

A keloidok és hipertrófiás hegek aktuális kezelése

Fekete Gyula László¹, Fekete Júlia Edit²

¹Bőrgyógyászati Klinika, Marosvásárhely, ²Közegészségügyi Központ, Marosvásárhely

Tratamentul actual al cheloidelor și cicatricelor hipertrofice

Cheloidele și cicatricile hipertrofice reprezintă proliferarea benignă a colagenului în derm, ca rezultat al unui traumatism cutanat, dermatozis sau apărând spontan. Tratamentul este deseori marcat de eșecuri terapeutice. Prima regulă în apariția cheloidelor și cicatricelor hipertrofice este prevenirea lor. Mijloacele terapeutice folosite sunt: metode chirurgicale (excizie, laser, cryoterapie), metode biofizice (radioterapia, tratamentul compresiv, masaj terapeutic, ultrasunete) și tratamente medicamentoase. Nici una din metodele terapeutice nu este eficace la toți pacienții. Pentru rezultate mai bune se recomandă asocieri terapeutice. Nu există un ghid terapeutic unanim recunoscut.

Cuvinte cheie: cheloide, cicatrice hipertrofice, proliferare a colagenului, asocieri terapeutice

Actual treatment of keloids and hypertrophic scars

Keloids and hypertrophic scars represent the benign proliferation of collagen in derm, resulting from a cutaneous traumatism, dermatosis, or appearing spontaneously. Treatment is frequently marked by therapeutic failures. The first rule in the appearance of keloids and hypertrophic scars is to prevent them. The used therapeutic methods are the following: surgical methods (excision, laser, cryotherapy), biophysical methods (radiotherapy, compressive therapy, therapeutic massage, ultrasounds) and drug therapies. None of the therapeutic methods is efficient for all patients. For better results it is recommended to make therapeutic associations. There is no unanimously recognized therapeutic protocol.

Keywords: keloid, hypertrophic scar, proliferation of collagen, therapeutic associations

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (1): 13-16

www.orvtudert.ro

A hipertrófiás hegek és keloidok a dermis kollagénjének jóindulatú túlbúrjánzásai, amelyek fizikai ártalmak (égés, forrázás, savmarás, műtétek után stb.), dermatozisok gyógyulásaként (akné, piodermitiszek, ulcusok stb.) vagy spontánul jelenhetnek meg. A hipertrófiás hegek mindig a bőrt érintő trauma régiójára lokalizálódnak, ritkán spontánul visszafejődnek, kimetszés után ritkábban recidiválnak és hamarabb megjelennek mint a keloid. A keloidok túllépik a bőrt érintő trauma régióját, spontánul is megjelenhetnek, nagyon ritkán visszafejődhetnek és kimetszés után recidiválnak. A keloid elnevezés a kötőszöveti burjánzás végének rákollószerű (kelé = rákolló) elágazásából származik. Ezt a kifejezést először 1806-ban használta Aliber. Klinikailag a hipertrófiás hegek és keloidok szélei kiemelkednek. A bőrfelszín reliefjének a hiánya miatt a keloidok mindig fényesek, tappintatuk kemény, infiltrált, rugalmatlan színük vöröses. Gyakran viszketnek, ritkábban fájdalmasak lehetnek [2].

Etiopatogenezisük nem tisztázott. Szerepet játszanak a helyi traumatizáló tényezők, a családi és egyéni hajlam, endokrin tényezők (tiroidektomia, akromegália, terhesség) stb. Megjelenhetnek társjelenségként bizonyos fibromatosisokban, mint Dupuytren-kontraktúra, Peyronie-betegség, vagy a keloidok esetében spontánul is [3]. Szövettanilag látható, hogy a trauma okozta elpusztult kötőszövetet kollagénrostozat pótolja. Rugalmas és retikulín rostok nem, vagy csak alig találhatók benne, a felszint sorvadtt hám borítja, a bőr járulékos részei hiányoznak. Az irha mélyében homogén és hialinizált kollagénkötegek láthatók. Közöttük ödéma, mastociták és sok fibroblaszt található. PAS festésben poliszacharid bőség található. A különbség szövettanilag az, hogy a hipertrófiás hegek esetében a kollagénrostok párhuzamosan helyezkednek el a hegek hossz tengelyével, míg keloid esetében a kollagénrostok rendezetlenül, vastag kötegekben rendeződnek. Fiziopatogenezisük közös, a gyulladáshoz fázisban megnő a növekedési faktorok koncentrációja, ami a fibroblasztok számának a megnövekedését eredményezi. Ennek hatására kollagénrost

