



Risicofactoren voor het ontstaan van littekenhypertrofie

L. Butzelaar*

Hypertrofe littekens zijn dikke, rode, stugge littekens die lichamelijke klachten kunnen veroorzaken, zoals pijn, jeuk en zelfs bewegingsbeperking (1) (figuur 1). Hypertrofe littekens worden gedefinieerd als littekens die zijn verheven boven huidniveau, maar die niet buiten de grenzen van de originele wond treden (1). 40 tot 70% van de chirurgische wonden en tot 91% van de brandwonden resulteert uiteindelijk in littekenhypertrofie (2).

Onder de microscoop bekeken bevatten hypertrofe littekens een extracellulaire matrix die onder andere meer collageen bevat dan normale littekens. De collageenbundels hebben daarbij een andere morfologie en de fibroblasten, de cellen die het bindweefsel aanmaken, gedragen zich ook anders (2). Deze overmaat aan littekenweefsel wordt veroorzaakt door een ontsporing van het normale wondgenezingsproces (2). Normale wondgenezing begint direct met hemostase en inflammatie, gevolgd door proliferatie (aanmaak van extracellulaire matrix en bloedvaten) en als laatste remodellering van de extracellulaire matrix (3). Deze fasen treden altijd in dezelfde volgorde op, maar overlappen elkaar ook gedeeltelijk. Volgens de huidige opvattingen ontstaat littekenhypertrofie door een hevige en langdurige inflammatie, overmatige proliferatie en afwijkende remodellering (2).

Risicofactoren voor het ontstaan van littekenhypertrofie kunnen aangrijpen op de verschillende fasen van het wondgenezingsproces. Er bestaan verscheidene risicofactoren voor het ontstaan van hypertrofe littekens. Een Afrikaanse of Aziatische etnische achtergrond is bijvoorbeeld een bekende risicofactor. Echter, er is weinig goed onderbouwde wetenschappelijke literatuur beschikbaar

over risicofactoren voor het ontstaan van littekenhypertrofie. Daarom hebben we een prospectief observationeel onderzoek verricht om meer inzicht te verkrijgen in een groot aantal mogelijke risicofactoren.

Studiepopulatie en verzameling van de gegevens

Na goedkeuring door de medisch ethische toetsingscommissie includeerden we 164 patiënten die een electieve cardiothoracale ingreep ondergingen via een mediane sternotomie. Alle patiënten tekenden een informed consent formulier alvorens deel te nemen aan de studie. De thoraxchirurgen maakten alle presternale incisies op dezelfde manier. Ook behandelden zij het operatiegebied steeds op dezelfde manier en sloten zij de wonden steeds op dezelfde wijze. Omdat de wonden zich allemaal op dezelfde anatomische locatie bevonden, in een schone omgeving zijn gecreëerd en gedurende de ingreep op dezelfde manier zijn behandeld, zijn ze goed vergelijkbaar. We excludeerden patiënten met een pre-existent litteken op de anterieure thorax alsook patiënten met bindweefselaandoeningen, omdat deze zaken het wondgenezingsproces zouden kunnen beïnvloeden.

Tabel 1. Onderzochte potentiële risicofactoren voor littekenhypertrofie

leeftijd	type ingreep	ASA-score
geslacht	operatieduur (minuten)	overige cardiovasculaire aandoeningen
ethniciteit	type hart-longmachine	pulmonale aandoeningen
body mass index (kg/m ²)	medicamenten toegediend tijdens ingreep	nier-/leveraandoeningen
bloedgroep (ABO, rhesus)	postoperatieve opnameduur (dagen)	metabole/endocriene aandoening
leefstijl (roken, dieet etc.)		maligniteit
voorgeschiedenis van littekenhypertrofie		allergie
lenigheid (Beighton score)	littekenbehandeling	overige aandoeningen
	klachten van het litteken	medicatie

Bij elke patiënt inventariseerden we de aan- of afwezigheid van een breed scala aan risicofactoren op sociodemografisch, leefstijlgerelateerd en medisch vlak. Tabel 1 toont een samenvatting van de bestudeerde risicofactoren. Vervolgens volgden we de patiënten een jaar lang om de littekenuitkomst te bepalen. We classificeerden de littekens als normaal, hypertroof of overig. Hypertrofe littekens definiëerden we als littekens die ten minste één mm boven huidniveau verheven zijn en niet buiten de oorspronkelijke wondgrenzen treden (4).

