


**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

# EFFETTI IN VIVO DELL'APPLICAZIONE TOPICA DI ALLIUM CEPA, ALLANTOINA E PENTAGLICANO SU CICATRICI IPERTROFICHE E CHELOIDI: STUDIO CLINICO, VIDEO - CAPILLAROSCOPICO ED ECOGRAFICO.

Relatore:

**Chiar.ma Prof.ssa Anna Maria Offidani**

Tesi di Laurea di:

**Valentina Vagnoni**

Correlatore:

**Chiar.ma Prof.ssa Anna Campanati**

A.A. 2019-2020

**INDICE:**

**Introduzione:**

**Capitolo 1**

**Cicatrici ipertrofiche e cheloidi:**

*1.1 Definizione*

*1.2 Epidemiologia*

*1.3 Istopatologia*

*1.4 Eziologia*

*1.5 Processo fisiologico di riparazione delle ferite:*

*a) Fase di emostasi*

*b) Fase infiammatoria*

*c) Fase di proliferazione*

*d) Fase di maturazione*

*1.6 Patogenesi delle HTK e cheloidi*

*1.7 Terapie disponibili*

*a) Terapia compressiva*

*b) Fogli di gel in silicone*

*c) Corticosteroidi*

*d) Terapia laser*

*f) Radioterapia*

*g) Terapia chirurgica*

*1.8 Nuove strategie terapeutiche*

*a)* interferone

b) 5-fluorouracile

c) imiquimod

d) tacrolimus

e) bleomicina

f) acido retinoico

g) la tossina botulinica A

**Capitolo 2**

***Lo studio: Effetti in vivo dell'applicazione topica di allium cepa, allantoina e pentaglicano su cicatrici ipertrofiche e cheloidi: studio clinico, video - capillaroscopico ed ecografico.***

*1 Materiali e metodi*

*a) Pazienti*

*b) Design dello studio*

*c) Analisi statistica*

*d) Risultati*

*e) Trattamento effettivo*

*f) Sicurezza*

*2 Discussione*

*3 Conclusione*

**Bibliografia**

**Introduzione:**

Le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi derivano da risposte anormali al processo di guarigione della ferita, in cui l'angiogenesi prolungata sostenuta dal fattore di crescita vascolare dell'endotelio gioca un ruolo fondamentale. Sia le cicatrici ipertrofiche che i cheloidi possono essere pruriginose e dolorose, causando gravi disabilità funzionali ed estetiche ai pazienti affetti. Sono stati descritti diversi approcci terapeutici per il trattamento di cicatrici anomale, ma ad oggi il trattamento ottimale non è stato ancora stabilito.

Il nostro studio in vivo è stato condotto per valutare l'efficacia di un dispositivo medico di tipo adesivo contenente estratto di cipolla (allium cepa), allantoina e pentaglicano su cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Il dispositivo è stato testato su trentanove pazienti con cicatrici ipertrofiche e sette pazienti con cheloidi 1 volta al giorno per almeno 8 ore consecutive, per 24 settimane. I pazienti sono stati rivalutati 6 settimane (T6), a 12 settimane (T12) e 24 settimane (T24) dopo l'inizio del trattamento tramite la scala POSAS v 2.0, e attraverso la valutazione ecografica e videcapillaroscopica.

Dai risultati dello studio è emerso un significativo miglioramento del POSAS a partire da T12, con un trend positivo di miglioramento fino a T24. Tuttavia, le sotto-voci POSAS valutate dal paziente hanno mostrato un miglioramento già dopo 6 settimane (prurito, bruciore / dolore, colore, rigidità, spessore, regolarità; $p < 0,001$), mentre un miglioramento significativo delle sotto-voci POSAS valutate dall'osservatore (vascolarizzazione, pigmentazione, spessore, rilievo, flessibilità, area superficiale) sono stati osservati solo dopo 12 settimane ($p < 0,001$). L'ecografia e la videocapillaroscopia intravitale hanno confermato un significativo miglioramento dello spessore delle cicatrici cutanee ($p < 0,001$) e della vascolarizzazione (p

<0,001) dopo almeno 12 settimane di applicazione del dispositivo medico, con un miglioramento crescente fino a T24.

**1.1 Definizione:**

Le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi rappresentano delle aberranti lesioni cutanee originanti da un'eccessiva risposta dei fibroblasti durante il processo di guarigione delle ferite. [1]

Sebbene questi possano essere spesso confusi, ci sono delle nette differenze tra i due.

Le cicatrici ipertrofiche sono contenute nel sito della lesione e possono regredire nel tempo mentre i cheloidi si estendono oltre l'area della lesione originaria e non regrediscono. [2]

**1.2 Epidemiologia:**

Ci sono diverse linee di evidenza che suggeriscono che la genetica abbia una forte influenza sulla predisposizione ai cheloidi. Il primo è che ci sono differenze etniche nel tasso di insorgenza dei cheloidi, con le persone di carnagione più scura che hanno una predisposizione più alta rispetto agli individui con cute più chiara [3].

Quelli di origine africana hanno il più alto tasso di prevalenza; si stima che esso sia del 4-6%, mentre nella popolazione adulta dello Zaire questa percentuale sembra raggiungere percentuali addirittura del 16%. Quelli di origine asiatica e ispanica sono meno predisposti, con i bianchi che hanno il tasso di prevalenza più basso, fino allo 0,09% in Inghilterra [4].

Ci sono famiglie in cui più membri sono affetti da cheloidi per diverse generazioni. La predisposizione alla cicatrizzazione tende a segregarsi all'interno della stessa famiglia secondo

un modello di ereditarietà autosomica dominante, con penetranza incompleta ed espressività variabile [5][6].

Tuttavia, ci sono state segnalazioni di ereditarietà autosomica recessiva e persino legata all'X [7][8], (suggerendo che diversi geni possono predisporre alla formazione di cheloidi). Infine, rispetto agli individui con cheloidi sporadici (ovvero, con nessuna storia di familiarità), gli individui con cheloidi familiari tendono a svilupparli su più siti corporei e ci sono casi in cui più membri della famiglia mostrano cheloidi nelle stesse posizioni [5], [9]. Questa somiglianza nella presentazione fenotipica all'interno della stessa famiglia sostiene la teoria di una certa predilezione genetica, in contrasto con un'influenza esclusivamente ambientale. [10]

A differenza dei cheloidi, le cicatrici ipertrofiche non sembrano avere una predisposizione genetica. Alcuni studi suggeriscono, tuttavia, che le HTS sono più comuni nelle popolazioni con una carnagione più scura. Cicatrici ipertrofiche compaiono anche sulle aree della cute soggette a stiramento, a causa dell'aumentata tensione. [11]

I dati statistici mostrano che l'incidenza della formazione di cicatrici ipertrofiche varia dal 39% al 68% dopo un intervento chirurgico e dal 33% al 91% dopo le ustioni. Sebbene ci siano state segnalazioni che affermano un aumento delle cicatrici ipertrofiche nelle donne, altri studi non hanno mostrato differenze significative tra uomini e donne. [12]

Sia i cheloidi che le cicatrici ipertrofiche tendono a verificarsi nelle popolazioni più giovani, di età compresa tra gli 11 e i 30 anni, il che si ritiene sia il risultato dell'aumentato tasso di turnover epidermico nella popolazione più giovane e dell'aumentata produzione di collagene. [13]. Si ritiene inoltre che le popolazioni più giovani abbiano più tensione sulla cute e un sistema immunitario molto più attivo rispetto agli individui più anziani con una cute più elastica e una risposta immunitaria ridotta. [11]

### 1.3 Istopatologia:

E’ possibile che cicatrici ipertrofiche e cheloidi siano manifestazioni della stessa malattia fibroproliferativa della cute e differiscano solo per intensità e durata dell'infiammazione [14,15].

Secondo i patologi però c’è una differenza istologica tra cheloidi e cicatrici ipertrofiche che si basa sulla presenza di spessi fasci di collagene eosinofili (ialinizzanti) chiamati “collagene cheloidale”: che sono maggiormente presenti nei cheloidi rispetto alle cicatrici ipertrofiche. [16]

Le fibre di collagene nelle cicatrici ipertrofiche infatti sono molto più fini rispetto ai cheloidi e c'è un numero maggiore di collagene di tipo III rispetto al collagene di tipo I. A differenza dei cheloidi, le cicatrici ipertrofiche hanno miofibroblasti e actina muscolare alfa liscia. [17]

Nel tessuto cheloide è presente un numero maggiore di mastociti rispetto al tessuto cicatriziale normale. C'è un aumento dei cheratinociti nell'epidermide, che può spiegare lo strato epidermico più spesso osservato nei cheloidi. Inoltre, non è stata rilevata alcuna distinzione tra gli strati papillari e reticolari che si osservano normalmente nel tessuto dermico. C'è anche un'abbondanza di collagene, soprattutto di tipo I rispetto al tipo III, disposto in uno schema casuale, a vortice, in contrasto con il modello parallelo osservato nelle cicatrici ipertrofiche e nel normale tessuto cicatriziale [18]

Istologicamente, le cicatrici ipertrofiche si classificano come aventi un'epidermide appiattita con fibre di collagene aumentate organizzate in uno schema parallelo al derma. I vasi sanguigni si orientano verticalmente e sono presenti cicatrici cutanee papillari e reticolari. [19]

### 1.4 Eziologia:

I cheloidi e le cicatrici ipertrofiche sono causati da lesioni cutanee e irritazioni, inclusi traumi, punture di insetti, ustioni, interventi chirurgici, vaccinazioni, piercing della cute, acne,

follicolite, varicella e infezioni da herpes zoster. Le lesioni superficiali che non raggiungono il derma reticolare non causano mai cicatrici cheloidali e ipertrofiche. Ciò suggerisce che queste cicatrici patologiche siano dovute a lesioni allo strato più profondo del derma e alla successiva guarigione aberrante della ferita [20].

