

MANAGEMENTUL CICATRICILOR HIPERTROFICE ȘI CHELOIDE: O ANALIZĂ A PROGRELOR RECENTE ȘI A PROVOCĂRILOR CLINICE

MANAGEMENT OF HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS: AN ANALYSIS OF RECENT ADVANCES AND CLINICAL CHALLENGES

CRISTINA CHELMU-VODĂ^{*,**}, DUMITRU MARIUS DĂNILĂ^{***}, MARIA ANDRADA HÎNCU^{*},
DANIELA MIHALACHE^{**}, ANCA IOANA ȘTEFANOPOL^{***}, LENUȚA AMBROSE^{*,**},
EMMA GHEORGHE^{****}, ALIN LAURENȚIU TATU^{*****}, *****

Rezumat

Cicatricile hipertrofice și cheloizii reprezintă o provocare majoră în dermatologie, chirurgie plastică și chirurgie pediatrică, având un impact semnificativ asupra aspectului estetic, funcționalității pielii și calității vieții pacienților. Aceste cicatrici patologice apar ca urmare a unui răspuns inflamator exagerat și a unei supraproducții de colagen, ceea ce duce la formarea unor leziuni fibroproliferative persistente. În ciuda progreselor terapeutice, tratamentul acestora rămâne dificil, cu rate ridicate de recurență. Studiul include o revizuire a literaturii de specialitate privind strategiile actuale de tratament al cicatricilor patologice și un caz clinic care evidențiază recurența unei cicatrici cheloide la un

Summary

Hypertrophic scars and keloids represent a major challenge in dermatology, plastic surgery and pediatric surgery, with a significant impact on the aesthetic appearance, skin functionality and quality of life of patients. These pathological scars occur as a result of an exaggerated inflammatory response and collagen overproduction, leading to the formation of persistent fibroproliferative lesions. Despite therapeutic advances, their treatment remains difficult, with high recurrence rates. The study includes a review of the literature on current treatment strategies for pathological scars and a clinical case highlighting the recurrence of a keloid scar in

-
- * Școala pentru Studii Doctorale în Științe Biomedicale, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România.
School for Doctoral Studies in Biomedical Sciences, “Dunărea de Jos” University, Galați, Romania
 - ** Departamentul de Morfologie și Științe Funcționale, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România.
Department of Morphology and Functional Sciences, “Dunărea de Jos” University, Galați, Romania.
 - *** Departamentul Clinic Chirurgical, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România.
Clinical Surgical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University, Galați, Romania.
 - **** Departamentul de Morfologie și Științe Funcționale, Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța, România.
Department of Morphology and Functional Sciences, Faculty of Medicine, “Ovidius” University, Constanța, Romania.
 - ***** Departamentul Clinic Medical, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea “Dunărea de Jos”, Galați, Romania.
Clinical Medical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University, Galați, Romania.
 - ***** Centru de Integrat Multidisciplinar pentru Cercetare de Interfață Dermatologică (CIMCID).
Integrated Multidisciplinary Center for Dermatological Interface Research (CIMCID).
 - ***** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase “Sfânta Cuvioasă Parascheva”, Galați, Secția Clinica Dermatologie.
Clinical Hospital for Infectious Diseases “Saint Parascheva”, Galați, Clinical Dermatology Department.

adolescent tratat prin excizie chirurgicală și terapie intralezională cu Diprophos.

Cicatricile hipertrofice și cheloide necesită abordări terapeutice combinate pentru prevenirea recurențelor și îmbunătățirea rezultatelor estetice și funcționale. Deși corticosteroizii intralezionali sunt eficienți în reducerea proliferării fibroblastice, recurențele sunt frecvente. Combinația acestora cu alte terapii, precum 5-fluorouracil, crioterapia sau terapia laser, ar putea îmbunătăți rata de succes. Pe viitor, terapiile biologice și tehnologii inovatoare, cum ar fi terapia cu radiofrecvență fracționată sau terapia cu celule stem, ar putea reprezenta soluții mai eficiente și personalizate pentru pacienții cu cicatrici patologice.

Cuvinte cheie: cicatrici cheloide, cicatrici hipertrofice, terapie, angiogeneza, reepitelizare.

Intrat în redacție: 27.02.2025

Acceptat: 21.03.2025

an adolescent treated by surgical excision and intralesional therapy with Diprophos.

Hypertrophic scars and keloids require combined therapeutic approaches to prevent recurrence and improve aesthetic and functional outcomes. Although intralesional corticosteroids are effective in reducing fibroblast proliferation, recurrences are common. Their combination with other therapies, such as 5-fluorouracil, cryotherapy or laser therapy, could improve the success rate. In the future, biological therapies and innovative technologies, such as fractional radiofrequency therapy or stem cell therapy, could represent more effective and personalized solutions for patients with pathological scars.

Keywords: keloid scars, hypertrophic scars, therapy, angiogenesis, reepithelialization.

Received: 27.02.2025

Accepted: 21.03.2025

Introducere

În dermatologie, chirurgie plastică și chirurgie pediatrică, cicatricile hipertrofice și cheloide sunt o problemă majoră, având un impact semnificativ asupra aspectului, funcționalității pielii și stării psihologice a pacienților. Un răspuns inflamator anormal și o acumulare excesivă de collagen provoacă aceste cicatrici patologice [1]. Leziunile fibroproliferative sunt inestetice și uneori dureroase.

În ciuda progreselor medicale, tratamentul acestora rămâne dificil, deoarece multe dintre terapiile disponibile au rate ridicate de recurență și efecte adverse grave. O serie de studii recente, inclusiv meta-analiza scrisă de Sha Yang et al. (2021), care a examinat pacienți din 2009 din 29 de studii clinice randomizate, au descoperit că tratamentele combinate sunt mai eficiente decât tratamentele individuale [2]. Injecția intralezională de corticosteroizi (TAC) împreună cu toxina botulinică tip A (BTX-A) sau 5-fluorouracil (5-FU) a fost cea mai eficientă combinație terapeutică care a fost găsită [2]. În ansamblu, aceste tratamente au redus dimensiunea cicatricilor și rata de recurență.

