

## IPOTEZELE APARIȚIEI CHELOIZILOR ASSUMPTIONS APPEARANCES KELOIDS

ANDREEA-CRISTINA NIȚĂ\*

București

### Rezumat

*Cheloizii sunt tumori fibrotice ale dermului care apar în procesul de vindecare al unei plăgi. Predispoziția spre apariție este regăsită preponderent în populațiile Africane, Asiatice și Hispanice.*

*Deși s-au speculat mai multe ipoteze privind apariția și dezvoltarea lor (alterări la nivel genetic, imunologic, turnover-ul colagenului și factorilor de creștere) patogeniza este încă necunoscută, iar o terapie eficientă este departe de a fi stabilită.*

*Cuvinte cheie: cheloizi, fibroblast, TGF-β.*

### Summary

*Keloids are fibrotic tumors of the dermis that form during a protracted wound-healing process. The predisposition to form keloids is found predominantly in people of African, Asian, and Hispanic descent.*

*Although many hypothesis regarding the keloid formation have been speculated (alteration in genetic, immunologic, collagen turnover and growth factors) the pathology is still unknown and an efficient therapy is far from being established.*

*Key words: keloids, fibroblast, TGF-β.*

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 89-94

Cheloizii sunt tumori fibrotice ale dermului care apar în procesul de vindecare a unei plăgi. Predispoziția spre apariție este regăsită preponderent în populațiile Africane, Asiatice și Hispanice.[1]

Primele citații în literatură apar în era piramidelor (Egiptul antic), urmând ca în anul 1806, Alibert să atribuie termenul de "cheloid" de la cuvântul grecesc "clește de crab". [2] Primul "review" în care se regăsesc caracteristicile clinice și tratamentul cheloizilor a apărut în 1961, Cosman și colab. [3], Mancini și Quaife [4] și mai târziu Peacock și colab. au evidențiat diferențele clinice dintre cicatricile hipertrofice și cele cheloide. [5]

Deși impactul asupra calității vieții pacientului este foarte mare, aceste afecțiuni sunt

Keloids are fibrotic tumors of the dermis that form during a protracted wound-healing process. The predisposition to form keloids is found predominantly in people of African, Asian, and Hispanic descent. [1]

The first written description of keloids was attributed to the pyramid age in ancient Egypt, then in 1806, Alibert coined the term "cheloid" from the Greek word "crab claw". [2] The first systematic review on presentation, characteristics, and treatment of keloids was published in 1961 by Cosman et al. [3], Mancini and Quaife[4] and later Peacock et al., pointed out the clinical difference between keloids and hypertrophic scars.[5]

Although this disorder of wound healing significantly impairs the quality of life, it is understudied relative to other chronic skin

\* Clinica Dermatologică, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias”, București.  
Dermatology Clinic, University Emergency Hospital "Elias", Bucharest.

studiate insuficient în raport cu alte boli cronice de piele. [6] Patogeneza este încă necunoscută, (sau speculat mai multe ipoteze privind apariția și dezvoltarea lor), iar tratamentul este încă nesatisfăcător, la fel ca și în cazul altor boli fibrotice. [1]

### **Ipoteza turnover-ului colagenului**

Cantitatea de colagen de la nivelul cheloizilor este crescută în comparație cu țesutul și cicatricile normale. Prin intermediul microscopiei optice și polarizate s-a demonstrat dezorganizarea colagenului, cu muguri îngroșați și mult mai "ondulați", cu formarea unității microstructurale: nodulul de colagen. Raportul dintre tipul I și tipul III este mult crescut atât la nivel pre cât și posttranscripțional.

Colagenul este produs în special de fibroblaști dar și de celulele endoteliale; se pare că la nivelul cheloizilor se generează în mod automat, datorită scăderii pragului de intrare în faza S. [7]

Colagenul este degradat de colagenaze, produse de fibroblaști și de celulele inflamatorii, astfel încât enzimele, care inhibă sau degradează colagenazele intervin în procesul de reglare al sintezei colagenului. S-a observat atât in vivo, cât și in vitro că există o creștere a enzimelor inhibitori a colagenazelor ( $\alpha$ -globuline și inhibitorul plasminogenului activat1). [8]

Astfel iradierea sau injectarea de corticosteroizi se pare că scad inhibitorii colagenazelor și cresc apoptoza fibroblaștilor, ducând la normalizarea rețelei de colagen. [7]

### **Ipoteza tensiunilor mecanice**

Studiile in vitro și in vivo au sugerat că întinderea și tensiunile mecanice duc la creșterea sintezei de colagen, dictează arhitectura și orientarea fibrelor, afectând astfel remodelarea dermică.

