



lek. med. Magdalena Jasińska
lek. med. Barbara Borkowska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Krioterapia w leczeniu blizn i keloidów

Każde przerwanie ciągłości skóry wiąże się ze złożonym procesem gojenia, którego efektem jest zamknięcie ubytku. Uszkodzenia powierzchniowe, dotyczące naskórka, goją się bez blizny. W przypadku uszkodzeń sięgających skóry właściwej proces gojenia może przebiegać na drodze ziarninowania lub rychłozrostu, ale zawsze kończy się wytworzeniem łącznotkankowej blizny^[1].

Gojenie rany obejmuje fazę zapalną, proliferacji oraz przebudowy. W początkowym etapie gojenia obserwuje się czynne przekrwienie wokół uszkodzonych tkanek oraz napływ komórek stanu zapalnego. Między 4. a 7. dniem rozpoczyna się oczyszczanie rany związane z obecnością makrofagów. W kolejnej fazie dochodzi do migracji i rozrostu różnych typów komórek m.in. fibroblastów, które wytwarzają kolagen, prowadząc do powstania blizny. Ostatnią, bardzo ważną, fazą procesu gojenia jest faza przebudowy, która zaczyna się ok. 3 tygodnie po zagojeniu rany. Dochodzi wówczas do reorientacji włókien kolagenu oraz obkurczania blizny, co warunkuje jej ostateczny wygląd^[1,2]. Finalny kształt blizny można ocenić po około 12 miesiącach^[2].

Prawidłowo przebiegający proces gojenia wiąże się z powstaniem blizny zanikowej, w obrębie której obserwuje się zanik poletkowania skóry, ścięczenie naskórka, brak przydatków oraz wygładzenie złącza skórno-

naskórkowego. Obszar takiej blizny charakteryzuje się również mniejszą sprężystością w porównaniu do skóry otaczającej^[2].

Odzwierciedleniem zaburzeń procesu gojenia ran są blizny przerostowe i keloidy (bliznowce)^[2]. Keloid jest niezłośliwym nowotworem mezenchymalnym^[3]. Klinicznie przybiera postać guzowatego tworzywa o wygładzonej, lśniącej powierzchni i wzmożonej spoiwości. Charakterystyczne są obwodowo zlokalizowane wypustki, które wykraczają poza pierwotny obszar uszkodzenia skóry^[2,3]. Bliznowiec stanowi problem przede wszystkim w grupie młodych pacjentów (10.-30. rok życia), co najprawdopodobniej wynika z większej częstości występowania urazów w tej grupie wiekowej^[2,4] oraz u osób o ciemnym kolorze skóry^[2,3,5,6]. Udowodniono również związek między występowaniem keloidów a grupą krwi A oraz antygenami zgodności tkankowej, takimi jak HLA B14, Bw16, B21, Bw35, DR5, DRB1*, DQA1 oraz DQB1, co potwierdza udział czynnika genetycznego

w rozwoju tego typu zmian skórnych^[3]. Nie stwierdzono korelacji między płcią pacjentów a występowaniem keloidów^[2,7,8]. Obszarami predysponowanymi do rozwoju zmian o charakterze bliznowca są miejsca o wzmożonym napięciu skóry, takie jak okolica mostka, ramię, płatków uszu, pępka, nad stawami oraz miejsca cięć chirurgicznych, przebiegających poprzecznie do wektorów sił rozciągających skórę. Brak natomiast informacji na temat rozwoju zmian o charakterze bliznowców w obrębie dłoni, podeszw i błon śluzowych^[2]. Do czynników, które mogą predysponować do rozwoju keloidów zaliczamy: urazy (termiczne, chemiczne, mechaniczne), infekcje (opryszczka, ospa wietrzna, półpasiec), ukąszenia owadów oraz trądzik bliznowaciejący. Ponadto mogą one występować w przebiegu różnych jednostek chorobowych, takich jak wrodzona łamliwość kości, zespół Ehlersa-Danlosa, progeria, sklerodermia^[2,3] czy zespół Rubinstein-Tabi^[3]. Blizna przerostowa stanowi

