

Současné možnosti terapie keloidů

MUDr. Jaroslav Urbánek

Klinika chorob kožních a pohlavních, LF UP a FN Olomouc

Keloidy jsou benigní vazivové tumory vznikající v důsledku poruchy fyziologických hojivých procesů v ráně. Na rozdíl od hypertrofických jizev přesahují přes původní ložisko, nemají tendenci ke spontánní regresi a jsou často spojeny s bolestivostí nebo svěděním. Predilekčním místem vzniku je oblast přední plochy hrudníku, tváří, ramen a horních končetin. Vyšší výskyt keloidů je sledován u tmavších ras a mladších osob, významná je i familiární dispozice.

Terapie keloidů bývá obtížná převážně z důvodu častých rekurencí. Obvykle spočívá v kombinaci různých postupů, ke kterým patří chirurgické zákroky, kryoterapie, radioterapie, použití silikonových krytí, tlakových obvazů, laserů či intralezionální aplikace kortikosteroidů a dalších látek.

V článku jsou popsány současné možnosti léčby i prevence keloidů se zaměřením na nejčastěji používané postupy.

Klíčová slova: keloidy, jizvy, léčba, prevence.

Current options of keloid treatment

Keloids are benign fibrous tumours that occur as a result of impaired physiological processes of wound healing. Unlike hypertrophic scars, they extend beyond their original site, do not tend to spontaneously regress, and are often associated with tenderness or itching. Predilection sites include the anterior aspect of the chest, the face, shoulders, and upper limbs. Higher rates of keloids are seen in darker races and younger individuals; also of significance is familial predisposition.

Treatment of keloids is commonly difficult due to frequent recurrences. It usually consists in combining various procedures, including surgical procedures, cryotherapy, radiation therapy, the use of silicone dressings, compression bandages, lasers or intralesional administration of corticosteroids and other agents.

The article describes current options of keloid treatment and prevention with an emphasis on the most commonly used procedures.

Key words: keloids, scars, treatment, prevention.

Dermatol. praxi 2012; 6(3): 144–147

Úvod

Keloidy (dříve označované termínem keloidní jizvy) jsou benigní vazivové tumory vznikající obvykle u predisponovaných osob v souvislosti s traumatizací kůže, po chirurgických zákrocích, po popáleninách, piercingu, očkování (zejména po BCG vakcíně) nebo na základě jiných kožních lézí, např. akné nebo folikulitidy. V některých případech nemusí být traumatizace vedoucí ke vzniku keloidu zřejmá, v těchto případech mluvíme o spontánních keloidech. Klinicky se projevují jako tuhé na povrchu hladké lesklé útvary, které se šíří přes původní okraje rány (obrázek 1). Obvykle vznikají během prvních 3 měsíců po poranění kůže a mohou se postupně vyvíjet i po dobu několika let. K významným rizikovým faktorům pro vznik keloidu patří prodloužené hojení rány, infekce nebo napětí v ráně během hojení. Růst keloidů může být ovlivněn i hormonálně. Vyšší incidence byla zaznamenána během puberty a v těhotenství, zatímco období po menopauze bylo spojeno se zmenšením velikosti keloidu (3).

Keloidy nejsou jen kosmetickým problémem, často bývá současně přítomno svědění či bolestivost nebo mohou být důvodem kožních kontraktur. Predilekční lokalizací pro

vznik keloidů je oblast hrudníku zejména sternálně, často bývají přítomny v oblasti ramen, ušních boltců nebo na obličeji. Mohou se vytvořit v jakémkoli věku, častější však bývají u osob mladších 30 let s nejvyšší incidencí mezi 10. a 20. rokem života. Keloidy se vyskytují u všech ras, incidence u lidí s tmavším typem pleti je však významně vyšší. Obvyklý je familiární výskyt, pozitivní rodinnou anamnézu můžeme zjistit u více než 50 % pacientů (1, 2).