**1.5 Processo fisiologico di guarigione delle ferite:**

La guarigione delle ferite è un complesso processo che si sviluppa in quattro fasi: emostasi, infiammazione, proliferazione e maturazione. [21]

In realtà la distinzione è arbitraria, perché le fasi si sovrappongono, ma è utile per comprendere il processo di guarigione.

In breve la lesione iniziale induce l'adesione e l'aggregazione delle piastrine che formano un trombo sulla superficie della ferita (emostasi), l'attivazione piastrinica causa la flogosi. Nella fase proliferativa si forma il tessuto di granulazione, le cellule connettivali proliferano e migrano nella sede della lesione e si ha la riepitelizzazione superficiale della ferita. La fase di maturazione è caratterizzata da deposizione di ECM, rimodellamento tissutale e contrazione della ferita. [22]

Esistono due diverse modalità di riparazione delle ferite cutanee.

Per guarigione di prima intenzione (o per unione primaria) si intende la rimarginazione di una incisione chirurgica pulita e non infetta i cui lembi siano mantenuti giustapposti da una sutura chirurgica. [22] [23] [24]

L'incisione chirurgica causa la morte di un numero limitato di cellule epiteliali e connettivali e crea una soluzione di continuità nella membrana basale dell'epitelio. La riepitelizzazione che rimargina la ferita produce una cicatrice relativamente sottile. La riparazione è più complessa,

invece, nelle ferite in cui viene persa una notevole porzione di tessuto sulla superficie cutanea, causando una lacuna. La guarigione di queste ferite si associa a flogosi più intensa, alla formazione di un cospicuo tessuto di granulazione e ad abbondante deposizione di collagene, con formazione di una cicatrice voluminosa, che poi nella maggior parte dei casi, si retrae. In questo caso si ha la cosiddetta guarigione per seconda intenzione (o per unione secondaria). [22]

Analizziamo ora più nel dettaglio le quattro fasi di guarigione delle ferite.

**Fase di emostasi:**

Il processo di emostasi consiste in una serie di eventi biochimici e cellulari volti a bloccare la fuoriuscita di sangue da un vaso sanguigno lesionato. È un processo che coinvolge più passaggi interconnessi. Questa cascata culmina nella formazione di un "tappo" che chiude il sito danneggiato del vaso sanguigno controllando l'emorragia.

Gli eventi temporali che si susseguono nell'emostasi sono: 1) Costrizione del vaso sanguigno (fase vascolare) 2) Formazione del tappo piastrinico temporaneo 3) Attivazione della cascata di coagulazione 4) Formazione di un tampone di fibrina o coagulo finale. [25]

La fase vascolare si verifica ogni volta che c'è una lesione o un danno ai vasi sanguigni. La risposta vasocostrittiva si attiva entro 30 minuti ed è localizzata nell'area lesa. [25][26]

La vasocostrizíone arteriolare è mediata da meccanismi riflessi neurogeni e sostenuta dalla secrezione locale di fattori come l'endotelina (un potente vasocostrittore di derivazione endoteliale). L'effetto, tuttavia, è transitorio e l'emorragia riprenderebbe se non venissero attivati le piastrine e i sistemi di coagulazione. [22]

Il meccanismo di adesione piastrinica è generalmente supportato dalle particolari interazioni tra i recettori della membrana piastrinica e le proteine plasmatiche. L'evento iniziale che si verifica all'emostasi è il rotolamento e l'aderenza delle piastrine al subendotelio esposto. L'adesione piastrinica è mediata dal fattore di von Willebrand (vWF) che si lega a Gp Ib-IX nella membrana piastrinica. vWF è una glicoproteina del sangue che funge da proteina adesiva. [26]

Le piastrine attivate subiscono una drastica modificazione nella forma (da piccoli dischi arrotondati diventano piastre appiattite con notevole aumento dell'area di superficie) e rilasciano granuli secretori. Entro pochi minuti i prodotti secreti richiamano altre piastrine (aggregazione) per formare un tappo emostatico; questo processo viene definito emostasi primaria.

Nella sede della lesione viene anche rilasciato un fattore tissutale, il fattore III o tromboplastina, che è una glicoproteina procoagulante di membrana sintetizzata dalle cellule endoteliali che agisce, insieme al fattore VII, come principale attivatore in vivo della cascata della coagulazione, culminante nella produzione di trombina. La trombina, dal canto suo, trasforma il fibrinogeno circolante in fibrina insolubile, creando una rete di fibrina e provocando un'ulteriore aggregazione e attivazione delle piastrine. Questa sequenza, detta emostasi secondaria, richiede più tempo rispetto alla formazione del tappo piastrinico iniziale. La fibrina polimerizzata e gli aggregati piastrinici formano un solido tappo permanente che impedisce ogni ulteriore emorragia. A questo punto entrano in azione meccanismi controregolatori (ad es. l'attivatore tissutale del plasminogeno) per circoscrivere il tappo emostatico alla sola sede della lesione. [22]

**Fase infiammatoria:**

La fase infiammatoria del processo di riparazione delle ferite si attiva durante il meccanismo di emostasi e coagulazione. Può essere approssimativamente suddivisa in due fasi con protagonisti rispettivamente neutrofili e macrofagi.

Entro 24 ore, i neutrofili appaiono ai margini dell'incisione e migrando lungo l'impalcatura del coagulo fibrinoso colonizzano la ferita. [22]

L'azione dei neutrofili è cruciale per la loro capacità di fagocitosi e di uccisione dei batteri grazie alla secrezione di sostanze ad azione antimicrobica (peptidi cationici ed eicosanoidi) e proteinasi (elastasi, catepsina G, e un attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi).

Inoltre, agiscono come chemioattrattivi per altre cellule coinvolte nella fase infiammatoria. I neutrofili rilasciano mediatori come TNF-α, IL-1β e IL-6, che amplificano la risposta infiammatoria e stimolano VEGF e IL-8 per un'adeguata risposta riparativa. [27] [28]

Circa 3 giorni dopo la lesione i monociti subiscono la metamorfosi in macrofagi che entrano nella sede della ferita. Queste cellule supportano il processo infiammatorio in corso proseguendo l'azione fagocitica avviata dai neutrofili. [29,30]; secernono inoltre fattori di crescita, chemochine e citochine in grado di attivare i fibroblasti e coordinare l'iniziale sviluppo del tessuto di granulazione; segnando di fatto l'attivazione della fase proliferativa.

I macrofagi hanno quindi molte funzioni tra cui la difesa dell'ospite, la promozione e la risoluzione dell'infiammazione, la rimozione delle cellule apoptotiche e il supporto della proliferazione cellulare e del ripristino dei tessuti dopo la lesione [31]. Oltre alle loro funzioni immunologiche come cellule presentanti l'antigene e fagociti durante la riparazione della ferita, i macrofagi presumibilmente svolgono un ruolo fondamentale nel successo della risposta di guarigione attraverso la sintesi di numerosi potenti fattori di crescita come TGF-β, TGF-α,

bFGF, PDGF e VEGF, che promuovono la proliferazione cellulare e la sintesi di molecole di matrice extracellulare (ECM) da parte delle cellule epiteliali residenti [32].

**Fase proliferativa:**

La fase proliferativa ha inizio approssimativamente dopo circa 3 – 10 giorni di distanza dall'evento lesivo e ha lo scopo di rimpiazzare il coagulo con una struttura solida, definitiva. È contraddistinta dalla proliferazione cellulare delle strutture epiteliali, endoteliali e connettivali provenienti dai margini della ferita, che dà origine a un tessuto detto di granulazione.

