

Blizny przerostowe i keloidy

Część I. Patogeneza i patomechanizm powstawania

Hypertrophic scars and keloids

Part I. Pathogenesis and pathomechanism

Henryk Witmanowski^{1,2}, Edward Lewandowicz¹, Tomasz Zieliński¹, Magdalena Łuczowska³, Julia Kruk-Jeromin¹

¹Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin

²Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Janusz Paluszak

³Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 3: 107–115

Streszczenie

Nieprawidłowe gojenie rany objawia się często przerostem blizny lub powstawaniem keloidu (bliznowca). Celem pracy jest próba przedstawienia na podstawie dostępnej literatury aktualnych informacji na temat przyczyn i klinicznego przebiegu prawidłowego i nieprawidłowego procesu formowania blizny. Blizny przerostowe i keloidy to poważny problem w praktyce chirurga plastyka. Powodują niezadowolenie pacjenta, często prowadzą do deformacji, zaburzeń funkcjonalnych i defektów kosmetycznych, stresu oraz dyskomfortu psychicznego. Poznanie różnic między bliznami przerostowymi i keloidami oraz patomechanizmu ich powstawania może być pomocne w zapobieganiu, a w przypadku powstania – w wyborze właściwego sposobu leczenia.

Słowa kluczowe: gojenie rany, blizna przerostowa, keloid, patogeneza.

Abstract

Aberrant wound healing manifests in formation of hypertrophic scars or keloids. The aim of this paper is to present, according to a new paper, current information about pathogenesis, clinical manifestation and normal and aberrant scar formation. It seems to be a very important problem, especially for plastic surgeons. Hypertrophic scars and keloids are a cause of dissatisfaction and lead to functional and cosmetic deformities, stress and discomfort in treated patients. A knowledge of the differences between hypertrophic scars and keloids and pathomechanism may be very useful in prevention and selection of a proper therapeutic approach.

Key words: wound healing, hyperplastic scars, keloid, pathogenesis.

Cel pracy

Celem pracy jest próba przedstawienia na podstawie dostępnej literatury aktualnych informacji na temat przyczyn i przebiegu klinicznego prawidłowego i nieprawidłowego procesu formowania blizny. Poznanie różnic między bliznami przerostowymi i keloidami oraz patomechanizmu ich powstawania może być pomocne w zapobieganiu, a w przypadku powstania – w wyborze właściwego sposobu leczenia.

Wprowadzenie

Fizjologiczne gojenie rany

Gojenie rany skóry definiuje się jako zamknięcie ubytku w procesie bliznowacenia. Rany powierzchniowe obejmujące zewnętrzną warstwę skóry goją się bez blizny na drodze naskórkowania. Uszkodzenie głębsze dotyczące skóry właściwej goi się przez rychtózrost lub przez ziarninowanie, ale zawsze z wytworzeniem blizny. Prawidłowe gojenie i estetyczny wygląd blizny jest celem każdego

Adres do korespondencji: prof. UM dr hab. n. med. Henryk Witmanowski, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. +48 42 677 67 39, e-mail: hewit@mediclub.pl

chirurga plastyka, szczególnie jeśli zabiegi przeprowadzane są w obrębie głowy (twarzy) i szyi.

Gojenie rany obejmuje trzy fazy – zapalną, rozrostu (prolifracji) i przebudowy. Jest to skomplikowany proces, składający się z sekwencji zjawisk katabolicznych i anabolicznych, dotyczących różnych typów komórek i przebiegu wielu reakcji biochemicznych. W procesie powstawania zapalenia uczestniczą głównie makrofagi, wydzielające cytokiny i czynniki wzrostu. Migracja i rozrost wielu typów komórek zachodzi głównie w fazie proliferacji, prowadząc do naprawy integracji komórkowej. Fibroblasty i komórki śródbłonna naczyń wędrują do prowizorycznej macierzy, zaczynają rozrastać się, zwiększając liczbę komórek rany. Przebudowa jest ważną fazą, ponieważ determinuje finalny wygląd blizny; zależy głównie od reorientacji włókien kolagenowych i obkurczania blizny w czasie ziarninowania. Czynniki wzrostu, takie jak czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factors* – FGF) oraz transformujący czynnik β (ang. *transforming growth factor β* – TGF- β) wpływają na obkurczanie blizny. Czynniki FGF hamuje produkcję kolagenu przez fibroblasty, a TGF- β zwiększa ekspresję różnych typów kolagenu i przez to może brać udział w formowaniu blizn patologicznych [1–3].

Prawidłowe gojenie rany wymaga zwiększonej aktywności i migracji fibroblastów do łoża rany, z następową ścisłą regulacją deponowania macierzy oraz jej obkurczania [4, 5].

Klasyfikację blizn wg Mustoe [6] przedstawiono poniżej.