V histologickém obraze je pro keloidy typické zmnožení kolagenního vaziva s neorganizovaným uspořádáním kolagenních vláken a poměrně chudou vaskularizací s roztroušenými dilatovanými kapilárami. Epidermis bývá obvykle nezměněná nebo mírně atrofovaná (1).

Keloidy musíme odlišovat od hypertrofických jizev, které mají pravidelné uspořádání kolagenních vláken, nepřesahují velikost původní rány a často mívají tendenci ke spontánní regresi (tabulka 1).

Obrázek 1. Keloid v typické lokalizaci



Tabulka 1.

Keloid	Hypertrofická jizva
Přesahuje hranici rány	Omezená na ránu
Vývoj keloidu i během několika let	Časný vznik (4–8 týdnů po poranění)
Bez regrese	Tendence k regresi
Častější u ras s tmavou kůží	Bez asociace k pigmentaci kůže
Lokalizace – sternálně, uši, tváře, ramena, horní končetiny	Kdekoli, častěji nad klouby
Nepravidelně uspořádaná kolagenní silná vlákna	Kolagenní vlákna paralelně s epidermis
Vysoká pravděpodobnost rekurence po excizi	Malá pravděpodobnost rekurence

Prevence

Vznik keloidu lze do určité míry eliminovat vhodnými chirurgickými technikami se snahou o minimalizaci napětí v sutuře, respektováním linií štěpitelnosti kůže a použitím atraumatických šicích materiálů. Obecně jsou doporučovány postupy a materiály urychlující hojení, snižující napětí v ráně v období vytváření jizvy (např. taping po sutuře) a potlačující zánětlivé procesy v ráně. U pacientů s vyšším rizikem vzniku keloidů je vhodné vyvarovat se zákroků, které nejsou pro pacienta nezbytné, jako např. piercingů nebo tetování. V případech, kdy pacient s vysokým rizikem vzniku keloidů musí chirurgický výkon podstoupit, je vhodná časná aplikace některých postupů, které se uplatňují i v léčbě keloidů. Doporučována je zejména aplikace silikonových krytí a intralezionální aplikace kortikosteroidů.

Terapie keloidních jizev

Hlavním cílem při plánování a volbě léčebného postupu je dosáhnout zlepšení vzhledu jizvy a potlačení nepříjemných symptomů současně s požadavkem na minimální nežádoucí účinky terapie a zabránění rekurencí keloidu. V současné době není stanoveno jednotné doporučení léčby keloidů. Zvolený postup, případně kombinace léčebných metod, obvykle závisí na více faktorech, jako je například velikost, lokalizace, stáří keloidu nebo věk pacienta.

Intralezionální aplikace kortikosteroidů

Metodou první volby léčby většiny keloidů i hypertrofických jizev je intralezionální aplikace kortikosteroidů (obrázek 2). Používá se zejména triamcinolon acetonid a methylprednisolon. Jejich působením dochází k supresi zánětu, inhibici růstu fibroblastů a potlačení syntézy kolagenu a glykosaminoglykanů, což se klinicky projevuje změkčením a oploštěním keloidu. Důležitá je aplikace ve správné hloubce ve střední části dermis, v opačném případě může dojít k ireverzibilní atrofii epidermis. Aplikaci je nutné obvykle opakovat v intervalu 1–2x měsíčně do dosažení požadovaného vzhledu jizvy (4). Počet aplikací je závislý na velikosti keloidu, individuální odpovědi na terapii, ale také může být ovlivněn přítomností možných vedlejších nežádoucích účinků, ke kterým se řadí atrofie, vznik teleangiektázií nebo bolest při aplikaci. Celková doba léčby intralezionálně aplikovanými kortikoidy by neměla přesáhnout 6 měsíců. Pozitivní odezva na aplikaci kortikoidů je v literatuře uváděna mezi 50–100 % s lepším efektem u mladších keloidů. Pravděpodobnost

rekurence keloidu při užití tohoto postupu se odhaduje na 9–50 % (5).

