

Hypertrofické a keloidní jizvy

MUDr. Radek Litvik^{1,2}, MUDr. Martin Paciorek², MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D.¹

¹Kožní oddělení FN Ostrava

²Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky FN Ostrava

Keloidní a hypertrofické jizvy zůstávají nadále problémem dermatochirurgů. Lokální a intralezionální aplikace kortikosteroidů, kompresivního krytí, kryoterapie a dalších léčebných možností v léčbě jizev nejsou ve všech případech stejně úspěšné. Lokálně aplikovaný silikonový gel je účinný v prevenci rozvoje hypertrofických a keloidních jizev u pacientů po prodělané chirurgické revizi jizvy.

Klíčová slova: hypertrofická jizva, keloidní jizva, silikonový gel.

Hypertrophic scars and keloids

Keloids and hypertrophic scars remain a problem for dermatosurgeons. Topical and intralesional corticosteroids, positive pressure dressings, cryotherapy and other modalities of treatment are helpful but not uniformly successful. Topical silicone gel sheeting now appears to be useful in the prevention of hypertrophic scars and keloids in patients undergoing scar revision.

Key words: hypertrophic scar, keloid, silicone gel.

Dermatol. praxi 2010; 4(2): 90–95

Popis případu

Mladý pacient, svobodný a bezdětný, byl vyšetřen na kožní ambulanci pro hypertrofickou jizvu pravé tváře.

V osobní anamnéze bylo možno vysledovat operaci slepého střeva v 11 letech věku pacienta. Pacient byl zcela zdravý, neužíval žádné léky a s žádnou chorobou se nikde neléčil. Z hlediska farmakologické anamnézy neužíval žádné celkové a lokální léky, profesí byl vysokoškolský student.

Jizva na pravé tváři se objevila v červnu 2007 po laserovém zákroku dvou nad sebou lokalizovaných intradermálních névů v privátní kožní ambulanci. Na pravé tváři pacienta, fototyp III dle Fitzpatricka, se jednalo o hypertrofickou jizvu velikosti 50 × 8 mm, která byla vyvýšená nad niveau kůže 3–4 mm, charakteristického klobáskovitého tvaru, hojně vaskularizovaná. Tato jizva pacienta psychicky značně obtěžovala (obrázky 1–3). Pacient byl odeslán z privátní kožní ambulance na naše pracoviště, kde byla diagnostikována hypertrofická jizva a po dohodě s plastickými chirurgy volena konzervativní léčba. V září 2007 bylo započato v pravidelné aplikaci semiokluzivního silikonového gelu 2× denně lehkou masáží (Dermatix SiGel, MEDA Pharma s. r. o., Česká republika). Za dobu 6 měsíců pravidelné aplikace semiokluzivního silikonového gelu došlo k vyhlazení jizvy do niveau kůže a urychlení přeměny hypertrofické jizvy v jizvu atrofickou (obrázky 4–5). Pacient je nadále dispenzarizován na našem pracovišti, jeden rok od úspěšného vyléčení je bez projevu hypertrofické jizvy v obličeji (obrázky 6–7).

Diskuze

Definice, etiopatogeneza a epidemiologie

Hypertrofické a keloidní jizvy lze definovat jako odchylky od typického hojení ran. Anaboličké a kataboličké 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 vyžráváním jizvy v čase se pevnost jizvy v tahu zvyšuje v důsledku postupného zesíťování kolagenních vláken příčnými vazbami. Pokud dojde k poruše rovnováhy mezi anaboličnou a kataboličnou fází tvorby jizvy, vytváří se větší množství kolagenu, které není degradováno, a jizva roste ve všech směrech. Jizva se pak vyvyšuje nad kožní povrch a zůstává více prokvená. Nadměrné množství fibrózní tkáně je označováno termínem hypertrofická a keloidní jizva (5).

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 patologické (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. Byly v literatuře 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 (2, 7, 9).

Klinický nález, diagnostika a diferenciální diagnostika

Keloidní jizvy představují nadměrný růst jizevnaté tkáně, obvykle v oblastech předchozího traumatu. Tyto jizvy se šíří do okolí oblasti poškození 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 nozologické jednotky.

Diagnóza je obvykle založena na klinickém nálezu. Tíži klinického stavu jizvy lze skórovat podle nejúčinnějších klasifikací jizev, v praxi se nejčastěji používá klasifikace z Vancouveru (tzv. Vancouver Scar Classification). V nejistých případech může potvrdit diagnózu biopsie (2, 7, 8, 9).