Pe lângă strategiile terapeutice tradiționale, Barone et al. (2021) subliniază că cercetările recente s-au concentrat pe terapii inovatoare, precum utilizarea celulelor stem mezenchimale (MSC), inhibitorilor TGF- β și terapiilor genetice, care ar putea oferi soluții mai eficiente și

Introduction

In dermatology, plastic surgery, and pediatric surgery, hypertrophic and keloid scars are a major problem, significantly impacting the appearance, functionality of the skin, and the psychological state of patients. An abnormal inflammatory response and excessive collagen accumulation cause these pathological scars [1]. Fibroproliferative lesions are unsightly and sometimes painful.

Despite medical advances, their treatment remains challenging, as many of the available therapies have high recurrence rates and serious adverse effects. A number of recent studies, including the meta-analysis by Sha Yang et al. (2021), which examined 2009 patients from 29 randomized clinical trials, have found that combination treatments are more effective than individual treatments [2]. Intralesional corticosteroid injection (ICI) together with botulinum toxin type A (BTX-A) or 5-fluorouracil (5-FU) was the most effective therapeutic combination found [2]. Overall, these treatments reduced scar size and recurrence rates.

In addition to traditional therapeutic strategies, Barone et al. (2021) highlight that recent research has focused on innovative therapies, such as the use of mesenchymal stem cells (MSCs), TGF- β inhibitors, and gene therapies,

personalizate pentru gestionarea cicatricilor hipertrofice și cheloide[1].

Acest articol își propune să analizeze cele mai recente evoluții în tratamentul cicatricilor hipertrofice și cheloide, comparând diferitele abordări terapeutice și evidențiind provocările întâlnite în practica clinică.

Material și Metodă

Această analiză a fost realizată printr-o revizuire a literaturii de specialitate privind tratamentul cicatricilor cheloide și prin prezentarea unui caz clinic care ilustrează recurența unei cicatrici cheloide la un adolescent tratat prin excizie chirurgicală și terapie intralesională cu Diprophos.

Pentru a înțelege eficacitatea și limitările metodelor actuale de tratament, au fost analizate studii clinice, meta-analize și ghiduri de tratament relevante. S-au inclus cercetări privind mecanismele fiziopatologice ale cheloizilor, rolul factorilor de creștere (TGF- β , VEGF), terapiile injectabile (corticosteroizi, 5-FU, toxină botulinică) și alternative emergente, precum terapia cu celule stem sau inhibitorii TGF- β .

Excizia chirurgicală rămâne o opțiune terapeutică controversată în managementul cicatricilor cheloide, din cauza riscului ridicat de recidivă, iar corticosteroizii intralesionali, precum Diprophos, sunt considerați standard de tratament pentru reducerea proliferării fibroblastice și a sintezei excesive de collagen [6].

Prezentare de caz

Pacient, în vârstă de 13 ani, provenit din mediul rural, fără antecedente patologice personale semnificative și fără istoric familial de cicatrizare anormală. Se prezintă în serviciul de Chirurgie pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați, prezentând o cicatrice cheloidă (figura 1, figura 2) la nivelul regiunii scapulare stângi. Pe lângă aceasta, pacientul prezintă multiple cicatrici liniare și pe scapula opusă (figura 3). Acestea au apărut ca urmare a unei terapii tradiționale cu ventuze, aplicată pentru ameliorarea durerilor musculare. Procedura, care presupune aplicarea unor ventuze încălzite pe piele pentru a stimula circulația, combinată cu efectuarea unor incizii

which may offer more effective and personalized solutions for the management of hypertrophic and keloid scars[1].

This article aims to review the latest developments in the treatment of hypertrophic and keloid scars, comparing different therapeutic approaches and highlighting the challenges encountered in clinical practice.

Material and Method

This review was conducted by reviewing the literature on the treatment of keloid scars and by presenting a clinical case illustrating the recurrence of a keloid scar in an adolescent treated with surgical excision and intralesional therapy with Diprophos.

To understand the efficacy and limitations of current treatment methods, relevant clinical trials, meta-analyses, and treatment guidelines were reviewed. This included research on the pathophysiological mechanisms of keloids, the role of growth factors (TGF- β , VEGF), injectable therapies (corticosteroids, 5-FU, botulinum toxin), and emerging alternatives such as stem cell therapy or TGF- β inhibitors.

Surgical excision remains a controversial therapeutic option in the management of keloid scars due to the high risk of recurrence, and intralesional corticosteroids, such as Diprophos, are considered standard of care to reduce fibroblast proliferation and excessive collagen synthesis [6].

Case presentation

A 13-year-old patient from a rural area, with no significant personal pathological history and no family history of abnormal scarring. He presented to the Pediatric Surgery Department of the "Sf. Ioan" Children's Emergency Hospital in Galati, presenting a keloid scar (figure 1, figure 2) on the left scapular region. In addition, the patient also presents multiple linear scars on the opposite scapula (figure 3). These appeared as a result of a traditional cupping therapy, applied to relieve muscle pain. The procedure, which involves applying heated cupping to the skin to stimulate circulation, combined with making



Figura 1. Cicatrice cheloidă extinsă la nivelul scapulei, caracterizată printr-o proliferare excesivă a țesutului cicatricial.

Figure 1. Extensive keloid scar on the scapula, characterized by excessive proliferation of scar tissue.

superficiale, a determinat apariția unor plăgi locale la nivelul scapulei, evoluând ulterior spre o cicatrice cheloidă progresivă.