Tuto metodu je možné kombinovat s dalšími způsoby ošetření, jako je použití pulzního barvivového laseru nebo kryoterapie. Prokázáno také bylo významné snížení rekurence keloidů po provedené chirurgické excizi a následných aplikacích kortikoidů (6).

Chirurgické postupy

Po samotné chirurgické excizi keloidu je pravděpodobnost jeho rekurence téměř 100%. Velmi často také dochází k vytvoření ještě většího keloidu nežli byl původní. Z těchto důvodů by mělo být chirurgické řešení dobře zváženo a vždy spojeno s adjuvantní terapií, jako např. intralezionální aplikací kortikoidů nebo radioterapií (15). Je možné provést buď úplnou excizi, nebo jen parciální excizi s ponecháním okrajů keloidu. Relativně často se chirurgické odstranění využívá v léčbě keloidů lokalizovaných na ušních lalůčkách. Vzhledem k tomu, že zánět v ráně a větší napětí v sutuře jsou pokládány za možné provokující faktory pro vývoj keloidu, je nutné maximálně eliminovat tyto vlivy vhodnou a pečlivě provedenou suturou respektující linie štěpitelnosti kůže, případně použít dalších plasticko-chirurgických postupů, jako je Z-plastika nebo W-plastika.

Silikonová krytí

Další možností léčby a prevence keloidů je použití silikonových gelových obvazů a silikonových gelů. Jejich přesný mechanismus působení není doposud přesně znám, pravděpodobně je jejich účinek podmíněn okluzí a hydratací jizevnaté tkáně. Tato metoda je vhodná zejména u mladších keloidů a také jako preventivní opatření u pacientů se sklonem k jejich tvorbě nebo s familiárním výskytem keloidů. Silikonové gelové obvazy se pro dosažení potřebného účinku doporučuje přikládat na více než 12 hodin denně po dobu alespoň 2 měsíců (13). Silikonové gely se aplikují obvykle 2x denně po stejné dlouhou dobu a doporučují se k aplikaci zejména na místa, kde z různých důvodů nelze gelové obvazy použít, např. nad klouby nebo v obličeji. Mezi výhody použití silikonových krytí patří zejména relativně nízké náklady na léčbu a snadná aplikace spojená s dobrou compliance pacienta (14).

Lasery

Jejich přesný mechanismus účinku na jizvy není zcela objasněn. V terapii keloidů se využívá především 585 nm pulzní barvivový laser (PDL) s dávkami 6,0–7,5 J/cm² (7 mm spot) a 4,5–5,5 J/cm² (10 mm spot). Nadějně výsledky jsou uvádě-

Obrázek 2. Intralezionální aplikace kortikoidu do hypertrofické jizvy



ny i po aplikaci Q-switched 532 nm frequency-doubled Nd:YAG. Jako nejčastější vedlejší účinky se uvádí purpura, hyperpigmentace, přechodná hypopigmentace a vznik puchýřů (18, 19). Pro vysokou pravděpodobnost rekurence se nedoporučuje použití CO₂ laserů v monoterapii.

Kompresivní terapie

Na základě empirických zkušeností je kompresivní terapie používána již od 80. let 20. století.

Princip působení komprese na keloidy není zcela objasněn, předpokládá se vliv snížení prokrvení a s tím spojené snížení oxygenace a nutrice tkáně, které vedou ke snížení syntézy kolagenu a zvýšení apoptózy. Využívá se jak v léčbě, tak i v prevenci keloidů, a to zejména u popáleninových stavů. Doporučuje se vytvoření kontinuálního tlaku na keloidní jizvu ve výši 20–40 mm Hg, minimálně 23 hodin denně po dobu alespoň 6 měsíců (1, 2). Požadavek na dlouhodobé nošení komprese a dyskomfort s tím spojený bývá často důvodem nízké compliance ze strany pacienta.