és extracelluláris matrix túltermelés áll be. A masztociták száma megnő, ami fokozott hisztamin termelést hoz létre. A hisztamin ismert stimulálója a fibrózisnak. A keratinociták is fokozott fibrozis növekedési faktort termelnek, aminek fokozott vasculáris érburjánzás lesz a következménye. A meglévő chondroitinnak sulfatált oldalláncú formája alakul ki, ami fokozott hegmerevséghez vezet. Megnő a chondroitinnak mennyisége amely a fokozott mennyiségű kollagénrostok közé modelálódik és megnöveli a keloid szilárdságát. Megtalálható még a citokinek és interferon-szint csökkenés, ami a kollagénrost és extracelluláris matrix túltermelést fokozza. Ezek az állapotok tovább fokozzák a matrix remodellálását. Nem ismert a kollagénrostok rendezett (hipertrófiás heg) vagy rendezetlen (keloid) kötegekben való kialakulásának módózata [12]. Gyakorlatilag a két kórképet klinikai megjelenésük alapján különböztetik meg, de számos szerző egy kórképnek tekinti a két fogalmat, egyszerűen keloidnak. A keloidok feloszthatók:

Postcicatriceális keloid – gyakoriak és a traumát érintő részre lokalizálódnak.

Spontán keloidok – ritkábbak, nem hozhatók összefüggésbe traumával, 5-10%-ban családi halmozódást írtak le, a betegség autoszomális domináns módon öröklődhet.

A spontán keloid főleg gyerekeken, fiatalokon szokott elsősorban megjelenni, úgyszintén inkább nőknél mint férfiakon. Spontán keloidok esetében feltételeznek egy sajátos keloidra való hajlamot. Ellentétben a postcicatriceális keloiddal, amelyknél leírtak spontán involúciót, a spontán keloid nem involuál hanem lassan evoluál, újabb léziók jelenhetnek meg. Predilekciós helyei: arc, fülek, nyak, törzs felső része, presternális régió és végtagok proximális szakasza [7].

A keloidok profilaxisa

A keloidok és hipertrófiás hegek kezelése gyakran kudarcba fullad. Nem létezik egy ideális kezelés, amely minden eset-

ben jó eredményeket adna. A megelőzés az első szabály a keloidok és hipertrófiás hegek kezelésében. Egy olyan páciens esetében, akinél magas a kockázat keloid képződésre, a profilaxis a következőkben javasolható [14]:

Azok a személyek akik hajlamosak keloidok és hipertrófiás hegek képződésére, ne legyenek kitéve sebészi beavatkozásoknak, kivéve, ha az abszolút indikációt igényel. Ugyanakkor ajánlott a mediosternális vágások kerülése.

A hegek minimalizálása érdekében fontos a posttraumás sebek megfelelő ellátása a fertőzésekkel szemben. A kis sérülések esetében, a hámosodás minél hamarabbi elérése a cél. Ha az epitelizáció több mint 10-14 napot késik, a hipertrofiás hegek megjelenésének incidenciája nagyon megnő.

Az incíziók megtervezése a keloidok megelőzése végett. A vágásokat úgy kell megtervezni, hogy a seb ne legyen nagy nyomásnak kitéve. Azon sérülések, amelyek nyomásnak vannak kitéve (mozgás által, elhelyezkedésük által vagy egy sérülés kimetszése utáni szövetvesztés után) keloidok és hipertrófiás hegek képződésének a veszélyére vannak kitéve. Ezekben az esetekben figyelembe kell venni az intradermikus varrat alkalmazását. Posztoperatív kompressziós kötések használata javasolt.

A keloidok kezelésének alapelvei

A keloidok és hipertrófiás hegek kezelésében használt terápiás lehetőségek a következők: sebészi módszerek, biofizikai eljárások és gyógyszeres módszerek.

