva – nežádoucí výsledný stav zhojení. *Hojení ran* 2010, 3: 4–10.
- Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46 (2 Suppl.):S63–97.