Il termine deriva dal tipico aspetto granulare e rosato della superficie delle ferite. La caratteristica istologica distintiva del tessuto di granulazione è la presenza di neovasi (angiogenesi) e la proliferazione fibroblastica. I neovasi sono molto permeabili e consentono il passaggio di proteine e fluidi plasmatici nello spazio extravasale. Pertanto, il tessuto di granulazione neoformato risulta spesso edematoso. Il tessuto di granulazione invade progressivamente l'area dell'incisione; la quantità del tessuto di granulazione dipende dall'estensione della lacuna tissutale creata dalla ferita e dall'intensità della risposta infiammatoria ed è quindi molto più abbondante nella guarigione per seconda intenzione. Dopo 5-7 giorni, il tessuto di granulazione ha colmato la ferita e la neovascolarizzazione è massima [22].

Gli iniziatori sono fattori di crescita, ad es. VEGF, PDGF, bFGF e la serina proteasi trombina. Il primo passo nella formazione di nuovi vasi è il legame dei fattori di crescita ai loro recettori sulle cellule endoteliali dei vasi esistenti, attivando così la cascata di segnalazione intracellulare.

Le cellule endoteliali attivate secernono enzimi proteolitici che dissolvono la lamina basale. Pertanto, le cellule endoteliali sono ora in grado di proliferare e migrare nella ferita, un processo noto anche come "germinazione" [24].

Due aspetti essenziali dell'angiogenesi sono la motilità e la migrazione direzionale delle cellule endoteliali, necessarie per la formazione dei neovasi. Questi processi sono controllati da varie classi di proteine:

1) le integrine, specialmente αvβ3 essenziale per la formazione e il mantenimento dei neovasi, 2) le proteine matricellulari trombospondina 1, SPARC e tenascina C, che destabilizzano le interazioni tra le cellule e la matrice promuovendo così l'angiogenesi e 3) le proteasi, come gli attivatori del plasminogeno e le MMP, che contribuiscono al rimodellamento dei tessuti durante l'invasione endoteliale.

I germogli di nuova costruzione formano piccoli canali tubolari che si collegano ad altri formando un anello di vasi. Successivamente, i nuovi vasi si differenziano in arterie e venule e maturano mediante un'ulteriore stabilizzazione della loro parete vasale tramite il reclutamento di periciti e cellule muscolari lisce. Infine, il flusso sanguigno iniziale completa il processo angiogenico. All'interno delle ferite a spessore dermico completo, il processo di neovascolarizzazione segue uno schema distinto nel tempo e nella forma. I vasi formano un anello interno disponendosi circolarmente al margine della ferita seguiti da vasi esterni disposti radialmente che alimentano quelli interni. [24]

I vasi che scorrono radialmente all'anello interno ricordano l'aspetto dei raggi del sole; per questo motivo, per descrivere la forma del processo angiogenetico si ricorre all'appellativo "sola cutis se reficientis" [33].

Man mano che la chiusura della ferita procede, l'anello vascolare interno si restringe, provocando la completa scomparsa dell'anello vascolare. I vasi disposti radialmente, tuttavia, si interconnettono nel tempo, formando una nuova rete vascolare dermica [33].

La migrazione di fibroblasti nella ferita è guidata dalle chemochine, TNF, PDGF, TGFB e FGE.

La loro successiva proliferazione è stimolata da vari fattori di crescita, tra i quali PDGF, EGF, TGFß, FGF e le citochine IL-1 e TNF, prodotte principalmente dai macrofagi, ma anche da altre cellule infiammatorie e dalle piastrine. Le fibre collagene che appaiono inizialmente ai margini dell'incisione sono orientate verticalmente e non congiungono i bordi della ferita. In 24-48 ore, gruppi di cellule epiteliali (inizialmente con bassa attività proliferativa) si spostano dai bordi della ferita lungo i margini tagliati del derma, depositando le componenti della membrana basale mentre procedono.

Queste cellule si fondono al centro della ferita, sotto l'escara superficiale, producendo uno strato epiteliale continuo, ma sottile che chiude la ferita.

La riepitelizzazione completa della superficie della ferita è molto più lenta nella guarigione per seconda intenzione perché l'intervallo da colmare è molto più esteso. La successiva proliferazione delle cellule epiteliali aumenta lo spessore dello strato epidermico. I macrofagi stimolano i fibroblasti a produrre FGF-7 (fattore di crescita dei cheratinociti) e IL-6 che aumentano la migrazione e la proliferazione dei cheratinociti. Altri mediatori della riepitelizzazione sono l'HGF e l'HB-EGFI". Anche l'attivazione del recettore CXCR 3 delle chemochine stimola la riepitelizzazione cutanea.

ll TGFß è il principale agente fibrogenetico. É prodotto dalla maggior parte delle cellule del tessuto di granulazione e induce la migrazione e la proliferazione fibroblastica, stimola la

sintesi di collagene e fibronectina e riduce la degradazione dell'ECM a opera delle metalloproteasi. [22]

**Fase di rimodellamento:**

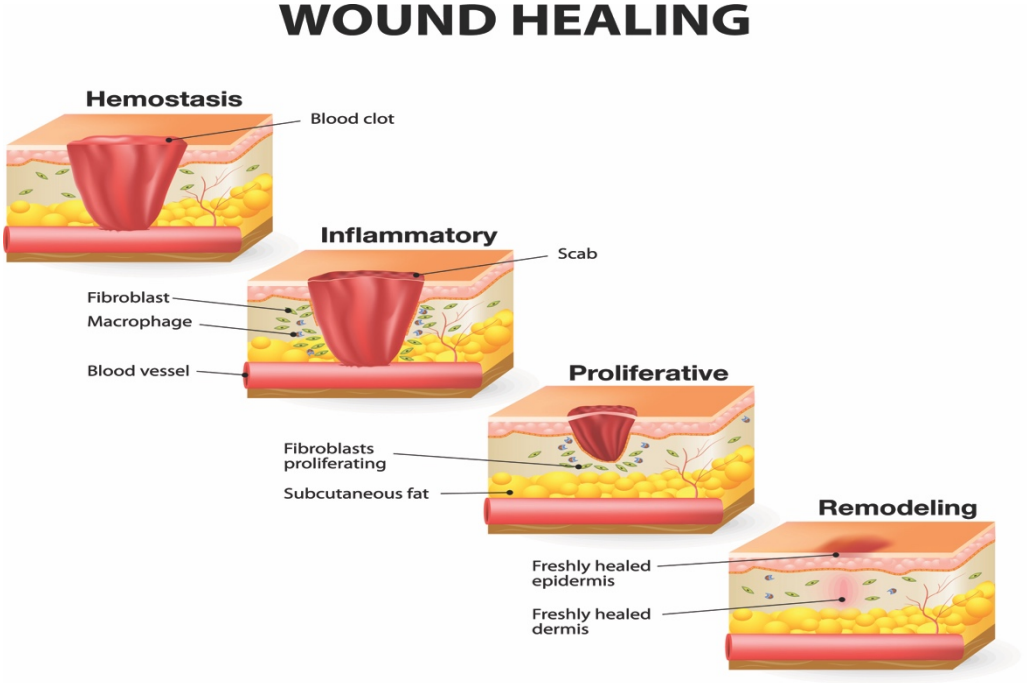
Il rimodellamento è l'ultima fase della guarigione della ferita e si verifica dal giorno 21 fino a 1 anno dopo la lesione. La formazione del tessuto di granulazione si arresta per apoptosi delle cellule. Una ferita matura è, quindi, avascolare oltre che acellulare [34]. Durante la maturazione della ferita i componenti dell'ECM subiscono alcuni cambiamenti. Il collagene III, che è stato prodotto nella fase proliferativa, viene ora sostituito dal collagene I più forte. Questo tipo di collagene è orientato in maniera da aggiungere resistenza meccanica al nuovo tessuto cicatriziale. E' disposto quindi in maniera diversa dal collagene intrecciato nel derma sano [35]. Successivamente i miofibroblasti provocano contrazioni della ferita per il loro attaccamento multiplo al collagene e aiutano a diminuire la superficie della cicatrice in via di sviluppo [29,30,35]. Inoltre, i processi angiogenici diminuiscono, il flusso sanguigno della ferita diminuisce e l'attività metabolica della ferita acuta rallenta e infine si arresta.

La contrazione della ferita si verifica generalmente nelle ferite cutanee estese. La contrazione favorisce la rimarginazione riducendo larea complessiva della ferita e l'intervallo tra i margini dermici ed è pertanto un aspetto importante della guarigione per seconda intenzione.

Nelle prime fasi di contrazione della ferita, ai margini si forma una rete di miofibroblasti che esprimono le proteine del muscolo liscio, alfa - actina e vimentina.

