

JIZVY

MUDr. Kateřina Klauzová

Asklepion, klinika a institut estetické medicíny, Praha

Řada publikací byla napsána o ovlivnění vzhledu jizev, nicméně není stále jasně definován terapeutický protokol. Článek shrnuje možnosti ovlivnění jednotlivých typů jizev.

Klíčová slova: jizva, strie, hojení kůže, keloid, atrofická jizva, laser, pulzní barvivový laser, frakcionovaný laser.

SCARS

Many articles have been published on improving the appearance of scar, however, there are no definitive management protocols. This article shows possibilities of therapy for various types of scar.

Key words: scar, keloid, skin healing, laser, atrophic scar, pulse dye laser, fractional laser.

Interní Med. 2008; 10(11): 522–525

Jizva je výsledným stavem hojení kůže po traumatu.

Hojení kůže

Proces hojení kůže lze pomyslně rozdělit do tří fází. Inflamační, proliferační (tvorba granulační tkáně) a remodelační (6). První fáze je charakterizovaná hemostázou, aktivací krevních destiček, neutrofilů, komplementu a uvolňováním řady mediátorů zánětu. Prvními buňkami, které odpovídají na trauma, jsou krevní destičky. Uvolňují řadu chemotaktických mediátorů (chemokinů) např. epidermální růstový faktor (EGF – epidermal growth factor), fibronektin, fibrinogen, histamin, destičkový růstový faktor (PDGF – platelet-derived growth factor), serotonin a von Willebrandův faktor. Degranulace destiček, obnažené antigení struktury kolagenu a uvolněný tromboxan A₂ a prostaglandin 2α z traumatem poškozených tkání způsobí aktivaci komplementu, jeho složka C5a je mohutným chemoatraktantem pro neutrofil. Neutrofil je schopný destruovat bakterie a odstranit drobné částičky cizorodého materiálu z rány. V této první fázi dochází k hemostáze, aktivaci a migraci řady buněk do místa traumatu a čištění rány. Při druhé, proliferační fázi dochází k migraci a aktivaci leukocytů a makrofágů (monocytů). Makrofágy jsou stěžejními buňkami v procesu hojení. Uvolňují obrovské množství enzymů a cytokinů – kolagenázu, interleukiny, tumor nekrotizující faktor (TNF – tumor necrosis factor), který stimuluje fibroblasty k produkci kolagenu, a angiogenezi, transformující růstový faktor (TGF – transforming growth factor), který stimuluje keratinocyty, insulinlike růstový faktor (IGF – insulin-like growth factor), epidermální růstový faktor a další. V této druhé fázi dochází k rekonstrukci tkáně – epitelizaci, angiogenezi, vzniku granulační tkáně a kolagenových depozit. Nově produkovaný kolagen typu III je postupně nahrazován kolagenem typu I (8). Poslední fáze remodelační je někdy nazývána maturation. Dochází k postupnému kontrahování tkáně

jizvy. Jizva dosáhne maximální pevnosti přibližně za rok od jejího vzniku, a to 30 % pevnosti normální kůže.

Typy jizev

Fyziologickým hojením kůže vznikne hladká, flexibilní, měkká, bílá jizva (obrázek 1). Přestože neexistuje standardní klasifikace jizev, nejběžnější je dělení patologických jizev na keloidní, hypertrofické a atrofické. Mnoho faktorů, jako je věk, rasa, anatomická lokalizace jizvy, typ traumatu může vést ke vzniku patologických jizev (11). Další problémy mohou jizvy působit svou bolestivostí či svěděním, různým zbarvením či tahem a samozřejmě i estetickým působením (obrázek 2). Svá specifika mají jizvy vzniklé po popálení a strie.