Se știe că orientarea colagenului este perpendiculară pe contracția musculară, astfel inciziile efectuate perpendicular pe fibrele muscular ar trebui teoretic să se vindece normal. Citații anectodice au arătat că inciziile paralele cu liniile de tensiune rar formează cicatrici anormale, în comparație cu cele situate la nivelul articulațiilor. Vârștii rareori dezvoltă cheloizi, pielea lor fiind teoretic lipsită de tensiuni.

disorders.[6] The key alteration responsible for the pathological process has not been identified, (many theories about their grow and appearance has been speculated) and, as for other fibrotic disorders, there is no satisfactory treatment.[1]

Keloid formation has been ascribed to aberrant collagen turnover, altered mechanics, genetics, immune dysfunction, sebum reaction and altered growth factor regulation.

### **Collagen turnover hypothesis**

Collagen content in keloids is elevated compared with normal tissue and scar. Light and electron microscopic studies demonstrate that collagen in keloids is disorganized compared with normal skin, collagen bundles are thicker and more wavy, with "collagen nodules", the hallmark at the microstructure level. The ratio of type I to type III collagen is increased significantly in keloids compared with normal skin or scar, and the difference results from control at both the pretranscriptional and posttranscriptional level. Collagen is produced mainly by fibroblasts and also by endothelial cells; it seems that in keloids it is generated in an autonomous fashion, because of a lower threshold to enter S phase.[7]

Collagen is degraded by collagenase produced in fibroblast and in inflammatory cells, and so the enzymes that inhibit or degrade collagenase exert an additional level of collagen regulation. Concentrations of collagenase inhibitors ( $\alpha$ -globulins and plasminogen activator inhibitor-1) are consistently elevated in both vitro and vivo keloid samples.[8]

So, irradiation or steroid injection seems to decrease collagenase inhibitors and to increase apoptosis of fibroblast, leading to normalization of net collagen levels.[7]

### **Mechanical tension hypothesis**

In vitro and in vivo studies have suggested that stretch and tension not only promote collagen production but also dictate collagen architecture and orientation and affect dermal remodeling. It is known that collagen is oriented perpendicular to the muscle contraction; therefore, incisions perpendicular to the muscle fibers theoretically heal natural. Anecdotal evidence suggests that incisions created parallel to skin tension lines rarely form abnormal scars, whereas those placed at sites of joint motion

Formarea cicatricilor cheloide poate fi diminuată prin folosirea suturilor subcutane resorbabile, față de sutura întreruptă neresorabilă. Există și păreri împărțite referitoare la rolul tensiunilor în formarea anumitor cheloizi, datorită localizării (lobul urechii versus toracele anterior). [9]

Cu toate acestea, deși tensiunile pot juca un rol în prezentarea clinică finală a cicatricei, se pare că au un rol mult mai important în apariția cicatricilor hipertrofice. Studiile viitoare sper să aducă informații mai complexe ipotezei actuale decât această paradigmă bi-dimensională.

### Alterarea genetică a răspunsului imun

Studiile au demonstrat asocierea cu grupa de sânge tip A și cu prezența antigenului leucocitar uman B14, 21, BW35, DR5 și DQW3. Deasemenea pacienții care dezvoltă cheloizi au o incidență crescută a diatezei alergice și cantități crescute de IgE seric.

