



Een man op hakken

F.H.J. Koekelkoren¹, K. Mponda², L. Cappuyns³, J. Damman⁴, C.L.M. van Hees⁵

Een 28-jarige man werd door de chirurg verwezen naar de polikliniek Dermatologie in Malawi (Zuidelijk Afrika) met sinds twee jaar plots ontstane langzaam groeiende laesies op zijn voetzolen. Behoudens enige moeite met lopen en dat patiënt niet in staat was om schoenen te dragen, ervoer patiënt hier geen klachten van. Patiënt had een blanco chirurgische en algemene voorgeschiedenis en gebruikte geen reguliere medicatie. Hij had verschillende vormen van *traditional medicine* ondergaan maar ontkende manipulatie van de plantaire huid of de laesies met insnijdingen of kruiden. Hij was ervan overtuigd dat de tumoren werden veroorzaakt door hekserij.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Plantair werd beiderzijds een ongeveer 4 x 6 cm grote hard aanvoelende kegelvormige tumor gezien (figuur 1). Het oppervlak van de tumoren en de huid rondom de basis toonde hyperkeratose, evenals de voetranden, ook was er subunguale hyperkeratose van alle teennagels. De tumoren waren beweeglijk ten opzichte van de onderlaag. De handen toonden geen afwijkingen, evenals overige totale lichaamsinspectie.

OVERWEGINGEN

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan: plantaire fibromatose, acraal fibrokeratoom, plantair keloïd, callus, keratoderma of een onderliggende exostose.



Figuur 1. Plantair beiderzijds een ongeveer 4 x 6 cm grote, hard aanvoelende, kegelvormige tumor, met rondom hyperkeratose, evenals op de voetranden en subunguaal.

BELOOP

Een X-voet toonde geen botbetrokkenheid of doorgroei. De tumor rechts plantair werd door de chirurg geëxideerd en gesloten met een split-skin graft die na drie weken goed was aangeslagen. Patiënt was tevreden met het resultaat. Het excisiepreparaat werd in Nederland histopathologisch onderzocht. Macroscopisch onderzoek toonde op doorsnede een solide fibrotisch aspect van het weefsel. Microscopisch onderzoek toonde in de dermis hyperplastisch littekenweefsel met uitgebreide keloïdale veranderingen van het collageen (figuur 2A,2B), passend bij hyperplastisch littekenweefsel of keloïd.

DIAGNOSE

Plantair keloïd.

BESPREKING

De term keloïd stamt af van het griekse woord 'cheloides' dat krabklauw betekent [1], daarmee verwijzend naar zowel de klauwachtige uitbreiding als naar de neiging om buiten de grenzen van de oorspronkelijke wond te groeien en aldus zijwaarts te bewegen zoals krabben dat doen. Keloïd is een goedaardige, dermale, fibroproliferatieve huidreactie die kan optreden bij iedere vorm van huidtrauma bij gepredisponerde individuen. Soms kan keloïd ook schijnbaar spontaan ontstaan. [2,3]

KLINISCHE PRESENTATIE

Keloïdlittekens presenteren zich klassiek als gladde, wat glanzende, vast elastische, onregelmatige nodi. De kleur varieert van roze tot paars bij lichte huidtypes tot bruin bij huidtype V-VI. Soms zijn teleangiëctasieën zichtbaar. De laesies ontstaan meestal binnen drie maanden na trauma, maar kunnen tot enkele jaren nadien ontstaan. [4] In tegenstelling tot hypertrofische littekens groeit keloïd buiten de oorspronkelijke wondrand, gaat het niet spontaan in regressie maar blijft het lang

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi

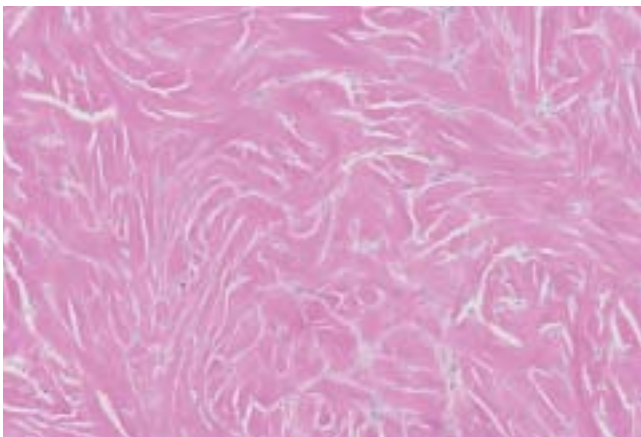
³ Plastisch chirurg, Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



Figuur 2A. Huidbiopt reikend tot in de dermis bekleed met een dunne epidermis waarboven hyperkeratose. De volledige dermis toont een diffuse ligging van hypereosinofiele en brede bundels van 'keloïdaal collageen'.



