

Keloïd en hypertrofische littekens

A.M. FAHAL * en E.E. ZIJLSTRA **

Keloïd en hypertrofische littekens zijn uitingen van een abnormale wondgenezing, waarvan de pathogenese maar ten dele bekend is. Met name keloïd kan leiden tot groteske misvormingen die zeer ontsierend zijn. De behandeling is moeizaam en recidieven zijn frequent. Vaak zal een gecombineerde aanpak (meestal chirurgisch en medicamenteus) gekozen worden. Radiotherapie of laserbehandeling zijn alternatieven.

Inleiding

Keloïd en hypertrofische littekens worden ook wel fibroproliferatieve aandoeningen genoemd en komen alleen bij de mens voor. Onder keloïd wordt verstaan de vorming van abnormaal littekenweefsel in bepaalde families of rassen dat de vorm aanneemt van een vastaanvoelende, goedaardige massa, wat vaak aanleiding kan geven tot jeuk en pijn. Het litteken breidt zich uit in de normale aangrenzende huid door overproductie van collageenweefsel gedurende langere tijd. Minder bekend is dat keloïd ook in de cornea (hoornvlies) kan optreden. Alleen bij homo sapiens kan keloïd optreden en vooral bij mensen met een donkere huid, in het bijzonder van het negroïde ras. Dit fenomeen wordt dan ook al sinds de vorige eeuw beschreven uit Afrika en is zelfs al op beeldhouwwerk uit de dertiende eeuw uitgebeeld. Ondanks deze lange geschiedenis blijft de oorzaak van keloïd nog een raadsel en een bevredigende behandeling is nog steeds niet gevonden. Het ontbreken van een proefdier model kan hierbij een rol spelen.

Een hypertrofisch litteken (HL) bestaat uit de vorming van rood, jeukend en verheven fibrotisch weefsel in een litteken waarbij de grenzen van de wond niet worden overschreden; vaak zijn huidcontracturen het gevolg. In tegenstelling tot een keloïd, kan een HL zich bij alle rassen voordoen na verwondingen op plaatsen waar spanning in de huid groot is, zoals op het sternum, en kan een HL in de loop van de tijd spontaan in omvang afnemen.

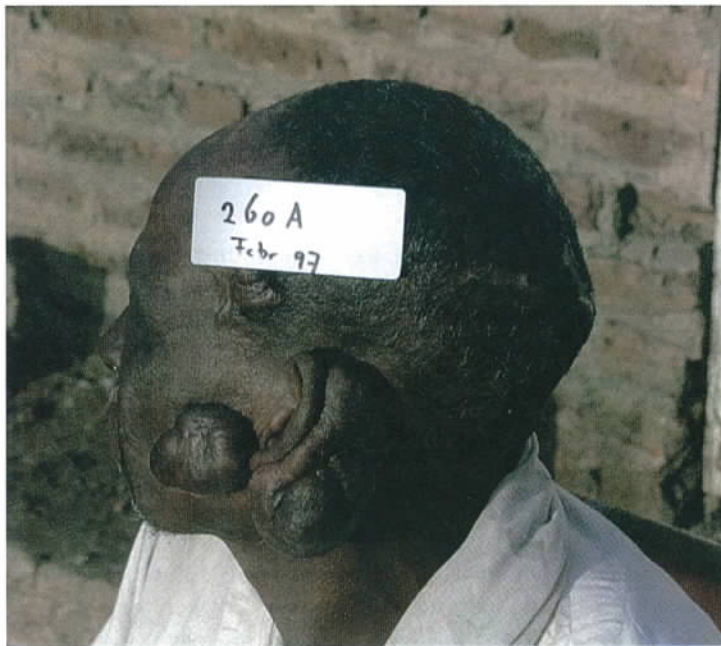
Epidemiologie

In de USA is gebleken dat 16% van de negroïde bevolking neiging tot keloïd vorming heeft. Ook mensen van Japanse, Chinese of Polynesische afkomst kunnen keloïd vertonen, minder frequent dan negers, maar frequenter dan blanken. Albino's zouden geen neiging tot keloïd vorming hebben. Keloïd kan op elke

leeftijd optreden, maar vooral tussen de 10-30 jaar; jongeren en ouderen blijven relatief gevrijwaard. Er is geen verschil in voorkomen bij mannen en vrouwen gebleken in epidemiologisch onderzoek in tegenstelling tot rapportages uit ziekenhuizen, waarbij vrouwen een hogere incidentie zouden hebben; dit is te verklaren doordat vrouwen eerder en vaker cosmetisch advies zoeken.