Queste cellule sono strutturalmente simili a cellule muscolari lisce, sono contrattili e sintetizzano attivamente componenti della matrice, come il collagene di tipo I, la tenascina-C, la SPARC e l'extra dominio della fibronectina. I miofibroblasti derivano dai fibroblasti

tissutali, in seguito alla stimolazione con PDGF, TGFB e FGF-2 rilasciati dai macrofagi presenti nella ferita, ma possono anche derivare da precursori midollari detti fibrociti, o da cellule epiteliali, in seguito a transizione epitelio-mesenchimale. [22]




**Patogenesi delle HTK e cheloidi:**

La prima fase infiammatoria della guarigione può essere la più importante per determinare l'esito della cicatrice. È durante questa fase che la regolazione dell'infiammazione avviene tramite citochine proinfiammatorie, IL-6 e IL-8, e una citochina antinfiammatoria, IL-10. Un

cambiamento nell'espressione di queste citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie può portare a una maggiore incidenza di cicatrici ipertrofiche e cheloidi. [12]

Sembrerebbe infatti che ci sia una sovraregolazione dei geni che codificano per IL-1α, IL-1β, IL-6. Ciò confermerebbe la natura infiammatoria e non tumorale di queste affezioni cutanee [16,36].

Durante la fase proliferativa di guarigione, i macrofagi nell'area della lesione rilasciano fattori di crescita, come il fattore di crescita trasformante beta (TGF-beta), che attiva i fibroblasti per produrre collagene. Nelle cicatrici ipertrofiche e nei cheloidi, si pensa che ci sia una disregolazione della produzione TGF-beta con formazione di collagene in eccesso. TGF-beta 1 e 2 gestiscono l'attivazione dei fibroblasti, mentre TGF-beta 3 è un antagonista del recettore e porta a una diminuzione dell'attività dei fibroblasti. Si pensa che ci sia una sovraespressione di TGF-beta 1 e 2 e una diminuzione dell'espressione di TGF-beta 3 alla base dell'aumento della produzione di matrice extracellulare che causa lo sviluppo di cicatrici anormali. Si è osservato un aumento di 3 volte della produzione di collagene nelle cicatrici ipertrofiche e un aumento di 20 volte nei cheloidi, ciò porta allo sviluppo di una cicatrice più grande e anomala. [12]

**1.7 - Terapie disponibili delle cicatrici ipertrofiche e dei cheloidi:**

Poiché il meccanismo di guarigione delle ferite è così complicato, i processi definitivi che sono alla base dell'eccessiva formazione delle cicatrici devono ancora essere chiariti. Finora, le strategie di prevenzione e trattamento si sono concentrate principalmente sulla riduzione dell'infiammazione. [37]

La terapia di prima linea utilizzata per il trattamento di cicatrici ipertrofiche e cheloidi comprende medicazioni occlusive, terapia compressiva e steroidi. [2]

**Terapia compressiva:**

La compressione cutanea della ferita è stata utilizzata non solo per la prevenzione, ma anche per il trattamento di cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Sebbene la pressoterapia riduca i segni e i sintomi soggettivi e oggettivi delle cicatrici ipertrofiche e dei cheloidi, le prove scientifiche a sostegno del loro uso sono deboli e anche la loro efficacia clinica è controversa. [38]

I meccanismi suggeriti alla base della terapia pressoria comprendono l'occlusione dei vasi sanguigni e la limitazione del rilascio di citochine infiammatorie, nutrienti e ossigeno dai vasi sanguigni al tessuto cicatriziale [39,40,41,42,43].

L'aumento dell'apoptosi può essere un altro meccanismo della terapia pressoria [44]. La quantità di pressione raccomandata è di 15–40 mm Hg per più di 23 ore al giorno per almeno sei mesi [37,42,45].

**Fogli di gel in silicone:**

Un altro trattamento che si è dimostrato sicuro ed efficace è l'utilizzo di fogli di gel in silicone. [46], [47].

I cerotti di gel in silicone vengono utilizzati con successo ormai da più di 40 anni. [48]

La loro efficacia sembra essere il risultato dell'occlusione e dell'idratazione piuttosto che del silicone stesso. [49],[50],[51],[52],[53-58].

Si pensa che il dispositivo medico agisca come strato corneo e quindi riduca l'iperemia capillare, l'edema e l'attività dei fibroblasti, diminuendo così la deposizione di collagene.

[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65]. L'applicazione topica del foglio di silicone (TSS) è ora ampiamente utilizzata come trattamento curativo su cicatrici ipertrofiche; tuttavia, la durata ottimale del trattamento e il modo di applicazione non sono stati specificati. Il tempo di applicazione varia da 12 a 24 ore al giorno, mentre il tempo di trattamento va da un mese a un anno. [48], [59], [60], [61], [62], [66], [67], [46], [66], [58], [68-73]

Per un'efficacia ottimale, nello studio condotto da Zhang, Y. e McCluskey viene consigliato di applicare il foglio di silicone topico per almeno tre mesi e per almeno quattro ore al giorno. [48]

**Corticosteroidi:**

Anche i corticosteroidi si sono rivelati efficaci nel trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Continuano ad essere molto utilizzati nonostante, di recente, sia stato dimostrato che il trattamento con tossina botulinica di tipo A risulta essere più efficace [74]. L'iniezione intralesionale è il metodo più diffuso per la somministrazione di steroidi, sebbene i cerotti steroidei stiano guadagnando popolarità [75]. Il meccanismo alla base di questa terapia è attribuito al suo effetto antinfiammatorio [76]. Inoltre, la terapia steroidea sembra ridurre la sintesi del collagene, la produzione di glicosaminoglicani, la proliferazione dei fibroblasti e la degenerazione del collagene e dei fibroblasti [77,78].

Un altro meccanismo suggerito è l'induzione della vasocostrizione mediata dal legame dello steroide topico ai classici recettori dei glucocorticoidi [20].

I tassi di risoluzione per i cheloidi trattati con iniezioni intralesionali di steroidi sono variabili e vanno dal 50% al 100% e si ripresentano dal 9% al 50% [79]. La maggior parte degli studi precedenti utilizzava triamcinolone acetonide (TAC), iniettato da solo o in combinazione con altre modalità di trattamento come 5-FU, verapamil, crioterapia o chirurgia. Le concentrazioni

di TAC iniettabili variano da 10 a 40 mg / mL, ma la concentrazione di TAC raccomandata in monoterapia è di 40 mg / mL per la risoluzione dei cheloidi [80]. L'iniezione viene eseguita 1-2 volte al mese finché la cicatrice non si è appiattita. Le iniezioni intralesionali di steroidi potrebbero causare effetti collaterali come atrofia cutanea o teleangectasia. [37]

**Laser terapia:**

La terapia laser è stata introdotta per il trattamento dei cheloidi negli anni '80 [81] e sono stati studiati e riportati diversi tipi di laser con varie lunghezze d'onda. Tra questi, il laser più comunemente usato per trattare cicatrici ipertrofiche e cheloidi è il laser a colorante pulsato (PDL) a 585 nm [82]. L'energia raccomandata è compresa tra 6,0 e 7,5 J / cm2 (fascio da 7 mm) o da 4,5 a 5,5 J / cm2 (fascio da 10 mm) [83] e possono essere necessarie da due a sei sessioni di trattamento [82]. Il laser Nd: YAG da 1064 nm è un altro laser diffuso per il trattamento di cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Per questo laser, l'energia consigliata è di 14 J / cm2 (fascio di 5 mm), con la procedura ripetuta ogni tre o quattro settimane [84,85]. Questi trattamenti laser vaporizzano i vasi sanguigni. In questo modo, le citochine infiammatorie sono limitate nella loro capacità di raggiungere cicatrici ipertrofiche e cheloidi, sopprimendo così lo sviluppo di cicatrici aberranti. I possibili effetti collaterali della terapia laser includono iperpigmentazione, ipopigmentazione, formazione di vesciche e porpora postoperatoria [37,86,87,88,89].

**Terapia chirurgica:**

L'escissione chirurgica è spesso utilizzata per il trattamento delle cicatrici e dei cheloidi maturi, ma è considerata inefficace come monoterapia dato il tasso di recidiva dal 45% al 100%. Per ridurre il rischio di recidiva, si consiglia di combinare l'escissione chirurgica con opzioni di

trattamento più conservative, come radioterapia, crioterapia o steroidi. Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, si consiglia di eseguire un'escissione fusiforme intramarginale (resezione incompleta), utilizzando una tensione minima e suture con i bordi estesi per chiudere la ferita. Si ritiene che l'uso di suture per la riduzione della trazione sottocutanea / fasciale, la z-plastica e il trasferimento del lembo locale prevenga la recidiva del cheloide [17], [90], [91].

**Radioterapia:**

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della radioterapia sul trattamento del cheloide. Sia la terapia a fasci esterni che la brachiterapia (o radioterapia interna) sono state utilizzate e studiate per il trattamento dei cheloidi. La radioterapia è generalmente condotta come trattamento adiuvante 24-48 ore dopo l'intervento chirurgico di revisione della cicatrice e la dose di radiazioni raccomandata è 40 Gray in diverse sessioni divise per ridurre al minimo gli effetti avversi [92].