Sebészeti módszerek [11]

Excízió. Rendszerint kerülni kell mert egyedülálló kezelésként alkalmazva a recidívák aránya nagyon magas, elérheti akár az 50% is. Ahhoz, hogy a recidívák megjelenését csökkentjük, ajánlottak a nyomásvonalakkal párhuzamos metszések végzése, intradermikus varratok vagy postexcíziós nyomókötés használata legalább 6 hetig. Ha társul posztoperatorikus radioterápiával, kortikoidok vagy interferonok intralézionális beadásával vagy helyi imiquimod alkalmazásával az eredmények sokkal biztatóbbak. Csak kis méretű keloidok esetében ajánlott [1].

Lézersebészet. A keloidok ablatív kezelésére alkalmazzák, magas recidíva aránnyal, mivel a lézer tulajdonképpen megégeti a keloidot, helyi traumát okozva. Lehet használni a CO₂ lézert, Ar lézert (488 nm) vagy Nd:Yag (1.064 nm) lézert, de biztató eredmények nélkül. Intrafokális kortikoid injekciók társítása csökkenti a recidívák megjelenését. A színező anyagot és pulzáló fényt alkalmazó lézerek sikeresen használhatók a keloidok „elpuhításában”; a lézer a hemoglobint célozza meg, elpusztítva ezáltal azon vérereket, amelyek a keloidok táplálását biztosítják és így csökkenthetik a keloidok méreteit is.

Cryoterápia. A sejtek anoxia (intracelluláris kristályok képződése révén) általi elpusztítását jelenti, valamint a microvascularisatio érintettségével. A fagyasztást 1-3 ciklusban végzik, melyeknek időtartama 10-30 s, amelyeket 20-30 napon belül megismételünk. Jobban reagálnak a mellkas hátsó szintjén elhelyezkedő léziók mint az elülső

mellkasfalán levők. Monoterápiában alkalmazva az esetek 51-74%-ban hatásos. Ugyanakkor „megpuhítja” a léziókat, ezáltal megkönnyítve az intrafokális injekciók alkalmazását. A mellékhatások közül megemlítjük a fájdalmat és a lehetséges depigmentációt. Mivel a felületes cryoterápia nem hatol a mélybe, így megpróbálták az intralézionális cryoterápiát is, amely képes 2 cm mélységig behatolni. Ez az eljárás a kisméretű keloidok esetében ajánlott. A legfontosabb mellékhatása ennek a módszernek azon szöveti károsodások, amelyek a tű be- és ki hatolási területén jönnek létre. A reziduális depigmentáció nem jelenik meg, mint a felületes cryoterápia esetében, mert itt az epidermis nem érintett.

Bio-fizikai eljárások [10]

Röntgenterápia. Kétségbe vonták, annak a ténynek köszönhetően, hogy káros lehet egyes benignus léziók kezelésére. Használható a felszínes röntgenterápia, a 192-es irídiummal végzett interstitiális sugárzás és az elektronnyalábokkal végzett terápia. Ésszerű használatával nagyon jó eredmények érhetők el jelentős mellékhatások nélkül. Az interstitiális röntgenterápia a keloidok sebészi kimetszése után egy éven belül, csak 21%-os recidívát eredményezett, szemben a felületes röntgenterápiával, amely esetekben 53%-os volt a recidíva.

Kompressziós terápia. Kompressziós terápia hatására, elektronmikroszkóppal megfigyelhető a kollagénrostok kohéziójának csökkenése a hipertrófiás hegek szintjén. Bizonyított, hogy sebészi kezelés után a tartós kompresszió hatással van a keloidok recidívájának megelőzésére. Használata ajánlott a sebgyógyulást követően legalább 6 hétig. A kompressziós kezelés a keloid lokalizációjának függvényében változik.

Szilikon géles kötések. Állandó kötésben hosszabb időn keresztül gyorsítja a keloid érését és csökkenti a hipertrófiát. Friss keloidok esetében eredményesebb. Nem maga a szilikon közvetlen hatása révén jön létre a kívánt eredmény, hanem inkább az okklúzió és hidratálás következményeként. A szilikon gélt okklúziós kötésben alkalmazva a keloidra naponta 12 órán át 3-6 hónapig, egy mérsékelt javulást eredményezett a páciensek 50%-ánál. Használható megelőzésre is, posztoperatorikusan, a seb gyógyulása után [5].