z kolei rozrost tkanki łącznej włóknistej nad poziomem skóry. Podobnie jak w przypadku bliznowców spotyka się je głównie u pacjentów między 10. a 30. rokiem życia, a czynnikiem predysponującym jest na ogół uraz, tj. oparzenie, szczepienie, tatuaż. Rzadko obserwuje się ich rozwój w miejscach cięć chirurgicznych. W porównaniu do bliznowca blizny przerostowe występują w populacji dość często (1,5-4,5%)^[2,9] i mogą wynikać z zaburzenia procesu gojenia w następstwie drapania czy zainfekowania rany^[2]. Blizny przerostowe mogą być poprzedzone przykurczem. Są twardsze i grubsze niż skóra otaczająca. Powstają w miejscu przerwania ciągłości skóry (szczególnie w obrębie pleców, brzucha, nad stawami i mostkiem, odsiebnych części kończyn) i nie wykraczają poza granice uszkodzenia^[2,3]. Dodatkowym czynnikiem odróżniającym blizny przerostowe od bliznowców jest możliwość samoistnego ustąpienia tych pierwszych^[1-3] (tab. I).

Etiologia tego typu zmian nie została do końca wyjaśniona. Wiadomo, że powstają one u osób z pewnymi predyspozycjami w następstwie dysfunkcji syntezy i rozkładu kolagenu, co finalnie prowadzi do jego nadprodukcji i nagromadzenia się^[10]. U chorych z problemem blizn przerostowych i bliznowców zaobserwowano kilku-kilkudziesięciokrotnie większą aktywność hydroksylazy prolinowej (enzym uczestniczący w syntezie kolagenu) w fibroblastach. Zjawisko to nie idzie w parze ze zwiększeniem aktywności kolagenaz^[1]. W etiopatogenezie blizn przerostowych i bliznowców bierze się również pod uwagę czynniki immunologiczne, autoimmunologiczne, hormonalne oraz zjawisko apoptozy^[2].

Nieestetyczny wygląd tego typu blizn bardzo często prowadzi do dużego dyskomfortu psychicznego pacjenta oraz obniżenia jego samooceny^[2]. Dodatkowo tego rodzaju zmiany mogą być związane z dokuczliwymi objawami klinicznymi, takimi jak świąd, ból czy pieczenie^[2,10]. Z uwagi na fakt, że leczenie blizn przerostowych i bliznowców często nie przynosi zadowalającego efektu, a same zmiany mają charakter nawrotowy, stanowią one poważny problem zarówno dla pacjenta, jak i lekarza^[2].

Wybór optymalnej dla pacjenta metody terapeutycznej jest uzależniony od wielu czynników, m.in. od precyzyjnej oceny kli-

nicznej zmian (lokalizacja, rozległość, czas od ich powstania)^[2,10]. W leczeniu wykorzystuje się, z różnym powodzeniem, metody chirurgiczne, farmakologiczne i fizykalne zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu^[3]. W kontekście trudności terapeutycznych związanych z powstawaniem blizn przerostowych oraz keloidów coraz większy nacisk kładzie się aktualnie na postępowanie profilaktyczne (cięcia chirurgiczne w liniach Langerera, cięcia chirurgiczne w liniach granicznych między poszczególnymi obszarami anatomicznymi, właściwe warunki naskórkowania, wczesne usuwanie szwów oraz stały ucisk na uszkodzoną tkankę) mające zapobiegać powstawaniu tego typu zmian^[2,11-14].

Cel pracy

Omówienie przypadku chorego dotkniętego problemem mnogich i rozległych bliznowców oraz próba przeanalizowania skuteczności rekomendowanych i dostępnych metod terapeutycznych ze szczególnym uwzględnieniem krioterapii.

Opis przypadku

16-letni pacjent płci męskiej z wywiadem trądziku pospolitego od 12. roku życia

Tab. 1. Różnicowanie blizn przerostowych i bliznowców (na podstawie Witmanowski H. i wsp. *Blizny przerostowe i keloidy. Część I. Patogeneza i patomechanizm powstawania. Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 3: 107-115.).

