

Magdalena Jurzak¹, Anna Goździalska¹, Grażyna Dębska¹

¹ Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Kraków

KELOIDY – ŁAGODNE NOWOTWORY TKANKI ŁĄCZNEJ POWSTAJĄCE W WYNIKU ZABURZEŃ GOJENIA

Adres korespondencyjny

Magdalena Jurzak, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Zdrowia
i Nauk Medycznych, 30-705 Kraków, ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1.
e-mail: magdazny@yahoo.com

Streszczenie: Keloidy są łagodnymi nowotworami skóry bez cech złośliwości. Klinicznie keloidy definiowane są jako blizny charakteryzujące się rozrostem na zdrowe, otaczające tkanki i rzadko ustępują samoistnie. Te nieprawidłowe blizny są efektem zaburzeń mechanizmów fizjologicznie regulujących równowagę podczas naprawy i regeneracji tkanek. Keloidy zwykle są następstwem procesu gojenia ran pełnej grubości skóry. Zmiany te mogą pojawić się nawet po długim czasie od zadziałania czynnika uszkodzającego i zwykle wykraczają poza obszar pierwotnego uszkodzenia skóry. Najczęstszymi lokalizacjami występowania keloidów są okolice ciała o wzmożonym napięciu skóry.

Genetycznie uwarunkowane predyspozycje oraz uszkodzenie skóry są czynnikami o kluczowym znaczeniu w rozwoju keloidów. Czynniki wzrostu i cytokiny są zaangażowane w procesy gojenia ran po urazach skóry. Dokładny mechanizm tworzenia keloidów podczas zaburzonego gojenia ran nie jest znany. Jednakże wydaje się, że zaburzenia wydzielania cytokin przez komórki, przerwanie ciągłości naskórka, nadmierna synteza macierzy pozakomórkowej i jej nieprawidłowe remodelowanie, mogą powodować powstawanie tego typu zmian. W formowaniu keloidów szczególną rolę odgrywają transformujący czynnik wzrostu typu β (TGF β), interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF). Nieprawidłowa macierz pozakomórkowa blizn keloidowych ob-

fituje w kolageny, fibronektynę i proteoglikany. Niedobór składników macierzy zdolnych do jej degradacji może być przyczyną braku regresji keloidów. Wymiana składników macierzy pozakomórkowej odbywa się z udziałem metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMPs) zdolnych do degradacji jej składowych oraz ich specyficznych tkankowych inhibitorów (TIMPs).

Dostępными metodami leczenia keloidów są leczenie chirurgiczne, farmakologiczne oraz metody fizykalne. Wśród metod fizykalnych stosowane są ostatnio krioterapia, laseroterapia, presoterapia oraz radioterapia. Każda z metod leczenia może być stosowana w monoterapii, jednak lepsze efekty osiąga się przy zastosowaniu terapii skojarzonej.

Słowa kluczowe: łagodne skórne guzy fibroproliferacyjne, cytokiny, czynniki wzrostu, nadmierna produkcja macierzy pozakomórkowej, degradacja macierzy pozakomórkowej

Wprowadzenie

Różne typy szkodliwych czynników zewnętrznych mogą powodować uszkodzenie skóry. Rana skórna jest strukturalnym lub fizjologicznym przerwaniem powłok, które pobudza prawidłowe lub nieprawidłowe odpowiedzi naprawcze. Rany mogą być tworzone celowo – przez chirurgiczne nacięcia skóry, wycięcia tkanek martwiczych i zmienionych patologicznie, lub powstawać w wyniku następstw urazów czy procesów patogenetycznych.

W wyniku urazu mechanicznego dochodzi do rozerwania błon komórkowych i dezintegracji macierzy pozakomórkowej. Uraz termiczny w postaci wzrostu temperatury prowadzi do koagulacji składników cytoplazmy i denaturacji macierzy pozakomórkowej ECM (*extracellular matrix*), natomiast zbyt duże ochłodzenie powoduje tworzenie kryształów wewnątrz komórek. Pod wpływem urazu chemicznego np. oparzenia substancjami żrącymi, dochodzi do dezorganizacji metabolizmu (np. zaburzenia replikacji DNA przez chemioterapeutyki). W przypadku uszkodzenia radiacyjnego dochodzi do przerwania replikacji komórek, a uraz uszkadzający naczynia prowadzi do pozbawienia tkanek tlenu, możliwości odżywiania i niezdolności do usuwania metabolitów [1].