- 1) Blizna prawidłowa – jasna, płaska.
- 2) Blizna nieprawidłowa – czerwona, czasami swędząca lub powodująca dolegliwości bólowe, lekko uniesiona. Wiele tego typu blizn goi się w miarę upływu czasu prawidłowo, stają się płaskie i przyjmują zabarwienie zbliżone do otoczenia.
- 3) Blizna przerośnięta liniowa – czerwona, lekko uniesiona, sporadycznie swędząca lub powodująca dolegli-



Ryc. 1. Prawidłowy proces bliznowacenia – świeża, płaska blizna okolicy jarzmowej

ści bólowe, niewykraczająca poza zarys rany chirurgicznej. Rozwijają się najczęściej w ciągu pierwszego tygodnia i w czasie następnym 3–6 mies. może się powiększyć. Proces bliznowacenia może trwać do 2 lat, a kończy się wypukłą, *zaciągającą* blizną o różnej szerokości; możliwe jest cofanie się zmiany.

- 4) Blizna przerośnięta o dużej powierzchni – płaszczynowa blizna, wypukła, czasami swędząca (np. blizna po oparzeniowej).
- 5) Mały keloid – ograniczona, wypukła, swędząca blizna, wykraczająca poza zarys rany. Może rozwijać się do roku po powstaniu i nie cofa się samoistnie.
- 6) Duży keloid – duża, wypukła blizna, o średnicy >0,5 cm, bolesna lub swędząca, wykraczająca poza zarys rany, może się powiększać w ciągu wielu lat.

Kryteria oceny blizny to:

- masa blizny – długość, szerokość, grubość,
- konsystencja – miękkość, nieregularność, objaw *liny stalowej*,
- zarys – płaska, wypukła, wklęsła,
- pigmentacja – brak, porównanie z otoczeniem,
- struktura, elastyczność – porównanie z otoczeniem,
- funkcja – ograniczenie ruchomości w stosunku do podłoża, napięcie,
- wrażliwość – zaburzenia czucia, brak czucia, ból,
- aktywność – postępujący rozwój, zatrzymanie rozrostu.

Na ryc. 1. przedstawiono prawidłowy proces bliznowacenia, w tab. 1. różnicowano blizny przerostowe i keloidy. Na ryc. 2., 3. pokazano blizny pooparzeniowe, natomiast na ryc. 4., 5. – keloidy.

Różnice histologiczne:

- blizny przerostowe – zawierają kolagen typu III, zorientowany równoległe z węzłami zawierającymi miofibroblasty i duże włókna kolagenowe; rozwijają się w wyniku nadmiernej syntezy kolagenu oraz jego zmniejszonego zużycia [7];
- keloidy – zawierają niezorganizowany kolagen typu I i III, otoczony ubogokomórkowymi pęczkami kolagenu, bez węzłów lub nadmiaru miofibroblastów; zrąb kolagenu jest gruby, z nieregularnymi, rozgałęzionymi przegrodami pasm kolagenu; podobnie jak w bliznach przerostowych obserwuje się brak włókien sprężystych, mieszków włosowych oraz gruczołów potowych i łojowych.

Obie zmiany prezentują nadmiar produkcji fibroblastów, sugerując patologiczne przedłużanie sygnałów gojenia lub zaburzenia regulacji komórek odpowiedzialnych za gojenie rany [8]. Stwierdzono w nich większą aktywność hydroksylazy prolinowej, enzymu biorącego udział w syntezie kolagenu. Ocenia się, że synteza kolagenu w bliznie przerostowej jest kilkakrotnie, a w keloidzie 20-krotnie większa niż w zdrowej skórze. Zwiększonej syntezie nie towarzyszy jednak wzrost aktywności kolagenaz [7]. Ponadto obserwowane duże stężenia sulfonylo-4-chondroityny zmniejszają wrażliwość włókien kolagenowych na działanie kolagenaz. W badaniach immunocytochemicznych w keloidach wy-

Tab. 1. Różnicowanie blizn przerostowych i keloidów

Kryterium	Blizna przerostowa	Keloid
częstość występowania	często	rzadko
zależność od typu skóry	nie	wzrasta z intensywnością pigmentacji
czas pojawienia się	w okresie pierwotnego gojenia lub później	po pewnym czasie od zagojenia rany
lokalizacja	wszędzie	wszędzie, ale szczególnie płatki uszu, szyja i okolica mostka
spontaniczne cofanie	tak	zatrzymanie rozwoju, ale nigdy całkowity zanik
nawrót po wycięciu	rzadko	tak
obkurczanie	tak	nie
rozległość	w granicach rany	wykracza poza granice rany
barwa	różowa, czerwona	czerwona, sina
dolegliwości	sporadycznie	świąd, ból, uczucie napięcia

kazano obecność na komórkach śródbłonna receptorów CXCR2 [7]. W bliznie przerostowej, szczególnie w ostatniej fazie gojenia, białka strukturalne – fibryna, fibronektyna, glikozaminoglikany i kolagen III – zastąpione są głównie przez kolagen typu I. W keloidach obserwuje się zwiększoną ilość kolagenu typu I i III ze zdecydowaną przewagą typu I jako objawu zaburzonego remodelingu [9, 10].

Kwas hialuronowy jest ważną składową każdej blizny. W fazie przebudowy jest zastępowany przez proteoglikany (dekortin, biglikan, wersykan).