Examen clinic

La nivelul scapulei stângi se observă o cicatrice proeminentă, de dimensiuni aproximative 15 cm x 6 cm, cu formă neregulată și contur difuz (figura 4). Culoarea este roz-roșiatică, cu zone discrete de hiperpigmentare periferică, iar suprafața este fermă, lucioasă și ușor hiperemiată. Textura cicatricii este densă, cu aspect fibros, iar pielea din jurul leziunii prezintă o ușoară hiperpigmentare, semn al remodelării post-inflamatorii. Pacientul acuză prurit intens, simptom care determină disconfort semnificativ, fiind



Figura 2. Cicatrice cheloidă extinsă la nivelul scapulei, caracterizată printr-o proliferare excesivă a țesutului cicatricial.

Figure 2. Extensive keloid scar on the scapula, characterized by excessive proliferation of scar tissue.

superficial incisions, caused the appearance of local wounds on the scapula, which subsequently evolved into a progressive keloid scar.

Clinical examination

A prominent scar, approximately 15 cm x 6 cm in size, with an irregular shape and diffuse contour, is observed on the left scapula (figure 4). The color is pinkish-reddish, with discrete areas of peripheral hyperpigmentation, and the surface is firm, shiny and slightly hyperemic. The texture of the scar is dense, with a fibrous appearance, and the skin around the lesion shows slight hyperpigmentation, a sign of post-inflammatory remodeling. The patient complains of intense



Figura 3. Cicatrici discrete, liniare, de culoare deschisă, rezultate în urma unui proces de vindecare a unor leziuni anterioare la nivelul regiunii scapulare drepte.

Figure 3. Discrete, linear, light-colored scars resulting from a healing process of previous injuries in the right scapular region.



Figura 4. Plagă post excizie chirurgicală.
Figure 4. Post-surgical excision wound.

exacerbat de frecarea hainelor și de expunerea la temperaturi ridicate. Pruritul este cauzat de hiperactivitatea terminațiilor nervoase locale și de eliberarea crescută de histamină și citokine proinflamatorii, ceea ce indică un proces inflamator persistent în țesutul cicatricial. De asemenea, pielea din jurul cicatricei prezintă o ușoară uscare, ceea ce poate contribui la accentuarea mâncărimii. La palpare, cicatricea este fermă, cu elasticitate redusă, parțial aderentă la planurile profunde, ceea ce poate limita mobilitatea pielii în zona respectivă. Această aderență sugerează un proces de fibroză extins în profunzime, ceea ce explică și senzația de tensiune locală resimțită de pacient. Nu sunt prezente semne de suprainfecție, cum ar fi eritem

itching, a symptom that causes significant discomfort, being exacerbated by friction of clothes and exposure to high temperatures. The itching is caused by hyperactivity of local nerve endings and the increased release of histamine and pro-inflammatory cytokines, which indicates a persistent inflammatory process in the scar tissue. The skin around the scar also shows slight dryness, which may contribute to increased itching. On palpation, the scar is firm, with reduced elasticity, partially adherent to the deep planes, which may limit the mobility of the skin in that area. This adherence suggests a process of fibrosis extended in depth, which also explains the sensation of local tension felt by the patient.

accentuat, secreții purulente sau creșterea temperaturii locale, iar examinarea vasculară nu indică fenomene ischemice sau modificări ale fluxului sanguin local.

Pacientul a fost tratat prin excizie chirurgicală completă a cicatricei, cu îndepărtarea în totalitate a țesutului fibros și a structurilor aderente, urmată de sutură primară cu materiale resorbabile pentru a minimiza tensiunea locală și riscul de recidivă (figura 4). Pentru a preveni reapariția cheloidului, s-a instituit terapie intralezională cu Diprophos (betametazonă), administrat săptămânal timp de doisprezece săptămâni. Această schemă terapeutică a vizat reducerea activității fibroblastelor și scăderea producției excesive de collagen, având un rol esențial în limitarea proliferării cicatriciale anormale.

Evoluția postoperatorie a fost inițial favorabilă, cu o vindecare corespunzătoare a plăgii, fără complicații majore imediate (figura 4). În primele săptămâni, pacientul nu a raportat simptome alarmante, iar aspectul cicatricii nou formate era optim, fără semne evidente de hipertrofie. Cu toate acestea, la aproximativ 12 luni după finalizarea tratamentului, pacientul a observat o nouă creștere progresivă a cicatricei în aceeași zonă, aceasta extinzându-se treptat dincolo de marginile plăgii chirurgicale inițiale.

Cicatricea recidivantă a devenit progresiv mai proeminentă, prezentând o suprafață fermă, lucioasă și o consistență densă. Pacientul a continuat să resimtă un prurit persistent, care s-a intensificat treptat, fiind accentuat de contactul cu îmbrăcămintea și de expunerea la factori iritanți. Acest disconfort constant a fost însoțit de o senzație de tensiune locală, iar pielea din jurul cicatricei a devenit rigidă, sugerând instalarea unui proces fibrotic avansat.

Reapariția cicatricei sugerează o tendință de recidivă a cicatricei cheloide, ceea ce reflectă caracterul refractar al leziunii la tratamentul administrat. Această evoluție clinică evidențiază dificultatea controlului procesului cicatricial în cazul cheloizilor extensivi, chiar și în prezența unei terapii agresive, și subliniază necesitatea unor abordări terapeutice suplimentare sau combinate pentru a preveni recurența și a îmbunătăți rezultatele estetice și funcționale.

There are no signs of superinfection, such as pronounced erythema, purulent secretions or increased local temperature, and vascular examination does not indicate ischemic phenomena or changes in local blood flow.