Po zadziałaniu czynnika uszkadzającego na tkanki, rozpoczyna się złożony proces naprawy, który ma na celu zminimalizowanie szkód nim wywołanych. Gojenie ran jest procesem złożonym, dynamicznym, interaktywnym, wieloetapowym i wieloczynnikowym, który warunkuje przeżycie organizmu oraz stanowi odpowiedź organizmu na uszkodzenie skóry. Proces ten angażuje i pobudza składniki macierzy pozakomórkowej, komórki układu odpornościowego, komórki tkanki łącznej, komórki epitelialne, różnego rodzaju mediatory i system naczyniowy. Procesy związane z gojeniem ran regulowane są przez składowe macierzy pozakomórkowej, różnego rodzaju cytokiny i czynniki wzrostu, któ-

rych najistotniejszym celem jest doprowadzenie do zamknięcia rany. Czyste pod względem bakteriologicznym rany cięte goją się szybko, natomiast rany, w których stwierdza się florę bakteryjną i rany z ubytkiem tkanek, nie zamykają się łatwo i charakteryzują się przedłużonym okresem gojenia [2,3].

Gojenie ran i jego fazy

W przebiegu procesu gojenia się ran można wyróżnić szereg następujących po sobie lub przebiegających równocześnie procesów fizjologicznych, takich jak pobudzenie fibroblastów i naczyń włosowatych oraz wytwarzanie nowych włókien kolagenowych.

Proces gojenia występujący w odpowiedzi na bodziec uszkodzający jest zjawiskiem dynamicznym i przebiega w trzech zasadniczych fazach. Pierwszą jest zapalenie, drugą tworzenie nowej tkanki (procesy proliferacyjne), a trzecią przebudowa czyli remodelowanie nowoutworzonej tkanki [4].

Pierwsza faza gojenia – zapalenie – rozpoczyna się bardzo szybko, już w ciągu godziny po zadziałaniu czynnika uszkodzającego i stanowi miejscową reakcję zapalną, podczas której dochodzi do przekrwienia czynnego wokół uszkodzonych tkanek, zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych, napływu neutrofilów, limfocytów i monocytów. W fazie tej płytki krwi wydzielają czynniki obkurczające naczynia krwionośne, dochodzi do tworzenia skrzepu, chemoatrakcji i migracji białych krwinek do rany, fagocytozy drobnoustrojów oraz tkanek nekrotycznych, przekształcenia monocytów w makrofagi zdolne do wydzielania cytokin oraz do inicjacji procesów naprawczych. Czas trwania fazy zapalnej kończy się po dwóch tygodniach od momentu zranienia.

W trakcie drugiej fazy gojenia, czyli ziarninowania i bliznowacenia, dochodzi do przekształcenia niezróżnicowanych komórek mezenchymatycznych i fibrocytów w fibroblasty, które migrują do rany, proliferują i syntetyzują składowe macierzy pozakomórkowej (kolageny i proteoglikany). Dochodzi również do tworzenia nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza), proliferacji i migracji keratynocytów prowadzących do epitelializacji rany oraz do transformacji fibroblastów w miofibroblasty odpowiedzialne za obkurczanie rany (kontrakcja). Czas trwania tej fazy kończy się po trzech–czterech tygodniach po zadziałaniu czynnika uszkodzającego [1,3,4].

Remodelowanie macierzy pozakomórkowej to trzeci etap gojenia się rany, trwający do kilku miesięcy, a nawet lat od momentu zranienia, w którym ilość składników macierzy pozakomórkowej oraz gęstość sieci nowopowstałych naczyń ulega zmniejszeniu.

Po pokryciu rany naskórkiem, podczas fazy remodelowania, dochodzi do masowej śmierci apoptycznej fibroblastów i komórek mikronaczyń. Apoptoza warunkuje przekształcenie ziarniny w bliznę, które związane jest ze znaczną re-

dukcją liczby komórek. W szczególności proces ten dotyczy miofibroblastów, których rola sprowadza się do działania obkurczającego na tkankę ziarninową. W fazie tej włókna kolagenu typu I ulegają usieciowaniu, łącząc się w pęczki o orientacji prostopadłej do brzegów rany [1].

Udział cytokin w procesie gojenia

Na proces prawidłowego gojenia się rany istotny wpływ ma współdziałanie różnego rodzaju cytokin, czynników wzrostu, enzymów proteolitycznych, jak również macierz pozakomórkowa ECM.

Zachwianie równowagi między działaniem cytokin, czynników wzrostu i proteaz zaburza procesy gojenia i reperacji, co ma kluczowe znaczenie dla przebiegu wielu chorób.