Figuur 2B. Dermis waarin dikke en diep eosinofiele homogene collageenbundels (keloïdaal collageen) waaromheen reactieve fibroblastaire cellen.

uitbreiden. Naast dat keloïd pijn en jeuk kan veroorzaken, kan het ook een forse functionele, esthetische en psychosociale impact hebben. [5]

EPIDEMIOLOGIE

Keloïdvorming wordt gezien bij alle huidtypes en etnische achtergronden. Hogere percentages worden beschreven bij Afrikaanse, Afro-Amerikaanse en Aziatische populaties. Het risico op het ontwikkelen van keloïd is ongeveer vijftien keer hoger bij mensen met een huidtype V en VI volgens Fitzpatrick vergeleken met blanken. De incidentie bij Afrikaanse, Afro-Amerikaanse en Aziatische populaties varieert van 4-16%. [6]

De meeste laesies komen voor tussen de tien en dertig jaar en er wordt geen voorkeur voor geslacht gezien. [7] Keloïd wordt voornamelijk gezien op het sternum, de schouders, bovenarmen, oorlellen en wangen. [7] In zeldzame gevallen ontstaan keloïden buiten voorkeurslokalisaties, zoals de cornea, bovenste oogleden, penis, het scrotum en areola van de borsten. Ook palmaire en plantaire keloïden zijn slechts sporadisch beschreven in de literatuur. [7-10]

PATHOGENESE

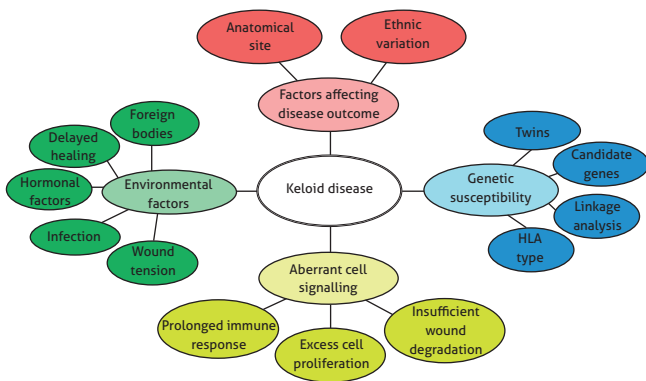
Het pathofysiologische mechanisme van keloïd is niet geheel opgehelderd. Het wordt gezien als resultaat van een abnormaal wondgenezingsproces en wordt beïnvloed door vele mogelijke omgevings- en genetische factoren (zie kopje Predisponerende factoren). Bij normale wondgenezing is er sprake van drie fases: de inflammatoire, de proliferatie- en remodeleringsfase. Sommige auteurs suggereren dat keloïdvorming gerelateerd is aan een abnormale respons op inflammatie, anderen suggereren een verlengde proliferatiefase. [11]

Fibroblastproliferatie en collageensynthese zijn fors toegenomen in keloïdlittekens. [12] Toegenomen expressie van groeifactoren zoals *transforming growth factor* (TGF)-bèta, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en *connective tissue growth factor* (CTGF) lijken hierbij een rol te spelen. [13]

TGF-bèta is een regulator van fibroblastproliferatie en collageensynthese en bevordert de differentiatie van fibroblasten in myofibroblasten. Myofibroblasten worden gekenmerkt door contractiele actinefilamenten en een hoge productie van collageen. Ze hebben een centrale rol in de contractie en remodelering van het granulatiweefsel. [14] Bij normale wondgenezing neemt de TGF-bèta-activiteit af na het voltooiën van wondherstel, maar in keloïden wordt TGF-bèta overmatig geproduceerd en slecht gereguleerd. [15]

Andere factoren die mogelijk betrokken zijn bij de pathogenese betreffen een afgenomen productie van moleculen die extracellulaire matrixafbraak stimuleren, zoals matrixmetalloproteïnases, toegenomen aantal van *platelet-derived growth factor* (PDGF) receptoren op fibroblasten (dit zorgt voor toename van extracellulaire matrix), overactivatie van signalen voor *insuline like growth factor-1*, afgenomen fibroblastapoptose en toegenomen inflammatie. [4,16,17] Studies tonen aan dat niet alleen de ernst van inflammatie, maar ook het type immuunrespons bijdraagt aan de vorming van keloïd. Zo is er bij normale wondgenezing stimulatie van Th1, terwijl bij keloïd Th2 wordt gestimuleerd. Th1 produceert IL-12 en INF-gamma, dit remt de proliferatie van fibroblasten. Th2 produceert IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13, dit zorgt voor fibrogenese. [18]