W fibroblastach przerostej blizny synteza dekortinu jest zmniejszona, ale zwiększa się w miarę cofania zmiany. Stężenie wersykanu i biglikanów jest natomiast zwiększone [11].

Keloidy są *nienormalną* odpowiedzią na uraz. Tworzenie keloidów wiąże się z nadmiernym gromadzeniem kolagenu, fibronektyny i macierzy zewnątrzkomórkowej przez nieprawidłowo proliferujące fibroblasty. Powstająca blizna jest zbudowana z pęczków kolagenu wykraczających poza granice rany.

Tenascin C, undulin, kolagen XIV i fibronektyna są glikoproteinami macierzy zewnątrzkomórkowej. W embriogenezie tenascin C jest obecny w mezenchymie, lecz u dorosłych jest mocno ograniczony. Zwiększone stężenie tenascinu C obserwowano w stanach zapalnych skóry, gojeniu ran, chorobach proliferacyjnych skóry. Wracają one do normy po obkurczeniu rany.

Lim i wsp. [12] zaobserwowali znamienny wzrost proliferacji prawidłowych fibroblastów, jeżeli są one hodowane z keratynocytami z keloidu w porównaniu z fibroblastami hodowanymi z normalnymi keratynocytami. W mikroskopii elektronowej pokazano, że pierwsza grupa hodowli komórkowej ma macierzy zewnątrzkomórkową podobną do obserwowanej *in vivo* tkanki keloidu.

Dominującymi komórkami blizny są fibroblasty, które stoją w centrum syntezy kolagenu oraz w składzie macierzy zewnątrzkomórkowej.

Patogeneza keloidów obejmuje zmieniony metabolizm macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie gromadzenie kolagenu typu I. Może to być wynikiem nadmiernej syntezy lub zmniejszonej degradacji albo kombinacji obu. Prolidaza (ang. *imidodipeptide-cleaving cytosolic enzyme*) bierze udział w metabolizmie kolagenu przez odzyskiwanie proliny niezbędnej do jego syntezy. Kombinacja wzrostu aktywności prolidazy i przewaga syntezy nad degradacją kolagenu sugerują udział w nadmiernym gromadzeniu kolagenu typu I w keloidzie [13].

Keloidy występują także u innych gatunków poza człowiekiem. Podobne zmiany obserwowano także u koni, krów i psów [14].

Etiologia i patomechanizm

W powstawaniu blizn przerostowych i keloidów dużą rolę przypisuje się programowanej śmierci komórki, czynnikom endogennym, takim jak tlenek azotu, czynniki wzrostu i cytokiny, czynnikiem genetycznym oraz innym czynnikiem, z których najważniejszymi są niedotlenienie i dieta.

Programowana śmierć komórki (apoptoza)

Fibroblasty keloidowe mają mniejszą częstość apoptozy niż prawidłowe dojrzałe fibroblasty, wykazują one jednak zwiększoną częstość w odpowiedzi na hydrokortyzon, γ -interferon i niedotlenienie. Używając przeciwciał przeciwko Fas, p53, bcl-2 i bcl-x, zaobserwowano ogniskowe zaburzenia p53 połączone z nadmierną regulacją bcl-2, co może pomagać w powstawaniu kombinacji wzrostu i proliferacji komórek oraz obniżeniu programowanej śmierci komórek w młodych, bogatokomórkowych obszarach keloidów [15].

W pracach Sayacha i wsp. zademonstrowano niską ekspresję genów związanych z apoptozą w tkance keloidowej oraz zmniejszoną apoptozę w fibroblastach



Ryc. 2. Pooparzeniowa blizna przerostowa okolicy podbródkowej i podżuchwowej z owrzodzeniem troficznym

pochodzących z keloidów w porównaniu z fibroblastami zanikowej, płaskiej blizny. Autorzy postawili hipotezę, że fibroblasty keloidów nie podlegają fizjologicznie programowanej śmierci komórki i przez to kontynuują produkcję tkanki łącznej poza okres oczekiwanej śmierci komórki, przyczyniając się do progresywnej i przerostowej natury keloidów [16].