W proces gojenia zaangażowanych jest wiele czynników, między innymi czynnik wzrostu tkanki łącznej CTGF (*connective tissue growth factor*), transformujący czynnik wzrostu typu beta TGF- β (*transforming growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu PDGF (*platelet-derived growth factor*) i naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF (*vascular-endothelial growth factor*). PDGF i VEGF zapoczątkowują tworzenie się tkanki ziarninowej. PDGF pobudza również proliferację fibroblastów synergistycznie wraz z dwoma czynnikami osocзовymi – insulinopodobnym czynnikiem wzrostu IGF (*insuline-like growth factor*) oraz z czynnikiem wzrostu naskórka EGF (*epidermal growth factor*). Proliferację fibroblastów stymuluje również czynnik martwicy nowotworów typu α TNF- α (*tumor necrosis factor*).

W proces angiogenezy zaangażowane są cytokiny stymulujące bezpośrednio komórki śródbłonka (chemotaktyczne: TNF- α i PD-ECGF – płytkopochodny czynnik wzrostu komórek śródbłonka – *platelet derived-endothelial cell growth factor*; pobudzające proliferację: TNF- α , PD-ECGF, TGF- α , EGF), cytokiny stymulujące pośrednio komórki śródbłonka przez pobudzanie syntezy składników ECM (TGF- β) oraz cytokiny stymulujące bezpośrednio i pośrednio komórki śródbłonka: kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów aFGF (*acid fibroblast growth factor*) oraz zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF (*basic fibroblast growth factor*).

Procesy remodelowania tkanki przebiegają z udziałem enzymów proteolitycznych, zaangażowanych w degradację składowych macierzy pozakomórkowej, wśród których kluczową rolę odgrywają metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej MMPs (*matrix metalloproteinases*) [1,3,4].

Ze względu na znaczny stopień złożoności procesu gojenia, w jego trakcie może dochodzić do powstawania różnego rodzaju zaburzeń, których efektem jest powstawanie blizn przyrosłych i keloidów (bliznowców). Przyczyny ich powstawania nie zostały dokładnie poznane, choć wydaje się, że zaburzenia procesu

gojenia mogą być przyczyną nieprawidłowej syntezy i odkładania się kolagenu w skórze. Zaburzenia tego typu często występują u osób posiadających pewne predyspozycje genetyczne.

Keloidy (bliznowce) – łagodne nowotwory tkanki łącznej

Keloid, zwany bliznowcem, to łagodny nowotwór tkanki łącznej, będący odpowiedzią na nieprawidłowy proces gojenia się ran. Jego nazwa pochodzi od greckiego słowa *chele*, które oznacza szczypce kraba i określa tworzące go charakterystyczne wypustki powstające podczas rozrostu zmiany [5,6]. Keloid to włóknisty guz o wzmożonej spoistości, nieregularnym lub podłużnym kształcie, występujący tylko i wyłącznie u ludzi [7,8]. Zawsze wykracza poza obszar pierwotnego uszkodzenia skóry, obejmując coraz to większą powierzchnię prawidłowej tkanki. Keloid jest łagodnym rozrostem nowotworowym, ale bez objawów złośliwienia [9,10,11]. Powierzchnia keloidu jest gładka i lśniąca oraz pozbawiona przydatków skóry [6,8,12]. Nowo powstałe zmiany przybierają kolor sinoczerwony, ale w miarę dojrzewania bledną. Bliznowcom często towarzyszą uporczywe objawy subiektywne w postaci nadwrażliwości, bólu, świądu i pieczenia, które z upływem czasu zanikają [7,10]. Keloidy najczęściej występują w okolicach ciała o wzmożonym napięciu skóry. Do szczególnie predysponowanych obszarów należy klatka piersiowa (mostek), górna część pleców, okolice stawów, ramiona i płatki małżowin usznych. Zmiany te nie rozwijają się na wewnętrznej powierzchni dłoni, podszewkach stóp i błonach śluzowych [5,6,10].

Bliznowce rozwijają się w następstwie takich urazów, jak zranienia, oparzenia, szczepienia, cięcia chirurgiczne, ukąszenia owadów, tatuaże, piercing lub pojawiają się bez uchwytnej przyczyny. Jednak samoistne tworzenie się keloidów jest kwestionowane, gdyż zmiany mogą pojawić się nawet po długim czasie od zadziałania czynnika inicjującego i często u osób szczególnie predysponowanych, są konsekwencją niezauważalnych mikrourazów [9,13]. Blizny te cechuje również brak tendencji do samoistnego ustępowania, oporność na różne metody leczenia i duża skłonność do nawrotów po próbie ich usunięcia. W wyniku nadmiernego rozrostu mogą prowadzić do ograniczenia ruchomości oraz negatywnie wpływać na jakość życia i psychikę chorego [5].

