

A KÓROS HEGEK KIALAKULÁSA ÉS KEZELÉSÜK LEHETŐSÉGEI

Almádi Tamás dr.¹,
Juhász István dr.^{1,2}

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ
Bőrgyógyászati Klinika,
²Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi
Műtéttani Koordináló Tanszék,
Debrecen



A cikk online változata
megtalálható a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

A szervezetnek a kültakaró integritásának megszűnésére adott természetes válaszreakciója a sebgyógyulás. A sebgyógyulás komplex, dinamikus változó folyamat, amit különböző citokinek és mediátorok irányítanak. A heg a bőrt ért trauma után, a szövetek sérülését követően kialakult fiziológiás sebgyógyulási folyamat eredménye, egyedül az intrauterin sebgyógyulást nem követi hegképződés. Általánosságban elmondható, hogy minél nagyobb a károsodás mértéke, minél elhúzódóbb a sebgyógyulás, annál nagyobb az esély a feltűnő, kozmetikailag zavaró heg kialakulására. A hegképződést az életkor, a seb elhelyezkedése és genetikai tényezők is befolyásolják. Ideális esetben a heg vékony, vonalszerű, a bőr szintjében van, a környezet bőréhez hasonló színű. A hegben nincsenek bőrfüggelékek, szakítószilárdsága legfeljebb az intakt bőr 70%-a. A szerzők ezen cikk keretei között mutatják be röviden a normál, és kóros sebgyógyulás folyamatát, valamint a hegkezelés legfontosabb terápiás lehetőségeit.

A SEBGYÓGYULÁS FOLYAMATÁT NÉGY KÜLÖNBÖZŐ FÁZISRA OSZTHATJUK FEL, AMELYEK A KÖVETKEZŐK

1. Koaguláció (0-15 perc): Erre a szakaszra jellemző, hogy a traumát követően vérzés jelentkezik, amennyiben a sérülés eléri az irha rétegét. A vérzés a seb öntisztulása szempontjából fontos folyamat. A felszabaduló mediátorok hatására ideiglenes vazokonstriktió következik be, amelynek a vérzéscsillapításban van kiemelt szerepe. Elindul a véralvadási kaskád továbbá a trombociták aktivációja és kitapadása, amely folyamatok eredményeképpen kialakul a véralvadék (2).
2. Exszudatív vagy inflammációs szakasz (1-3 nap): a rövid ideig tartó érösszehúzódadást egy permanens értágulat és permeabilitásfokozódás követi, ami a felszabaduló hisztaminnak, prosztaglandinoknak, leukotriéneknek, kinineknek köszönhető. A vazodilatáció következménye a fokozott

vérátáramlás, ami fokozza a szöveti oxigenizációt, illetve a gyulladásozó sejtek vándorlását, és a sérült területre történő kilépését segíti elő. E szakasz domináló sejtjei a makrofágok és a neutrofilek, amelyek bekebelezik a sérült szövettermeléseket és baktériumokat, kollagenázokat és elasztázokat termelnek, valamint hozzájárulnak a seb öntisztulásához az általuk termelt oxigén szabadgyökökkel, illetve gyulladásozó mediátorokkal.

3. Granulációs vagy proliferatív szakasz (3-21 nap): e szakasz fókuszában a granulációs szövet képződése áll. A folyamat kulcsfigurája a fibroblaszt, amely mátrixkomponenseket szintetizál. A proliferatív fázis és az egész sebgyógyulás szempontjából kritikus lépés a kollagén szintézis és érés folyamata, amit elősegít a jó oxigénellátottság, a C-vitamin, a vas, és az (alfa)-ketoglutarát. A már meglévő kapillárisokból érbimbók nőnek a granulációs szövetbe, javítva ezzel a szöveti perfúziót. Ezek az újonnan képződött erek azonban, amennyiben már szükségtelessé váltak, apoptózissal le-