Kryalizace

Působením velmi nízkých teplot dochází vlivem vaskulárního poškození k tkáňové anoxii a následné nekróze tkáně s dalším ovlivněním produkce kolagenu, čehož je možné využít v léčbě keloidů. K mrazení se používá kryalizační přístroj plněný tekutým dusíkem s vyměnitelnými koncovkami (obrázek 3), které se volí dle tvaru a velikosti keloidu. Kontakt mrazící koncovky o teplotě -180 až -190 °C a keloidu by měl trvat přibližně 60 vteřin (obrázek 4). U větších keloidů se koncovky přikládají po-

Obrázek 3. Kryalizační přístroj**Obrázek 4.** Kryalizace keloidu

stupně do dosažení zmrazení celé plochy jizvy. Po kryalizaci dochází do 2. dne k vytvoření bubly. Následné hojení provázené mokváním rány může trvat až 1 měsíc. Jedná se o metodu, která se dá použít jak u čerstvých, tak u starších keloidů s malou pravděpodobností rekurence. Zlepšení lze většinou pozorovat již po úvodní aplikaci, nicméně k dosažení optimálního efektu je obvykle nutné proceduru absolvovat opakovaně. Nevýhodou je bolestivost během i po zákroku, zpomalené hojení rány s možným rizikem infekčních komplikací, atrofie nebo hypopigmentace. Vyšší účinnost kryalizační terapie je uváděna při kombinaci s intralezionálně aplikovanými kortikosteroidy. V poslední době se do praxe zavádí i intralezionální kryalizace za pomoci speciálních jehel s výbornými výsledky zejména u keloidů s výraznějším vertikálním růstem (17).

Radioterapie

Může být použita v monoterapii, ale častěji se uplatňuje jako adjuvantní metoda po chirurgické excizi keloidu. V případě použití radioterapie jako prevence rekurence po chirurgickém odstranění keloidu se obvykle ozařování zahajuje po 24–48 hodinách po excizi s celkovou dávkou 10–20 Gy. Vzhledem k možným místním nežádoucím účinkům, jako je např. erytém, teleangiektázie, trvalé barevné změny (zejména hypopigmentace) nebo atrofie, se ozařování rozděluje do dílčích dávek v průběhu několika dnů. Vzhledem k riziku kancerogeneze se nedo-

poručuje provádět u mladších pacientů a v blízkosti štítné žlázy a prsou (15, 20).

Intralezionální injekce 5-Fluorouracilu

5-Fluorouracil (5-FU) je pyrimidinový analog užívaný jako antimetabolit v chemoterapii nádorových onemocnění. Vlivem inhibice DNA syntézy zvyšuje apoptózu fibroblastů. Výrazný efekt na redukci jizevnaté tkáně byl v literatuře poprvé popsán v r. 1999, další studie prokázaly vysokou účinnost i bezpečnost této terapie (7, 8, 9). 5-FU se aplikuje intralezionálně obvykle 1× týdně v koncentraci 50 mg/ml po dobu 12 týdnů. 5-FU je možné použít samostatně nebo kombinovat s intralezionální aplikací kortikosteroidů, kdy významně snižuje riziko atrofie kůže a vzniku teleangiektazií podmíněné kortikosteroidy (7). Byla také prokázána účinnost 5-FU v prevenci rekurence keloidu po chirurgické excizi. K nežádoucím vedlejším účinkům terapie 5-FU se řadí bolest, pocity pálení a vznik ulcerace v místě aplikace.

Bleomycin

Mezi další protinádorové léky se slibným účinkem v léčbě keloidů patří bleomycin. Přímo inhibuje syntézu kolagenu snížením stimulace transformujícího růstového faktoru TGF-beta1. Bleomycin se aplikuje intralezionálně drobnými vpichy nebo tetovážní technikou. Z nežádoucích účinků je ojediněle popisovaný vznik hyperpigmentace nebo atrofie kůže v místě aplikace. Systémové účinky i přes toxicitu bleomycinu jsou při lokální aplikaci velmi vzácné (10, 11).

