

Keloidy i blizny przeroste

Keloids and hypertrophic scars

Grażyna Broniarczyk-Dyła, Izabela Urysiak, Anna Wawrzycka-Kaflik

Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 5: 234–238

Streszczenie

Keloidy i blizny przeroste stanowią poważny problem w dermatologii estetycznej i dermatologii chirurgii. Często są przyczyną dużego dyskomfortu psychicznego. Bliznowce i blizny przeroste odzwierciedlają zaburzenia procesu gojenia się ran u osób z pewnymi predyspozycjami. Powstawanie tego typu zmian jest związane głównie ze zwiększoną syntezą kolagenu i zmniejszonym jego rozpadem. Szczególnie często odnotowuje się przypadki występowania bliznowców u osób rasy czarnej. Mechanizmy biorące udział w patogenezie tego nieprawidłowego procesu gojenia się ran nie zostały w pełni wyjaśnione. Czynniki predysponującymi są m.in. urazy, infekcje, dermabrazja, tatuaż, trądzik bliznowaciejący, szczepienia. Zarówno keloidy, jak i blizny przeroste są zazwyczaj zlokalizowane na skórze klatki piersiowej, pleców i ramion, a więc w miejscach zwiększonego napięcia tkanek. Do najczęściej stosowanych metod leczenia zalicza się leczenie chirurgiczne, farmakologiczne (doogniskowe iniekcje kortykosteroidów, preparaty stosowane zewnętrznie i ogólnie) oraz metody fizyczne, do których należą krioterapia, laseroterapia, pressoterapia i radioterapia. Każda z metod leczenia może być stosowana w monoterapii, jednak lepsze efekty osiąga się przy kojarzeniu różnych metod. Niestety, zmiany chorobowe, zwłaszcza keloidy, często nawracają. Skuteczniejsze wyniki leczenia keloidów i blizn przerostych wymagają lepszego zrozumienia mechanizmów ich powstawania.

Słowa kluczowe: keloidy, blizny przeroste, etiopatogeneza, leczenie.

Abstract

Keloids and hypertrophic scars are important problems in esthetic dermatology but also in dermatosurgery. Abnormal scarring may cause psychological problems.

Keloidal scars and hypertrophic scars are fibrous growths that result from an abnormal connective tissue response in certain predisposed individuals. They are connected with excessive amounts of collagen over prolonged periods. The negro race form keloids more often than other races. The mechanisms underlying the pathogenesis of these abnormal wound responses have not been fully characterized. Trauma, infections, dermabrasion, tattoo, scarring, vaccinations have all been proposed as precipitating factors. Keloids and hypertrophic scars are found most commonly on the midchest, back or shoulders, in places with higher tissue tension. Available methods of treatment include surgical treatment, pharmacological treatment (intralesional steroid injections, external superficial therapy and systemic chemotherapy) 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 with other form of treatment. However, the lesions, especially keloids are notoriously recurrent. More effective type of treatments keloids and hypertrophic scars need better understanding of their mechanisms.

Key words: keloids, hypertrophic scars, etiopathogenesis, treatment.

Blizny przeroste oraz keloidy, zwane też bliznowcami, stanowią poważny problem w dermatologii estetycznej i dermatologii chirurgii. Często są również przyczyną dużego dyskomfortu psychicznego.

Poza wczesnym etapem życia płodowego skóra goi się zawsze z wytworzeniem blizny. Gojenie obejmuje złożone procesy zachodzące w ranie, które prowadzą do jej

zamknięcia i wytworzenia blizny. Prawidłowy proces gojenia się przebiega w kilku etapach:

- miejscowa reakcja zapalna, podczas której dochodzi do przekrwienia czynnego wokół uszkodzonych tkanek, zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych, napływu neutrofilów, limfocytów i monocytów;

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny, pl. Hallera 1 budynek 6, 90-647 Łódź, tel. +48 42 639 31 60, faks. +48 42 639 31 61, e-mail: klinikaestetyczna@farm.pharm.am.lodz.pl

- ograniczanie odczynu zapalnego i oczyszczanie rany, co jest związane z napływem makrofagów między 4. a 7. dniem;
- właściwa faza gojenia, podczas której fibroblasty wytwarzają kolagen i dochodzi do powstania blizny;
- faza przebudowy blizny.