Il meccanismo suggerito della radioterapia per il trattamento dei cheloidi è l'anti-angiogenesi e la successiva attività anti-fibroblastica. La soppressione dell'angiogenesi riduce il rilascio di citochine infiammatorie e la successiva inibizione dell'attività dei fibroblasti provoca una diminuzione della sintesi del collagene, sopprimendo così lo sviluppo cheloide [37], [93], [94].

**1.8 Nuove strategie terapeutiche:**

Le terapie adiuvanti più recenti ed emergenti includono interferone, 5-fluorouracile, imiquimod, tacrolimus, bleomicina, acido retinoico e la tossina botulinica A. [2]

**Interferone:**

L'interferone (IFN) è composto da citochine che hanno effetti antiproliferativi e antifibrotici. L'IFN attenua la sintesi del collagene e la proliferazione dei fibroblasti sottoregolando il TGF-β1. Sebbene gli effetti avversi tra cui dolore al sito di iniezione e sintomi simil-influenzali siano relativamente comuni nel trattamento con IFN, alcuni autori hanno riportato un buon esito della terapia di combinazione di IFN α-2b con iniezione di TAC [12,18].

**5 - fluorouracile:**

Il 5-fluorouracile agisce come agente antimetabolico interrompendo l'RNA, causando l'inibizione della proliferazione dei fibroblasti e l'espressione del TGF-beta per diminuire il collagene di tipo I nel tessuto cicatriziale. [2]

**Imiquimod:**

Nel tessuto cheloidale, imiquimod provoca l'induzione di geni apoptotici che causano la morte cellulare in questi tessuti. [2]

**Tacrolimus:**

Il tacrolimus è un trattamento topico che riduce la proliferazione dei fibroblasti sottoregolando i recettori TGF-beta. [2]

**Bleomicina:**

La bleomicina è un agente citotossico, antineoplastico, antivirale e antibatterico [19], derivato dallo Streptomyces verticillus, ed è stato utilizzato per malattie dermatologiche come le

verruche. Questo agente è stato utilizzato anche per cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Diversi studi hanno scoperto che i fibroblasti dermici umani trattati con bleomicina hanno mostrato una ridotta sintesi di collagene, anche con la coesistenza di TFG-β1, e una riduzione dei livelli di lisilossidasi, che è coinvolta nella maturazione del collagene. Inoltre, l'apoptosi è stata anche indotta dal trattamento con bleomicina [95,96,97,98]. L'iniezione intralesionale è il metodo di somministrazione preferito e 1,5 UI / mL di bleomicina sono state iniettate da due a sei sessioni a intervalli mensili. Diversi studi hanno riportato che l'appiattimento completo è stato ottenuto nel 54% -73% dei pazienti cheloidi [95,96] e anche altri sintomi come prurito e dolore sono stati risolti. I possibili effetti collaterali includono dolore al sito di iniezione, ulcerazione, atrofia e iperpigmentazione, ma non sono stati osservati effetti collaterali sistemici [19,96].

**Retinoidi:**

I retinoidi sono inibitori delle metalloproteinasi della matrice che sovraesprimono nei cheloidi e nelle cicatrici ipertrofiche. La tretinoina e l'isotretinoina, entrambi retinoidi, provocano una riduzione della sintesi del collagene che porta a un migliore aspetto della cicatrice. Si pensa che la tensione sia un fattore che porta alla formazione di cheloidi e cicatrici ipertrofiche. [2]

**Tossina botulinica:**

La tossina botulinica, derivata dal Clostridium botulinum, è una potente neurotossina che blocca la trasmissione neuromuscolare. Alcuni autori hanno riferito che la tossina botulinica di tipo A può ridurre al minimo la formazione di cicatrici riducendo la tensione muscolare [2] [12] durante la guarigione della ferita, facendo sì che il ciclo cellulare dei fibroblasti venga interrotto in uno stato non proliferativo, G0 o G1, e influenzando l'espressione di TGF-β1

[99,100,101,102,103]. L'iniezione intralesionale era il metodo di somministrazione preferito e 70-140 U di tossina botulinica di tipo A venivano somministrate per sessione a intervalli di uno o tre mesi per tre o nove mesi (tre sessioni) [102,104,105,106]. I risultati del trattamento sono stati generalmente favorevoli e la soddisfazione dei pazienti è stata elevata. Sono stati riportati miglioramenti anche per quanto riguarda il dolore, la tenerezza e la sensazione di prurito [102,104,105].

## Capitolo 2

## 2 - Obiettivo dello studio:

Le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi sono un disturbo estetico funzionale che presenta ripercussioni importanti sulla qualità di vita del paziente.

In letteratura scientifica sono presenti numerosi studi che documentano la presenza di più strategie di trattamento; nessuno dei quali è però oggi risolutivo. Per questo motivo la ricerca è ancora aperta.

Nel nostro studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di un dispositivo medico di tipo adesivo, contenente un'associazione tra tre principi attivi: allium cepa, allantoina e pentaglicano. Il razionale per l'impiego del dispositivo è basato sull'evidenza di efficacia di ciascuno dei tre principi attivi in esso contenuti nel migliorare l'aspetto estetico e clinico delle cicatrici patologiche.

La potenziale efficacia del dispositivo indagata si basa inoltre sulla sua attività compressiva.

Già nel 2014 Welf Prager e Gerd G. Gauglitz avevano dimostrato l'efficacia del dispositivo medico adesivo notturno con gli stessi principi attivi su una coorte di 125 pazienti.

Tuttavia le prove di efficacia fornite sono risultate prive di oggettività e sottoposte ad un giudizio clinico espresso unicamente dall'osservatore utilizzando come unica modalità di valutazione la scala POSAS.

La mancanza di oggettività nella rilevazione dei dati non ha permesso allo studio di ricevere la risonanza che avrebbe meritato.

Nel tentativo di superare questo bias, nel nostro studio, è stata impiegata una misura oggettiva di efficacia attraverso l'impiego di strumenti di imaging come l'ecografia e la videocapillaroscopia.

**3 - Materiali e metodi:**

Trentanove pazienti caucasici, con cicatrice ipertrofica singola o multipla (19 femmine e 20 maschi; età media 36 +/- 12,5 anni) e sette pazienti con cheloidi (5 maschi e 2 femmine; età media 37 +/- 11,5 anni), sono venuti alla nostra attenzione nel periodo che va da gennaio 2018 e giugno 2019.

Le lesioni cutanee erano recenti, avevano meno di 1 anno ed erano localizzate nella parte superiore del corpo (collo, tronco, braccia).

Tutti i pazienti inclusi erano esenti da qualsiasi trattamento topico per le cicatrici cutanee (medicazioni occlusive, terapia compressiva, acido retinoico, combinazione topica di idrocortisone, silicio e vitamina E) per almeno 12 settimane e nessuno di loro aveva ricevuto corticosteroidi intra-lesionali, dermoabrasione o terapia laser in passato.

I criteri di esclusione erano la gravidanza, l'allattamento al seno, l'esposizione al sole recente, abbronzatura, l'uso dell'autoabbronzante, scarsa aderenza al trattamento, fototipo cutaneo maggiore di III e allergia dichiarata o intolleranza a uno o più componenti del dispositivo medico.

Durante lo studio i pazienti hanno evitato qualsiasi applicazione sistemica o topica di corticosteroidi, non hanno ricevuto procedure invasive per rassodare la cute, inclusi peeling chimico medio / profondo, dermoabrasione o laser terapia in tutta l'area trattata.

Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti e il protocollo dello studio ha soddisfatto le linee guida della Dichiarazione di Helsinki del 1975, ed è stata approvata dal nostro comitato istituzionale di revisione.

### 3.1 Progettazione dello studio

In questo studio clinico in aperto, non randomizzato, i partecipanti hanno applicato un dispositivo medico notturno con azione occlusiva contenente allium cepa, allantoina e pentaglicano per 24 settimane consecutive.

Un medico esterno allo studio ha eseguito la valutazione clinica, ecografica e videocapillaroscopica su ogni paziente al tempo basale (T0), a 6 settimane (T6), a 12 settimane (T12) e 24 settimane (T24) dopo l'inizio del trattamento.

La valutazione clinica dei pazienti è stata effettuata con la scala di valutazione POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) v 2.0 che consiste di due parti: una scala del paziente e una scala del medico osservatore.

Entrambe le scale contengono sei elementi che vengono valutati numericamente su una scala che va da 1 a 10. Insieme costituiscono il "punteggio totale" della scala. Inoltre, il paziente e l'osservatore valutano anche la loro "opinione generale".

Il POSAS valutato dall'osservatore include vascolarizzazione, pigmentazione, spessore, sollievo, flessibilità e superficie, ciascuno segnato su una scala da 1 (cute normale) a 10 (cute dall'aspetto peggiore immaginabile) in modo che il totale del punteggio vari da 6 (aspetto migliore della cicatrice) a 60 (aspetto peggiore della cicatrice).