The patient was treated by complete surgical excision of the scar, with complete removal of fibrous tissue and adherent structures, followed by primary suture with absorbable materials to minimize local tension and the risk of recurrence (figure 4). To prevent the recurrence of the keloid, intralesional therapy with Diprophos (betamethasone) was instituted, administered weekly for twelve weeks. This therapeutic regimen aimed to reduce fibroblast activity and decrease excessive collagen production, having an essential role in limiting abnormal scar proliferation.

The postoperative evolution was initially favorable, with adequate wound healing, without immediate major complications (figure 4). In the first weeks, the patient did not report any alarming symptoms, and the appearance of the newly formed scar was optimal, with no obvious signs of hypertrophy. However, approximately 12 months after completion of treatment, the patient noticed a progressive new growth of the scar in the same area, gradually extending beyond the edges of the initial surgical wound.

The recurrent scar became progressively more prominent, presenting a firm, shiny surface and a dense consistency. The patient continued to experience persistent itching, which gradually intensified, being accentuated by contact with clothing and exposure to irritating factors. This constant discomfort was accompanied by a sensation of local tension, and the skin around the scar became rigid, suggesting the installation of an advanced fibrotic process.

The reappearance of the scar suggests a tendency for recurrence of the keloid scar, which reflects the refractory nature of the lesion to the treatment administered. This clinical evolution highlights the difficulty of controlling the scarring process in extensive keloids, even in the presence of aggressive therapy, and emphasizes the need for additional or combined therapeutic approaches to prevent recurrence and improve aesthetic and functional outcomes.

Rezultate

Un aspect fundamental în tratamentul cicatricilor patologice este diferențierea corectă între cicatricile hipertrofice și cheloide. Deși ambele tipuri de cicatrici rezultă dintr-un proces de vindecare anormal, acestea prezintă caracteristici clinice distincte. Cicatricile hipertrofice apar la scurt timp după leziune și se dezvoltă pe parcursul a șase luni. Pot reveni spontan după un an. Acestea apar de obicei în zonele expuse la tensiune mecanică crescută, precum articulațiile sau zonele supuse frecării constante. Ele rămân limitate la marginile răni. În schimb, cicatricile cheloide apar în trei până la douăsprezece luni după traumatism și continuă să crească și să se extindă dincolo de marginile leziunii inițiale. Mai multe persoane au aceste cicatrici pe lobii urechilor, toracele superioare, umeri și spate.

În ceea ce privește tratamentele tradiționale, corticosteroizii intralezionali (TAC) rămân prima linie de terapie, cu toate acestea, utilizarea lor pe termen lung este limitată de efectele secundare, precum atrofia cutanată, telangiectaziile și hipopigmentarea. O alternativă eficientă este 5-fluorouracilul (5-FU), un agent antimetabolic care inhibă proliferarea fibroblastelor și sinteza excesivă de collagen [1-3]. Studiile au arătat că 5-FU poate reduce dimensiunea, dar administrarea sa este adesea asociată cu durere severă la locul injectării [2].

Meta-analiza lui Sha Yang et al. (2021) a demonstrat că cele mai eficiente tratamente sunt combinațiile injectabile, asocierea TAC cu BTX-A are cea mai mare eficacitate (82,2%), urmată de TAC combinat cu 5-FU (69,8%). De asemenea, combinația de gel de silicon cu 5-FU s-a dovedit a fi o alternativă eficientă pentru pacienții care nu tolerează injectările [2].

În paralel cu aceste tratamente convenționale, cercetările recente explorează noi opțiuni terapeutice, cum ar fi utilizarea toxinei botulinice tip A (BTX-A), care reduce tensiunea mecanică asupra cicatricii și modulează răspunsul inflamator. Celulele stem mezenchimale (MSC) reprezintă o altă strategie inovatoare, având capacitatea de a promova regenerarea tisulară și de a inhiba fibrogenza excesivă [1,4]. De asemenea, inhibitorii TGF- β și grefarea de țesut adipos sunt direcții promițătoare, însă necesită studii suplimentare pentru validarea eficacității lor clinice.

Results

A fundamental aspect in the treatment of pathological scars is the correct differentiation between hypertrophic and keloid scars. Although both types of scars result from an abnormal healing process, they have distinct clinical characteristics. Hypertrophic scars appear shortly after the injury and develop over a period of six months. They may regress spontaneously after a year. They usually appear in areas exposed to increased mechanical stress, such as joints or areas subject to constant friction. They remain confined to the edges of the wound. In contrast, keloid scars appear three to twelve months after the trauma and continue to grow and extend beyond the edges of the original injury. More people have these scars on the earlobes, upper chest, shoulders and back.

Regarding traditional treatments, intralesional corticosteroids (ITC) remain the first line of therapy, however, their long-term use is limited by side effects, such as skin atrophy, telangiectasias and hypopigmentation. An effective alternative is 5-fluorouracil (5-FU), an antimetabolite that inhibits fibroblast proliferation and excessive collagen synthesis [1-3]. Studies have shown that 5-FU can reduce the size, but its administration is often associated with severe pain at the injection site [2].

A meta-analysis by Sha Yang et al. (2021) demonstrated that the most effective treatments are injectable combinations, with the combination of TAC with BTX-A having the highest efficacy (82.2%), followed by TAC combined with 5-FU (69.8%). The combination of silicone gel with 5-FU has also been shown to be an effective alternative for patients who cannot tolerate injections [2].

In parallel with these conventional treatments, recent research is exploring new therapeutic options, such as the use of botulinum toxin type A (BTX-A), which reduces mechanical tension on the scar and modulates the inflammatory response. Mesenchymal stem cells (MSCs) represent another innovative strategy, with the ability to promote tissue regeneration and inhibit excessive fibrogenesis [1,4]. TGF- β inhibitors and adipose tissue grafting are also promising directions, but require further studies to validate their clinical efficacy.