Przebudowa blizny rozpoczyna się 3 tyg. po zagojeniu rany. Dochodzi do uporządkowania struktury kolagenu, którego włókna układają się wzdłuż linii największych napięć skóry. Ostateczny kształt blizna uzyskuje po ok. 12 mies. W tym okresie blednie, staje się płaska i bardziej wytrzymała na czynniki mechaniczne. Rana, której nie zszyto chirurgicznie goi się przez ziarninowanie [1].

Blizną (*cicatrix*) nazywa się tkankę łączną włóknistą, która zastępuje ubytki skóry właściwej. Charakteryzuje się ona ścięciem naskórka, zmniejszeniem sprężystości, brakiem przydatków, zanikiem charakterystycznego poletkowania skóry i wygładzeniem linii skórno-naskórkowej. Najczęściej proces gojenia i wytwarzania blizny przebiega prawidłowo, a powstające blizny określa się jako zanikowe. Czasem jednak dochodzi do powstawania grubych, przerośniętych i twardych blizn, nazywanych przerostami lub guzów naciekających skórę o charakterze bliznowców, nazywanych keloidami [1].

Występowaniu keloidów i blizn przerostych towarzyszą zazwyczaj dolegliwości bólowe, świąd, ograniczenie ruchomości, zwłaszcza stawów.

Keloid, zwany bliznowcem, jest to łagodny nowotwór tkanki łącznej. Jego nazwa pochodzi od greckiego słowa *chele* – oznaczającego szczytce kraba [2]. Jest to guzowaty twór o wzmożonej spoistości, gładkiej i lśniącej powierzchni, często z obecnością wypustek, które przechodzą zwykle poza pierwotny obszar uszkodzenia skóry. Z upływem czasu keloid twardnieje i blednie. Pierwszy opis bliznowców pochodzi sprzed ponad 3000 lat. Współczesną nazwę keloidy stworzył Aliberti w 1806 r. [3]. Bliznowce stwierdza się głównie u dzieci i osób młodych (w wieku 10–30 lat), co jest związane z częstszym występowaniem urazów w tym okresie życia [4]. Nie wykazano związku pomiędzy obecnością bliznowców a płcią [5, 6]. Szczególnie często odnotowuje się przypadki bliznowców u osób o ciemnym kolorze skóry 5–15% [7, 8]; brak natomiast doniesień o występowaniu keloidów u albinosów, na powierzchniach dłoniowych rąk, podeszwy stóp i błonach śluzowych [9, 10].

Bliznowce mogą się pojawiać w każdej lokalizacji, szczególnie często występują w miejscach o wzmożonym napięciu skóry, tj. okolicy mostka, ramion, płatków uszu, nad stawami, w okolicach pępka oraz w miejscach cięć chirurgicznych przeprowadzonych poprzecznie do linii działania sił rozciągających skórę. Pojawiają się kilka, kilkanaście tygodni po urazie, czasem nawet po dłuższym czasie [11].

Etiologia tych zmian nie jest do końca wyjaśniona. Nie wiadomo, dlaczego keloidy i blizny przeroste występują tylko u niektórych osób. Niewątpliwie stanowią odzwierciedlenie nieprawidłowego procesu gojenia. Podejrzewa

się udział kilku czynników, m.in. genetycznych, immunologicznych, autoimmunologicznych, hormonalnych, a nawet zjawiska apoptozy.