Keloid masszírozás. Ezt a módszert társítva használják más módszerekkel. A mély masszírozás megpuhítja a friss keloidot és feltöri a matrix alapanyagát. A leghatásosabb módszer a poszttraumás keloid megelőzésében. Mivel a mechanikai inger stimulálja a fibroblasztok kollagén szintézisét ez a módszer hatásosabb ha társítva van kollagén szintézis gátlókkal.

Ultrahangos és mikrohullámos kezelés. Ezen terápiás hullámok, az általuk termelt hő révén csökkentik a keloidon belüli feszülést, csökkentik a kollagén szintézist, valószínűleg a kollagenázé enzim működésének fokozódása révén [13].

Gyógyszeres módszerek

Kortikoszteroidok. Intralézionális injekciókba alkalmazva a kortikoidok gátolják a kollagén szintézisét a sebek gyógyulása

idején, csökkentik a fibroblasztok proliferációját és gyulladáscsökkentő hatásuk is van. A leggyakrabban használt kortikoid a triamcinolon acetat, 4-6 hetente alkalmazva. Gyakran nagyon nehéz a kortikoid beinjektálása a keloid kemény tömegébe. Ezt elkerülhetjük, alkalmazván a keloid „elpuhításában” használt terápiás eljárásokat (cryoterápia, színező anyagot vagy pulzáló fényt alkalmazó lézer, helyi imiquimod) vagy társítva a kortikoidot hialuronidázzal. A kortikoidokat monoterápiában alkalmazva, 50-100%-os a várható eredmény. Rendszerint más kezelési eljárással társítva használják. Jelentkezhetnek mellékhatások is, mint atrofia, teleangiectaziák, depigmentáció stb. A helyileg alkalmazott szteroidok kevésbé hatásosak. A szteroid, allantoin, heparin és hagymakivonat kombinációját tartalmazó Contratubex kenőcs 3 hónapon át alkalmazva friss keloid estében hatásos lehet.

Interferon. Az alfa és béta interferon helyileg alkalmazva, csökkenti a glikozaminoglikánok termelődését, az alfa, béta és gamma pedig serkenti a kollagén aktivitását. Lehet alkalmazni posztexcizionálisan is, ugyanis a kapott eredmények sokkal jobbak, mint a posztoperatorikusan alkalmazott intralézionális kortikoidok esetében (az interferonok esetében a recidíva 19%-os, szemben a kortikoidokkal, ahol 50%-os is lehet) [8].

Citosztatikumok (5-fluorouracil és bleomicin). Az 5-fluorouracil gátolja a fibroblasztok proliferációját a szövetekben. Önmagában vagy egy kortikoiddal társítva alkalmazzák. Kezdetben heti 1-3 alkalommal alkalmazzuk az injekciót, majd folytatjuk egy 4-6 hetes intervallumban. A léziók aplatizálásához 5-6 ülésre van szükség. Az injekciók nagyon fájdalmasak, de a fájdalom csökkentése érdekében lehet hozzáadni egy kortikoidot vagy tronculáris anesztéziát lehet végrehajtani. Egy retrospektív tanulmány, amely 1000 páciens tanulmányozott 9 éven keresztül, bebizonyította, hogy a legjobb kezelési módszer a 0,1 ml triamcinolon tarsítása 0,9 ml 5-fluorouracillal (ezt a társítást heti 3 injekcióban adták be). Mellékhatások fájdalom, égő érzés, barnás-fekete elszíneződés, az injekció beadásának helyén purpura és néha felszínes fekélyképződés. A *Bleomicin* 1.500 000 NE/ml koncentrációban alkalmazták intrafokálisan. Hatásos, azonban a számos mellékhatása miatt a használata visszafogott [4].

Nem steroid gyulladáscsökkentők. Lokálisan csökkentik a fibrózist az interleukin és prosztoglandin gátlás révén. Kiterjedt keloidokra hatástalanok.

Antihisztaminikum. Nemcsak a viszketést, hanem a histamin által indukált kollagénproliferációt is gátolják. Helyileg magas koncentrációban hatásosak, kis keloidok esetében.

Retinolsavak. A helyileg alkalmazott retinolsav naponta 2-szer, több mint 3 hónapon át, az esetek 80%-ban jó eredményeket adott (csökkent a keloid mérete és az általa okozott tünetek).