Mogelijk kunnen ook keratinocyten en mestcellen bijdragen aan fibroblastproliferatie en productie van extracellulaire matrix. [19,20] Daarnaast wordt de vorming van keloïd geassocieerd met immuunveranderingen van talgklieren en verhoogde androgeen receptorexpressie met verhoogde talgsecretie en vetmetabolismeveranderingen, neurogene inflammatie, infectie en mechanotransductie. [21]



Figuur 3. Enkele mogelijke oorzakelijke factoren in de pathogenese van keloïd. [11]

PREDISPONERENDE FACTOREN

Naast dat er verschillende moleculen en cellen betrokken zijn bij het ontstaansmechanisme van keloïd, lijkt het ook dat er verschillende andere factoren een belangrijke rol spelen in het ontstaan van keloïd (figuur 3). [11] Genetische aanleg is de belangrijkste factor. Meerdere genen lijken betrokken en zijn geïdentificeerd in studies, maar een definitief betrokken gen is er nog niet gevonden. Er is vaak een positieve familieanamnese, keloïd komt voor bij identieke tweelingen en er is een voorkeur voor ontstaan in bepaalde etnische groepen. [6,22] Ten slotte zijn er enkele genetische syndromen geassocieerd met het vormen van keloïd, spontaan of na minimaal trauma. [23]

Andere mogelijke factoren, waar nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor is, zijn de anatomische locatie, aanwezigheid van vreemd lichaam op de plaats van de wond, infectie, hormonale en endocriene factoren (hogere incidentie van keloïdvorming tijdens de puberteit en zwangerschap, afname in grootte na de menopauze). [24] Mogelijk zijn er ook immunologische associaties, zo toonde een studie een directe correlatie tussen keloïdvorming en serum immunoglobuline E. [25] Andere onderzoekers hebben een verband vermeld tussen keloïdvorming en bloedgroep A. [7,26]

DIAGNOSE EN HISTOLOGIE

Keloïd is meestal een klinische diagnose. Voor de differentiële diagnose kan er nog worden gedacht aan een hypertrofisch litteken, dermatofibrosarcoma protuberans of lobomycosis. Histopathologisch onderzoek toont overmatige collageenvorming met variërend aantal fibroblasten en myofibroblasten, karakteristieke hypocellulaire zones van fibreus weefsel met verdikte, glazige, eosinofiele collageenbundels.

BEHANDELING

Er wordt een groot arsenaal aan mono- en combinatietherapieën voor keloïd beschreven, er zijn weinig goede studies verricht en de meeste resultaten blijven klinisch onbevredigend met hoge recidiefkansen. Preventie is de beste behandeling. Indien wordt gekozen voor behandeling spelen verschillende factoren een rol: plaats van de laesie, grootte en diepte, leeftijd van de patiënt, reactie op eerdere therapie en het verwach-

tingspatroon van patiënt (symptoombestrijding van jeuk of pijn, verminderen van volume van het litteken, functionele beperkingen of cosmetische problemen). In de tabel zijn de meest beschreven behandelingen opgesomd. Patiënten met een voorgeschiedenis van keloïd dienen onnodig trauma of chirurgische behandeling te voorkomen en huidinflammatie dient zo snel mogelijk te worden behandeld.

PLANTAIR KELOÏD

Plantair keloïd is zeer zeldzaam, er zijn slechts enkele casus beschreven. [9,10,27,28] Het betreft vaak scherp begrensde ronde of polycyclische nodi of tumoren met een vaste tot harde consistentie. De laesies worden gevolgd door een groef en vervolgens een keratotische rand. De oppervlakte is roze tot rood van kleur en grotendeels bedekt met grijzige squamae en keratose. Er zijn licht verheven laesies beschreven, maar ook exofytische laesies zoals bij onze patiënt. Vaak wordt plantair keloïd niet herkend en wordt in eerste instantie gedacht aan andere aandoeningen zoals acraal fibrokeratoom, plantair fibromatose, bot exostose en callus. Voor de patholoog kan het ook een uitdaging zijn, zo kan er veel heterogeniteit zijn in biopten tussen de verschillende delen van het keloïd en kunnen de karakteristieke collageenbundels worden gemist. De meeste patiënten in de literatuur hadden meerdere keloïd-laesies verspreid over het lichaam tijdens presentatie. Geen van de beschreven casussen laat een symmetrische presentatie zien. Enkele hypothesen met betrekking tot de zeldzaamheid van presentatie op de voeten zijn: amper voorkomen van haartalgkiercomplex op handen en voeten, druk op de plantaire huid bij staan. Het merendeel van de beschreven patiënten kan zich geen trauma herinneren. MRI kan verricht worden om uitbreiding naar dieper gelegen structuren te controleren. Behandeling is een grote uitdaging, in de literatuur wordt onder andere een conservatief beleid geadviseerd met aangepaste schoenen, waarbij de laesies vlakker werden en verminderden. [29] Echter vanwege functionele beperkingen wordt er wel vaak behandeling gewenst door patiënten. Verschillende behandelingen worden beschreven. In een studie vond bij vier patiënten chirurgische excisie plaats, allen met recidief. De andere drie patiënten werden behandeld met intralaesionaal triamcinolon acetonide (40 mg/mL), dit leidde tot verzachting van de laesies, afname in jeuk en pijn en verbetering bij lopen.