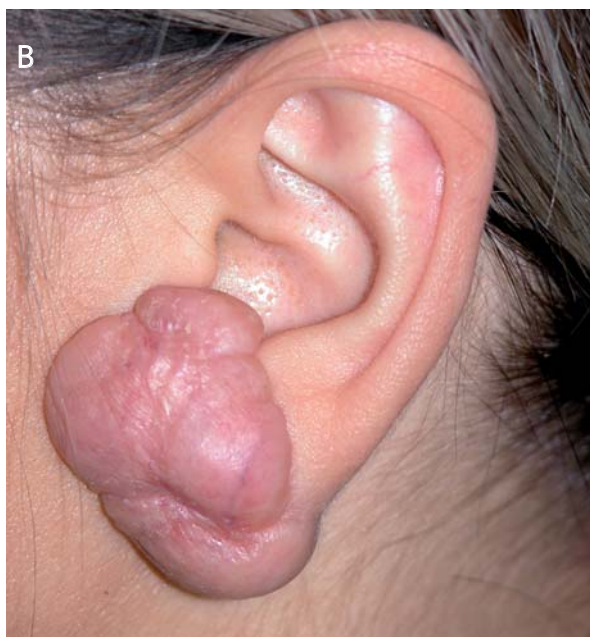
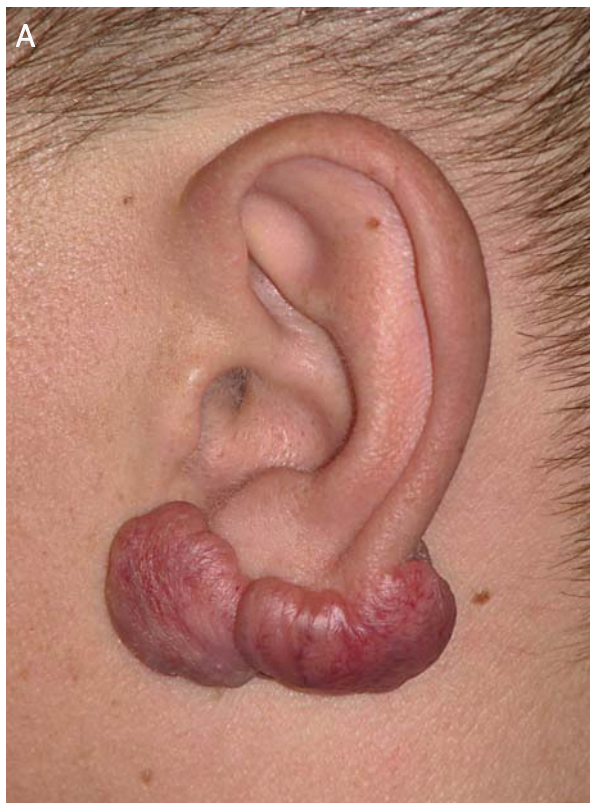
Akasaka i wsp. zajęli się problemem wykrywania apoptozy w keloidach i porównali ją z bliznami przyrostowymi, bliznami zanikowymi w przebiegu normalnego bliznowacenia oraz włókniakami. Wykazano, że fibroblasty w keloidzie mogą być zidentyfikowane jako apoptyczne z powodu obecności wysoko skondensowanej chromatyny i fragmentów jądra komórkowego. Uzyskane wyniki sugerują, że wybrane do badania fibroblasty w keloidach i bliznach przerostowych podlegają procesowi apoptozy, co może odgrywać rolę w procesie patologicznego bliznowacenia [17].

Funajma i wsp. badali wpływ keratynocytów pobranych ze zdrowej skóry i z keloidów na fibroblasty zdrowej skóry i fibroblasty keloidów, używając metody hodowli komórkowej. Fibroblasty z keloidów wykazywały większą proliferację i minimalną apoptozę, jeżeli pozostawały w kulturze z normalnymi lub pochodzącymi z keloidów keratynocytami, wyniki były znamienne w drugiej hodowli. Takiej różnicy nie obserwowano, kiedy fibroblasty skóry zdrowej były hodowane z keratynocytami ze zdrowej skóry i z keloidów. Analizowano także profil czynników zaangażowanych we wzrost komórek i apoptozę w fibroblastach hodowanych z keratynocytami. Zaobserwowano wzrost fosforylacji przez kinazę ERK (ang. *extracellular signal-regulated kinase*) i JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinase*) oraz zwiększoną ekspresję Bcl-2 i/lub TGF- β_1 w fibroblastach hodowanych z keratynocytami z keloidów. Otrzymane wyniki sugerują, że keratynocyty pokrywające keloid odgrywają ważną rolę w powstawaniu keloidów



Ryc. 3. Blizny pooparzeniowe twarzy prowadzące do poważnego defektu kosmetycznego i zaburzeń funkcjonalnych (niedomykalność powiek)

przez promowanie proliferacji i zmniejszonej apoptozy na drodze mechanizmów parakrynych i podwójnie parakrynych [18].



Ryc. 4. Keloidy po przekłuciu płatka ucha

Tlenek azotu

Według Cobbolda warstwa podstawna skóry jest źródłem dodatkowych ilości tlenu azotu (NO). Zwiększona produkcja kolagenu w keloidzie może być wynikiem większych niż normalne stężeń NO, który jest znanym stymu-



Ryc. 5. Keloid ramienia lewego po szczepieniu przeciwko ospie

latorem syntezy kolagenu [18]. Późniejsze doniesienia tego autora nie potwierdziły jednak faktu, że NO odgrywa kluczową rolę w tworzeniu blizny keloidowej [19].

W pracach Hsu i wsp. badano wpływ NO na fibroblasty keloidu i oceniano aktywność syntazy tlenu azotu (iNOS). Wyniki wskazują, że zwiększona produkcja kolagenu typu I w keloidzie może być związana ze zwiększoną aktywnością iNOS [20].