KELOID	HIPERTRÓFIÁS HEG
Jelentősen a bőr szintje fölé emelkedik, kezelés nélkül csekély regressziós hajlam.	Kevésbé emelkedik a bőr szintje fölé, kezelés nélkül is a bőr szintjébe, vagy akár az alá tud visszahúzódni.
Nincsenek subepidermalis hasadékok, vesiculák.	Előfordulnak subepidermalis hasadékok, vesiculák.
Jelentősen megvastagodott, homogén kollagén kötegek, kevés fibrilláris kollagén köteggel.	Csak fibrilláris kollagén kötegek vannak, nincsenek megvastagodva.
A kollagén kötegek erősen eozinofilek.	Kevésbé eozinofilek vagy amfofilek a kollagén kötegek.
A kollagén kötegek véletlenszerűen rendeződnek.	A kollagén kötegek általában paralel lefutásúak a bőrfelszínnel.
A megvastagodott kollagén kötegek mellett a fibrociták véletlenszerű mintázatban helyezkednek el.	A fibrociták a fibrilláris kötegek mellett általában a bőr felszínével paralel helyezkednek el.
Dilatált erek véletlenszerű lefutásban.	A tágult erek jellemzően a bőr felszínére merőlegesen futnak.
Jelentős mennyiségű mucin a kollagén kötegek között.	Kevés mucin a kollagén kötegek között.
A lézió széli részén a tágult erek körül jelentős limfocita infiltráció	A lézió egész területén jellemző a perivaszkuláris limfocitás infiltráció.

1. táblázat:
A hipertrófiás heg és a keloid összehasonlítása (2)

2. táblázat:
A hipertrófiás hegek és keloidok kezelési lehetőségei

NONINVAZÍV MÓDSZEREK	INVAZÍV TECHNIKÁK
Hegkezelő gélek/krémek (növényi extraktum, esetleg egyéb hatóanyag).	Intralézionális szteroid, IFN, 5-FU, Doxorubicin, Bleomycin, Verapamil, HR TGF- β 3, HR IL-10
Szilikongél tartalmú externák	
Kompressziós kötések (csökötszer, kompr. ruházat)	Lézerterápia (CO ₂ , Ar, Nd: YAG, Erb: YAG, Derma K)
Imiquimod tartalmú krém	Kryoterápia
Röntgenbesugárzás	Sebészi technikák (reexcízió, Millard-módszer, W és Z plasztika)
UV-B sugárzás	
IPL technika	

bomlanak. TGF-b hatására a fibroblasztok myofibroblasztokká differenciálódnak, amelyeknek köszönhetően megindul a sebkontrakció folyamata is. Ebben a szakaszban zajlik a sebfelület hámosodása is, ami a sebszélek felől, illetve, ha megtartottak, akkor a faggyúmirigyek és folliculusok irányából indul meg.

4. Reparációs vagy remodelációs szakasz kb. az 1. év végéig tart: erre a szakaszra a kol-

lagén szintézis és lebontás egyensúlya jellemző. A III-as típusú kollagént I-es típusú váltja fel. A kollagénszálak közelebb kerülnek egymáshoz, ezáltal elősegítve a keresztkötések kialakulását, ami klinikailag a heg elvékonyodásában nyilvánul meg (1).