Tabel. De meest beschreven mogelijke behandelingen voor keloïd. [15,30]

Silicone gel of verband	Preventief of therapeutisch
Intralaesionaal	Corticosteroiden, bleomycine, 5-fluoro-uracil, mitomycine C, interferon
Druktherapie	Voor specifieke locaties zoals het oor
Cryotherapie	(intra)laesionaal
Laser	o.a. Ablatieve Co ₂ laser, Pulsed Dye Laser (PDL) of Nd-YAG
Radiotherapie	Radiotherapie of brachytherapie. Kan als monotherapie of aanvullend na chirurgie
Excisie	Zelden monotherapie. Combinatietherapie met o.a. intralaesionale corticosteroiden, cryotherapie, radiotherapie, druktherapie, immunomodulatoren
Overig	Intralaesionaal verapamil (na excisie), retinoïden lokaal, imiquimod 5% crème, tacrolimus 0,1% zalf, botulinetoxine A

[9] Ook deze resultaten waren allemaal tijdelijk, de injecties moesten worden herhaald en werden plantair veel pijnlijker ervaren dan op andere plaatsen op het lichaam. Eén andere casus werd behandeld middels excisie met skin allograft en steroïdinjecties met goed resultaat [10], enkele auteurs beschrijven de effectiviteit van radiotherapie met chirurgische excisie bij plantair keloïd. [27]

Concluderend is plantair keloïd zeer zeldzaam. Het is belangrijk om samen met de patholoog tot een clinocopathologische correlatie te komen. Afhankelijk van de klachten en wensen van patiënt zijn er verschillende behandelopties mogelijk, waarbij helaas vaak een recidief optreedt.

LITERATUUR

1. Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR. Keloids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:461-70.
2. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ* 2003;326:88-92.
3. Jfri A, Alajmi A. Spontaneous keloids: a literature review. *Dermatology* 2018;234:127-30.
4. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011;17:113-25.
5. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res* 2006;297:433-8.
6. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol* 2007;25:26-32.
7. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1435-58.
8. Jung JJ, Wojno TH, Grossniklaus HE. Giant corneal keloid: case report and review of the literature. *Cornea* 2010;29:1455-8.
9. Vanhaecke C, Jr., Hickman G, Cavalier-Balloy B, et al. Plantar keloids: diagnostic and therapeutic issues in six patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1421-6.
10. Osswald SS, Elston DM, Vogel PS. Giant right plantar keloid treated with excision and tissue-engineered allograft. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:131-4.
11. Shih B, Garside E, McGrouther DA, Bayat A. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound Repair Regen* 2010;18:139-53.
12. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol* 2005;153:295-300.
13. Colwell AS, Phan TT, Kong W, Longaker MT, Lorenz PH. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1387-90; discussion 91-2.
14. Sarrazay V, Billet F, Micallef L, Coulomb B, Desmouliere A. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair Regen* 2011;19 Suppl 1:s10-5.
15. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns* 2014;40:1255-66.

De complete literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Keloïd zijn goedaardige dermale fibroproliferatieve huidafwijkingen die zowel spontaan als na trauma kunnen ontstaan. Het pathofysiologische mechanisme is nog niet geheel opgehelderd, er zijn echter wel veel mogelijke predisponerende en etiologische factoren bekend. Keloïd heeft duidelijke voorkeurslokalisaties. Plantair keloïd is zeer zeldzaam en presenteert zich anders dan op voorkeurslokalisaties. Een zeldzame casus van plantair keloïd, klinische en histologische kenmerken en behandelopties worden besproken.

TREFWOORDEN

keloïd – plantair keloïd – littekenweefsel – cheloides

SUMMARY

Keloids are benign dermal fibro-proliferative skin lesions resulting from trauma. They sometimes occur spontaneously. The pathogenesis of keloid scarring is not well understood, although several etiological and possible predisposing factors have been proposed. Keloids have preferred locations, plantar keloids are very rare. A rare case of plantar keloid is presented as well as the clinical and histological characteristics and possible treatment options.

KEYWORDS

keloid – plantar keloid – scar tissue – cheloides

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Fabiënne Koekelkoren

E-mail: f.koekelkoren@erasmusmc.nl