In totaal hebben we 90 mogelijke risicofactoren onderzocht. We hebben de risicofactoren in zeventien verschillende categorieën ingedeeld om meer statistische power te verkrijgen. Met behulp van het statistiekprogramma SPSS bepaalden we of de onderzochte risicofactoren verband hadden met het ontstaan van littekenhypertrofie.

Resultaten

In totaal voltooiden 132 patiënten de complete follow-up periode van een jaar. De overige patiënten hadden niet de mogelijkheid de onderzoekspoli gedurende de gehele follow-up periode te bezoeken. De uiteindelijke onderzoekspopulatie bestond uit 24 vrouwen en 108 mannen met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar (spreiding 37-83 jaar). Een jaar na de mediane sternotomie hadden 53 patiënten (40%) littekenhypertrofie ontwikkeld in het operatiegebied. De overige patiënten hadden allemaal normale littekens ontwikkeld. De basiskenmerken, zoals leeftijd en geslacht, van de hypertrofe groep waren vergelijkbaar met die van de normale groep. Hieronder leest u een opsomming van de geobserveerde risicofactoren voor littekenhypertrofie en de manier waarop deze risicofactoren op het wondgenezingsproces zouden kunnen aangrijpen.

Etniciteit, body mass index en klachten van het litteken zijn geassocieerd met littekenhypertrofie

Patiënten met hypertrofe littekens waren significant vaker van niet-Kaukasische afkomst dan patiënten met normale littekens. Hoewel deze relatie niet uitvoerig is onderzocht in de wetenschappelijke literatuur is deze bevinding niet verrassend. In de praktijk is de relatie tussen een niet-Kaukasische afkomst (met name Afrikaans en Aziatisch) en littekenhypertrofie immers al langere tijd bekend onder klinici. Wetenschappers hebben enkele bevindingen gedaan die het mechanisme achter deze relatie enigszins kunnen ophelderen. Allereerst lijkt gezonde, intacte huid van individuen met een Afrikaanse afkomst meer pro-inflammatoire eigenschappen te hebben in vergelijking met Kaukasische huid (5). Daarnaast bevat Afrikaanse huid meer fibroblasten die meer collageen produceren (6). Deze bevindingen passen in de opvatting dat littekenhypertrofie ontstaat door een hevige/langdurige inflammatie en toegenomen proliferatie (collageenproductie).

De groep met hypertrofe littekens had ook een significant hogere body mass index (BMI) dan de groep met normale littekens. Het is bekend dat individuen met overgewicht vaak lijden aan een verhoogde pro-inflammatoire status, hetgeen ook tijdens de wondgenezing zichtbaar is (7). Het effect van een verhoogde BMI op de proliferatieve fase van de wondgenezing is nog onduidelijk. Overgewicht kan volgens de huidige wetenschappelijke literatuur namelijk zowel stimulerend als inhiberende effecten op de proliferatie hebben. In elk geval lijkt het netto effect van overgewicht op de verschillende aspecten van de wondgenezing in ons onderzoek tot littekenhypertrofie te leiden.

Een andere risicofactor is jeuk of pijn aan het litteken. Jeuk en pijn blijken voorspellend te zijn voor het ontstaan van littekenhypertrofie. Patiënten die enkele maanden na de ingreep klachten hadden van het litteken hadden statistisch gezien een grotere kans om één jaar na de ingreep een hypertroof litteken te hebben. De beschreven pijn en jeuk kunnen worden veroorzaakt door sommige pro-inflammatoire stoffen (8). Het is mogelijk dat een verlengde afgifte van deze stoffen de pijn en jeuk veroorzaakt alsmede de hypertrofe littekenuitkomst die wij hebben geobserveerd. Een andere mogelijke oorzaak voor de jeuk en pijn is een verhoogd aantal zenuwuiteinden in de huid. Zenuwuiteinden kunnen zowel de inflammatiefase als de proliferatiefase van de wondgenezing stimuleren (9). Dit zou de relatie tussen pijn/jeuk en littekenhypertrofie ook kunnen verklaren.