Imiquimod

Imiquimod je topický imunomodulátor využívaný v léčbě kondylomat, bazaliomů a aktinických keratóz. Jeho účinek spočívá v indukci interferonů a cytokinů, zejména interferonu alfa, tumor necrosis factoru alfa, interleukinu 1, interleukinu 6 a 8, které ovlivňují produkci kolagenu fibroblasty (12). Prováděné studie s lokální aplikací imiquimodu v 5% krému po dobu 8 týdnů v návaznosti na chirurgickou excizi prokázaly významné snížení četnosti rekurencí keloidů. Z nežádoucích účinků bylo zaznamenáno pálení, svědění, bolestivost a vznik puchýřů (12, 21).

Ostatní terapie

Kromě uvedených postupů byl v různých studiích prokázán pozitivní efekt na keloidy a hypertrofické jizvy i u dalších látek, jako např. u verapamilu, interferonů (zejména INF alfa-2b), mitomycinu C, doxorubicinu, extraktu

z cibule, retinoidů, inhibitorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) nebo u celkově podávaných nízkých dávek ACE inhibitorů (1, 2). V některých případech jsou uváděné výsledky kontroverzní a vyžadují další klinické zkoušení na větších počtech pacientů.

Závěr

I přesto, že je v současnosti k dispozici velká škála léčebných možností, zůstává terapie keloidů mnohdy problematická. Vzhledem k individuálnímu charakteru keloidů a různé odpovědi pacientů na léčbu není možné vytvořit jednoznačné doporučení terapie. Volba léčebného postupu je tak podmíněna velikostí, lokalizací a stářím keloidu, věkem pacienta a zkušeností lékaře. Závisí také na dostupnosti metody na konkrétním pracovišti a v neposlední řadě i na osobní preferenci řádně informovaného pacienta.

Dobré zkušenosti s ovlivněním keloidů jsou obecně s kryalizací, intralezionální aplikací kortikosteroidů nebo bleomycinu a stávají se tak metodami 1. volby v léčbě. Pro vysoké riziko rekurence musí být některé metody jako chirurgická excize nebo vaporizace CO₂ laserem vždy kombinovány s dalšími postupy.

Literatura

1. English RS, Shenefelt PD. Keloids and Hypertrophic Scars. *Dermatol Surg* 1999; 25: 631–638.
2. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17(1–2): 113–125.
3. Schierle HP, Scholz D, Lemperle G. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 390–396.
4. Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, Ito O, Hata Y, Igawa HH. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40: 111–116.
5. Davison SP, Dayan JH, Clemens MW, Sonni S, Wang A, Crane A. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. *Aesthet Surg J* 2009; 29: 40–46.
6. Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, Darzi MA. Keloids and hypertrophic scars: Results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 655–659.
7. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004; 30: 54–56.
8. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204: 130–132.
9. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 219–223.
10. España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg* 2001; 27: 23–27.
11. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, Mathur RK, Jain DK. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleomycin. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 43–49.

- 12.** Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Sharma VK. Imiquimod 5% cream for the prevention of recurrence after excision of presternal keloids. *Dermatology* 2007; 215: 63–65.
- 13.** Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 82–92.
- 14.** Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, Hamasaki Y, Shimizu K, Katayama I. Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: Possible target of mast cells. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 248–252.
- 15.** Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate post-operative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853–1859.
- 16.** Sanders KW, Gage-White L, Stucker FJ. Topical mitomycin C in the prevention of keloid scar recurrence. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7: 172–175.
- 17.** Gupta S, Kumar B. Intralesional cryosurgery using lumbar puncture and/or hypodermic needles for large, bulky, recalcitrant keloids. *Int J Dermatol* 2001; 40: 349–353.
- 18.** Choudhary S, McLeod M, Nouri K. An overview of lasers for the treatment of scars. *Cosmetic Dermatology* 2011; 24(7): 314–320.
- 19.** Bouzari N, Stephen C, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 80–88.
- 20.** Ogawa R, et al (2007). Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 688–691.
- 21.** Berman B, Villa A. Imiquimod 5% Cream for Keloid Management. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1050–1051.

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2012

MUDr. Jaroslav Urbánek

Klinika kožních a pohlavních chorob

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

jaroslav.urbanek@fnol.cz