Kryterium	Blizna przerostowa	Bliznowiec
częstość występowania	często	rzadko
czas pojawienia się	w okresie pierwotnego gojenia rany lub później	po pewnym czasie od zagojenia rany
lokalizacja	dowolna	szczególnie płatki uszu, szyja, okolica mostkowa
samoistne ustępowanie	możliwe	brak możliwości całkowitego zaniku
nawrót po wycięciu	rzadko	często
rozległość	ograniczona do ubytku	wykracza poza granice ubytku
dolegliwości	rzadko	możliwy świąd, ból, uczucie napięcia

zgłosił się do Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej CSK MSW w Warszawie z powodu mnogich i rozległych bliznowców, zlokalizowanych w obrębie przedniej powierzchni klatki piersiowej, górnej części pleców oraz na twarzy (linia żuchwy). Wywiad rodzinny w kierunku chorób skóry był negatywny. W okresie poprzedzającym konsultację w naszej Poradni pacjent leczony był z powodu trądziku przede wszystkim preparatami miejscowymi (erytromycyna, klindamycyna w monoterapii i w skojarzeniu z adapalenem, tretynoina oraz nadtlenek benzoilu). Z uwagi na brak zadowalającego efektu terapeutycznego po 6 miesiącach leczenia miejscowego u chorego wdrożono terapię doustną preparatem limecykliny w dawce 408 mg na dobę (3 miesiące) z przejściową poprawą kliniczną, a następnie w 14. roku życia preparatem izotretynoiny w dawce 20 mg na dobę (0,25 mg na kg masy ciała na dobę). Terapia preparatem izotretynoiny (dawka sumaryczna 127,5 mg na kg masy ciała) kontynuowana była przez 17 miesięcy z uzyskaniem ustąpienia zmian zapalnych obserwowanych u chorego (krosty, guzki, ropnie), jednakże z pozostawieniem rozległych bliznowców.

Podczas badania przedmiotowego pacjenta w trakcie konsultacji w Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej CSK MSW w Warszawie stwierdzono obecność mnogich i rozległych zmian o charakterze bliznowców, zlo-

kalizowanych w obrębie skóry przedniej powierzchni klatki piersiowej, górnej części pleców oraz twarzy (linia żuchwy) (Ryc. 1). Z uwagi na obecność wyżej opisanych zmian skórnych pacjent poniekąd wycofał się z życia towarzyskiego i ograniczył aktywność fizyczną (zrezygnował z zajęć wychowania fizycznego w szkole). Bliznowce stanowią dla pacjenta zasadniczy problem życia codziennego, determinując samopoczucie i nastrój, wpływając na relacje społeczne, a nawet na wybór ubioru (maskowanie zmian guzowatych).

Z uwagi na mnogi i rozległy charakter bliznowców podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii skojarzonej (styczeń 2015 roku), wykorzystując doogniskowe iniekcje glikokortykosteroidów, kriochirurgię oraz laseroterapię laserem CO₂. Kolejne zabiegi wykonywano w trzytygodniowych odstępach czasowych w różnych lokalizacjach, co było uwarunkowane rozległością zmian skórnych, jak również dolegliwościami około- i pozabiegowymi (ból, odczyn zapalny z sączeniem i krwawieniem, obecność strupów). Dodatkowym czynnikiem ograniczającym możliwość bardziej radykalnej terapii była częsta absencja pacjenta w szkole w związku z prowadzonym leczeniem.

Po 10 miesiącach leczenia uzyskano częściową poprawę w zakresie zmian skórnych, definiowaną jako redukcję ich grubości i spoiwości (Ryc. 2). Pacjent ocenił efekt leczenia na zadowalający z uwagi na poprawę wyglądu estetycznego zmian, niemniej jednak konieczna jest kontynuacja leczenia zabiegowego.



Ryc. 1. Stan kliniczny pacjenta przed podjęciem leczenia (dzięki uprzejmości dr E. Ring).

Omówienie

Omówiony przypadek obrazuje złożony proces leczenia keloidów powstałych w wyniku nieprawidłowej terapii ciężkiej postaci trądziku pospolitego u nastoletniego chłopca.

Keloidy o tak dużej rozległości obejmujące twarz, klatkę piersiową, górną część pleców i ramiona stanowią poważny problem estetyczny oraz psychologiczny dla pacjenta. Zaburzają prawidłowe funkcjonowanie chłopca w grupie rówieśników, są przyczyną obniżonej samooceny, izolacji od otoczenia, wycofania się z życia towarzyskiego. Mogą prowadzić do obniżonego nastroju, co w konsekwencji może przerodzić się w zaburzenia depresyjne.