Immunmodulátorok (tacrolimus, pimecrolimus és imiquimod). Lokálisan a 0,1%-os Tacrolimus kenőcs naponta kétszeri használata 12 hétig nem hozott jelentős eredményeket. Az 5%-os imiquimod krém posztexcizionálisan

8 hétig helyileg alkalmazva jó eredményekhez vezetett. Mellékhatások, amelyek felléptek: a lézió hiperpigmentációja, helyi irritáció, felszínes eroziók [9].

Ca-csatorna blokkolók. A Verapamil gátolja az extracelluláris matrix szekrécióját és exkrécióját egyaránt, valamint az endothelialis faktor növekedését is. Hatékony intralézionális adagolásban.

Más kollagénszintézist gátló gyógyszerek. Más potenciális terápiák, amelyek in vitro gátolják a kollagénszintézist in vitro, és használhatók kezelésre a következők: pentoxifilin (a DNS replikációját gátolja), tranilast (antiallergiás gyógyszer, mely csökkenti a kollagén szintézisét, GAG), prolin-cis-hidroxi-prolin, calmodulin, proteinkinázé-C enzim gátlók stb.

Következtetések

A kezelési módszerek egyike sem elég hatásos minden páciensnél. A keloidok és hipertrófiás hegek kezelése hosszú időtartamú és az eredmények bizonytalanok. Ahhoz, hogy egy módszer hatékonyságát megítélhessük, legalább egy évig kell követni a pácienseket. A legfontosabb lépés a megelőzése ezeknek a lézióknak, kivéve a spontán keloidokat. Ahhoz, hogy minél jobb eredményeket érthessünk el, tárítani lehet a kezelési módszereket. A szakirodalom szerint a leghatásosabb kezelést az intralézionális kortikoidok és az 5-fluorouracil injekciók adják. Ugyanakkor, a helyi posztexciziót követő imiquimod helyi alkalmazása adja a legkevesebb recidívát.

Nem létezik egy egyöntetűen elfogadott kezelési protokollum sem.

Irodalom

1. Berman B., Bielek N. - *Adjunct therapies to surgical management of keloids.* Dermatol Surg 1996, 22:126-30.
2. Bucur G., Dana A.O. - *Boli dermatovenerice.* Editura Medicală Națională București. 2002, 167-168.
3. Dobozy A., Farkas B., Horvath A. et al - *Bőrgyógyászat.* Eklektikon, Budapest 2001, 256.
4. Espana A., Solano T., Quintanilla E. - *Bleomicin in the treatment of keloids and hypertrophic scars.* Dermatol Surg. 2001, 27:23-27.
5. Fulton J. - *Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars.* Dermatol Surg. 1995, 21:945-951.
6. Georgescu S.R., Dincă J., Costache M.T. et al. - *Tratamentul cheloidelor și cicatricelor hipertrofice.* Rev. Medic.ro, nr. 17/ sept. 2005, 44-46.
7. Giugliano G., Pasquali D., Notaro A. et al - *Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts.* British J Plast. Surg. 2003, 56:804-809.
8. Granstein R., Flotte T., Armento F. - *Interferons and collagen production.* J Invest Dermatol 1990, 95:75-80.
9. Jacob S.E., Berman B., Nassiri M. et al - *Topical application of Imiquimod 5% cream to keloids alters expression of genes associated with apoptosis.* British J. Dermatol. 2003,

- 149:62-65.
10. Mafong E., Ashinoff R. - *Treatment of hipertrophic scars and keloids: A review.* *Asthetic. Surg. J.* 2000, 20:114-121.
11. Mustoe T.A., Cooter R.D., Gold M.H. et al - *International clinical guidelines for scar management.* *Plastic Reconstruct. Surg.* 2002, 110:560-171.
12. Scott P., Ghahary A., Chambers M. et al - *Biological basis of hypertrophic scarring.* *Adv. Structural Biol.* 1994, 3:157-165.
13. Shamberger R., Tabbot T., Trypton H. et al - *The effect of ultrasonic and thermal treatment on wounds.* *Plast Reconstr Surg.* 1981, 68:860-870.
14. Su C., Aladeh K., Lee R. - *The problem scar.* *Clin. Plast. Surg.* 1998, 25:451-455.