Oorzaken

Zoals reeds opgemerkt, is de oorzaak van keloïd niet bekend. Duidelijk is dat beschadiging van de huid in wat voor vorm dan ook, de aanleiding is tot keloïdvorming: operatieve ingrepen, (ear-)piercing, schrammen, schaafwonden, tatoeage, chemische en thermische verbrandingen en alle processen die tot ontsteking van de huid kunnen leiden (waterpokken, herpes zoster, acne, folliculitis etc.) zijn allen geassocieerd met keloïdvorming in degenen die daarvoor aanleg hebben. Het is onduidelijk wat die aanleg werkelijk inhoudt. Genetische factoren (bepaalde HLA-typen) zijn tot nu toe niet aangetoond, maar er kan familiale belasting zijn. Andere risicofactoren zijn een eerdere overdreven reactie op beschadiging van de huid, spanning in de wond, langdurige ontsteking en lokalisatie van de wond op schouders, borst, nek, bovenarmen en wangen. Raciale factoren zijn reeds genoemd, met name de huidkleur is van belang. Een abnormale regulatie van MSH (melanine stimulerend hormoon, wat door de hypofyse wordt afgescheiden) lijkt van belang om meerdere redenen: er is een toenemende incidentie van keloïd naarmate de huidskleur donkerder wordt; keloïd komt het minst voor op die plaatsen van het lichaam waar de concentratie van melanocyten het geringste is (handpalmen, voetzolen); de incidentie neemt toe tijdens zwangerschap en puberteit wanneer de hypofyse het meest actief is en er is een gun-



Figuur 1. Enkele grote keloïden in de buurt van het oor.

stige reactie op toediening van corticosteroiden, mogelijk door een remmend effect op MSH secretie. Het toenemen van keloïd in de puberteit en het afvlakken en zachter van consistentie worden van het keloïd, maken een relatie met geslachtshormoonspiegels aannemelijk.

Er is ook gesuggereerd dat immunologische factoren een rol spelen; het lichaam zou een immuunreactie kunnen gaan vertonen tegen sebum (talg), melanine of bloedsubstanties die naar de dermis lekken tijdens een huidbeschadiging. Dit zou ook passen bij de afwezigheid van keloïd op handpalmen en voetzolen waar geen talgklieren aanwezig zijn.

Pathogenese

Er zijn vele onduidelijkheden over de pathogenese van keloïd en HL; in ieder geval speelt de weefselspanning een belangrijke rol, omdat boven een bepaald spanningsniveau fibroblasten meer collageen fibrillen produceren. Naarmate het litteken rijpt neemt de weefselspanning nog meer toe door condensatie en contractie. Het is ook gebleken dat een HL kan genezen na revisie van het litteken waardoor de spanning verminderd wordt.

Zowel bij HL als bij keloïd is er een toename van extracellulaire matrix eiwitten en collageen. Daarnaast is de samenstelling van het collageen bij keloïd anders en zijn er vooral type I en VI collageen vezels, terwijl bij een normaal jong litteken of een HL gelijk aan toename van collageen type I, er een gelijke toe-

name van type III collageen is. De collageenvezels bij keloïd zijn verdikt en compact en in tegenstelling tot normale littekens, liggen de vezels in kluwens. Zowel bij keloïd als bij HL is er uiteindelijk een toename van collageenproductie door verstoring van het evenwicht tussen aanmaak en afbraak; de aanmaak is toegenomen; dit kan het gevolg zijn van toename van de aantallen fibroblasten, of stimulatie van een normaal aantal fibroblasten door een extracellulaire factor of door autonome toegenomen collageen productie. De collageen afbraak is verminderd doordat het enzyme collagenase wat wel in grote hoeveelheden aanwezig is, wordt geremd door $\alpha 1$ en $\alpha 2$ antitrypsines. Er is waarschijnlijk een rol voor groeifactoren zoals TGF- β die in trombocyten in

hoge concentratie aanwezig zijn en wat ook geproduceerd wordt door endotheel cellen van de nieuwe bloedvaten en vervolgens ook door fibroblasten; het houdt dus de eigen productie in stand (autocriene regulatie).