A sebgyógyulás fent említett szakaszaitól való eltérés esetén úgynevezett kóros sebgyógyulás alakulhat ki. A sebgyógyulás negyedik szakaszának eltérő variánsai az atrófiás, a hipertrófiás heg és a keloid. Amennyiben a kollagén lebontásának sebessége meghaladja a szintézisét, abban az esetben atrófiás heg alakul ki. Fordított esetben hipertrófiás heg vagy keloid keletkezik, ami a bőr szintjéből kiemelkedik, vörös-lilás színű. Az intenzív kollagén szintézis és csökkent kollagén lebontás molekuláris és biokémiai hátterében a csökkent Interleukin-1 α - (IL-1alfa), TGF- β 3-szint, a fokozott Interleukin 4/Interferon- γ (IL-4/IFN- γ) arány, TGF- β 1, 2, Interleukin (IL-15) áll. Ezen klinikai variánsok a betegnek a nyilvánvaló kozmetikai hátrányon túl egyéb panaszokat is okozhatnak: viszketés, fájdalom, illetve ízület fölötti elhelyezkedés esetén mozgáskorlátozottság jelentkezhet. Lényeges különbség a kétféle elváltozás között, hogy míg a hipertrófiás heg respektálja az eredeti sérülés határait, addig a keloid azokon túlburjánzik (innen ered a neve: chele, amely görögül rákollót jelent) és az előbbivel ellentétben nem mutat regressziós hajlamot és gyakran recidivál. Közös szövettani jellemzőik: lelapult dermis, a bőrfüggelék hiánya, valamint a nagyszámú hízósejt. Azonban míg hipertrófiás heg esetében a kollagénrostok az epidermisszel párhuzamosan futnak és nagyszámú myofibroblaszt látható a szövettani metszeten, a keloidra ezen vonások nem jellemzőek. A megvastagodott hialinizált kollagénrostok sokszor góccokba rendeződnek és a myofibroblasztokra jellemző alfa simaizom aktin festődés többnyire hiányzik. A legtöbb esetben azonban nem ilyen éles a határ és nehéz a hisztológiai elkülönítés (2) (1. táblázat).

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A hegeket befolyásoló terápiás paletta sokszínű. Didaktikai szempontból célszerű felosztani non-invazív és invazív kezelési lehetőségekre (2. táblázat).



1. ábra:
 a) 28 éves férfi, 20% mély II fokú és III fokú égés robbanás és ruhátűz következtében.
 b) posztoperatív felvétel: excisio+részvastagságú saját bőr transzplantáció
 c) a heg a kombinált kezelés (Contractubex 2x naponta és kompressziós ruházat) kezdetekor
 d) a heg állapota 3 hónapos kezelés után
 e) a heg állapota 1 évvel az égés után
 f) a heg állapota a 4 évvel a sérülést követően

2. ábra:
 a) 7 éves leány, a jobb alkar forrázásos égésének hipertófiás hege kezelés előtt. Szilikon gél lappal végzett hegkezelés b) a terápia kezdetén és c) 3 hónappal később



NONINVAZÍV KEZELÉS

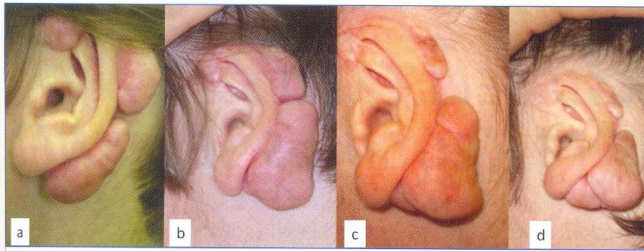
A non-invazív csoportba tartozó módszerek közül a legáltalánosabban és leggyakrabban használt formák a növényi extraktumot tartalmazó gélek, krémek (Contractubex, Cicaplast) továbbá a szilikon gél és a különböző occlusív kompressziós kötések. A hagymalevél eredetű flavonoidot tartalmazó gél baktericid, antiinflammatorikus hatásán felül csökkenti a kollagén szintézist, valamint a fibroblast aktivitást is (3) (1. ábra). Az occlusív kötések hatására csökken a mitotikus aktivitás, a kollagén és a kapilláris képződés. A folyadék vagy lap formában elérhető szilikon (Dermatix, Zeraderm, Mepiform) azon kívül, hogy hidratálja, csökkenti a bőrön keresztüli vízvesztést, a heg felszínének érdességét, a viszketést, illetve egy negatív töltést is biztosít a sebfelszínnek, amin keresztül gátlódik a kollagén képződése (4) (2. ábra). Használata általában napi 12-24 órán keresztül javasolt, és a terápiás mellett profilaktikus alkalmazása is lehetséges. Ma az egyik legszélesebb körben alkalmazott, egyben leghatékonyabb hegkezelési módszer a kompressziós terápia, amely csökköztet (Tubigrip, Sterogrip), ruházat (J Mainat) (1. ábra), illetve akár fülcimpára felhelyezhető metil-metakri-