Jeśli chodzi o uwarunkowania genetyczne, to w większości przypadków nie udaje się wykazać predyspozycji rodzinnych, jednak u części chorych stwierdzono dziedziczenie autosomalne dominujące z niepełną penetracją i ekspresją cech klinicznych. W przeszłości brano pod uwagę również dziedziczenie autosomalne recesywne [12]. Ostatnie doniesienia mówią o częstszym występowaniu bliznowców u osób z HLA typu B21, B16, B114, BW 35 oraz HLA DR 5 i DQW 3.

Tło immunologiczne jest nie w pełni wyjaśnione. Badania wycinków bliznowców wykazały wzrost IL-6, IL-13, TNF- α , INF- β , TGF- β , PAI-1 oraz spadek INF- α , INF- γ , TNF- β [13]. O udziale zjawisk autoimmunologicznych może świadczyć obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA przeciwko fibroblastom i komórkom nabłonka i śródbłonka.

Udział hormonów w patogenezie keloidów jest również kwestionowany. Stwierdzono jednak większą częstość występowania zmian u kobiet w ciąży, w okresie pokwitania oraz u chorych na akromegalię [14, 15]. Naukowcy donoszą o istotnej roli zjawiska apoptozy, związanego z redukcją liczby fibroblastów zarówno w obrębie naskórka, jak i skóry właściwej poprzez zmniejszoną ekspresję genu *p53*. Stwierdzono bowiem, że fibroblasty występujące w keloidach cechują się pewnego rodzaju opornością na ich *zaprogramowaną śmierć* [16–18].

Inne brane pod uwagę mechanizmy, to hipoksja – wpływająca na wzrost EGF, a przez to na aktywację fibroblastów [19, 20]; wzrost stężenia NO w utkaniu keloidów, prowadzący do stymulacji produkcji kolagenu przez fibroblasty [21], zwiększona ilość α_2 -makroglobuliny, powodująca inaktywację enzymów kolagenolitycznych, czy częstsze występowanie bliznowców u osób z grupą krwi A [22]. Samoistne powstawanie keloidów jest kwestionowane.

Fibroblasty występujące w bliznowcach produkują zwiększoną prawie 20-krotnie ilość kolagenu (głównie typu I) oraz elastyny, fibronektyny i proteoglikanów – tj. siarczanu chondroityny, kwasu hialuronowego i innych [23].

Czynnikami predysponującymi do występowania keloidów są urazy termiczne, chemiczne, mechaniczne, w tym zabiegi chirurgiczne, dermabrazja, tatuaż, rasa czarna, infekcje (opryszczka, półpasiec, ospa wietrzna), trądzik bliznowaciejący, szczepienia, ukąszenia owadów [5, 24, 25].

Bliznowce mogą też towarzyszyć innym jednostkom chorobowym, takim jak progeria, sklerodermia, *osteogenesis imperfecta* – wrodzona łamliwość kości, zespół Ehlersa-Danlosa.

W obrazie histopatologicznym bliznowców obserwuje się prawidłowy lub wykazujący cechy zaniku naskórek, poza tym początkowo zauważalny jest wzrost liczby fibroblastów, komórek zapalnych oraz substancji podstawowej tkanki łącznej i naczyń; później liczba komórek się zmniejsza. Przeważa tkanka włóknista oraz liczne, prze-

biegające nieregularnie wiązki włókien kolagenu, warunkujące zwyrodnienie oraz zanik przydatków skóry. Dochodzi do rozkładu włókien sprężystych i zachwiania równowagi między syntezą a rozkładem kolagenu [26].

Blizna przerosta w obrazie klinicznym to rozrost tkanki włóknistej nad poziomem skóry. Powstaje ona we wczesnym stadium gojenia się rany, najczęściej jako jego zaburzenie, np. przez zakażenie rany, drapanie. Często jest poprzedzona przykurczem, zwłaszcza w miejscach najbardziej ruchomych, np. w okolicy stawów [27].