Formarea cheloizilor poate fi considerată o boală autoimună de țesut conjunctiv, în care există Ac circulanți antifibroblast, care se leagă de fibroblaști și stimulează proliferarea și producerea de colagen, similar cu Ac antiroidită din tiroidita Hashimoto. [10] Există asocieri cu boli genetice: sdr. Rubinstein-Taybi, sdr. Ehlers-Danlos, sclerodermie, pahidermoperiostoza, osteopoichiloză. [11-13]

Se pare că pacienții care dezvoltă cheloizi, moștenesc un sistem imun mediat celular hiperactiv. Creșterea cheloizilor prezintă o fază lentă, urmată de o a doua fază de creștere rapidă, care denotă o reacție imună locală. [14]

Astfel, suturile cu fire monofilament produc cicatrici anormale mai puține decât cele cu filament multiplu. inflamație locală mai mică [15]

### Ipoteza referitoare la reacția față de sebum

Injuria dermică expune unitatea pilosebacee la fluxul sangvin, astfel încât la pacienții care prezintă un răspuns limfocitar T la sebum se poate porni cascada unui răspuns imun mediat celular. Eliberarea de citokine, în particular ILs și TGF- $\beta$ , stimulează chemotactismul celulelor mastocitare și producerea de colagen de către fibroblaști; creșterea cheloidului duce în periferie

frequently do. Furthermore, abnormal scarring rarely develops in elderly patients, whose skin has poor tension.

Keloid scar formation can be minimized through the use of absorbable subcuticular suture closure instead of interrupted nonabsorbable suturing, thereby limiting suture trauma to the skin.

There is a disagreement regarding whether sites of frequent keloid formation, such as the earlobe and the chest wall, are under tension or not. [9]

Indeed, although stretch and tension are important determinants of final scar appearance, they may play a more dominant role in the pathogenesis of hypertrophic scar. I hope that future research may reveal more complexity to this hypothesis than the current two-dimensional paradigm.

### Genetic immune dysfunction

Studies suggested association of group A blood type and human leukocyte antigen B14, 21, BW35, DR5 and DQW3. Patients who develop keloids have a disproportionately high incidence of allergic diathesis and elevated levels of serum immunoglobulin E.

Keloid formation could be considered an autoimmune connective tissue disease, in which circulating non-complement-fixing antifibroblast antibodies could bind to fibroblasts and stimulate proliferation and collagen production, similar to antithyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis. [10] There has been found association with a number of other genetic connective tissue disorders, including: Rubinstein-Taybi syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, osteopoikilosis, scleroderma and pachydermoperiostosis. [11-13]

Clinical evidence also suggests that patients who develop keloids have an inherently hypersensitive cell-mediated immune system. The growth of keloids, characterized by a slow initial phase followed by rapid secondary growth, suggests the occurrence of a local immune reaction. [14]

So, use of monofilament suture material in closure of surgical incision results in fewer abnormal scars compared with multifilament suture less local inflammation. [15]

### Sebum reaction hypothesis

Dermal injury exposes the pilosebaceous unit to systemic circulation, and in individuals who retain T lymphocytes sensitive to sebum, a cell-mediated immune response is initiated. Release

la descoperirea unor noi unități pilosebacee și astfel procesul se autopropagă. [16]

Cheloizii apar în zone cu o concentrație mare de glande sebacee: umăr, torace anterior și zona pubiană și rar apar în zone unde glandele lipsesc: palme și tălpi. Această ipoteză poate explica de ce un individ cu 2 incizii asemănătoare poate dezvolta decât un cheloid și de ce doar oamenii dintre mamifere (singurii cu glande sebacee adevărate) dezvoltă chelozi.

Succesul terapeutic al iradierii și injectării locale cu corticosteroizi, primul prin reducerea secreției de sebum, al doilea prin inhibarea activității locale limfocitare susțin această teorie. Au existat speculații conform cărora ablația unităților pilosebacee din zona interesată, înainte de efectuarea exciziei chirurgicale, ar oferi profilaxie împotriva recidivelor.[17]

### **Alterarea factorilor de creștere**

Creșterea excesivă a cheloizilor s-a pus pe baza unei activități exagerate a factorilor de creștere (TGF- $\beta$  și PDGF), combinată cu alterări la nivelul matricei extracelulare (fibronectina, acidul hialuronic și biglicanul).