Er zijn veel mestcellen die stoffen als histamine, heparine en 5-hydroxytryptamine kunnen afgeven wat de frequent optredende jeuk (in ~50% van de patiënten) kan verklaren. Daarnaast worden er grote aantallen lymfocytten en plasmacellen in de keloïdmassa gevonden, hetgeen erop kan duiden dat ook immunologische factoren een rol spelen.

Naast de disregulatie van de collageensynthese, zijn de meest bloedvaten zijn geheel of gedeeltelijk afgesloten wat een lage PO_2 en een hoge PCO_2 tot gevolg heeft. Volgens sommige onderzoekers zou dit een stimulerend effect op de collageen synthese kunnen hebben.

Microscopisch lijkt HL op keloïd; er worden dezelfde kluwens collageen gevonden. Er zijn wel verschillen in concentraties van stoffen en enzymen die bij de littekenvorming een rol spelen. Ook zijn er immunologische verschillen; keloïd bevat immunoglobulines die aan fibroblasten en collageen binden. Voorts hebben patiënten met keloïd antistoffen tegen fibroblasten, terwijl dit bij patiënten met HL niet het geval is.

Klinische presentatie

De "incubatie" tijd tussen de huidbeschadiging



Figuur 2. Een groot, voornamelijk plat keloïd op de thorax bij een leprapatiënt na zelfbehandeling met locale, irriterende middelen. Door retractie is er een soort pantser ontstaan waardoor de thoraxexcursie belemmerd wordt en de patiënt over kortademigheid bij inspanning klaagt.

en het zichtbaar worden van het keloïd is zeer variabel; een BCG vaccinatie of een ear-piercing tijdens de kinderleeftijd kan pas op volwassen leeftijd aanleiding geven tot keloïd; anderzijds kunnen kleine wondjes opgelopen tijdens het scheren of ear-piercing op volwassen leeftijd in enkele weken tot keloïd vorming aanleiding geven. Keloïd ontstaat geleidelijk en is meestal niet pijnlijk, hoewel grotere massa's wel pijn kunnen geven (figuur 1). Jeuk is een frequent voorkomende klacht. Soms is er dysesthesie (veranderd gevoel) of paresthesie (tintelingen). Keloïd kan de vorm aannemen van kleine papels (acne keloïdalis), of grote platte lesies (vliedervormige keloïd op het sternum, figuur 2), of gesteelde tumoren. Aanvankelijk hebben ze een vaste consistentie, maar na verloop van tijd worden ze zachter, spontaan of na behandeling. Het oppervlak van een keloïd is glad of vertoont fissuren met of zonder krabeffecten ten gevolge van de jeuk.

Een HL is asymptomatisch en kan na elke ver-

wonding optreden; een HL is stugger en minder rekbaar dan een gewoon "normotrofisch" litteken (figuur 3,4). Meestal wordt een HL na verloop van tijd vlakker en soepeler, maar kunnen anderzijds ook soms jaren blijven bestaan.

Het onderscheid tussen keloïd en hypertrofische littekens is vaak moeilijk.

1. Keloïd ontstaat pas na een interval, terwijl hypertrofische littekens direct in aansluiting op het trauma ontstaan.
2. Keloïd kan zich buiten het wondgebied uitbreiden; hypertrofische littekens houden zich aan de begrenzing van de wond.
3. Keloïd blijft verheven boven de huid en vertoont niet of nauwelijks genezigstendens; hypertrofische littekens kunnen na verloop van tijd vlakker worden en kunnen spontaan verdwijnen in 1-2 jaar.
4. In een biopsie is er in keloïd meer collageen dan in een hypertrofisch litteken.

Behandeling

Keloïd blijft een van de grootste raadsels in de plastische chirurgie; omdat goed inzicht in de biologische achtergrond ontbreekt, zijn er niet of nauwelijks rationele behandelingsmethoden.

Zoals altijd opgaat in de geneeskunde, is voorkomen ook hier beter dan genezen. Wanneer een patiënt bekend is met keloïd vorming, moet ernstig rekening gehouden worden met nieuwe keloïd vorming en het is waarschijnlijk nuttig spanning in het litteken te vermijden. Er moet zo nauwkeurig mogelijk gewerkt worden om weefselbeschadiging te voorkomen door instrumentatie of door cauterisatie (dichtschroeien). Aangeraden wordt zo weinig mogelijk vreemd lichaam materiaal te gebruiken en dode ruimte en hematomen zoveel mogelijk te minimaliseren. Hechtingen moeten vroeg verwijderd worden. Wanneer er eenmaal sprake is van keloïd of HL, kan er voor een al dan niet gecombineerde medische, chirurgische of radiotherapeutische behandeling worden gekozen.