Il POSAS valutato dal paziente include dolore, prurito, colore, rigidità, spessore e irregolarità, ad ognuno di questi elementi viene attribuito, allo stesso modo, un punteggio che va da 1 a 10 (minimo da grave a più grave) in modo che il punteggio totale sia compreso tra 6 (miglior aspetto della cicatrice) e 60 (peggiore aspetto della cicatrice).

Ogni lesione è stata studiata utilizzando anche come esami strumentali: l'analisi videocapillaroscopica intravitale (IVCP) e l'ecografia cutanea (SU). L'esame IVCP è una

tecnica per ottenere, memorizzare e confrontare nel tempo le immagini fotografiche delle lesioni cutanee e dei capillari cutanei utilizzando una sonda a contatto ottico collegata a un microscopio video computerizzato (Fotofinder con ingrandimento 60X,100X, 200X). L'analisi IVCP è stata eseguita per indagare il miglioramento generale delle lesioni cutanee. Tre marcatori angiogenici (anelli allargati o tortuosi, squilibrio architettonico e numero di evidenti capillari), sono stati valutati secondo la seguente scala dei parametri continui: 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderato) e 3 (grave). Ottenendo così un punteggio IVCP globale che varia da 0 a 9.

Esami ecografici per valutare i cambiamenti nello spessore della cicatrice (espresso in mm) dalla linea di base nei punti temporali sono stati eseguiti da un dermatologo esperto di ultrasuoni in usi dermatologici (morfea, idrosadenite suppurativa, lesioni neoplastiche) utilizzando MyLabTM One (Esaote, Genova, Italia) con un Trasduttore lineare MHz fornito.

In caso di più lesioni è stata considerata definitiva la lesione con il punteggio più alto.

### 3.2 Analisi statistica

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando Graph-Pad Prism (versione 7.0, El Camino REAL, SAN Diego, CA) e il pacchetto software QuickCalcs. Tutti i dati sono stati espressi come medie ± SD. La distribuzione continua e le variabili sono state verificate con il test di Kolmogorov-Smirnov. Poiché i dati non presumevano la distribuzione gaussiana, è stato utilizzato il test di Kruskall-Wallis per le variabili non accoppiate. Per tutte le analisi è stato considerato statisticamente significativo un p value inferiore a 0,05.

## RISULTATI

Trentacinque pazienti con cicatrici ipertrofiche (19 femmine 16 maschi; età media 35 +/- 12,5 anni) e 7 pazienti con cheloidi (5 maschi e 2 femmine; età media 37 +/- 11,5 anni) hanno completato lo studio.

## EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

Dalla valutazione clinica attraverso scala POSAS è emerso che:

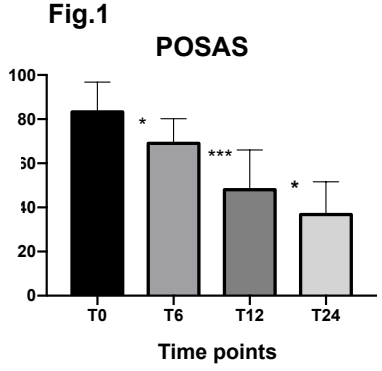
Il punteggio POSAS è migliorato progressivamente partendo da T6 fino a T24. (tabella 1, fig.1)

**Table 1 Clinical data of patients treated across time points: week 0, 6, 12, 24**

| | T0 | T6 | T12 | T24 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| POSAS | 83.26±13.53 | 69±11.21 | 48.02±18.02 | 36.78±14.86 | T6 vs T0 p<0.05<br>T12 vs T6 p<0.001<br>T24 vs T12 p<0.05 |
| PA-POSAS | 4137±8.92 | 31.41±6.751 | 21.29±5,.57 | 19.5±54.49 | T6 vs T0 p<0.01<br>T12 vs T6 p<0.001 |
| OB-POSAS | 41.89±5.941 | 37.59±5.803 | 26.54±9.999 | 19.17±7.57 | T12 vs T6 p<0.001<br>T24 vs T12 p<0.01 |
| Overall patient opinion | 6.913±2.336 | 5.478±2.345 | 3.452±1.824 | 3.405±1.849 | T6 vs T0 p<0.05<br>T6 vs T12 p<0.001 |
| Overall observer opinion | 6.674±2.161 | 5.609±2.206 | 3.548±1.811 | 2.214±0.924 | T12 vs T6 p<0.001<br>T24 vs T12 p<0.05 |

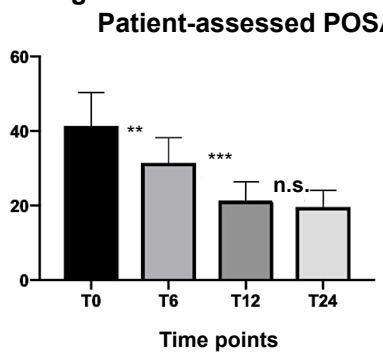
POSAS: Patient and Observer Scar Assessment Scale; PA-POSAS: Patient Assessed POSAS; OB-POSAS: Observer Assessed POSAS.

**Fig.1**



Le sotto-voci POSAS valutate dal paziente sono migliorate a partire dal tempo T6, aumentando progressivamente fino al tempo T12, per poi rimanere stabili fino a T24 (fig.2) (tabella 1).

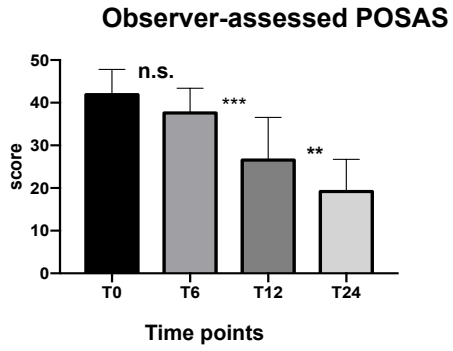
**Fig.2**



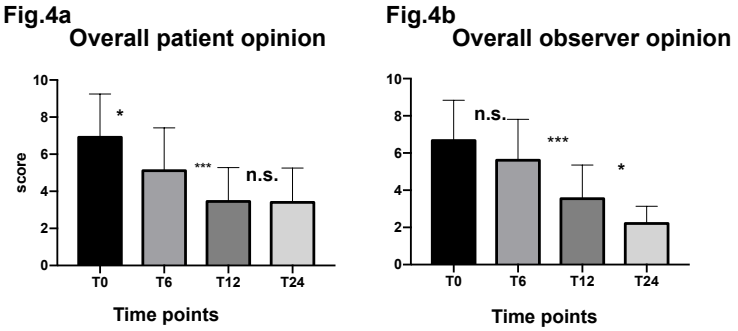

Tra i singoli elementi di POSAS valutati dai pazienti, il prurito è migliorato per primo, seguito dagli altri elementi POSAS valutati dal paziente (dati non mostrati).

Le sottovoci POSAS valutate dall'osservatore sono migliorate a partire da T12, e sono aumentate progressivamente fino a T24 (figura 3) (tabella 1).

**Fig.3**




Sia i pazienti che gli osservatori hanno mostrato soddisfazione per il trattamento, a partire rispettivamente da T6 e T12 (fig. 4a, b) (tabella 1)




Dai dati strumentali ricavati dall'analisi ecografica e dalla videocapillaroscopia intravitale deriva la conferma del significativo miglioramento dello spessore delle cicatrici cutanee e della vascolarizzazione dopo almeno 12 settimane di applicazione del dispositivo medico con netto miglioramento dei risultati fino a T24 (fig. 5a-b) (tabella 2).

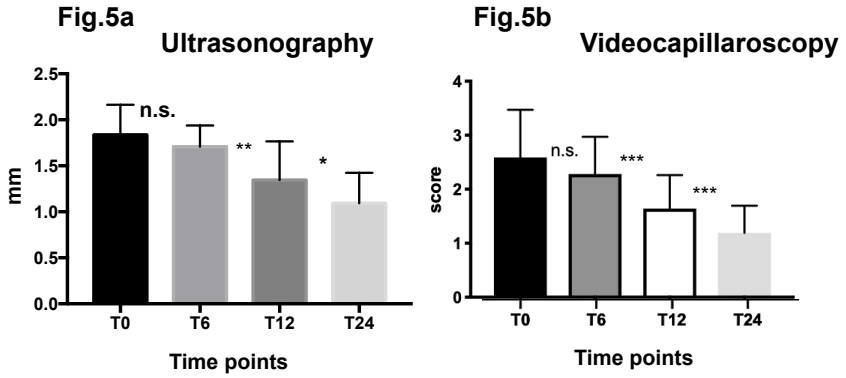



**Table 2: Instrumental data of patients treated across time points: week 0, 6, 12, 24**

| | T0 | T6 | T12 | T24 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| SU | 1.837±0.3262 | 1.708±0.2311 | 1.344±0.4217 | 1.092±0.332 | T12 vs T6 p<0.01<br>T24 vs T12 p<0.05 |
| IVCP | 5.152±1.92 | 4.522±1.735 | 2.762±1.055 | 1.286±0.6358 | T12 vs t6 p<0.001<br>T24 vs T12 p<0.001 |

SU= Skin Ultrasonography; IVCP: Intavital VideoCaPillaroscopy

SICUREZZA

Quattro soggetti (8,6%) hanno interrotto lo studio, 1 per mancanza di efficacia al T6, 2 per motivi personali e 1 per trasferimento all'estero. Tra i 42 pazienti che hanno completato lo studio, 15 hanno segnalato eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) valutati dagli sperimentatori come correlati o possibilmente correlati al dispositivo medico. I più comuni erano eritema (n = 12) e prurito (n = 2) ed eczema al sito di applicazione (n = 1). Non sono stati rilevati altri effetti avversi considerati possibilmente o probabilmente correlati al dispositivo medico.