Epidemiologia bliznowców

Keloidy występują u 1,5–4,5% populacji na świecie i dotyczą ludzi wszystkich ras ludzkich, z większą częstością występują jednak u osób z fototypem V oraz VI według skali Fitzpatricka (4–16%). Nigdy nie zaobserwowano ich u albino-

sów. Najprawdopodobniej przyczyną tego zjawiska jest ich ścisły związek z zawartością pigmentu w skórze [8,11]. Na ich formowanie szczególnie są narażone osoby młode, między 10 a 30 rokiem życia, głównie ze względu na zwiększone ryzyko urazów (oparzenia, szczepienia, tatuaże, piercing) i wzmożone napięcie skóry [5,9,14]. Keloidy pojawiają się tak samo często u kobiet, jak i u mężczyzn, jednakże niektóre badania wskazują na ich liczniejsze występowanie u płci żeńskiej. Najprawdopodobniej jest to związane z faktem, że kobiety częściej poddają się zabiegom estetycznym ingerującym w strukturę skóry (przekłuwanie uszu), bardziej zwracają uwagę na swój wygląd i częściej zgłaszają się z tym problemem do lekarza [7,13,15].

Bliznowce indukowane są również ingerencją chirurgiczną, gdzie cięcie powłok skórnych nastąpiło poprzecznie do linii działania sił rozciągających skórę, czyli tzw. linii Langera. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza wtedy, gdy zabieg operacyjny miał miejsce w okolicach predysponowanych – z uwagi na duże napięcie tkanki skórnej pod wpływem działania na nią mięśni [16].

Etiopatogeneza bliznowców

Etiologia i patomechanizm powstawania keloidów nie został do końca wyjaśniony. Na ich powstawanie i rozwój wpływa wiele bardzo różnych czynników. Liczne badania wskazują, że ważną rolę odgrywają zaburzenia przemiany kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej, zaburzenia procesów proliferacji i apoptozy, wpływ czynników wzrostu, uwarunkowania genetyczne, zwiększone napięcie skóry, hipoksja, interakcje epidermalno-dermalne, immunologiczna reakcja na wydzielinę gruczołów łojowych skóry (*immune reaction to sebum*) oraz wpływ hormonów.

Zaburzenia przemiany kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej, są jedną z głównych przyczyn powstawania keloidów. W bliznowcach obserwuje się ich nadmierną produkcję i zmniejszoną degradację. Zwiększone wytwarzanie proteoglikanów, takich jak biglikan i dekoryna, prowadzi do dezorganizacji architektury włókien tworzących bliznę. Wzrost aktywności hydroksylazy prolinowej odpowiada za zwiększenie syntezy kolagenu [17,18]. Szczególną uwagę należy również zwrócić na zaburzony wzajemny stosunek metaloproteinaz (MMPs) do ich inhibitorów (TIMPs). W keloidach dochodzi do wyraźnego spadku aktywności kolagenaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13), z jednoczesnym zwiększeniem aktywności innych metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9, MMP-14) oraz ich specyficznych (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) i niespecyficznych inhibitorów ($\alpha 2$ -makroglobuliny, $\alpha 1$ -antytrypsyny, inhibitora plazminogenu 1), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania rozkładu kolagenu [9,14,17,18,19].

Zaburzenia procesów apoptozy i nadmierna proliferacja fibroblastów mogą prowadzić do patologicznego gojenia się ran i tworzenia keloidów [20]. Intensywny wzrost zmiany ma charakter łagodnego rozrostu nowotworowego. Szczególnie obwodowe obszary bliznowców obfitują w intensywnie dzielące się komórki, które bardzo rzadko podlegają procesom apoptozy [21,22,23]. Potwierdzeniem zaburzeń przebiegu cyklu komórkowego jest fakt, że tkanka keloidowa może przetrwać i proliferować nawet w zubożonej surowicy [17].

Mechanizm powstawania bliznowców jest ściśle związany z wpływem czynników wzrostu. Główną rolę odgrywa zwiększona aktywność transformującego czynnika wzrostu beta (TGF β) oraz zwiększona wrażliwość fibroblastów na tę cytokinę. Nadmiar TGF β odpowiada za intensywną proliferację komórek i nadprodukcję kolagenu, wzmacnia angiogenezę oraz stymuluje transformację fibroblastów w miofibroblasty [8,12,19,23,24]. W keloidach obserwuje się także zwiększoną ilość innych czynników indukujących włóknienie, takich jak czynnik wzrostu dla makrofagów (MDGF), czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF), czynnik wzrostu nerwów (NGF), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α), interferon β (IFN β) oraz interleukina 6 (IL6) i 13 (IL13). Poziom interferonu α (IFN α) i γ (IFN γ) oraz czynnika martwicy nowotworów beta (TNF β) ulega obniżeniu [6,8,10,14,25,17,18,23].