Chirurgische behandeling.

Vanwege de hoge neiging tot recidief, stellen sommige deskundigen voor vooral niets te doen ("masterly inactivity"). Anderen zijn optimistischer en nieuwere methoden lijken een plaats te vinden.

Omdat keloïd in principe een goedaardige huidtumor is, lijkt chirurgische excisie een aangewezen vorm van behandeling. Eenvoudige excisie met ondermijnen van de wond en primaire sluiten van de wond zonder druk erop,



Figuur 3. Een hypertrofisch litteken in de hals.

kan afdoende zijn bij kleine lesies op plaatsen waar spanning op de wond minimaal is. Elke bron van chronische ontsteking zoals verstopte haar follikels en epitheliale cysten moeten verwijderd worden. Reoriëntatie van het litteken moet plaatsvinden parallel aan huid lijnen met minimale spanning. In de meeste gevallen leidt excisie alleen zonder aanvullende behandeling om recidief keloïd vorming te voorkomen tot een onaanvaardbaar recidief percentage (50-80%) en zal er aanvullende behandeling worden gekozen zoals cryochirurgie, intralesionale corticosteroïden, druk behandeling of radiotherapie.

Skin grafts kunnen worden geprobeerd met een recidief percentage van 59%, maar ook met vorming van keloïd op de donorplaats in de helft van de patiënten. De kans hierop kan worden gereduceerd door de huid die over het keloïd ligt te gebruiken als graft.

Elektrothermische chirurgie heeft op zich weer een beschadigend effect en recidieven zijn frequent.

Medische behandeling

Drukbehandeling. Het toepassen van druk kan zowel profylactisch als therapeutisch gebruikt worden. De drukkleding moet bij voorkeur de hele dag gedragen worden totdat er een rijp litteken gevormd is. Er moet gestreefd worden naar een druk van 25 mm Hg, maar ook lagere drukken van 5-15 mm Hg kunnen al een gunstig effect hebben. Er wordt aangenomen dat door de druk de collageen vezels parallel aan het huidoppervlak worden georiënteerd en beter uitrijpen tot individuele filamenten in plaats van een grote massa. Ook wordt gesuggereerd dat de relatieve hypoxie door de verminderde doorbloeding, tot degeneratie van fibroblasten welke het collageen produceren, leidt. Op maat gemaakte elastische kledingstukken worden met succes gebruikt bij brand-

wond patiënten met neiging tot keloïd of hypertrofische littekenvorming. Het is wel belastend voor de patiënt omdat het tot 2 jaar toe moet worden voortgezet, om effect te kunnen hebben en is soms moeilijk of onmogelijk op het gezicht of abdomen.

Bij profylactische behandeling moet dit beginnen zodra de re-epithelialisatie begint.

Bij de frequent voorkomende keloïdvorming op de oorlel na ear-piercing, kan met succes langdurig druk worden uitgeoefend door oorbeltherapie: een gewone clipoorbel kan worden aangepast met twee steunplaatjes aan beide kanten van de oorlel, waardoor er goede druk kan worden verkregen. Ook een dun schroefje kan worden gebruikt door het gaatje heen, waardoor dit open blijft en de druk nauwkeuriger kan worden gereguleerd.

Siliconenverbanden kunnen worden gebruikt op plaatsen waar geen druk gegeven kan worden zoals op het gezicht, de hals en de buik. Er wordt met afdrucken een op maat gemaakt verband gemaakt met de gewenste stijfheid. Vaak moet er een opbouwschema worden gehanteerd om de patiënt aan het verband te laten wennen. Aanvankelijk zal er een overmatige zweetsecretie zijn die na verloop van tijd afneemt. Gestreefd wordt het verband gedurende 12 uur per dag, 2-4 maanden lang, te gebruiken. Het is zaak het verband regelmatig goed te reinigen. Ook kunnen siliconen sheats worden gebruikt die op maat worden geknipt en voor kleinere plekken worden gebruikt. De manier waarop de applicatie van siliconenmateriaal effect sorteert is niet goed bekend, maar zou te maken kunnen hebben met verlaagde zuurstof spanning, het ontwikkelen van statische electriciteit of hydratatie en/of een warmte effect.