Discuții

Managementul cicatricilor hipertrofice și cheloide rămâne o provocare complexă din cauza mecanismelor fiziopatologice intricate implicate în formarea acestor cicatrici și a răspunsului variabil la tratament al fiecărui pacient. În ciuda progreselor recente, există multiple aspecte care trebuie luate în considerare pentru a optimiza tratamentul și a îmbunătăți rezultatele clinice.

Prezentarea acestui caz subliniază complexitatea și dificultățile managementului cicatricilor cheloide, în special în cazul pacienților tineri cu predispoziție la fibroză excesivă. Cicatricea recidivantă observată la acest pacient sugerează o tendință pronunțată spre formarea cicatricilor cheloide, având în vedere istoricul de vindecare anormală după traumatismul inițial produs de terapia cu ventuze. Deși excizia chirurgicală completă a cicatricei a fost efectuată corect, recurența rapidă a cheloidului sugerează o activare persistentă a fibroblastelor și o supraproducție de collagen, caracteristică acestui tip de cicatrici. Injectarea intralezională de Diprophos (betametazonă) a fost inițial eficientă în reducerea răspunsului inflamator și a proliferării fibroblastice, însă efectele au fost temporare, iar recidiva a demonstrat că tratamentul nu a fost suficient pentru a preveni reapariția cicatricei.

Un alt aspect important este disconfortul semnificativ resimțit de pacient, în special pruritul intens, tensiunea locală și senzația de rigiditate a pielii. Aceste simptome sunt frecvent raportate în cazul cicatricilor cheloide și pot fi atribuite hiperplaziei fibroblastelor, creșterii numărului de terminații nervoase locale și inflamației persistente din matricea extracelulară. Pruritul, în special, este un simptom debilitant, care afectează calitatea vieții pacientului, fiind agravat de frecarea hainelor și de expunerea la factori iritanți.

În contextul recurenței, acest caz evidențiază necesitatea unei strategii terapeutice mai agresive și individualizate.

Dificultăți în diferențierea cicatricilor hipertrofice și cheloide

Unul dintre principalele obstacole în tratamentul cicatricilor patologice este diagnosticul

Discussions

The management of hypertrophic and keloid scars remains a complex challenge due to the intricate pathophysiological mechanisms involved in the formation of these scars and the variable response to treatment of each patient. Despite recent advances, there are multiple aspects that need to be considered to optimize treatment and improve clinical outcomes.

The presentation of this case highlights the complexity and difficulties of managing keloid scars, especially in young patients with a predisposition to excessive fibrosis. The recurrent scar observed in this patient suggests a pronounced tendency towards keloid scar formation, given the history of abnormal healing after the initial trauma caused by cupping therapy. Although complete surgical excision of the scar was performed correctly, the rapid recurrence of the keloid suggests persistent fibroblast activation and collagen overproduction, characteristic of this type of scar. Intralesional injection of Diprophos (betamethasone) was initially effective in reducing the inflammatory response and fibroblast proliferation, but the effects were temporary, and recurrence demonstrated that the treatment was not sufficient to prevent scar recurrence.

Another important aspect is the significant discomfort felt by the patient, especially intense itching, local tension and a feeling of skin stiffness. These symptoms are frequently reported in the case of keloid scars and can be attributed to fibroblast hyperplasia, increased number of local nerve endings and persistent inflammation in the extracellular matrix. Pruritus, in particular, is a debilitating symptom, affecting the patient's quality of life, being aggravated by friction from clothing and exposure to irritants.

In the context of recurrence, this case highlights the need for a more aggressive and individualized therapeutic strategy.

Difficulties in differentiating hypertrophic and keloid scars

One of the main obstacles in the treatment of pathological scars is the correct diagnosis and differentiation between hypertrophic and keloid

corect și diferențierea între cicatricile hipertrofice și cheloide [5]. Deși ambele tipuri de cicatrici sunt rezultatul unei vindecări anormale a pielii, ele prezintă trăsături clinice distincte. Cicatricile hipertrofice sunt limitate la zona inițială a leziunii, pot regresa în timp și sunt mai frecvente în zonele supuse unei tensiuni mecanice ridicate, cum ar fi articulațiile sau trunchiul. În schimb, cicatricile cheloide depășesc marginile inițiale ale răni, nu regresează spontan și au o tendință semnificativ mai mare de recurență. Diagnosticul incorect poate duce la alegerea unui tratament nepotrivit, ceea ce poate agrava aspectul cicatricii și poate crește riscul de complicații.

Rolul citokinelor proinflamatorii și al factorilor de creștere în patogeniza cicatricilor

Mecanismele moleculare implicate în dezvoltarea cicatricilor hipertrofice și cheloide sunt complexe și includ o reglare aberantă a factorului de creștere transformator beta (TGF- β), interleukinei-6 (IL-6) și interleukinei-10 (IL-10). Studiile au demonstrat că un dezechilibru între TGF- β 1 și TGF- β 3 poate contribui la fibrogenză excesivă și la supraproducția de collagen, ducând la formarea cicatricilor patologice [1, 6]. Această constatare a condus la explorarea noilor terapii care vizează aceste căi moleculare, inclusiv utilizarea anticorpilor monoclonali și a inhibitorilor TGF- β . În ciuda promisiunilor teoretice, aceste terapii se află încă în faza experimentală și necesită studii suplimentare pentru a confirma siguranța și eficacitatea lor.

Tratamentele actuale și limitările acestora

În prezent, există numeroase opțiuni terapeutice pentru cicatricile hipertrofice și cheloide, dar fiecare metodă prezintă avantaje și limitări semnificative.