U pacjenta, z uwagi na mnogi i rozległy charakter bliznowców, została podjęta próba leczenia skojarzonego, aby uzyskać w miarę możliwości najlepszy efekt. Jedną z metod wykorzystanych do leczenia była krioterapia. Polega ona na miejscowym kontrolowanym uszkodzeniu tkanek niską temperaturą (niszczenie tkanki przez jej zamrożenie). Do tego zabiegu wykorzystuje się ciekły azot lub gazowy podtlenek azotu. Uszkodzające działanie zimna na tkanki wynika w równej mierze zarówno z bezpośredniego zniszczenia komórek w fazie zamrażania, jak i ustania przepływu krwi w naczyniach^[10]. Zamrożone tkanki ulegają demarkacji, a nieuszkodzone komórki podłoża stanowią zrąb dla późniejszego

procesu gojenia^[10]. Zabieg polega na bezpośrednim kontakcie końcówki chłodzącej ze skórą lub na natrysku substancją chłodzącą pożądanego miejsca. Zabieg wykonuje się w gabinecie dwukrotnie przez około 20-40 sekund z przerwą na rozmrożenie. Zabieg taki powinno się powtarzać co 4-6 tygodni, najlepiej w serii około 5. Metoda wiąże się z częstymi przyjazdami pacjenta na wizyty oraz z miejscowymi działaniami niepożądanymi (hipopigmentacja, hiperpigmentacja, ścieńczenie naskórka). Dlatego najlepszym rozwiązaniem jest terapia skojarzona (np. krioterapia + laseroterapia, krioterapia + iniekcje doogniskowe glikokortykosteroidów). Należy podkreślić jednak, że jest to metoda mało inwazyjna, tania i dostępna w większości gabinetów dermatologicznych.

Do innych metod leczenia zaliczamy: leczenie chirurgiczne, terapię uciskową, opatrunki silikonowe, radioterapię, laseroterapię oraz leczenie miejscowe (glikokortykosteroidy doogniskowo, werapamil, 5-fluorouracyl, bleomycyna, interferon, toksyna botulinowa, immunoterapia).

Efekty wielomiesięcznej terapii (naprzemienne ostrzykiwanie glikokortykosteroidami, kriochirurgia, laseroterapia – laser ablacyjny CO₂) pozwoliły na częściowe uzyskanie spłaszczenia, wyrównanie kolorytu oraz zmniejszenie spoistości blizn. Pacjent ocenił efekt leczenia jako zadowalający, niemniej jednak konieczna jest kontynuacja leczenia zabiegowego.



Ryc. 2. Stan kliniczny pacjenta po kilku sesjach terapeutycznych (dzięki uprzejmości dr E. Ring).

Wnioski

Omówiony przypadek pokazuje, iż leczenie blizn przerosłych i keloidów jest nadal dużym wyzwaniem dla lekarzy. Dostępne metody rzadko pozwalają na całkowite usunięcie blizny, umożliwiając jedynie jej zmniejszenie, spłaszczenie oraz poprawę spistości. Dlatego na ten moment najlepszą metodą leczenia keloidów jest terapia skojarzona, dzięki której istnieje możliwość osiągnięcia najlepszych efektów.

Piśmiennictwo:

1. Witmanowski H, Lewandowicz E, Zieliński T, Łuczowska M, Kruk-Jeromin J. Blizny przerostowe i keloidy. Część I. Patogeneza i patomechanizm powstawania. *Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 3: 107-115.
2. Broniarczyk-Dyła G, Urysiak I, Wawrzycka-Kaflik A. Keloidy i blizny przerosłe. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 5: 234-238.
3. Bienias W, Miękoś-Zydek B, Kaszuba A. Current views on the etiopathogenesis of keloids. *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 6: 467-475.
4. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 827-37.
5. Abrams BJ, Benedetto AV, Humeniuk HM. Exuberant keloidal formation. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93: 863-5.
6. Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg* 1974; 1: 179-95.
7. Murray JC. Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol* 1994; 12: 27-37.
8. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids. A collective review. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53: 140-54.
9. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg* 2003; 29: 25-9.
10. Zieliński T, Witmanowski H, Lewandowicz E, Łuczowska M, Kruk-Jeromin J. Blizny przerostowe i keloidy. Część II. Zapobieganie i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 3: 116-124.
11. Urioste SS, Arndt KA, Dover JS. Keloids and hypertrophic scars: review and treatment strategies. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 159-71.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatology*. Springer 2000: 1554-6.
13. 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: 203-214.
14. Zdanowicz U. Estetyczna blizna - cz. I. *Acta Clinica* 2001; 1: 347-52.