S-a observat o creștere excesivă a nivelului TGF- $\beta$  și a receptorilor pentru PDGF la nivelul cheloizilor. În mod normal componenții matricei extracelulare ar trebui să regleze factorii de creștere. Se pare că există niveluri crescute de fibronectină și alți proteoglicani și scăzute de acid hialuronic (raport total inversat pentru realizarea unei remodelări normale). [18]

Există 3 concepte care ar încerca să explice aceste anomalități:

- Căile de proliferare care sunt active în viața fetală și inactive la adult ar putea fi reactivate la nivelul cheloizilor (atât fibroblastul fetal, cât și cel de la nivelul cheloizilor pot supraviețui în vitro pe un mediu sărac în ser) [19]
- Hipoxia ar putea fi un trigger pentru eliberarea de factori de creștere ai angiogenezei, care duc la proliferare endotelială, întârzierea maturării și creșterea producerii de colagen. (ocluzia lumenelor microvasului datorită creșterii excesive)[20]

of cytokines, in particular interleukins and TGF- $\beta$ , stimulates mast cell chemotaxis and fibroblast production of collagen; as the keloid expands, further pilosebaceous unit are disrupted on the advancing border, and the process keeps on going. [16]

Keloids preferentially occur on anatomical sites with high concentrations of sebaceous glands, as the shoulder, chest wall and pubic area, and rarely occur on sites lacking sebaceous glands, as palm and sole. This hypothesis explains why an individual with two otherwise identical incision could develop only one keloid, and also why only human (the only mammals with true sebaceous glands) are affected by keloidal scars.

The success of radiation therapy and steroids in the treatment of keloids, the former reducing sebum production and the latter inhibiting the local lymphocyte activity, support this theory. It has been speculated that ablation of the pilosebaceous unit before elective surgical excision may provide prophylaxis against the ulterior formation of keloid. [17]

### **Altered growth factor milieu**

The exuberant scar tissue found in keloids has been attributed to augmented growth factor activity (TGF- $\beta$  and PDGF), combined with alterations in extracellular matrix (fibronectin, hyaluronic acid, biglycan).

Keloids fibroblast have elevated levels of TGF- $\beta$  and increased levels of PDGF receptors. Normally, the components of the extracellular matrix regulate growth factor activity, but in keloids they are abnormal, with elevated levels of fibronectin and proteoglycans and decreased levels of hyaluronic acid.(an improper rate for a normal scar).[18]

Three concepts try to explain why the environment is altered:

- Proliferative pathways active in fetal cells and disabled in the adult possibly reemerge in keloid. (fetal and keloid tissue can survive and proliferate in vitro in a reduced serum environment)[19]
- Hypoxia could be a trigger in the release of angiogenic growth factors, spurring endothelial proliferation, delayed wound maturation and increased collagen

- Interacțiunea epitelii-mezenchim poate juca un rol important, având în vedere că studiile pe culturi de fibroblaști au arătat capacitatea keratinocitelor din cheloizi să inducă diateza cheloidiană la nivelul fibroblaștilor normali.

Studii recente au adus lămuriri privind mecanismul intracelular profibrotic al TGF- $\beta$ , rolul fiind atribuit lui Smad2, o proteină aparținând familiei Smad, care transmite informația de la nivelul membranei celulare către nucleu. [21] Noile cercetări se îndreaptă spre încercarea de a întrerupe calea de semnalizare a lui TGF- $\beta$  prin inocularea de ARN sintetic, care ar inhiba funcția proteinei Smad2.

## Concluzii

Datele de mai sus, argumentează pentru existența unui factor trigger care apare în procesul de vindecare al unei plăgi și care determină o expresie anormală a genelor, la indivizi susceptibili genetic. Mai multe celule ar fi implicate în procesul de fibroză: keratinocitele, celulele Langerhans, celulele mastocitare și limfocitele T, pe lângă fibroblast. Astfel indiferent dacă expresia anormală a genelor s-ar datora fibroblastului sau altei celule, se pare că rezultatul este formarea unei subpopulații de fibroblaști distincte epigenetic de cea din pielea normală.

Noile abordări terapeutice ar trebui să vizeze această subpopulație, cu noile caracteristici care rămân a fi elucidate.

*Intrat în redacție: 1.02.2011*

production. (caused by endothelial overgrowth partially to fully occluding the lumens of the microvessel) [20]

- Epithelial-mesenchymal interaction likely play a fundamental role, as studies using keratinocyte-fibroblast in vitro coculture systems have revealed that keloid keratinocytes can induce the keloid diathesis in normal fibroblast.

Recent studies have shed light on the intracellular signaling mechanisms for TGF- $\beta$  profibrotic responses, the key factor is Smad2 a protein from Smads family, that convey information from the cell membrane into the nucleus.[21]. Trying to dysregulate TGF- $\beta$  signal, loss of Smad2 function by synthetic RNA is a new field of research.