lát eszköz (Delasco) formájában is elérhető (5). Ezt a kezelési módszert leggyakrabban középsúlyos-súlyos hegképződés eseteiben alkalmazzuk. Hatékonysága nagyban függ a beteg-compliance-től (6). A hegek folyékony nitrogén fagyasztásával effektív hegvolumen-csökkenést lehet elérni. Egy 93 betegen végzett tanulmány során 32 hónapos követési idő után is 60%-os hatékonyságot mutatott. A legjobb tapasztalatok kisméretű, éretlen keloïdok, hipertófiás hegek esetében voltak. Ezt a módszert lehet intralézionálisan is alkalmazni, ilyenkor a fagyasztás tulajdonképpen belülről kifelé történik (7).

Lokálisan hatékonyak bizonyul az imiquimod krémmel (Aldara™) történő (off-label) kezelés, ami az IFN-(alfa) és γ , a TNF-(alfa), és az IL-ok szintjének emelésén keresztül fejti ki hatását. Bár már napjainkra sokat vesztett jelentőségéből, és már csak néhány helyen érhető el, de mindenképpen meg kell említeni a felszínes röntgensugárzást. Monoterápiában nem alkalmazzuk, mivel a recidíva közel 100%-os, azonban sebészi kimetszéssel kombinálva megfelelő eredményekről számolnak be. Ez a módszer a hatását a fibroblasztok apoptózisának indukálásán keresztül éri el (8). A legjobb eredmények az excízió utáni első két héten történt besugárzással érhetőek el, hiszen ekkor a legnagyobb a fibroblasztok proliferációs aktivitása. A kezelési lehetőségek között szerepel a széles és keskeny hullámhosszúságú UV-B sugárzás is, amelyek közül a keskeny hullámhosszúságú UV-B jobb mellékhatás-spektruma miatt emelhető ki. Ez a módszer az I-es típusú kollagén produkcióját csökkenti a TGF- β szintjének csökkentésével, valamint a mátrix metalloproteináz-1 felszabadulásának elősegítésével. Az aberráns hegképződés kezelésének noninvazív lehetőségei közül a legújabb a pulzáló festéklézer és az IPL technológia, amelynek hatékonyságáról és hatásmechanizmusáról jelenleg kevés objektív adat áll rendelkezésre (9).

INVAZÍV KEZELÉS

A terápiás paletta másik végén az invazív kezelési lehetőségek állnak, amelyek közül a mindennapokban a gyakorló orvos elsőként talán az intralézionálisan adott kortikoszteroiddal próbálkozik. Általában Kenalogot vagy Hydrocortisont alkalmazunk. A beadott lokális szteroid csökkenti a fibroblaszt-aktivitást, a glycosaminoglycan- és kollagén-ter-



3. ábra:

18 éves fiú, fül-orr-gégészeti műtéti beavatkozást követően kialakult retroauricularis keloidok. A felső tumorok intralézionális Kenalog infiltrációja 1 év alatt 2 havonta, összesen 5 alkalommal megtörtént, az alsó tumor nem kapott kezelést.

a) 0. nap,

b) 4. hónap,

c) 12. hónap,

d) 14. hónap (2 hónappal az 5. injekció után)