Obrázek 1. Měsíc staré jizvy po napadení rotvajlerem. Fyziologicky se hojící, postupně problematizující, hladké



Obrázek 2. Jizva po chirurgické korekci rozštěpové vady



Hypertrofické jizvy

Hypertrofické jizvy jsou typicky vyvýšené, tuhé a erytematózní. Nadměrná syntéza kolagenu a současně snížená kolagenolýza díky snížené syntéze kolagenázy během remodelační fáze způsobuje vznik tlustých svazků kolagenu obsahujících fibroblasty a fibrocyty. I přes tuto zvýšenou produkci kolagenu se jizva pouze vyklenuje nad úroveň okolní kůže, ale nepřesahuje hranice původního traumatu. Tento typ jizev nejčastěji vzniká v místech, kde dochází k napětí kůže a k častým pohybům. Většina hypertrofických jizev vznikne do jednoho měsíce od poranění a mohou během času pozvolna samovolně regresovat, obvykle od 6. měsíce. Přibližně u jedné třetiny hypertrofických jizev je udáváno svědění a další dysestázie (8) (obrázek 3).

Keloidy

Keloidy jsou vyvýšené, tmavě červeného až fialového zbarvení a typicky přesahují hranice původního traumatu. První historická zmínka o keloidní jizvě je

Obrázek 3. Hypertrofická jizva



Obrázek 4. Keloidní jizvy po akné



stará tisíc let. Termín „keliod“ nebo „cheliode“ byl poprvé užít Alibertem v roce 1817. „Chele“ pochází z řečtiny a znamená krabí klepeto. Keloidní jizvy jsou popsány pouze u lidí. Histologicky se skládají s dezorganizovaných silných vláken hyalinizovaného kolagenu a mukoidní matrix. Obsahují menší počet fibroblastů oproti hypertrofickým jizvám.

Vznik keloidu vyplývá z dysbalance mezi biosyntézou kolagenu a degradací matrix. Dle některých autorů je na vině porucha apoptotického procesu, v popředí dalších výzkumů jsou růstové faktory, zejména transformující růstový faktor beta-1 (TGF- β 1), a destičkový růstový faktor (PDGF), který se nachází ve zvýšené koncentraci v keloidních jizvách, tkáňové metaloproteinázy (MMPs – matrix metalloproteinases), interleukin I alfa (IL-1 α), který se nachází ve snížené koncentraci a další faktory, jako je histamin, karboxypeptidáza A a prostaglandin D (4). Tendence k tvorbě keloidních jizev je dědičná, dědičný přenos je autozomálně dominantní i autozomálně recesivní, byl zjištěn i vztah k HLA antigenům a ke krevní skupině A. V mladším věku, zejména kolem druhé dekády, je riziko vzniku keloidní jizvy větší. Těsně po narození je riziko vzniku keloidu velmi malé (obrázek 4). U starých lidí vznikají keloidy též vzácně.

Atrofické jizvy

Atrofické jizvy jsou způsobené destrukcí dermálního kolagenu během zánětlivého onemocnění, např. cystické akné, varicella, velmi často se nachází na pažích uživatelů intravenózních drog. Atrofická jizva může být i výsledkem chirurgického zásahu (obrázek 5).

Strie

Strie jsou lineární pruhy atrofické a zvrátněné kůže. Při vzniku mají červenofialovou barvu a postupem času blednou. V histologickém obraze strií se nachází ztenčená epidermis, ztenčené svazky dermálních kolagenních fibril, které jsou uspořádané paralelně s povrchem (5). Vytváří se nejčastěji na břiše, bocích, na prsou a v oblastech kloubů. Patogeneze strií zůstává neobjasněna, svou důležitou roli v destrukci

Obrázek 5. Atrofické jizvy po varicelle



elastických fibril mimo mechanické namáhání hraje i estrogen a degranulace mastocytů. Nejčastěji vznikají strie v těhotenství a pubertě, dále při endokrinních onemocnění (např. Cushingův syndrom), při užívání kortikosteroidů a při rychlém zvyšování váhy (obrázek 6a).

Léčba jizev

Léčba hypertrofických a keloidních jizev

Navzdory stále se zvyšujícímu množství informací o hojení ran je léčba a prevence vzniku hypertrofických a keloidních jizev stále problematická. Řada terapeutických možností je limitována vznikem vedlejších účinků, jako je atrofie, depigmentace apod. (4).