Blizny przeroste są twardsze i grubsze niż skóra zdrowa oraz nieelastyczne, co jest objawem utraty elastyny w regenerującej się skórze [28, 29]. Objawy towarzyszące to uczucie pieczenia, świądu i bolesność.

Częstość występowania blizn przerostych w populacji ocenia się na 1,5–4,5% [30]. Blizny przeroste, podobnie jak keloidy, występują głównie u osób między 10. a 30. rokiem życia. Powstają na skutek różnego rodzaju urazów, przy czym najczęściej po oparzeniach, szczepieniach, w przypadku miejscowego stanu zapalnego, tatuaży. Zwykle pojawiają się w ciągu 6–8 tyg. po ich epitelizacji [30]. Powstają w miejscu urazu i nie wykraczają poza jego granice. Blizny przeroste szczególnie często występują w miejscach o wzmocnionym napięciu skóry, tj. w okolicy mostka, ramion, pleców, pępka i powierzchni nad stawami, np. stawem barkowym. Natomiast stosunkowo rzadko obserwuje się je po zabiegach operacyjnych [31, 32]. Blizny przeroste mogą u niektórych stopniowo zanikać, u innych utrzymują się całe życie [31] (tab. 1.).

Podobnie jak w przypadku keloidów, etiologia blizn przerostych nie jest do końca poznana. Badania wykazały – w odróżnieniu od keloidów – umiarkowany wzrost produkcji kolagenu przez fibroblasty, prawidłową odpowiedź na czynniki wzrostu i brak degradacji kolagenu. Istnieją również podejrzenia co do uwarunkowań genetycznych i immunologicznych. W obrazie histopatologicznym blizny przerostej widzimy grube wiązki zhialinizowanego kolagenu, składające się z fibroblastów i fibrocytów, które w porównaniu z keloidami zawierają więcej fibroblastów. Często obecne są liczne mikronaczynia z przerostem komórek śródbłonna oraz równoległy układ włókien kolagenowych bez oznak ich zwyrodnienia.

Wybór najodpowiedniejszej metody leczenia zależy od kilku czynników, m.in. od precyzyjnej oceny klinicznej danej zmiany, zebrania dokładnego wywiadu dotyczącego ewentualnego urazu, czasu utrzymywania się blizny lub keloidu, miejsc ich występowania, obecności innych podobnych ognisk chorobowych.

Metody lecznicze można podzielić na chirurgiczne i niechirurgiczne, jednak od momentu ogłoszenia w 2002 r. wytycznych odnośnie do zapobiegania przerostom tkanki włóknistej coraz większą uwagę przykładana jest do postępowania profilaktycznego. Zapobieganie oznacza stosowanie metod leczniczych zmniejszających ryzyko wystąpienia nieprawidłowej blizny. Profilaktyka blizn przerostych i keloidów to m.in. prowadzenie cięć w liniach Langerera, tzn. liniach zmniejszonego napięcia, uzależnionych od przebiegu położonych poniżej włókien mięśniowych. Cięcie wzdłuż tych linii powoduje nieznaczne rozchylenie brzegów rany, podczas gdy cięcie wykonane prostopadle do nich powoduje szerokie ich rozwarście. Inną kwestią jest prowadzenie cięć w liniach granicznych, które oddzielają od siebie obszary anatomiczne, np. linia policzek – nos. W przypadku ran zlokalizowanych w miejscach zwiększonego napięcia należy unikać ich ścisłego zamykania. Ważne jest także stworzenie optymalnych warunków do szybkiej epitelizacji (nawilżanie, maści, opatrunki półprzepuszczalne), zapewnienie odpowiedniego unaczynienia podczas preparowania i opracowywania rany, wczesne usuwanie szwów chirurgicznych oraz stały ucisk na uszkodzone tkanki [32, 33, 45, 47].