Częste rodzinne występowanie keloidów sugeruje, że istnieją pewne uwarunkowania genetyczne definiujące predyspozycje do tworzenia się tego typu zmian. Najprawdopodobniej sposób dziedziczenia tych predyspozycji jest wielogenowy, autosomalny dominujący lub recesywny, z niepełną penetracją genu i różnorodną ekspresją. Częste występowanie keloidów obserwuje się również w wielu chorobach genetycznych związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem tkanki łącznej, takich jak progeria, sklerodermia, zespół Rubinstein-Taybi, zespół Ehlersa-Danlosa i choroba Hashimoto [14]. Dziedziczenie jest także związane z genami odpowiedzialnymi za układ immunologiczny. Występowanie keloidów koreluje z antygenami zgodności tkankowej klasy I i II (HLA-B14, HLA-B21, HLA-Dw16, HLA-Dw35, HLA-DR5, HLA-DQW3), grupą krwi A, podwyższonym poziomem IgE w surowicy, ogólną nadwrażliwością układu odpornościowego i występowaniem chorób autoimmunologicznych. Krążące przeciwciała IgE mogą wiązać się z fibroblastami i stymulować ich proliferację oraz syntezę kolagenu [14,15,6,12,17,18].

Mechaniczne napięcie skóry wokół rany również sprzyja tworzeniu się bliznowców. W wyniku zwiększonego napięcia dochodzi do nasilenia proliferacji fibroblastów, zwiększenia syntezy kolagenu oraz zaburzenia architektury macierzy pozakomórkowej. Potwierdzeniem tej hipotezy jest rzadkie występowanie keloidów u osób starszych, u których skóra jest mniej napięta i bardziej wiotka [17,26].

Również hipoksja może stymulować formowanie się keloidów. Nadmierne skurcz miofibroblastów licznie zlokalizowanych w okolicach naczyń krwionośnych, powoduje zamknięcie ich światła i upośledzenie przepływu krwi bogatej w tlen. Niedotlenienie oraz nagromadzenie tlenu azotu, może stymulować zwiększone uwalnianie czynników wzrostu, pobudzać proliferację komórek oraz produkcję kolagenu i opóźniać dojrzewanie blizny [6,17,20,26].

Przyczyną powstawania keloidów nie są tylko zmiany zachodzące w skórze właściwej. Interakcje epidermalno-dermalne odgrywają bardzo ważną rolę w zachowaniu równowagi między proliferacją a śmiercią komórek. Keratynocyty produkując cytokiny (m.in. TGF β), stymulują podziały komórkowe i hamują apoptozę fibroblastów. Wszystkie zmiany zachodzące w naskórku są zawsze ściśle związane ze zmianami w skórze właściwej [17,27].

Kolejną hipotezą, która tłumaczy tworzenie się i rozrost bliznowców, jest immunologiczna reakcja na wydzielinę gruczołów łojowych skóry. W wyniku uszkodzenia skóry dochodzi do przedostania się zawartości gruczołów łojowych do układu krążenia. U osób o nadwrażliwym układzie odpornościowym prowadzi to do wyzwolenia reakcji immunologicznej, w wyniku której zostają uwolnione cytokiny stymulujące produkcję kolagenu. Gdy keloid się rozprzestrzenia, kolejne gruczoły łojowe zlokalizowane na obrzeżach zmiany ulegają zniszczeniu, co skutkuje rozrostem blizny poza granice pierwotnego uszkodzenia skóry. Występowanie u jednej osoby zarówno keloidów, jak i blizn prawidłowych, częste pojawianie się bliznowców na obszarach ciała obfitujących w gruczoły łojowe (klatka piersiowa, ramiona, okolice łonowe) oraz ich brak na obszarach ich pozbawionych (wewnętrzne powierzchnie dłoni, podeszwy stóp, błony śluzowe), wydaje się potwierdzeniem tej hipotezy [14,17].

Najprawdopodobniej wpływ hormonów odgrywa również znaczącą rolę w procesie powstawania bliznowców. Występowanie keloidów u osób o ciemnym kolorze skóry może być związane z zwiększoną aktywnością melanokortyny stymulującej melanocyty do produkcji pigmentu. Okres ciąży i pokwitania, charakteryzujący się zwiększoną aktywnością estrogenów oraz akromegalia, spowodowana nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu u osób dorosłych, również usposabiają do częstszego występowania zmian [13,26].

Obraz histopatologiczny

Obraz histopatologiczny bliznowców przedstawia prawidłowy lub wykazujący cechy zaniku naskórek [6,13,28]. W warstwie ziarnistej i kolczystej naskórka obecny jest kwas hialuronowy, podczas gdy nie stwierdza się jego obecności w warstwie brodawkowatej skóry [28,29].