Chirurgická excize

Chirurgická excize má pouze dočasný efekt pro vysoké procento recidiv, téměř 100%. Pokud je z nějakého důvodu chirurgický zákrok nutný (např. keloid obturující zevní zvukovod apod.), doporučuje se spíše intralezionální excize.

Působení tlaku

Je empiricky (téměř přes 200 let) dokázáno, že působení trvalého tlaku na jizvu zabraňuje tvorbě hypertrofického jizvení. Využívá se toho hojně u popálenin, kdy pomocí elastického prádla, místy vytzu-

ženého destičkami, se zabraňuje tvorbě deformujících jizev. Tento tlak se doporučuje aplikovat dlouhodobě 1–2 roky. Přesný mechanismus účinku není znám, byl prokázán úbytek mastocytů a histaminu v tkáních, svůj význam má i lokální hypoxie způsobená tlakem (12).

Silikonové gely

Na zhojenou jizvu je možno přikládat speciální silikonové gely, které působí na jizvy podobně jako tlakové masáže. Urychlují jejich vyzrávání, zabraňují jejich zbytnění. Přesný mechanismus působení nebyl prokázán, nicméně se předpokládá, že díky jejich nepropustnosti chrání epidermis, podporují hydrataci, redukují hyperémii a fibrózu. Silikonový gel by se měl aplikovat po dobu dvou měsíců (12).

Kryoterapie

Kryoterapie neprokazuje lepší výsledky než prostá chirurgická excize.

Ionizující záření

Radioterapie je v terapii keloidních jizev stále kontroverzní metodou. Byla sice prokázána nižší

Obrázek 6a. Strie po těhotenství



Obrázek 6b. Strie měsíc po jednom laserovém ošetření



incidence recidiv po ozáření keloidních jizev, ale na druhé straně se výrazně zvýší riziko maligní transformace. Dalšími vedlejšími efekty ozáření je hypo a hyperpigmentace, erytém, teleangiektázie a atrofie kůže (12).

Farmakologická terapie

Na ovlivnění keloidních jizev je používána řada farmakologických preparátů, jako je penicilamin, vitamin E, kolchicin, dextran sulfát, systémová chemoterapie, avšak s velmi nejistým efektem. Pouze intralézionální aplikace kortikosteroidů se ukázala jako částečně efektivní. Aplikace retinoidů, imiquimodu, bleomycinu, 5-fluorouracilu a interferonu na experimentální úrovni nebo v jednotlivých případech ukazuje také slibné efekty (2).

Kortikosteroidy

Intralézionální aplikace kortikosteroidů se používá již více jak třicet let. Výrazně utlumuje zejména pruritus. Kortikosteroidy inhibují transkripci mRNA a snižují množství prokolagenu. Kortikosteroidy je možno kombinovat s lokálním anestetikem pro zmírnění dyskomfortu při jejich aplikaci. Aplikace se provádí jednou nebo dvakrát měsíčně (obrázek 7). Nejběžnějším vedlejším efektem této terapie je kožní atrofie, hypopigmentace kůže a vznik teleangiektázií (10). Dle řady studií dochází po ukončení terapie k 50% recidivě keloidu.

Lasery

První laser, který byl použit na ovlivnění keloidní jizvy, byl argonový laser o vlnové délce 488 nm. Výsledný efekt nebyl příliš přesvědčivý. Z třídní ošetřených pacientů pouze u jednoho došlo ke zlepšení. Již s lepším efektem byl použit neodýmium-yttrium-aluminium-garnet laser (Nd:YAG laser) 1064 nm, který selektivně inhibuje syntézu kolagenu, nicméně efekt byl pouze přechodný. Vaporizace jizvy CO₂ (10,600 nm) laserem nebo erbium: yttrium-aluminium-garnet (Er:YAG) (2940 nm) vedlo do jednoho roku téměř vždy k recidivě, studie udávají 39–92%. Revoluci přinesla teorie selektivní fototermolýzy v osmdesátých

letech dvacátého století, kdy se začaly používat specifické lasery pro daný cílový chromofor. Na řadě studií byl prokázán signifikantní efekt pulzních barvivových laserů (585 nm) na zlepšení textury, povrchu, barvy, vyvýšení i dysestezií keloidních a hypertrofických jizev, který přetrvával minimálně 6 měsíců od ošetření (7). Histologicky byl prokázán úbytek mastocytů. Jizvy mladší jednoho roku reagují na terapii lépe než jizvy staršího data.