Corticosteroizii intralezionali, cum ar fi Triamcinolon Acetonid (TAC), continuă să fie considerați tratamentul de primă linie pentru cicatricile patologice datorită efectelor lor antiinflamatorii și antifibrotice. Cu toate acestea, utilizarea îndelungată poate cauza efecte adverse locale, precum atrofia cutanată, telangiectaziile și hipopigmentarea [1-3]. 5-Fluorouracilul (5-FU), un agent antimetabolic, inhibă proliferarea fibroblastelor și sinteza collagenului, oferind beneficii în tratamentul cicatricilor hipertrofice și cheloide, însă administrarea sa este adesea

scars [5]. Although both types of scars are the result of abnormal skin healing, they have distinct clinical features. Hypertrophic scars are confined to the original area of injury, may regress over time, and are more common in areas subject to high mechanical stress, such as joints or the trunk. In contrast, keloid scars extend beyond the original wound margins, do not regress spontaneously, and have a significantly higher tendency to recur. Incorrect diagnosis may lead to the selection of inappropriate treatment, which may worsen the appearance of the scar and increase the risk of complications.

The role of proinflammatory cytokines and growth factors in scar pathogenesis

The molecular mechanisms involved in the development of hypertrophic scars and keloids are complex and include aberrant regulation of transforming growth factor beta (TGF- β), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10). Studies have shown that an imbalance between TGF- β 1 and TGF- β 3 can contribute to excessive fibrogenesis and collagen overproduction, leading to pathological scar formation [1, 6]. This finding has led to the exploration of novel therapies targeting these molecular pathways, including the use of monoclonal antibodies and TGF- β inhibitors. Despite theoretical promise, these therapies are still in the experimental phase and require further studies to confirm their safety and efficacy.

Current treatments and their limitations

Currently, there are numerous therapeutic options for hypertrophic scars and keloids, but each method has significant advantages and limitations.

Intralesional corticosteroids, such as Triamcinolone Acetonide (TAC), continue to be considered the first-line treatment for pathological scars due to their anti-inflammatory and anti-fibrotic effects. However, long-term use can cause local adverse effects such as skin atrophy, telangiectasias, and hypopigmentation [1-3]. 5-Fluorouracil (5-FU), an antimetabolite, inhibits fibroblast proliferation and collagen synthesis, offering benefits in the treatment of hypertrophic and keloid scars, but its administration is often accompanied by intense pain, erythema, and

însoțită de durere intensă, eritem și necroză tisulară, ceea ce limitează utilizarea pe termen lung [2, 6].

Bleomicina și Interferonul- α 2b au demonstrat efecte antifibrotice și antiproliferative, dar sunt asociate cu toxicitate sistemică severă, incluzând fibroza pulmonară și reacții cutanate importante, motiv pentru care sunt utilizate doar în cazuri selecționate, atunci când alte terapii nu au avut succes [6,7]. Excizia chirurgicală reprezintă o opțiune viabilă pentru cheloizii voluminoși, însă recurența rămâne frecventă. Pentru reducerea acestui risc, excizia este adesea combinată cu alte metode adjuvante, precum administrarea intra-lezională de corticosteroizi sau radio-terapia [6].

Crioterapia poate fi eficientă pentru leziunile de dimensiuni reduse, dar este limitată de riscul crescut de hipopigmentare și recurență. Studiile arată că varianta intralezională a crioterapiei este superioară aplicării externe de azot lichid, având un profil mai redus de complicații [1, 5, 6]. Terapia cu laser este o metodă larg utilizată pentru prevenirea și tratamentul cicatricilor, având efecte asupra vascularizației, proliferării fibroblastice și remodelării collagenului. Laserele ablativă, precum CO₂ și Erbium-YAG, elimină țesutul cicatricial și favorizează regenerarea pielii, în timp ce laserele vasculare, cum ar fi PDL și IPL, reduc hiperemia și inhibă dezvoltarea cicatricilor patologice. Studiile clinice sugerează că utilizarea timpurie a laserului CO₂ fracționat și a laserului PDL îmbunătățește elasticitatea cicatricilor și reduce hipertrofia, cu un interval optim de tratament de aproximativ cinci până la șase săptămâni între sesiuni [5, 6].

Fotobiomodularea, prin utilizarea luminii infraroșii și roșii, stimulează proliferarea fibroblastelor, crește producția de collagen și reduce inflamația, fiind o metodă sigură și neinvazivă [3, 7]. Terapia fotodinamică combină un fotosensibilizator, cum ar fi acidul aminolevulinic, cu o sursă de lumină pentru a induce reacții oxidative care modulează sistemul imunitar, crescând activitatea macrofagelor și limfocitelor T. Aceasta prezintă și un efect antibacterian, datorită distrugerii biofilmului format în rănilor cronice. Prin stimularea angiogenezei, această terapie contribuie la reepitelizare și regenerarea tisulară, deși sunt necesare studii suplimentare pentru optimizarea protocoalelor clinice [6].

tissue necrosis, which limits its long-term use [2, 6].

Bleomycin and Interferon- α 2b have demonstrated antifibrotic and antiproliferative effects, but are associated with severe systemic toxicity, including pulmonary fibrosis and significant skin reactions, which is why they are used only in selected cases, when other therapies have failed [6, 7]. Surgical excision is a viable option for large keloids, but recurrence remains common. To reduce this risk, excision is often combined with other adjuvant methods, such as intralesional administration of corticosteroids or radiotherapy [6].

Cryotherapy can be effective for small lesions, but is limited by the increased risk of hypopigmentation and recurrence. Studies show that intralesional cryotherapy is superior to external application of liquid nitrogen, with a lower complication profile [1, 5, 6]. Laser therapy is a widely used method for the prevention and treatment of scars, with effects on vascularization, fibroblast proliferation and collagen remodeling. Ablative lasers, such as CO₂ and Erbium-YAG, eliminate scar tissue and promote skin regeneration, while vascular lasers, such as PDL and IPL, reduce hyperemia and inhibit the development of pathological scars. Clinical studies suggest that early use of fractional CO₂ laser and PDL laser improves scar elasticity and reduces hypertrophy, with an optimal treatment interval of approximately five to six weeks between sessions [5, 6].