W początkowym etapie procesu chorobowego charakterystyczną cechą zmian jest znaczny wzrost liczby fibroblastów, komórek zapalnych (makrofagi,

limfocyty, eozynofile, komórki tuczne), a także substancji podstawowej tkanki łącznej [6,8,12,13,30]. Fibroblasty keloidowe produkują zwiększoną ilość kolagenu, fibronektyny oraz glikozaminoglikanów (głównie siarczanu chondroityny) [29]. Zaburzona jest również synteza biglikanu i dekoryny, co może prowadzić do nieregularnego układu włókien kolagenowych w bliznowcach [6,17]. W około drugim tygodniu prawidłowo przebiegającego procesu gojenia rany, fibroblasty przechodzą w fenotyp miofibroblastów. Charakteryzują się wówczas wrzecionowatym kształtem oraz dobrze rozwiniętymi właściwościami kurczliwymi. W obrębie keloidu stwierdza się obniżoną ekspresję α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA), charakterystyczną dla miofibroblastów. Spadek poziomu ekspresji α -SMA w keloidach przyczynia się do obniżonej zdolności do obkurczania się blizny [15,28,29].

W obrębie bliznowca zwiększa się liczba drobnych naczyń krwionośnych wrastających w kierunku powierzchni rany, których światło jest zamknięte przez nadmiar komórek śródbłonna [15,29]. Zaburzenia w mikrokrażeniu w obrębie zmiany prowadzą do niedotlenienia tkanki [29].

Z czasem liczba komórek zmniejsza się na korzyść licznych, przebiegających w różnych kierunkach, nieregularnych wiązek włókien kolagenu, głównie typu I i III. Początkowo włókna są cienkie, w starszych zmianach ulegają pogrubieniu, przeplatając się między sobą tworzą smugowaty układ. W obrębie zmiany nie stwierdza się włókien sprężystych, mieszków włosowych oraz gruczołów łojowych i potowych [6,8,12,13].

Zapobieganie i metody leczenia keloidów

Leczenie keloidów stwarza bardzo duże trudności i jak dotąd nie ma skutecznej metody, która zapewniłaby całkowite cofnięcie zmian. Dlatego też niezwykle ważna jest profilaktyka, która zmniejsza ryzyko rozwoju choroby. U osób ze skłonnością do powstawania keloidów zabiegi wykonuje się tylko ze wskazań lekarskich, a cięcie chirurgiczne przeprowadza zgodnie z liniami najmniejszego napięcia (linie Langer'a), techniką atraumatyczną tak, aby uszkodzenie tkanek było jak najmniejsze. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku zabiegów obejmujących okolice podatne na powstawanie tego typu zmian [8].

Obecnie stosowane sposoby leczenia keloidów można podzielić na metody: chirurgiczne, farmakologiczne i fizyczne [12].

W przypadku wycięcia chirurgicznego współczynnik nawrotów keloidów jest wysoki, a powstała zmiana często bywa większa od pierwotnie leczonej. Nieco lepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu terapii uzupełniającej, która obejmuje wstrzyknięcie steroidów, radioterapię, presoterapię, laseroterapię czy stosowanie opatrunków silikonowych [6,16,29].

Najczęściej stosowaną metodą jest leczenie farmakologiczne. Podstawowy środek w terapii bliznowców stanowią kortykosteroidy. Zmniejszają one proliferację fibroblastów keloidowych, a przez ograniczenie syntezy kolagenu i glikozaminoglikanów zapobiegają przerostowi i obkurczaniu się blizny. Zazwyczaj kortykosteroidy stosuje się w formie iniekcji, wstrzykując preparat precyzyjnie do leczonej zmiany [9,13,16]. W ten sam sposób podaje się interferon $\alpha_2\beta$ lub interferon γ , które zwiększają aktywność kolagenaz, a obniżają syntezę kolagenu i glikozaminoglikanów. Leczenie to wiąże się jednak z licznymi działaniami niepożądanymi i mało zadowalającym efektem kosmetycznym [6,9,16,17]. Inne leki, które znalazły zastosowanie w terapii keloidów, to werapamil i 5-fluorouracyl – mają wpływ hamujący na wzrost i proliferację fibroblastów, a także bleomycyna – powoduje nekrozę keratynocytów. Dodatkowo stosuje się również ostrzykiwanie ran pooperacyjnych toksyną botulinową, która powoduje zmniejszenie napięcia na brzegach rany w czasie gojenia oraz preparaty zawierające wyciąg z cebuli morskiej w postaci maści bądź żelu, wykazujące działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe [9].