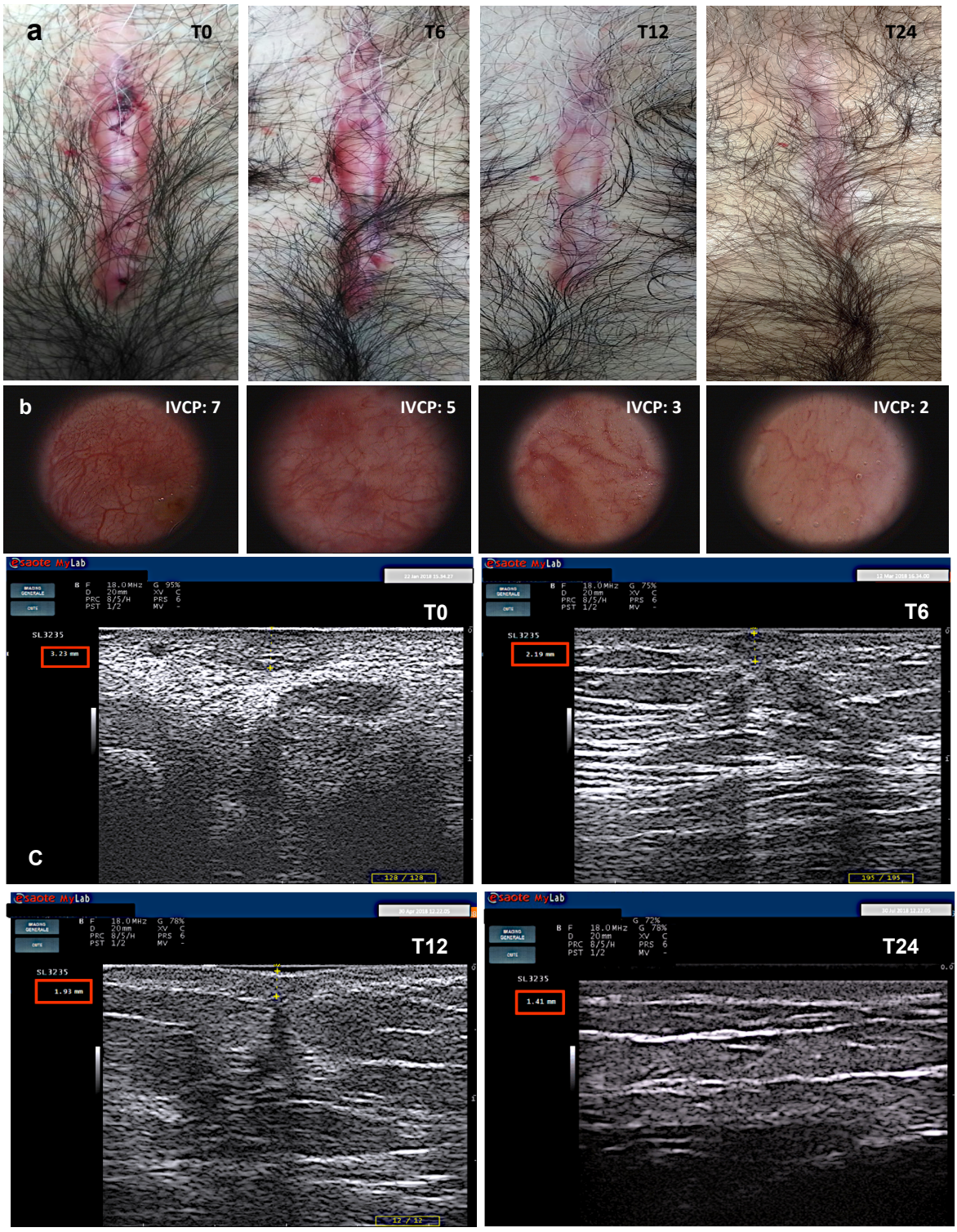



*Figura 6 -*

*a) Cicatrice ipertrofica al t0, t6, t12, t24. Visibile un netto miglioramento estetico.*
*b) Immagine videocapillaroscopica della cicatrice ipertrofica al t0, t6, t12, t24. Visibile una netta riduzione della densità dei vasi sanguigni.*
*c) Immagine ecografica della cicatrice ipertrofica al t0, t6, t12, t24. Visibile riduzione dello spessore della cicatrice.*

**DISCUSSIONE:**

La gestione dei cheloidi e dell'HTS è spesso una sfida terapeutica per i medici; un trattamento efficace dovrebbe portare a un fisiologico recupero funzionale, sollievo dai sintomi e miglioramento estetico delle lesioni cutanee. L'atteggiamento più efficace da seguire è quello di prevenirne il più possibile l'insorgenza.

I cheloidi e le cicatrici ipertrofiche sono causati da lesioni cutanee e irritazioni, inclusi traumi, punture di insetti, ustioni, interventi chirurgici, vaccinazioni, piercing alla cute, acne, follicolite, varicella e infezioni da herpes zoster. [19]

Vari fattori locali possono aumentano e / o prolungano l'infiammazione del derma reticolare durante la guarigione della ferita. Ad esempio, l'attaccamento e il distacco ripetuto di orecchini da e verso i fori di perforazione dell'orecchio può provocare lesioni multiple per un lungo periodo di tempo; questo aumenta notevolmente il rischio di sviluppare cheloidi nel lobo dell'orecchio. Un altro fattore è l'infezione. Ad esempio, i fori per le orecchie sono anche soggetti a infezioni ripetute, che possono stabilire un'infiammazione sfavorevolmente prolungata nel derma reticolare. Allo stesso modo, essendo infezioni, acne e follicolite si associano spesso a un maggior rischio di cicatrici patologiche. Anche le ferite secondarie causate da irritazione pruriginosa da varicella sono a rischio di cicatrici patologiche. Nel caso di ustioni, la durata dell'infiammazione è particolarmente prolungata se la ferita da ustione è ampia e / o profonda.

Ciò aumenta il rischio di sviluppo di cicatrici patologiche. Infatti, è stato dimostrato che una ferita da ustione che guarisce in meno di 10 giorni ha un rischio del 4% di svilupparsi in una cicatrice ipertrofica, mentre una ferita da ustione che impiega 21 giorni o più per guarire ha un rischio del 70% o maggiore. [107]

Di tutti i molti fattori locali che contribuiscono allo sviluppo di cicatrici patologiche, il più importante è sicuramente la forza meccanica che agisce sul sito della lesione.

Questa teoria è supportata da diverse evidenze. In primo luogo, i cheloidi adottano comunemente forme specifiche al sito in cui compaiono, vale a dire le tipiche forme a farfalla, artiglio di granchio e manubri rispettivamente sulla spalla, sulla parte anteriore del torace e sulla parte superiore del braccio [108]. Questo, insieme alla nostra analisi visiva utilizzando il metodo degli elementi finiti [109], suggerisce che la crescita dei cheloidi è in gran parte determinata dalla direzione della tensione applicata alla cute attorno al sito della ferita. Ad esempio, la direzione della tensione sulla parete toracica anteriore è orizzontale a causa della direzione di contrazione del muscolo grande pettorale. Pertanto, i cheloidi sulla parete toracica crescono sempre orizzontalmente. Altro esempio, il cheloide vaccinale allungato comunemente osservato sulla parte superiore del braccio, lungo la direzione dell'asse lungo, si forma in seguito alla linea di tensione di crescita del braccio durante l'infanzia. Questo perché le vaccinazioni avvengono generalmente in età prepuberale.

Un altro elemento di prova che rafforza l'importanza delle forze meccaniche locali è che i cheloidi mostrano una marcata preferenza per le posizioni del corpo che sono costantemente o frequentemente soggette a tensione (come la parte anteriore del torace e le regioni scapolari), mentre raramente si verificano nelle aree dove lo stiramento / contrazione della cute è raro (come la regione parietale o la parte anteriore della gamba) [110]. Questo è vero anche per i pazienti con cheloidi multipli / grandi. Inoltre, i cheloidi sono rari sulla palpebra superiore. Ciò riflette il fatto che la cute delle palpebre è sempre rilassata, indipendentemente dal fatto che gli occhi siano aperti o chiusi.