Photobiomodulation, using infrared and red light, stimulates fibroblast proliferation, increases collagen production, and reduces inflammation, and is a safe and noninvasive method [3, 7]. Photodynamic therapy combines a photosensitizer, such as aminolevulinic acid, with a light source to induce oxidative reactions that modulate the immune system, increasing the activity of macrophages and T lymphocytes. It also has an antibacterial effect, due to the destruction of the biofilm formed in chronic wounds. By stimulating angiogenesis, this therapy contributes to re-epithelialization and tissue regeneration, although further studies are needed to optimize clinical protocols [6].

Electrical stimulation reproduces the bioelectric fields involved in wound healing and

Stimularea electrică reproduce câmpurile bioelectrice implicate în vindecarea rănilor și accelerează acest proces prin stimularea angiogenezei și a expresiei factorului de creștere VEGF. De asemenea, contribuie la reducerea încărcăturii bacteriene, modificând pH-ul local, și stimulează proliferarea fibroblastelor și keratinocitelor, favorizând reepitelizarea și diminuarea inflamației.

Studiile clinice demonstrează că această metodă poate reduce dimensiunea rănilor și s-a dovedit eficientă în tratamentul ulcerelor diabetice și al plăgilor cronice [2, 6-8]. Terapia cu ultrasunete, utilizată pentru stimularea vascularizației și remodelarea collagenului, este împărțită în două categorii: ultrasunete de joasă frecvență, aplicate în tratamentul rănilor cronice datorită efectului antiinflamator și de îmbunătățire a fluxului sanguin, și ultrasunete de înaltă frecvență, utilizate în medicina sportivă și estetică pentru stimularea regenerării țesuturilor [3].

Terapiile biologice și celulare reprezintă o direcție promițătoare în tratamentul cicatricilor patologice. Toxina botulinică tip A (BTX-A) reduce tensiunea mecanică la nivelul cicatricilor și modulează inflamația, având o rată de recurență mai mică decât corticosteroizii, însă eficacitatea sa pe termen lung necesită studii suplimentare. Terapia cu celule stem mezenchimale (MSC) ar putea favoriza regenerarea tisulară și inhiba fibrogeneza excesivă, iar modelele experimentale sugerează că MSC-urile pot contribui la remodelarea cicatricilor prin reducerea depozitelor excesive de collagen și stimularea angiogenezei [1]. De asemenea, verapamilul intralezional, un blocant al canalelor de calciu, este investigat pentru proprietățile sale antifibrotice și antiproliferative, dar rezultatele actuale sunt neconcludente [5].

În cazul pacienților pediatrici, procesul de vindecare prezintă particularități diferite față de adulți, impunând abordări terapeutice adaptate. Cercetările arată că sugarii sub șase luni se vindecă rapid și cu cicatrici minime, în timp ce la copiii cu vârste cuprinse între doi ani și adolescență, răspunsul inflamator este mai intens, ceea ce crește riscul de apariție a cicatricilor hipertrofice. Prevenția joacă un rol esențial, iar tratamentele trebuie adaptate pentru a minimiza impactul asupra dezvoltării pielii. Închiderea

accelerates this process by stimulating angiogenesis and the expression of the growth factor VEGF. It also contributes to the reduction of bacterial load, modifying the local pH, and stimulates the proliferation of fibroblasts and keratinocytes, favoring re-epithelialization and reducing inflammation.

Clinical studies demonstrate that this method can reduce wound size and has been shown to be effective in the treatment of diabetic ulcers and chronic wounds [2, 6-8]. Ultrasound therapy, used to stimulate vascularization and collagen remodeling, is divided into two categories: low-frequency ultrasound, applied in the treatment of chronic wounds due to its anti-inflammatory effect and improving blood flow, and high-frequency ultrasound, used in sports and aesthetic medicine to stimulate tissue regeneration [3].

Biological and cellular therapies represent a promising direction in the treatment of pathological scars. Botulinum toxin type A (BTX-A) reduces mechanical tension in scars and modulates inflammation, with a lower recurrence rate than corticosteroids, but its long-term efficacy requires further study. Mesenchymal stem cell (MSC) therapy may promote tissue regeneration and inhibit excessive fibrogenesis, and experimental models suggest that MSCs may contribute to scar remodeling by reducing excessive collagen deposition and stimulating angiogenesis [1].

Intralesional verapamil, a calcium channel blocker, is also being investigated for its antifibrotic and antiproliferative properties, but current results are inconclusive [5].

In pediatric patients, the healing process presents different characteristics compared to adults, requiring tailored therapeutic approaches. Research shows that infants under six months of age heal quickly and with minimal scarring, while in children between the ages of two and adolescence, the inflammatory response is more intense, which increases the risk of hypertrophic scars. Prevention plays a key role, and treatments should be tailored to minimize the impact on skin development. Rapid wound closure, the use of fine sutures, and the avoidance of materials that can induce inflammatory reactions are important strategies to reduce the risk of excessive scarring.

rapidă a plăgilor, utilizarea suturilor fine și evitarea materialelor care pot induce reacții inflamatorii sunt strategii importante pentru reducerea riscului de cicatrizare excesivă. De asemenea, terapiile neinvazive, precum foliile de silicon și terapia prin presiune, sunt preferate în detrimentul metodelor agresive, care pot avea efecte secundare pe termen lung asupra pielii în creștere [8, 9].

Concluzii

Cicatricile hipertrofice și cheloizii continuă să reprezinte o provocare majoră în dermatologie și chirurgie plastică, necesitând strategii terapeutice complexe și personalizate. Deși există numeroase opțiuni de tratament, nicio metodă unică nu s-a dovedit a fi complet eficientă, iar terapiile combinate rămân cea mai bună abordare pentru prevenirea și tratarea acestor cicatrici.