Metody fizykalne obejmują długotrwałą terapię uciskową, która znalazła zastosowanie głównie w leczeniu keloidów małżowiny usznej. Przewlekły, miejscowy ucisk tkanek powoduje ich niedotlenienie, a to prowadzi do zwolnienia metabolizmu i redukcji liczby fibroblastów [9,29]. W leczeniu bliznowców wykorzystywane są także opatrunki silikonowe w postaci żelu bądź plastrów. Wydaje się, że ich korzystny efekt działania związany jest z ograniczeniem parowania wody i zwiększeniem nawodnienia tkanek, co prowadzi do ograniczenia wzrostu blizny, do jej zmiękczenia i zmniejszenia odczucia świądu [9]. Często stosowaną metodą jest krioterapia, w której dochodzi do miejscowego, kontrolowanego niszczenia komórek i ustania przepływu krwi w naczyniach, poprzez ich zamrażanie z użyciem ciekłego azotu lub gazowego podtlenku azotu [13,16]. Obiecującą metodą leczenia wydaje się laseroterapia. W wyniku absorpcji promieniowania i zmiany energii światła laserowego na ciepło dochodzi do reakcji termicznej w tkankach. Początkowo stosowane były lasery CO_2 i argonowy, jednak obserwowano wówczas wysoki współczynnik nawrotu zmian. Zastosowanie w terapii znalazł również laser neodymowo-jagowy hamujący produkcję kolagenu, co w efekcie objawia się spłaszczeniem i zmiękczeniem bliznowca. Najbardziej skuteczny okazał się jednak pulsacyjny laser barwnikowy prowadzący do niedotlenienia tkanek, uszkodzenia struktury włókien kolagenowych, a w konsekwencji do zmniejszenia masy blizny, zwiększenia jej elastyczności i zblednięcia [16]. W terapii rozległych i opornych na inne sposoby leczenia bliznowców wykorzystuje się radioterapię. Skutkiem napromienienia jest uszkodzenie fibroblastów oraz zmiana struktury i organizacji kolagenu. Radioterapia jako metoda leczenia keloidów nie znalazła jednak zbyt wielu zwolenników [13,16].

Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się poprzez stosowanie metod skojarzonych, łączących kilka z opisanych form leczenia.

Bibliografia

1. Grzybowski J, *Biologia rany oparzeniowej*. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2001.
2. Bartkowiak R, Kordiak J, Polak-Pacholczyk I et al, *Korekcja blizn przerosłych i keloidów (I) – metody nieinwazyjne i farmakologiczne*. Dermatol Estet. 2006; 8: 319–326.
3. Czarkowska-Pączek B, Przybylski J, *Mechanizmy gojenia uszkodzonych tkanek*. Przegl Lek. 2004; 61: 3–42.
4. Singer AJ, Clark RAF, *Cutaneous Wound Healing*. N Engl J Med. 1999; 341: 738–746.
5. Bartkowiak R, Kaszuba A, Kaszuba-Bartkowiak K, *Blizny przerosłe i keloidy – przegląd dermatochirurgicznych metod ich leczenia*. Nowa Klin. 2008; 15: 355–362.
6. Broniarczyk-Dyła G, Urysiak I, Wawrzycka-Kaflik A, *Keloidy i blizny przerosłe*. Post Dermatol Alergol. 2006; 23: 234–238.
7. Brudnik U, Podolec-Rubuś M, Wojas-Pelc A, *Problemy terapeutyczne związane z leczeniem bliznowców – nowe kierunki terapii*. Przegl Lek. 2006; 63: 803–806.
8. Witmanowski H, Lewandowicz E, Zieliński T et al, *Blizny przerostowe i keloidy. Część I. Patogeneza i mechanizm powstawania*. Post Dermatol Alergol. 2008; 25: 107–115.
9. Mackiewicz-Wysocka M, Dańczak-Pazdrowska A, Żaba R, *Patogeneza oraz wybrane metody leczenia blizn przerosłych i bliznowców*. Przew Lek. 2007; 5: 79–85.
10. Robles DT, Moore E, Draznin M et al, *Keloids: Pathophysiology and Management*. Dermatology Online Journal 2007; 13: 9–20.
11. Bartkowiak R, Kordiak J, Polak-Pacholczyk I et al, *Korekcja blizn przerosłych i keloidów (I) – metody nieinwazyjne i farmakologiczne*. Dermatol Est. 2006; 8: 319–326.
12. Żaba R, *Patogeneza i leczenie bliznowców i przerośniętych blizn*. Przegl Dermatol. 2001; 88: 271–277.
13. Roguś-Skorupska D, *Bliznowce – epidemiologia, etiopatogeneza i leczenie*. Nowa Med. 2002; 116: 7–11.
14. Davison S, *A Primary Care Perspective on Keloids*. Medscape J Med 2009; 11(1): 18.
15. Marneros AG, Norris JEC, Olsen BR et al, *Clinical Genetics of Familial Keloids*. Arch Dermatol. 2001; 137: 1429–1434.
16. Zieliński T, Witmanowski H, Lewandowicz E et al, *Blizny przerostowe i keloidy. Część I Patogeneza i patomechanizm powstawania*. Post Dermatol Alergol. 2008; 25: 107–115.
17. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM et al, *Keloid Pathogenesis and Treatment*. Reconst Surg. 2006; 117: 286–300.
18. Franaszczuk K, Pietrusiewicz M, Krasowska D, *Keloids – Pathogenesis and Treatment*. Ann UMCS Sect D. 2005; 60: 941–946.
19. Taun TL, Nichter LS, *The Molecular Basis of Keloid and Hypertrophic Scar Formation*. Mol Med Today. 1998; 4: 19–24.
20. Sayah DN, Soo C, Shaw WW et al, *Downregulation of Apoptosis-Related Genes in Keloid Tissues*. J Surg Res. 1999; 87: 209–216.
21. Appleton I, Brown NJ, Willoughby DA, *Apoptosis, Necrosis and Proliferation. Possible Implications in the Etiology of Keloids*. Am J Pathol. 1996; 149: 1441–1447.