Pulzní barvivové lasery

I přes dobré klinické výsledky při ošetřování hypertrofických a keloidních jizev prokázané řadou studií není stále jednotný názor na přesný mechanismus ovlivňování jizev. Předpokládá se vliv tkáňové hypoxie, zahřátí kolagenových vláken, selektivního ovlivnění prokrvení, ovlivnění mastocytů, změn hladin neuropeptidu Y, substance P, CGRP (calcitonin gene-related peptid) a následného ovlivnění metabolismu kolagenu a jeho remodelace.

Energie laserového záření pulzních barvivových laserů o vlnové délce 585 nm se akumuluje v hemoglobinu a způsobuje koagulační nekrózu. Díky tomu dochází k hypoperfuzi, tkáňové hypoxii a následné novotvorbě kolagenu. Zahřátím kolagenových vláken dojde k disociaci disulfidových můstků, vzniku fragmentů kolagenu a ovlivnění aktivity fibroblastů. Některé další studie předpokládají ovlivnění keloidních jizev přes indukci apoptózy pomocí extracelulární kinázy (ERK) a MAP proteinu (p38 mitogen-activated protein), snížením exprese TGF-β1, což je dááno do souvislosti se zvýšením aktivity MMP-13 (kolagenáza -3) (9, 13). Vzhledem k nízké vaskularizaci keloidních jizev oproti jizvám hypertrofickým je efekt pulzních barvivových laserů u keloidních jizev menší. Nejčastějšími vedlejšími účinky po ošetření keloidních či hypertrofických jizev pulzními barvivovými lasery jsou pooperační purpura, která přetrvává 7–10 dní, hyperpigmentace, jejichž vznik je popisován od 1–24%, častěji u tmavších fototypů, přechodné hypopigmentace a vznik puchýřů.

Dalšími slibnými možnostmi ošetření hypertrofických a keloidních jizev, které se v současné době objevují v jednotlivých studiích a otevírají další možnosti terapeutického ovlivnění, jsou použití **radiofrekvence** a **intralézionální aplikace** botulotoxinu.

Léčba strií

Při ošetřování strií se doporučuje užití pulzních barvivových laserů. Velmi dobré zkušenosti jsou s ošetřováním strií frakcionovanými ablačními či neablačními lasery (obrázek 6a, 6b, 8). V literatuře jsou popisovány také dobré výsledky s použitím chemického peelingu trichloroctovou kyselinou spojenou s dermabrazí (1).

Léčba atrofických jizev

Jedinou možností ovlivnění atrofických jizev byla v minulosti dermabrazie a aplikace výplňových materiálů. Dermální aplikace kolagenu, tuku či fibrinu vedla pouze k přechodným zlepšením. Injekční aplikace nevstřebatelných preparátů, jako je silikon, vedla ke zvýšenému riziku vzniku granulomů a migraci materiálu. Dermabrazie nelze použít v oblasti s tenkou kůží a má vysoké riziko vzniku hypopigmentací a fibrózy.

Ablační lasery

„Zlatým standardem“ pro ošetření atrofických jizev na obličeji se stal po dlouhá léta výbrus CO₂ nebo Er:YAG (erbium: yttrium-aluminium-garnet) laserem. Díky jejich selektivní absorpci ve vodě byl jejich efekt reprodukovatelný, odhadnutelný a dobře ovlivnitelný na rozdíl od dermabrazie (3). Ještě 18 měsíců od ošetření byla prokázána novotvorba kolagenu. Jedná se o ošetření efektivní, avšak nese s sebou řadu rizik od přetrvávajícího erytému, bakteriálních či virových komplikací, hyper či hypopigmentací až po vznik plošných jizev. Provádí se v celkové anestezii a doba rekonvalescence se počítá na týdny. Obtížné se ošetřují oblasti s tenkou kůží, jako je oblast v okolí očí, dekolt, dorza rukou apod. Byla proto snaha o nalezení nových metod, obdobně efektivních, ale s menšími riziky a kratší dobou rekonvalescence.