Terapia intralezională cu corticosteroizi, în special triamcinolon acetamid, asociată cu 5-fluorouracil (5-FU) sau toxina botulinică tip A (BTX-A), oferă cele mai bune rezultate în reducerea volumului cicatricilor și a riscului de recurență. Cu toate acestea, corticosteroizii pot provoca atrofie cutanată, iar 5-FU este adesea asociat cu durere intensă la locul injectării.

Terapiile emergente, precum toxina botulinică și terapia cu celule stem mezenchimale (MSC), oferă promisiuni considerabile. BTX-A reduce tensiunea mecanică asupra cicatricii și modulează răspunsul inflamator, iar MSC-urile favorizează regenerarea tisulară și reduc fibrogenza excesivă. Cu toate acestea, aceste terapii sunt încă în faza de cercetare și necesită studii suplimentare pentru a fi implementate pe scară largă.

În cazul pacienților pediatrici, prevenția joacă un rol esențial, deoarece riscul de cicatrizare excesivă este crescut în copilărie și adolescență. Utilizarea foliilor de silicon, terapia prin presiune și închiderea rapidă a plăgilor sunt strategii esențiale pentru minimizarea cicatricilor.

Finanțare: Această cercetare nu a primit finanțare externă.

Non-invasive therapies, such as silicone sheets and pressure therapy, are also preferred over aggressive methods, which may have long-term side effects on growing skin [8, 9].

Conclusions

Hypertrophic scars and keloids continue to represent a major challenge in dermatology and plastic surgery, requiring complex and personalized therapeutic strategies. Although numerous treatment options exist, no single method has been proven to be completely effective, and combination therapies remain the best approach for the prevention and treatment of these scars.

Intralesional corticosteroid therapy, especially triamcinolone acetonide, associated with 5-fluorouracil (5-FU) or botulinum toxin type A (BTX-A), offers the best results in reducing scar volume and the risk of recurrence. However, corticosteroids can cause skin atrophy, and 5-FU is often associated with intense pain at the injection site.

Emerging therapies, such as botulinum toxin and mesenchymal stem cell (MSC) therapy, offer considerable promise. BTX-A reduces mechanical stress on the scar and modulates the inflammatory response, and MSCs promote tissue regeneration and reduce excessive fibrogenesis. However, these therapies are still in the research phase and require further studies before they can be implemented on a large scale.

In the case of pediatric patients, prevention plays a key role, as the risk of excessive scarring is increased in childhood and adolescence. The use of silicone sheets, pressure therapy, and rapid wound closure are essential strategies to minimize scarring.

Funding: This research received no external funding.

Bibliografie/Bibliography

1. Barone, Natasha, Tyler Safran, Joshua Vorstenbosch, Peter G. Davison, Sabrina Cugno, and Amanda M. Murphy. "Current Advances in Hypertrophic Scar and Keloid Management." *Seminars in Plastic Surgery* 35, no. 03 (August 2021): 145–52. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731461>.
2. Yang, Sha, Yujia J. Luo, and Cong Luo. "Network Meta-Analysis of Different Clinical Commonly Used Drugs for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid." *Frontiers in Medicine* 8 (September 9, 2021): 691628. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.691628>.
3. Fernández-Guarino, Montserrat, Stefano Bacci, Luis Alfonso Pérez González, Mariano Bermejo-Martínez, Almudena Cecilia-Matilla, and Maria Luisa Hernández-Bule. "The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring." *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 8 (April 19, 2023): 7487. <https://doi.org/10.3390/ijms24087487>.
4. Mohammadi, Ali Akbar, Iran, Ali Parand, Sina Kardeh, Mansour Janati, Soheil Mohammad. "Efficacy of Topical Enalapril in Treatment of Hypertrophic Scars." *World Journal Of Plastic Surgery* 7, no. 3 (July 1, 2018): 326–31. <https://doi.org/10.29252/wjps.7.3.326>.
5. Mony, Manjula P., Kelly A. Harmon, Ryan Hess, Amir H. Dorafshar, and Sasha H. Shafikhani. "An Updated Review of Hypertrophic Scarring." *Cells* 12, no. 5 (February 21, 2023): 678. <https://doi.org/10.3390/cells12050678>.
6. Murakami, Teruo, and Sadayuki Shigeki. "Pharmacotherapy for Keloids and Hypertrophic Scars." *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 9 (April 25, 2024): 4674. <https://doi.org/10.3390/ijms25094674>.
7. Wang, Zheng-Cai, Wan-Yi Zhao, Yangyang Cao, Yan-Qi Liu, Qihang Sun, Peng Shi, Jia-Qin Cai, Xiao Z. Shen, and Wei-Qiang Tan. "The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars." *Frontiers in Immunology* 11 (December 4, 2020): 603187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603187>.
8. Chelmu Voda, C.; Stefanopol, I.A.; Gurau, G.; Hîncu, M.A.; Popa, G.V.; Mateescu, O.G.; Baroiu, L.; Mehedinti, M.C. Update on the Study of Angiogenesis in Surgical Wounds in Patients with Childhood Obesity. *Biomedicines* **2025**, *13*, 375. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020375>
9. Anne Le Touze. Chapter 46. Scars in Pediatric Patients. *Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies*. Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, et al., editors. Cham (CH): ; 2020, 398-403.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Dumitru Marius Dănilă
Departamentul Clinic Chirurgical, Facultatea de Medicină și Farmacie,
Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România;
marius_danilla@yahoo.com

Correspondance address: Dumitru Marius Dănilă
Clinical Surgical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University,
Galați, Romania.
marius_danilla@yahoo.com