Leczenie stosuje się po zdiagnozowaniu blizny przerostej lub bliznowca. Niezwykle ważne dla powodzenia leczenia jest jego szybkie wprowadzenie. Uważa się, że leczenie blizny przerostej lub keloidu jest najskuteczniejsze, gdy blizna jest niedojrzała, a nabłonek nieuszkodzony [34]. Wyróżnia się następujące metody leczenia: chirurgiczne, farmakologiczne i fizyczne.

Do metod chirurgicznych stosowanych w leczeniu keloidów zalicza się przeszczepy skóry, plastykę blizn i plastykę płatową [30, 35]. Niestety, wskaźnik nawrotów po leczeniu chirurgicznym ocenia się na ok. 80%. Nieco lepsze wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu metod skojarzonych, np. przez połączenie ze steroidami stosowanymi doogniskowo, z radioterapią, laseroterapią czy magnetoterapią [30, 35–39].

Tab. 1. Różnice kliniczne pomiędzy keloidami a bliznami przerostymi

Keloidy	Blizny przeroste
pojawiają się późno po urazie	pojawiają się 6–8 tyg. po urazie
rzadko ustępują samoistnie	czasem ustępują samoistnie
przekraczają granice urazu	ograniczone do miejsca urazu
lokalizacja: miejsca o zwiększonym napięciu np. małżowiny uszne, mostek, rzadko stawy	lokalizacja: stawy, plecy, mostek, brzuch, miejsca odsiebne (zginacze)
często pogorszenie po leczeniu chirurgicznym	dobre wyniki po leczeniu chirurgicznym

W przypadku leczenia blizn przerostych metody chirurgiczne dają dobre efekty.

Leczenie farmakologiczne jest najczęściej stosowaną metodą. Polega ona na aplikacji preparatów zawierających wyciąg z cebuli morskiej, heparynę, rumianek, alantoinę, które działają przeciwzapalnie, przeciwzakrzepowo i przyspieszają ziarninowanie, ponadto stosuje się macię perłową zawierającą mikroelementy, aminokwasy i alantoinę, wyciąg z *Centella asiatica*, silikon-żele, kwas retinowy i kortykosteroidy.

Innym rodzajem terapii miejscowej są plastry silikonowe oraz bandaże z cynkiem, które hamują lizylooksydazę i syntezę kolagenu. Lekiem wykorzystywanym w leczeniu keloidów jest m.in. tranilast, który można podawać doustnie lub za pomocą jonoforezy. Jest on selektywnym inhibitorem syntezy kolagenu. Inną często stosowaną metodą leczenia są doogniskowe iniekcje, podczas których można podać kortykosteroidy (triamcinolon acetonidu) penicylaminę, werapamil, kolchicynę, pentoksyfilinę, 5-fluorouracyl, bleomycynę, interferon- α_2 b, interferon- γ , streptokinazę, urokinazę, toksynę botulinową – ostrzykiwanie otoczenia zmiany, czy siarczan dekstranu [31, 32, 40, 41, 49].

Do metod fizycznych stosowanych w leczeniu keloidów i blizn przyrostych zalicza się krioterapię, laseroterapię, magnetoterapię, terapię kompresyjną, radioterapię, naświetlania UVA1, których skuteczność jest dyskusyjna [42], oraz leczenie skojarzone.

Krioterapia może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z późniejszymi iniekcjami kortykosteroidów, wycinaniem zmian, naświetleniami laserem CO₂. Zwykle wykonuje się 2–10 zabiegów, stosując po 2–3 cykle zamrażania ciekłym azotem lub podtlenkiem azotu.