Yi-Chang i wsp. do określenia udziału NO w patogenezie keloidów badali ekspresję kolagenu typu I oraz produkcję TGF- β_1 w fibroblastach. Stężenia cGMP i TGF- β_1 mierzono metodą ELISA. Inhibitory PDE (fosfodiesterazy), takie jak IBM (3-izobutylo-1-metyloksantyna), winpocetyna, EHNA i zapriast, powodowały wzrost komórkowego cGMP, indukowały autokrynną produkcję TGF- β_1 oraz syntezę kolagenu I w fibroblastach keloidowych. Wyniki sugerują, że droga NO/cGMP może dodatkowo wpływać na progresję formowania bliznowca przez ekspresję TGF- β_1 w fibroblastach keloidu [21].

Nadmierne gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej jest znakiem rozpoznawczym wielu chorób przebiegających z nadmiernym włóknieniem, m.in. przerostowych blizn i keloidów. Z prezentowanej przez Hsu i wsp. pracy wynika, że NO bierze udział w tworzeniu keloidów przez inicjowanie nagłego wzrostu w ekspresji TGF- β_1 , TEMP-1 oraz HSP47, znanych czynników włóknienia [22].

Czynniki wzrostu i cytokiny

Keloidy i blizny przerostowe są wynikiem patologicznej odpowiedzi na uraz skóry i pozostają pod regulacyjnym wpływem wielu czynników wzrostu. Aktywina (Activin A) jest białkiem z rodziny TGF- β uczestniczącym w regulacji wzrostu i różnicowania komórek, a także w naprawie mezenchymy skóry i naskórka.

W badaniach roli aktywiny oraz follistyny (antagonista aktywiny) w patogenezie bliznowców wykazano, że aktywina A powodowała nadprodukcję składników macierzy zewnątrzkomórkowej, m.in. kolagenu, fibronektyny i α -SMA, zarówno w fibroblastach *normalnych*, jak i keloidowych. Uważa się, że system aktywiny odgrywa ważną rolę w biologii i patogenezie bliznowca oraz sugeruje się możliwy terapeutyczny potencjał follistyny w zapobieganiu i leczeniu keloidów [23].

Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor* – IGF) jest czynnikiem mitogennym dla fibroblastów i stymulującym dla syntezy kolagenu.

Phan i wsp. badali także wpływ flawonoidu na proliferację, syntezę kolagenu oraz ekspresję układu IGF w fibroblastach pobranych z keloidów w warunkach *in vitro* [24]. Quercetin hamował proliferację fibroblastów w sposób zależny od zastosowanej dawki. Stężenia receptora dla IGF (IGF-IR), podjednostki p85 fosfatydyloinozytolu, c-Raf, fosfo-Raf-1, fosfo MEK 1/2, fosfo ELK-1 i fosfo Akt-1 były znacząco zmniejszone, jeżeli fibroblasty były poddawane działaniu flawonoidu.

W pracach Pankow i wsp. zaobserwowano przejściowy wzrost aktywności podjednostek katalitycznych p110 alfa i p110 beta PI3K (3-kinazy fosfatydyloinozytolu) w różnicujących keratynocytach, co pozwoliło na identyfikację PI3K jako ważnego wewnątrzkomórkowego regulatora homeostazy i naprawy skóry. PI3K jest negatywnym regulatorem różnicowania keratynocytów [25].

Czynnik TGF- β odgrywa główną rolę w patogenezie włóknienia przez indukowanie i utrzymywanie aktywacji fibroblastów w keloidzie. Gao i wsp. badali działanie białka Smad2, wewnątrzkomórkowego efektoru TGF- β , przy użyciu siRNA (ang. *small interfering RNA*). Przerwanie drogi aktywacji przez TGF- β może być obiecującym działaniem terapeutycznym poprawiającym gojenie rany i hamującym proces włóknienia [26]. Udział TGF- β w patogenezie bliznowców potwierdzili także Slemm i wsp. [27].

Według Khoo i wsp., czynnik wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor* – CTGF) pełni ważną funkcję w patogenezie keloidów przez stymulowanie syntezy i magazynowanie kolagenu.

W tkance keloidowej obserwowano wzrost zawartości CTGF w warstwie podstawnej oraz wyższą ekspresję CTGF [28].

Katepsyny są grupą proteinaz cysteinowych zaangażowanych w obróbie macierzy zewnątrzkomórkowej. Katepsyna K odgrywa główną rolę w resorpcji kości i utrzymaniu homeostazy macierzy tkanki płucnej. Z badań

Rünger i wsp. wynika, że katepsyna K może uczestniczyć w utrzymaniu homeostazy oraz dynamicznej równowagi między syntezą a proteolityczną degradacją macierzy przez zapobieganie odkładania białek w czasie formowania blizny [29].

W wielu badaniach pokazano, że cytokiny, a szczególnie interleukina 6 (IL-6) pełni ważną funkcję w patogenezie wielu chorób przebiegających z proliferacją tkanki łącznej z produkcją kolagenu. Interleukina ta produkowana przez fibroblasty jest łączona z patogenezą włóknienia w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny czy śródmiąższowego włóknienia płuc. Wzrost ekspresji genu dla IL-6 i zwiększona produkcja IL-6 sugerują zmienioną autokrynną regulację IL-6 przez fibroblasty keloidów. Tworzenie bliznowców wiąże się także z gromadzeniem składników macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie kolagenu i fibronektyny. Ghazizadeh i wsp., używając analizy ekspresji genów, zidentyfikowali wysoką ekspresję mRNA IL-6 i IL-6 w porównaniu z fibroblastami normalnej skóry, sugerując zaangażowanie IL-6 w patogenezie keloidów.