melést, valamint a kollagenáz aktíválásának stimulálásán keresztül a kollagén lebontását és újrendeződését is elősegíti (10) (3. ábra). Azonban nem kizárólag szteroidot lehet intralézionálisan alkalmazni. A teljesség igénye nélkül a következő szerek alkalmazhatóak közvetlenül a hegbe juttatva: IFN, 5-FU, Doxorubicin, Bleomycin, Verapamil, TGF- β 3, rhIL-10 (11). A kalciumcsatorna-blokkoló Verapamil a fibroblaszt proliferáció gátlásával, valamint az I, és III prokollagén expressziójának csökkentésével javítja a hegek minőségét (12). Hasonlóképpen a fibroblasztok proliferációjának csökkentésén keresztül fejti ki hatását az antimetabolit 5-FU. Szintén kemoterápiás szerként ismert a Bleomycin, ami a kollagén szintézis gátlásával csökkenti a hegtömeget. Mellékhatásként fokozott hiperpigmentációval kell számolni (13). Szintén az onkológiában használatos szer az Interferon- α , ami a kollagén szintézis, illetve a TGF- β csökkentésével fejti ki terápiás effektust (14). Voltak próbálkozások humán rekombináns TGF- β 3, illetve IL-10 alkalmazásával, azonban ezen szerek nem hozták a várt terápiás eredményt. Manapság egyre gyakrabban és szélesebb körben használják a mezoterápiát is. Ebben a terápiás formában 1-1 kezelés alkalmával a dermisbe és a szubkután szövetekbe mikroinjekciókkal, vagy még kevésbé invazív módszerekkel (pl.: elektroporáció) juttatjuk be a kívánt hatóanyagot (hyaluronsavat, dimetil-ethanolamint, nyomelemeket, vitaminokat), ezáltal azok pontosan ott és olyan koncentrációban lesznek jelen, hogy az ideális hatásukat kifejtsék. Az invazív módszereken belül külön csoportot alkotnak a sebészi módszerek. A hagyományos sebészi módszerek közül a legegyszerűbb a heg újrakimetszése. Ez a módszer általában rövid, a feszülési vonalnak megfelelő irányt mutató hegek esetében alkalmazható, így a heg hossza vál-

tozatlan marad. A kimetszés ideális hosszúság-szélesség aránya: 4:1. A Millard-módszer az előző technikához nagyon hasonló, azonban ebben az esetben a heg kapcsolata az alatta fekvő zsírszövettel megmarad. A módszer lényege, hogy a szubkután rétegig körbemetsett heget deepithelizálják, majd ezt követően a sebszéleket a deepithelizált szövet felett újra egyesítik. Amennyiben a heg iránya nem követi a bőr langer vonalait, azt Z-plasztikával lehet korrigálni. A W-plasztika a reexcízióhoz hasonlóan a kóros hegtömeg eltávolítását magába foglaló metódus, azonban a záraskor az egyenes vonalú zárás helyett a sebszéleket W-alakban, illetve többszörös W alakjában bevágják, majd így varrják össze (15). A sebészi hegkorrekcióhoz csak az 1 évnél idősebb hegek esetében érdemes folyamodni, ugyanis a hegeseedés aktív szakaszába műtéttel beavatkozva nem kiszámítható az eredmény, illetve lehet, hogy a heg végállapotát kivárva, az nem is igényel majd korrekciót. Ezen kívül invazív módszerként használhatunk kryoterápiát és lézertérápiát is. A lézerek közül a CO₂, az Ar és a Nd:YAG, Er:YAG, és a Derma K lézer, valamint a legújabb frakcionált fototermolízist biztosító PDL (pulzáló festéklézer) használható erre a célra (16). A sebészi módszerek alkalmazását korlátozza, hogy a keloidnak igen magas a recidívahajlama, és ilyenkor gyakran az eredeti méretet meghaladó hegtömeg keletkezik, ezért kiemelt fontosságú a prevenció, az atraumatikus műtéti technika.

ÖSSZEGRZÉS

A legmegfelelőbb kezelési forma kiválasztásakor figyelembe kell venni a heg elhelyezkedését, méretét, a beteg életkorát, elvárásait, a kezelő orvos tapasztalatát. Általában kijelenthetjük, hogy a többfajta, noninvazív és invazív kezelési formákat ötvöző kombinációs terápia nyújtja a legbiztosabb eredményt (1. ábra). Összességében elmondható tehát, hogy a hegkezelés mára szinte önálló szakterületté nőtte ki magát. Az azonban, hogy nincs egyetlen kiforrott kezelési protokoll sem, azt bizonyítja, hogy ma még nincs igazán hatékony kezelési módszer az orvosok kezében (17).

IRODALOM

Az irodalom a www.olo.hu oldalon megtalálható.