Laseroterapia jest stosunkowo efektywną metodą leczenia. Znajdują tu zastosowanie zarówno lasery nisko-, jak i wysokoenergetyczne. Pierwsze głównie ze względu na redukcję nadmiernego wzrostu fibroblastów i syntezy kolagenu oraz działanie przeciwwiędrowe [43]. Spośród laserów wysokoenergetycznych stosuje się laser argonowy, którego skuteczność ocenia się na ok. 50%. Laser ten koaguluje naczynia skóry, powodując miejscowe niedotlenienie, produkcję kwasu mlekowego i obniżenie pH skóry, co prowadzi do lizy granulocytów i uwolnienia kolagenazy [30, 33, 35]. Inny typ lasera – neodymowy Nd:YAG (1064 nm) zmienia metabolizm kolagenu, co ma wpływ na zmniejszenie rozmiarów, spłaszczenie i normalizację struktury zmienionej chorobowo skóry. W leczeniu blizn przerostych i keloidów wykorzystuje się też działanie lasera erbowa:YAG [33] i lasera barwnikowego pulsacyjnego 585 nm [30].

Istnieją pojedyncze doniesienia o wykorzystaniu w leczeniu pola elektromagnetycznego, które hamuje syntezę kolagenu i TGF- β przez fibroblasty występujące w keloidach, a nie oddziałuje na fibroblasty skóry zdrowej [44]. Warto podkreślić, że skuteczność tej metody leczenia nie została potwierdzona innymi badaniami.

Stosuje się również terapię kompresyjną (presoterapię), która wykorzystując ucisk, powoduje miejscowe niedotlenienie tkanek, zwolnienie metabolizmu, nasilenie aktywności kolagenozy, co zmniejsza produkcję kolagenu w bliznach przerostych i powoduje równoległe do powierzchni skóry ułożenie włókien kolagenu. Efektem tego jest uzyskanie mniejszych rozmiarów blizn i bliznowców [35]. Opatrunki uciskowe należy stosować do 3 mies. po zagojeniu się rany. Bardzo ważne jest odpowiednie ich dobranie. Najlepsze efekty uzyskuje się w leczeniu zmian zlokalizowanych na grzbietach rąk i stóp. Czas leczenia wynosi ok. 8 mies. (krócej przy potężeniu z leczeniem chirurgicznym). Osiągnięte efekty lecznicze są zależne od czasu leczenia [41].

Nie jest znany mechanizm działania radioterapii w leczeniu bliznowców, prawdopodobnie promienie X hamują nowotworzenie tkanki łącznej. Dotychczas wykorzystywano dawki 1–2 Gy w odstępach tygodniowych, do dawki ogólnej 12 Gy. Metodę tę należy stosować w przypadku braku skuteczności innych metod, pamiętając o potencjalnych możliwościach kancerogenezy [35, 45].

Piśmiennictwo

1. Arendt J, Trybus M. Gojenie się i leczenie ran. W: Chirurgia. Noszczyk W (red.). PZWL 2005; T. 1: 380-1.
2. Cosman B, Crielclair GF, Ju D, et al. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg* 1961; 27: 335-58.
3. Datubo-Brown DD. Keloids: a review of the literature. *Br J Plast Surg* 1990; 43:70-7.
4. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 827-37.
5. Murray JC. Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol* 1994; 12: 27-37.
6. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids. A collective review. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53: 140-54.
7. Abrams BJ, Benedetto AV, Humeniuk HM. Exuberant keloidal formation. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93: 863-5.
8. Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg* 1974; 1: 179-95.
9. Fong EP, Chye LT, Tan WT. Keloids: time to dispel the myths? *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1199-202.
10. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 1999; 25: 631-8.
11. 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.
12. Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, et al. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1429-34.
13. Murray JC, Pinnell SR. Keloids and excessive dermal scarring. In: Kelman Cohen I, Diegelmann RF Lindblad WJ (red.). *Wound Healing-Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia. W.B. Saunders 1992: 500-9.
14. Asboe-Hansen G. Endocrine control of connective tissue. *Am J Med* 1959; 26: 470-84.
15. Asboe-Hansen G. Hypertrophic scars and keloids. Etiology, pathogenesis and dermatologic therapy. *Dermatologica* 1960; 120: 178-84.