W późniejszych badaniach autor podjął próbę oceny udziału IL-6 w patogenezie keloidów poprzez indukowanie i hamowanie IL-6 i jej receptora IL-6R α na ekspresję genu dla ECM (ang. *extracellular matrix*) oraz syntezę kolagenu. Badano również ekspresję gp 130 (białko sygnałowe IL-6 lub IL-6R β), a także inne substancje biorące udział w przekazywaniu sygnału, takie jak JAK 1, STAT 3, ELK 1 czy RAF 1. Z badań tych wynika, że IL-6 i receptor dla IL-6 biorą udział w akumulacji kolagenu i genotypowego rozwoju keloidów [30].

Według Uitto IL-6 jest włączona w wiele procesów biologicznych, np. zmniejszonej reepitelializacji i angiogenezy oraz zaburzonego gojenia ran u myszy transgenicznych, z deficytem IL-6 [31].

W pracach Bock i wsp. badano ekspresję receptorów dla TGF- β (TGFss1, 2 i 3) w keloidach, przerostowych bliznach i normalnej skóry. Obserwowany wzrost stosunku TGFssR1/TGFssR2 może promować włóknienie. Postulowany jest również udział receptorów ssR1 i ssR2 oraz wzrost ekspresji TGF- β jako czynników indukujących włóknienie w keloidach [32].

Integryny wpływają na interakcję między komórkami i macierzą, a ekspresja integryn zależy od cytokin, takich jak TGF- β .

Istnieją doniesienia wskazujące, że cytokiny są również zaangażowane w formowanie keloidów. Kamamoto oraz Liu i wsp. wykazali, że TGF- β może być włączony w formowanie keloidów [1, 33].

Inne cytokiny wpływające na funkcję komórek i produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej to płytkozależny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), czynnik wzrostu granulocytów i TGF- β .

Główną rolę w powstawaniu bliznowców wydaje się odgrywać TGF- β . Znane są jego trzy izoformy różniące

się funkcją. Izoformy TGF- β_1 i TGF- β_2 zwiększają włóknienie i tworzenie blizny, a TGF- β_3 dodatkowo te procesy hamuje [34]. Fibroblasty keloidu wykazują duże stężenia TGF- β_1 i TGF- β_2 w porównaniu z fibroblastami zdrowej skóry. Duże stężenia mRNA TGF- β_1 i białka prowadzą do zaburzonej syntezy kolagenu i zwiększenia macierzy. Ekspresja TGF- β_3 fibroblastów skóry zdrowej i keloidów jest taka sama.

W fazie zapalnej gojenia rany zaobserwowano wzrost naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) i FGF.

W tkankach otaczających blizny i bliznowce wykazano zwiększone stężenie immunoglobuliny G (IgG) i składowej C1q dopełniacza [35].

Czynniki genetyczne

Satisch i wsp. podjęli próbę oceny ekspresji genów charakteryzujących fibroblasty keloidów. W analizowanych 22 284 genach, 43 wykazały nadmierną ekspresję, a 5 obniżoną w porównaniu z fibroblastami pobranymi od osób bez keloidów. Potwierdzono nadekspresję trzech genów, które nie były wcześniej obserwowane jako *up-regulated* w keloidach (annexin A2, Transgelin, RPS18). Zaobserwowano również nadekspresję w fibroblastach kilku genów związanych z nowotworami [36].

Przez niektórych badaczy keloidy są traktowane jako nowotwory łagodne skóry. Lim i wsp. oceniali rolę Stat3 (onkogen, przekaźnik informacji i aktywator transkrypcji 3), który jest latentnym czynnikiem transkrypcji aktywowanym przez wiele cytokin i czynników wzrostu. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję i fosforylację Stat3 w keloidach i hodowanych fibroblastach keloidowych. Zahamowanie ekspresji i fosforylacji przez siRNA lub kukurbitacynę 1 powodowało zmniejszoną produkcję kolagenu, zaburzało proliferację i opóźniało migrację komórek w hodowanych keloidowych fibroblastach, co potwierdziło rolę Stat3 w patogenezie keloidów [37].

Tanaka i wsp. badali ekspresję trzech białek z rodziny p (p53, p63, p73) w keloidach, bliznach przerostowych i zanikowych. Białka rodziny p53 zachowywały się odmiennie w różnych rodzajach blizn i prawdopodobnie odgrywają różne role w tworzeniu blizn i rozwoju nieprawidłowych blizn [38].

Układ uPA (ang. *urokinase-mediated plasminogen activation system*) pełni ważną funkcję w wielu procesach komórkowych, obejmujących *remodeling* tkanek, migrację komórek i angiogenezę. Podwyższoną aktywność tego układu obserwowano w procesach nowotworowych i przerzutach. Z obserwacji Leake i wsp. wynika, że uPA jest zaangażowany w ekspresję keloidu poza brzeg rany częściowo przez degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, co potwierdza mocna ekspresja uPAR (receptor dla uPA) w macierzy oraz pęczkach kolagenowych w większości badanych keloidów [39].