Intralesionaal corticosteroïden

Corticosteroïden onderdrukken enerzijds de collageen synthese, maar kunnen anderzijds ook de massa littekenweefsel reduceren door stimulering van de collageen afbraak. Verder wordt het effect van TGF- β (transforming growth factor- β) welke betrokken is bij de collageenproductie en de vorming van extracellulaire matrix, tegengegaan.

Het gebruik van corticosteroïden zoals triamcinolon kan een response geven in 50% over een periode van 5 jaar; er is een geringe kans op recidief. Meestal worden de injecties elke 3-4 weken gegeven. Vaak worden corticosteroïden in combinatie met cryochirurgie of excisie gebruikt. De injecties zijn pijnlijk wat kan worden bestreden door lokale anesthesie



Figuur 4. Een patiënt met uitgebreide hypertrofische littekens in het gelaat als gevolg van brandwonden.

en/of regionale injectie van een lokaal anestheticum rond de te behandelen littekens. Andere bijwerkingen zijn lokale atrofie, teleangiëctasieën of ulceratie, vooral wanneer het middel niet precies in de lesie terecht komt of weggleet naar gezond weefsel; ook systemische effecten zoals een Cushing uiterlijk kunnen optreden, maar treden minder vaak op als de injecties met grotere intervallen gegeven worden.

Nieuwere middelen zoals calciumblokkers (verapamil) zijn in kleine studies uitgetoet met redelijk resultaat en weinig bijwerkingen. Cytotoxische en immunosuppressieve middelen zoals stikstofmosterd of methotrexaat kunnen gebruikt worden in combinatie met excisie om recidieven te voorkomen.

Andere middelen zoals vitamine A crème, interferon, penicillamine, colchicine of pentoxifylline zijn of nog experimenteel of hebben teveel bijwerkingen.

Radiotherapie in aansluiting op chirurgische excisie (binnen 24 uur) zou een gunstig effect hebben op de vorming van keloïd; anderzijds kan een reeds bestaande lesie worden bestraald door middel van oppervlakkige röntgenstralen, via een stralingsbron of door implantaten met soms gunstig resultaat. Er is bezorgdheid over mogelijke kankerverwekkende eigenschappen van de bestraling bij een in principe goedaardige aandoening.

Laser behandeling (CO₂, argon). De meeste onderzoekers vermelden het meeste succes met de CO₂ laser. De laser wordt gebruikt als een chirurgisch mes om het overtollige weefsel weg te snijden. De resulterende wond zal 1,5 tot 2 x maal zo groot zijn als de oorspronkelijke lesie vanwege de tractie die daarin aanwezig was. Het wondoppervlak kan dan bijvoorbeeld met sulfadiazine crème worden bedekt, en granuleert dicht. De infrarood laser heeft ook een remmend effect op de fibroblast groei en collageensynthese. De beste resultaten kunnen worden bereikt bij behandeling van keloïd op de oorlel; op ander plaatsen is het minder succesvol.

Voor toekomstige nieuwe behandelingsmethoden lijkt het van groot belang de processen die ten grondslag liggen aan de overmatige collageenproductie beter te begrijpen zodat bij voorbeeld groeifactoren specifiek geremd kunnen worden.

* Dr Ahmed Fahal is chirurg en associate professor in surgery aan de Medical Faculty, University of Khartoum.

** Dr EE Zijlstra is internist-infectioloog met speciale aandacht voor tropische ziekten; hij is verbonden als assistant professor aan het "Institute of Endemic Diseases" van de Universiteit van Khartoum in Sudan.

Literatuur

1. Keloids and hypertrophic scars. In: Arndt, LeBoit, Robinson, Wintroub, editors. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 901-907.
2. Datubo-brown DD. Keloids: a review of the literature. *Br J Plast Surg* 1990; 43:70-77.
3. Muir IFK. On the nature of keloid and hypertrophic scars. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 61-69.
4. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. *Surgical Clinics of North America*;77:701-730.
5. Van den Kerckhove E. Hypertrofische wondheling en het belang van druktherapie. *WCS Nieuws* 1993;8(2):49-56.