Tyto všechny požadavky splňují frakcionované lasery. Pracují na principu frakční fototermolýzy. Laserový paprsek je rozštěpen do mnoha tenkých paprsků, které jsou schopny pronikat hluboko do kůže a vytvářejí zde sloupce termálního poškození, které se v literatuře označují zkratkou MTZ (microscopic thermal zones). V okolí MTZ je ponechána oblast nepoškozené tkáně, což velmi výrazně urychluje hojení. Díky této technologii je dosahováno efektu téměř srovnatelného s klasickým resurfacingem, avšak s minimální dobou hojení a minimálními riziky.

Neablační lasery

K remodelaci jizev se užívají i neinvazivní metody, které téměř nepotřebují žádnou rekonvalescenci.

Obrázek 7. Aplikace depotního kortikosteroidu do keloidní jizvy



Obrázek 8. Strie těsně po ošetření. Centrální část frakcionovaným ablačním laserem (CO₂) a okrajové strie pulzním barvivovým laserem 585 nm.



Obrázek 9a. Atrofické jizvy po akné**Obrázek 9b. Postupná excize jednotlivých hlubokých jizev**

Nevýhodou je nutnost řady opakování, velmi pozvolně nastupující efekt, výhodou již výše zmíněná nulová rekonvalescence. Nejrozšířenější je ošetřování Nd:YAG laserem o vlnové délce 1320 nm, 1450 nm, 1540 nm a 1064 nm.

Chirurgická excize a transplantace

Své místo při ošetřování zejména hlubokých či rozsáhlých atrofických jizev má excize jizev, podříznutí jizvy či autologní transplantace (obrázek 9a, 9b). U rozsáhlých jizevnatých poškození, která vznikají velmi často jako následek popálenin, se vývoj orientuje na genetické inženýrství a kultivaci vlastní kůže či jednotlivých kožních struktur.

Literatura

1. Adatto MA, Deprez P. Striae treated by a novel combination treatment – sand abrasion and a patent mixture containing 15% trichloroacetic acid followed by 6–24 hrs of a patent cream under plastic occlusion. *J Cosmet Dermat*, 2004; 2: 61–67.
2. Aggarwal H. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom. *J Cosmet Dermat*, 2008; 7: 43–49.
3. Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO₂ and erbium: YAG laser: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 619–632.
4. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *International Journal of Dermatology*, 2007; 46: 80–88.
5. Burton JL, Lovel CR. Disorder of connective tissue, Striae. Rook, Wilkinson, Ebling, *Textbook of Dermatology* 6th Edition, Vol. 3, Blackwell Science Ed. Oxford, 1998: 2008–2009.
6. Clark RAF. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993; 11: 647–666.
7. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg*. 1995; 21: 685–687.
8. Kauvar ANB, Hruza G J. Principles and practices in cutaneous laser surgery. Taylor and Francis Group, Canada, 2005: 619–635.
9. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, et al. Activation of ERK and p38 kinase mediated keloid fibroblast apoptosis after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 31–37.
10. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars. Comparison among intralesional corticosteroids, 5-fluorouracil, and 585-nm flash-pumped pulsed dye laser treatments, *Arch Dermatol* 2002; 138: 1149–1155.
11. Nouri K, Vidulich K, Rivas MP. Lasers for scars: a review. *J Cosmet Dermat*, 2008; 4: 14–22.
12. O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TPF. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids, *Ann R Coll Surg Engl*, 1996; 78: 168–175.
13. Younai S, Nichter LS, Wellisz T, et al. Modulation of collagen synthesis by transforming growth factor-β in keloid and hypertrophic scar fibroblasts. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 148–151.

MUDr. Kateřina Klauzová

Asklepion, klinika a institut estetické medicíny
Antala Staška 1014/41, 140 00 Praha 4
e-mail: klauzova@gmail.cz