Bloor i wsp. [3] stwierdzili, że w bliznowcach wzrasta ekspresja keratyny k2 w warstwie kolczystej i ziarnistej.

Marneros podczas badania genomu Japończyków i Afroamerykanów znalazł predyspozycję do tworzenia keloidów na chromosomie 2q23 i 7p11 [40].

Skłonność do powstawania bliznowców i blizn przerostowych jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący lub recesywny. Postuluje się tutaj udział antygenów zgodności tkankowej HLA-B14, HLA-B21, HLA-Dw16, HLA-Dw35, HLA-DQw3 [7].

Zespół Rubinsteina i Taybiego (mikrocefalia, zaburzenia psychiczne, poszerzenie dalszych paliczków kciuków i paluchów) jest jedną z chorób, w której obserwuje się częste pojawianie się bliznowców [7].

Inne czynniki

Hayashi i wsp. badali metabolizm kwasu arachidonowego w fibroblastach pobranych z blizn płaskich i keloidów w odpowiedzi na czynnik hamujący migrację makrofagów (ang. *macrophage migration inhibitory factor* – MIF). Czynnikiem ten powodował wzrost aktywności cyklooksygenazy 2 w *normalnych* fibroblastach. Podobnie zachowywała się prostaglandyna E2 (PGE2). Indukuje ona produkcję cAMP, a wzrost syntezy kolagenu w fibroblastach keloidów może być wynikiem jej zmniejszonej aktywności i zmniejszonej produkcji cAMP [41].

Kischer postuluje, że w genezie przerośniętych blizn i keloidów niedotlenienie wynikające z zaburzonego mikrokrążenia może również odgrywać rolę, czemu zaprzecza jednak cofanie się zmian obserwowane w bliznie przerostowej [34].

Niektórzy autorzy postulują udział lipidów (kwasy tłuszczowe, bioaktywne lipidy) w etiologii i sugerują potencjalne ich zastosowanie w leczeniu bliznowców i blizn przerostowych [42].

Zapobieganie

Zdecydowanie łatwiej przedsięwziąć działania prowadzące do zminimalizowania szansy powstania blizn przerostowych i keloidów niż je leczyć. Cięcia chirurgiczne wykonuje się zgodnie z liniami najmniejszego napięcia (linie Langerera). Szczególną uwagę należy zachować w okolicach podatnych na powstawanie blizn przerostowych i keloidów (płatek ucha, szyja i okolica mostka, ramiona, kark, okolice stawów). Podobnie należy postępować u osób, które już takie zmiany mają po przebytych wcześniej zabiegach – ogranicza się je wtedy wyłącznie do zabiegów ze wskazań lekarskich. Zabiegi wykonuje się techniką najmniej uszkadzającą tkanki, atraumatyczną (delikatne preparowanie, atraumatyczne igły, nici odpowiedniej grubości i budowy, skuteczna hemostaza, szycie bez napięcia, unikanie zakażenia). Według Jonesa i wsp. do uzyskania dobrego efektu gojenia np. w operacjach *face lifting* przydatne jest nasączenie operowanej okolicy płynem składającym się ze środka znieczulającego, hialuronidazy i triamcinolonu [43].

Podsumowanie

Leczenie blizn przerostowych i keloidów jest trudne i obarczone dużym odsetkiem nawrotów. Patomechanizm powstania blizn przerostowych i keloidów jest złożony i nie do końca poznany, dlatego przy wyborze najskuteczniejszej metody leczenia należy próbować wyeliminować wszystkie znane czynniki sprzyjające ich powstaniu, najczęściej stosując leczenie skojarzone.