Léčba

K výběru vhodné terapie musíme zvážit charakter, umístění, velikost a hloubku jizvy, věk pacienta a eventuální odpovědi na předchozí léčbu. Léčba hypertrofických a keloidních jizev zahrnuje aplikaci okluzivních či semiokluzivních silikonových obvazů, kompresivní terapii, intralezionální aplikaci kortikosteroidů, 5-fluorouracilu (5-FU), bleomycinu, doxorubicinu či interferonů (IFN), promražení 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 derivá-

ty transformujícího růstového faktoru (TGF) - β 3 a rekombinantní lidské interleukiny (rhIL-10), které účinně snižují syntézu kolagenu (2, 7, 9).

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.

U pacientů léčených silikonovými tlakovými okluzivními fóliemi, které pacienti nosili 24 hodin denně po dobu až 12 měsíců, došlo k vynikajícímu zlepšení vzhledu jizev u 34 % pacientů, k mírnému zlepšení u 37,5 % pacientů a u 28 % pacientů se neprokázalo žádné nebo nepatrné zlepšení.

U pacientů léčených semipermeabilními, semiokluzivními silikonovými obvazy ve formě gelu po dobu 8 týdnů bylo pozorováno až v 85 % případů oplošťování jizev. Přesný mechanismus účinku silikonového gelu není znám. U pacientů po excizi hypertrofické a/nebo keloidní jizvy byl semipermeabilní silikonový gel aplikován preventivně k zábraně vzniku abnormální jizvy

(Dermatix SiGel, MEDA Pharma s. r. o., Česká republika). Abnormální jizva vznikla pouze u 36 % pacientů léčených silikonovým gelem vs. 83 % pacientů léčených plácem (1, 3, 4, 5, 6).

Kompresivní terapie má efekt na ztenčování kůže, snížení soudržnosti kolagenových vláken u hypertrofických jizev ošetřených tlakem bylo 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 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 (2, 7, 9).

Nové možnosti léčby hypertrofických a keloidních jizev zahrnují intralezionálně aplikované interferony (IFN), 5-FU, doxorubicin a verapamil. Terapie interferony vede ke snížení produkce

Obrázek 1. Jizva charakteristického klobáskovitého tvaru



Obrázek 2. Jizva charakteristického klobáskovitého tvaru



Obrázek 3. Jizva charakteristického klobáskovitého tvaru



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 kožního kolagenu. Interferony, aplikované injekčně do sutury po excizi keloidu, působí profylakticky a redukují počty recidiv keloidních jizev. Intralezionálně aplikovaný 5-FU, analog pyrimidinu s antimetabolickou aktivitou, inhibuje proliferaci fibroblastů v tkáňové kultuře a redukuje tak pooperační jizvení ovlivněním proliferace fibroblastů. Zatímco intralezionálně aplikovaný doxorubicin (adriamycin) ireverzibilně inaktivuje prolyl-4-hydroxylázu ve fibroblastech a inhibuje tak kompleťování α -řetězců kolagenu. Intralezionálně podaný verapamil, blokátor kalciového kanálu, inhibuje syntézu a sekreci molekul extracelulární matrix dermis (kolagen, GAG, fibronectin).

Lokálně aplikované deriváty retinové kyseliny 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 (2, 7, 9).

Dále můžeme 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 (2, 7, 9).

Použití radioterapie v léčbě keloidů zůstává nadále kontroverzní, ačkoliv mnohé studie prokázaly účinnost této modalitě léčby se snížením počtu recidiv keloidních jizev (2, 7, 9).

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–rozehrívací cykly, každý tr-

Obrázek 4. Po 6 měsících došlo k vyhlazení jizvy



Obrázek 5. Po 6 měsících došlo k vyhlazení jizvy



Obrázek 6. Rok po léčbě



Obrázek 7. Rok po léčbě



vající 10–30 sekund. Léčbu je nutné opakovat každých 20–30 dní.

Vzhled jizvy lze také úspěšně korigovat laserovými výkony (ablativní a cévní lasery).

Excize keloidní jizvy je možná. 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,

kteří 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 (4, 6).

Literatura

1. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002; 10(2): 118–121.
2. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 1999; 25(8): 631–638.
3. Fulton JE Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg.* 1995; 21(11): 947–951.

4. 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; 27(7): 641–644.

5. 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; 6(2): 88–93.

6. Mercer NS. Silicone gel in the treatment of keloid scars. *Br J Plast Surg.* 1989; 42(1): 83–87.

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; 110(2): 560–571.

8. Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J.* 2007; 13(3): 9.

9. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(2 Suppl): S63–S97.

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení FN

17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava 8

radek.litvik@fnspo.cz