22. Teofoli P, Barduagni S, Ribuffo M et al, *Expression of Bcl-2, p53, c-jun and c-fos Protooncogenes in Keloids and Hypertrophic Scars*. J Dermatol Sci. 1999; 22: 33–37.
23. Chen W, Fu X, Sun X et al, *Analysis of Differentially Expressed Genes in Keloids and Normal Skin with cDNA Microarray*. J Surg Res. 2003; 113: 208–216.
24. Toboła J, Witkowska-Toboła A, Włodarkiewicz A, *Żel silikonowy w zapobieganiu i leczeniu blizn przerostowych oraz bliznowców*. Dermatol Estet. 2004; 6: 232–238.
25. Fornalski J, *Gojenie się ran z bliznowaceniem – metody terapeutyczne*. Nowa Med. 2006; 4: 66–70.
26. Deodhar AK, *Aetiopathogenesis of Keloids*. Indian J Med Sci. 1999; 53: 525–528.
27. Funayama E, Chodon T, Oyama A et al, *Keratinocytes Promote Proliferation and Inhibit Apoptosis of the Underlying Fibroblasts: An Important Role in the Pathogenesis of Keloid*. J Invest Dermatol. 2003; 121: 1326–1331.
28. Kose O, Waseem A, *Keloids and Hypertrophic Scars: Are They Two Different Sides of the Same Coin?*. Dermatol Surg. 2008; 34: 336–346.
29. Osiak K, *Przerostowe blizny, bliznowce i przykurcze bliznowate*. Post Nauk Med. 2005; 18: 17–23.
30. Shih B, Garside E, McGrouther D et al, *Molecular Dissection of Abnormal Wound Healing Processes Resulting in Keloid Disease*. Wound Rep Reg. 2009; 18: 139–153.

Keloids – benign tumors of connective tissue formed as a disorders of wound healing process

Abstract: Keloids are benign dermal fibroproliferative tumors with no malignant potential. Clinically, keloids are defined as scars that invade adjacent healthy tissue and rarely regress over time. These abnormal scars result from the loss of the control mechanisms that normally regulate the fine balance of tissue repair and regeneration. They usually occur during the healing of a deep skin wound. Keloids formation can occur within a year after injury, and keloids enlarge well beyond the original scar margin. The most frequently involved sites of keloids are areas of the body that are constantly subjected to high skin tension.

Two factors are generally regarded as key factors for keloid formation: genetic predisposition and skin lesion. Growth factors and cytokines are intimately involved in the cycle of wound healing after skin lesion. Precise mechanism of keloids formation during delayed wound healing process has not been yet established. It may result from abnormal cytokine release, epithelial disruption, excessive matrix deposition, or abnormal remodeling of excessive matrix. Abnormal cytokines have been reported in formation keloids including TGF β , IL-6, CTGF. The formation of the extracellular matrix is carried out by the synthesis of collagen, fibronectin and proteoglycans. A deficient synthesis of products that promote matrix degradation or an excessive matrix synthesis, or both, explain the lack of scar regression in keloids. Collagen degradation is mediated by matrix metalloproteinases (MMPs) and their specific tissue inhibitors TIMPs.

Available methods of treatment include surgical treatment, pharmacological treatment and physical treatment. The last of them includes: cryotherapy, laser therapy, pressure therapy and radiotherapy. Any of these could be used alone, but better effects are achieved in combination different form of treatment.

Key words: dermal fibroproliferative tumors, cytokines, growth factors, wound healing, excessive matrix synthesis, matrix degradation