Piśmiennictwo

- Kamamoto F, Paggiaro AO, Rodas A, et al. A wound contraction experimental model for studying keloids and wound-healing modulators. *Artif Organs* 2003; 27: 701-5.
- Caroll LA, Koch RJ. Heparin stimulates production of bFGF and TGF-beta1 by human normal, keloid and fetal dermal fibroblasts. *Med Sci Monit* 2003; 127: BR97-108.
- Khorshid FA. Comparative study of keloid formation in humans and laboratory animals. *Med Sci Monit* 2005; 11: BR 212-9.
- Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 1994; 124: 401-4.
- Chipev CC, Simon M. Phenotypic differences between dermal fibroblasts from different body sites determine their responses to tension and TGF-beta1. *BMC Dermatol* 2002; 2: 13-7.
- Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al.; International Advisory Panel on Scar Management. International Clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 560-71.
- Żaba R. Patogeneza i leczenie bliznowców oraz przerośniętych blizn. *Przegl Dermatol* 2001; 3: 271-7.
- Slemp AE, Kirschner RE. Keloid and scars: review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 396-402.
- Bisach A, Riedel F. Hyperplastische Narben und Keloide. *HNO* 2006; 54: 893-905.
- Hackert I, Aschoff R, Sebastian G. The treatment of keloids. *Hautarzt* 2003; 54: 1003-13.
- Sayani K, Dodd CM, Nedelec B, et al. Delayed appearance of decorin in healing burn scars. *Histopathology* 2000; 36: 262-72.
- Lim JJ, Phan TT, Tan EK, et al. Synchronous activation of ERK and phosphatidylinositol 3-kinase pathways is required for collagen and extracellular matrix production in keloids. *J Biol Chem* 2003; 278: 40851-8.
- Duong HS, Zhang QZ, Le AD, et al. Elevated prolydase activity in keloids: correlation with type I collagen turnover. *Br J Dermatol* 2006; 154: 820-8.
- 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): S63-97.
- Ladin DA, Hou Z, Patel D, et al. p53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 28-37.
- Sayah DN, Soo C, Shaw WW, et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. *J Surg Res* 1999; 87: 209-16.
- Akasaka Y, Fujita K, Ishikawa Y, et al. Detection of apoptosis in keloids and a comparative study on apoptosis between keloids, hypertrophic scars, normal healed flat scars, and dermatofibroma. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 501-6.
- Funayama E, Chodon T, Oyama A, Sugihara T. Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts: an important role in the pathogenesis of keloid. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1326-31.
- Cobbold CA, Sherratt JA. Mathematical modeling of nitric oxide activity in wound healing can explain keloid and hypertrophic scarring. *J Theor Biol* 2000; 204: 257-88.
- Hsu YC, Hsiao M, Wang LF, et al. Nitric oxide produced by iNOS is associated with collagen synthesis in keloid scar formation. *Nitric Oxide* 2006; 14: 327-34.
- Hsu YC, Hsiao M, Chien YW, Lee WR. Exogenous nitric oxide stimulated collagen type I expression and TGF-beta1 production in keloid fibroblasts by cGMP-dependent manner. *Nitric Oxide* 2007; 16: 258-65.
- Hsu YC, Wang LF, Chien YW, Lee WR. Induction of TIMP-1 and HSP47 synthesis in primary keloid fibroblasts by exogenous nitric oxide. *J Dermatol Sci* 2007; 45: 37-44.
- Mukhopadhyay A, Chan SY, Lim JJ, et al. The role of the activin system in keloid pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C1331-8.
- Phan TT, See P, Tran E, et al. Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids. *Br J Dermatol* 2003; 148: 544-52.
- Pankow S, Bamberger C, Klippel A, Werner S. Regulation of epidermal homeostasis and repair by phosphoinositide 3-kinase. *J Cell Sci* 2006; 119: 4033-46.
- Gao Z, Wang Z, Shi Y, et al. Modulation of collagen synthesis in keloid fibroblasts by silencing Smad2 with siRNA. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 1328-37.
- Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 396-402.
- Khoo YT, Ong CT, Mukhopadhyay A, et al. Upregulation of serotory connective growth factor (CTGF) in keratinocyte-fibroblast coculture contributes to keloid pathogenesis. *J Cell Physiol* 2006; 208: 336-43.
- Rünger TM, Quintanilla-Dieck MJ, Bhawan J. Role of cathepsin K in the turnover of the dermal extracellular matrix during scar formation. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 293-7.
- Ghazizadeh M, Tosa M, Shimizu H, et al. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 98-105.
- Uitto J. IL-6 signaling pathway in keloids: a target for pharmacologic intervention? *J Invest Dermatol* 2007; 127: 6-8.
- Bock O, Yu H, Zitron S, et al. Studies of transforming factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 216-20.
- Liu W, Cai Z, Wang D, et al. Blocking transforming growth factor-beta receptor signalling down-regulates transforming growth factor-beta1 autoproduction in keloid fibroblasts. *Chin J Traumatol* 2002; 5: 77-81.
- Kischer CW. The microvessels in hypertrophic scars, keloids and related lesions: a review. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1992; 24: 281-96.
- Kikuchi K, Kadono T, Takehara K. Effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts. *Dermatology* 1995; 190: 4-8.
- Satisch L, Lyons-Weiler J, Hebda PA, Wells A. Gene expression patterns in isolated keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 463-70.
- Lim CP, Phan TT, Lim JJ, Cao X. Stat3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production, cell proliferation and migration. *Oncogene* 2006; 25: 5416-25.
- Tanaka A, Hatoko M, Tada H, et al. Expression of p53 family in scars. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 17-24.

39. Leake D, Doerr TD, Scot G. Expression of urokinase-type plasminogen activator and its receptor in keloids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1334-8.
40. Kopp J, Wang GY, Kulmburg P, et al. Accelerated wound healing by in vivo application of keratinocytes overexpressing KGF. *Mol Ther* 2004; 10: 86-96.
41. Hayashi T, Nishihira J, Koyama Y, et al. Decreased prostaglandin E2 production by inflammatory cytokine and lower expression of EP2 receptor result in increased collagen synthesis in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2006; 26: 990-7.
42. Louw L. The keloid phenomenon: progress toward a solution. *Clin Anat* 2007; 20: 3-14.
43. Jones BM, Grower R. Reducing complications in cervicofacial rhytidectomy by tumescent infiltration: a comparative trial evaluating 678 consecutive face lift. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 398-403.