16. Ladin DA, Hou Z, Patel D, et al. Wound Repair Regen. p53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 28-37.
17. Messadi DV, Le A, Berg S, et al. Expression of apoptosis associated genes by human dermal scar fibroblasts. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 511-7.
18. Sayah DN, Soo C, Shaw WW, et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. *J Surg Res* 1999; 87: 209-16.
19. Kischer CW, Thies AC, Chvapil M. Perivascular myofibroblasts and microvascular occlusion in hypertrophic scars and keloids. *Hum Pathol* 1982; 13: 819-24.
20. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Chau D, et al. Hypoxia upregulates VEGF production in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg* 1999; 42: 514-9.
21. Cobbold CA. The role of nitric oxide in the formation of keloid and hypertrophic lesions. *Med Hypotheses* 2001; 57: 497-502.
22. Żaba R. Patogeneza i leczenie bliznowców oraz przerośniętych blizn. *Przegl Dermatol* 2001; 3: 271-7.
23. Russell SB, Trupin JS, Kennedy RZ, et al. Glucocorticoid regulation of elastin synthesis in human fibroblasts: down-regulation in fibroblasts from normal dermis but not from keloids. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 241-5.
24. Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg* 1974; 1: 179-95.
25. Alhady SM, Sivanantharajah K. Keloids in various races. A review of 175 cases. *Plast Reconstr Surg* 1969; 44: 564-6.
26. Roguś-Skorupska D. Bliznowce-epidemiologia, etiopatogeneza i leczenie. *Nowa Medycyna* 2002; 3: 7-11.
27. Munro KJ. Treatment of hypertrophic and keloid scars. *J Wound Care* 1995; 4: 243-5.
28. Mills BG, Frausto A, Brien E. Cytokines associated with the pathophysiology of aggressive fibromatosis. *J Orthop Res* 2000; 18: 655-62.
29. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, et al. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435-58.
30. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg* 2003; 29: 25-9.
31. Sahl WJ Jr, Clever H. Cutaneous scars: Part I. *Int J Dermatol* 1994; 33: 681-91.
32. Urioste SS, Arndt KA, Dover JS. Keloids and hypertrophic scars: review and treatment strategies. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 159-71.
33. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatology*. Springer 2000: 1554-6.
34. 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.
35. Berman B, Flores F. The treatment of hypertrophic scars and keloids. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 591-5.
36. Botwood N, Lewanski C, Lowdell C. The risks of treating keloids with radiotherapy. *Br J Radiol* 1999; 72: 1222-4.
37. Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, et al. Keloids and hypertrophic scars: results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 655-9.
38. Klumpar DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 225-31.
39. Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. *Br J Dermatol* 1994; 130: 498-501.
40. Sherris DA, Larrabee WF Jr, Murakami CS. Management of scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Otolaryngol Clin North Am* 1995; 28: 1057-68.
41. Yamada H, Tajima S, Nishikawa T, et al. Tranilast, a selective inhibitor of collagen synthesis in human skin fibroblasts. *J Biochem (Tokyo)* 1994; 116: 892-7.
42. Asawanonda P, Khoo LS, Fitzpatrick TB, et al. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999; 135: 348-9.
43. Scholz TA, Vanderhooft SL. Laser treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg* 1998; 24: 298-9.
44. Calderon M, Lawrence WT, Banes AJ. Increased proliferation in keloid fibroblasts wounded in vitro. *J Surg Res* 1996; 61: 343-7.
45. Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 203-14.
46. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 3-8.
47. Zdanowicz U. Estetyczna blizna – cz. 1. *Acta Clinica* 2001; 1: 347-52.
48. Shiffman MA. Przyczyny powstawania blizn przerosłych i bliznowców oraz ich leczenie za pomocą nowej metody stosowanej w terapii sterydowego zaniku tkanki tłuszczowej. *Dermatologia Estetyczna* 2002; 4: 322-6.
49. Gupta S, Katra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204: 132-4.