Naast het verschil in klachten van het litteken waren in de groep met littekenhypertrofie significant meer patiënten die zalven of crèmes op de gesloten wond aanbrachten vergeleken met de groep met normale littekens. Aangezien dergelijke producten de inflammatie en proliferatie juist zouden moeten remmen, hadden we deze uitkomst niet verwacht. Er kan een bias in het spel zijn. Het valt in de lijn der verwachting dat individuen met een dik litteken of met klachten van het litteken sneller geneigd zijn littekencrèmes te gebruiken dan individuen met normale littekens. Daardoor kan de schijn gewekt worden dat crèmes of zalven het uiterlijk van het litteken nadelig beïnvloeden.

Gebruik van antihypertensiva is negatief geassocieerd met littekenhypertrofie

Ook het effect van verschillende antihypertensiva op de littekenuitkomst hebben we onderzocht. Deze groep medicamenten bestaat uit onder meer ACE-inhibitoren, angiotensine II inhibitoren, bètablokkers en diuretica. In de groep met normale littekens gebruikten significant meer patiënten antihypertensiva dan in de groep met hypertrofe littekens. De gemiddelde bloeddruk verschilde echter niet tussen de beide groepen. Waarschijnlijk wordt het gunstige effect van antihypertensiva op de littekenuitkomst daarom

veroorzaakt door eigenschappen van de medicamenten zelf en niet door een lagere tensie. ACE-inhibitoren en angiotensine II inhibitoren remmen (de productie van) angiotensine II. Angiotensine II stimuleert zowel inflammatie als proliferatie, wat tot littekenhypertrofie kan leiden (10). Remming van deze stof zou hypertrofe littekenvorming daarom tegen kunnen gaan. Ook van andere typen antihypertensiva is bekend dat zij mogelijk de inflammatie en proliferatie remmen (11). Dit zou het beschermende effect van deze medicamenten voor littekenhypertrofie kunnen verklaren.

Conclusie

In conclusie observeerden wij met deze prospectieve observationele studie dat een niet-Kaukasische afkomst, hoge BMI en klachten van het litteken verband houden met het ontstaan van hypertrofe littekens. Klachten van het litteken zijn zelfs voorspellend voor littekenhypertrofie. Het gebruik van antihypertensiva, aan de andere kant, lijkt een beschermend effect te hebben voor littekenhypertrofie.

Dit artikel is een bewerking van het artikel 'Going into surgery: Risk factors for hypertrophic scarring', *Wound Repair Regen.* 2015 34(4):531-7.

Literatuur

1. 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.
2. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. **Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies.** *Mol Med.* 2011;17:113-25.
3. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. **The basic science of wound healing.** *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:12S-34S.
4. Veer van der WM, Niessen FB, Ferreira JA, et al. **Time course of angiogenic response during normotrophic and hypertrophic scar formation in humans.** *Wound Repair Regen.* 2011;19:292-301.
5. Girardeau S, Mine S, Pigeon H, et al. **The Caucasian and African skin types differ morphologically and functionally in their dermal component.** *Exp Dermatol.* 2009;18:704-11.
6. Taylor SC. **Skin of color: biology, structure, function and implications for dermatologic disease.** *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:S41-62.
7. Paulino do Nascimento A, Monte-Alto-Costa A. **Both obesity-prone and obesity-resistant rats present delayed cutaneous wound healing.** *Br J Nutr.* 2011;106:603-11.
8. Su WH, Cheng MH, Lee WL, et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation?** *Mediators Inflamm.* 2010;2010:413238.
9. Scott JR, Muangman P, Gibran NS. **Making sense of hypertrophic scar: a role for nerves.** *Wound Repair Regen.* 2007;15:S27-31.
10. Rodgers KE, Ellefson DD, Espinoza T, et al. **Effect of Nor-Leu3-A(1-7) on scar formation over time after full-thickness incision injury in the rat.** *Wound Repair Regen.* 2005;13:309-17.

11. Romana-Souza B, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. **Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats.** *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1690-9.

* *Liselotte Butzelaar, arts-promovenda afdeling plastische reconstructieve en handchirurgie, VUmc, Amsterdam*

Contact

l_butzelaar@yahoo.com