## Conclusion

All this data suggest that an environmental factor present during wound healing triggers abnormal gene expression in genetically susceptible individuals. Beside fibroblast, it seems that other cells may be implicated in skin fibrosis: keratinocytes, Langerhans cells, mast cells and T cells. Thus, differences in gene expression in keloid fibroblast may be due to either expression of the abnormal genes by fibroblast themselves, or by another cell type, causing selection of an epigenetically distinct subpopulation of fibroblasts in normal skin.

The new therapeutic approach it should trigger that subpopulation of fibroblast, which characteristics should be elucidated in the future research.

*Received: 1.02.2011*

## Bibliografie

1. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. (2008) Current progress in keloid research and treatment . *J Am Coll Surg* 206: 731-41
2. Alibert, J.L.M. Description des maladies de la peau observees a l'hospital Saint-Louis et exposition des meilleures methodes suivies pour leur traitement 1806
3. Cosman B., Crikelair G.F., Ju D.M.C., Gaulin J.C. and Lattes, R The surgical treatment of keloids *Plast.Rec.Surg.*27: 335 (1961)
4. Mancini R.E. and Quaife J.V. Histogenesis of experimentally produced keloids *J. Invest. Dermatol.* 38: 143(1962)
5. Peacock E.E. Jr, Madden J.W. and Trier W.C. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars *South.Med.J.*63: 75 5(1970)
6. Bock O., Schmid-Ott G., Malewski P. et al (2006) Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch. Dermatol. Res.* 297: 433-8

7. Friedman D.W., Boyd C.D., Mckenzie J.W., Norton P., Olson R.M. and Deak S.B. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J. Surg. Res* 55: 214 (1993).
8. Tuan T.L., Zhu J.Y., Sun B., Nichter L.S. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 may account for the altered fibrinolysis by keloid fibroblast *J. Invest. Dermatol.* 106: 1007 (1996).
9. Ogawa R., Mitsuhashi K., Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 547 (2003).
10. Jansen de Lompens A.M. The local treatment of hypertrophic scars and keloid with topical retinoic acid. *Br. J. Dermatol.* 103: 319 (1980).
11. Siraganian p.a., Rubinstein J.H., Miller R.W. Keloids and neoplasm in the Rubinstein-Taybi syd. *Med. Pediatr. Oncol.* 17: 485 (1989).
12. Hambrick G.W. Jr., Carter D.M. Pachy-dermoperiostosis *Arch. Dermatol.* 94: 594 (1966).
13. Akintewe T.A., Alabi G.O. Scleroderma presenting with multiple keloids *Br. Med. J.* 291: 448 (1985).
14. Placik O.J., Lewis V.L. Jr Immunologic associations of keloids. *Surg. Gynec. Obs.* 175: 185 (1992).
15. Niessen F.B., Spauwen P.H., Kon M. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicrylrapide *Ann. Plast. Surg.* 39: 254 (1997).
16. Fong E.P. and Bay B.H. Keloids: The sebum hypothesis revisited *Med. Hypotheses* 58: 264 (2002).
17. Fong E.P., Chye L.T. and Tan W.T. Keloids: Time to dispel the myths? *Plast. Rec. Surg.* 104: 1199 (1999).
18. Younai S., Venters G. Vu.S., Nichter L. Role of growth factors in scar contraction: An in vitro analyse *Ann. Plast. Surg.* 36: 495 (1996).
19. Russel S.B., Trupin K.M., Rodriguez-Eaton S. Reduced growth-factors requirement of keloid-derived fibroblast may account for tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 85: 587 (1988).
20. Kischer C.W., Thies A.C., Chvapil M. Perivascular myofibroblast and microvascular occlusion in hypertrophic scars and keloids *Hum. Pathol.* 13: 819 (1982).
21. Massague J. and Wotton D. Transcriptional control by the TGF- / Smad signaling system. *EMBO J.* 19: 1745 (2000).

Adresă de corespondență:  
Correspondence adress:

Clinica dermatologică, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias”, București.  
Nișă Andreea Cristina, 0723235160,  
E-mail: dr\_adumi78@yahoo.com