Nel caso dei cheloidi del lobo dell'orecchio, anche la forza meccanica del cuscino e / o il peso dell'orecchino possono partecipare alla loro patogenesi. Questi fattori, e il peso del cheloide stesso, possono anche aumentare il rischio che il cheloide progredisca.

In termini di fattori di rischio sistemico, l'adolescenza e la gravidanza sembrano associarsi a un maggior rischio di sviluppare cicatrici patologiche [111,112]. Può essere che gli ormoni sessuali come gli estrogeni e gli androgeni abbiano effetti vasodilatatori che intensificano l'infiammazione, promuovendo così lo sviluppo di cicatrici patologiche o peggiorando le cicatrici esistenti. Ciò è supportato dall'evidenza che l'incidenza di cheloidi non causati da traumi aumenta improvvisamente intorno ai 10 anni di età. Ciò implica che l'aumento dei livelli di steroidi sessuali all'inizio dell'adolescenza, piuttosto che una maggiore probabilità di trauma, è responsabile del maggior rischio di sviluppo di cicatrici patologiche negli adolescenti.

Un recente studio ha anche dimostrato che l'ipertensione è associata allo sviluppo di cheloidi gravi [113]. Lo studio ha valutato se l'ipertensione, un fattore circolante, influenzi la gravità dei cheloidi locali. Ha coinvolto 304 pazienti consecutivi con cheloidi. Le analisi di regressione logistica ordinale hanno mostrato che la pressione sanguigna si associava in modo significativo e positivo sia alla dimensione che al numero dei cheloidi (entrambi $p < 0{,}0001$). Questo studio fornisce prove epidemiologiche per la possibilità che l'ipertensione possa aggravare i cheloidi. Questa associazione può riflettere il fatto che l'ipertensione danneggia i vasi sanguigni, aumentando così l'infiammazione nei tessuti locali.

Un altro fattore di rischio sistemico per lo sviluppo e / o la progressione di cicatrici patologiche è l'infiammazione. E' stato osservato il caso di una donna adulta i cui cheloidi auricolari si sono aggravati durante il corso della malattia di Castleman. La malattia di Castleman è una malattia linfoproliferativa rara caratterizzata dalla sovrapproduzione non regolamentata di

interleuchina-6 (IL-6). Porta a linfoadenopatia sistemica e sintomi infiammatori costituzionali. E' stato osservato che, quando le concentrazioni circolanti di citochine infiammatorie aumentavano nella paziente, i suoi cheloidi auricolari si aggravavano. È probabile che l'infiammazione sistemica sia anche responsabile della tendenza dei pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva di ustioni estese a sviluppare cicatrici ipertrofiche: le ustioni gravi iniziali si associano a una tempesta di citochine che aumenta significativamente il rischio di sviluppare cheloidi e cicatrici ipertrofiche per almeno 1 anno. [114]

E' importante sempre tenere a mente, nella gestione di una ferita, che i processi di guarigione delle cicatrici non sono così scanditi nel tempo. La fase di proliferazione inizia ancora prima che la fase infiammatoria sia completata e continua anche quando il rimodellamento è iniziato. La fase di rimodellamento stessa continua molto tempo dopo che le suture sono state rimosse e la medicazione abbandonata. Questo è il razionale su cui si fonda il principio di cura delle ferite come processo continuo. Ridurre al minimo la formazione di cicatrici è dunque un obiettivo che va perseguito a lungo termine. Questi sono aspetti importanti della gestione delle ferite che devono essere enfatizzati per incoraggiare la partecipazione del paziente. [115] [116] [117]

Il trattamento delle cicatrici patologiche non può prescindere dalla conoscenza dei meccanismi biomolecolari che regolano lo sviluppo di cheloidi e cicatrici ipertrofiche.

È importante raggiungere un giusto equilibrio tra le fasi di guarigione della ferita. La sintesi e la degradazione dell'ECM devono essere bilanciate, altrimenti la guarigione della ferita potrebbe essere ritardata e provocare cicatrici eccessive.

Reazioni infiammatorie prolungate ed eccessive risultano nel contesto di una maggiore attività dei fibroblasti, che a sua volta producono ECM eccessiva. In questa fase, la degranulazione

delle piastrine rilascia e attiva il fattore di crescita trasformante β (TGF-β), in particolare TGF-β1, TGF-β2, il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) e il fattore di crescita epidermico (EGF).

L'importanza di queste citochine per la risposta proliferativa delle cellule è stata chiarita in diversi articoli scientifici. Già da molti anni è nota l'azione di queste citochine sulla proliferazione dei fibroblasti e sullo sviluppo di cheloidi.

In un studio condotto molti anni fa nel 1994, è stato osservato che i fibroblasti derivati dal tessuto cheloide rispetto a quelli prelevati dalla cute normale sono molto più reattivi nei test chemiotattici e mitogenici a tutte e tre le isoforme del PDGF. [118]

Lo stesso è stato osservato nel 1999 per il fattore di crescita insulino - simile.

L'analisi immunoistochimica ha confermato l'alta espressione di IGF-IR nei fibroblasti cheloidi, ma non nei fibroblasti normali. Per esaminare le proprietà funzionali della via IGF-I / IGF-IR, è stata studiata la proliferazione cellulare e le attività di invasione di entrambi i tipi di fibroblasti. L'attività invasiva dei fibroblasti nei cheloidi era notevolmente aumentata in presenza di IGF-I e inibita da un anticorpo neutralizzante contro IGF-IR. Questi studi dimostrano il coinvolgimento di IGF-I / IGF-IR attivato nella patogenesi dei cheloidi grazie alla capacità di potenziare l'attività invasiva dei fibroblasti. [119].

Soltanto nel 2018 invece, è stata chiarita l'importanza dell'EGF nella risposta proliferativa dei fibroblasti derivanti dal tessuto cheloide. E' stata osservata una sovraregolazione della segnalazione dell'EGF all'interno dell'epidermide del tessuto cicatriziale irrigidito. [120]

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), prodotto dalle cellule epidermiche, è un regolatore positivo dell'angiogenesi. Per questo motivo, la sovraespressione del VEGF è

correlata all'eccessiva formazione di capillari, alla produzione di collagene di tipo I e all'aumento del volume della cicatrice [121]

E' infatti già stato dimostrato che la produzione di VEGF è fortemente espressa nei cheratinociti sovrastanti i cheloidi.

Da ciò è sorta l'evidenza che la terapia antiangiogenica topica, diretta o alla down-regolazione del VEGF epidermico o all'inibizione dell'attività del VEGF derivato dai cheratinociti sui suoi recettori endoteliali, può essere utile nel trattamento dei cheloidi. [122].

Inoltre, studi in vitro hanno dimostrato che questa citochina è espressa a livelli più elevati nei fibroblasti derivati dai cheloidi rispetto alla cute normale. [123,124]

Più in dettaglio l'analisi Northern blot ha rivelato che l'espressione dell'mRNA di TGF-beta1 e VEGF era sovraregolata rispettivamente di 3,6 e 6 volte nei fibroblasti dei cheloidi rispetto ai fibroblasti normali. L'aggiunta di TGF-beta1 alle colture di fibroblasti dei cheloidi ha aumentato la produzione di VEGF di 3,5 volte. Un anticorpo neutralizzante anti-TGF-beta1 ha ridotto la secrezione di VEGF a livelli di controllo, suggerendo che TGF-beta1 mediava la sovraregolazione dell'espressione di VEGF. [123]

È stato anche postulato che è il VEGF è direttamente implicato nella patogenesi dei cheloidi [125] e che una diminuzione dell'espressione cutanea di VEGF può influenzare lo sviluppo e l'estensione di HTS e cheloidi [126].

Queste citochine non sono solo fattori di crescita fibrogenici, ma anche agenti chemiotattici per cellule epiteliali, cellule endoteliali, neutrofili, macrofagi, mastociti e fibroblasti [127,128].

Dunque, I fibroblasti originati dai tessuti cheloidi e cicatrici ipertrofiche mostrano un aumento dei recettori per questi fattori di crescita e dimostrano una maggiore reattività rispetto ai fibroblasti dei tessuti normali [129,130,131,132].

Gli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMP) sono inibitori endogeni delle metalloproteinasi della matrice (MMP); quindi, livelli aumentati di TIMP, specialmente TIMP-1 e TIMP-2, sono associati alla formazione di cicatrici ipertrofiche [121].

Il fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α) è una citochina infiammatoria prodotta da monociti e macrofagi durante la fase infiammatoria. È noto che questa citochina induce la degradazione del collagene e contribuisce a ridurre al minimo le cicatrici eccessive.

In uno studio del 2001 è stato osservato come fibroblasti cutanei derivanti da cheloidi e trattati con fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) per almeno 48 ore vadano incontro ad una significativa riduzione nella quantità di collagene prodotto.

Tuttavia questo effetto raggiunge un limite; Superate determinate concentrazioni della citochina, non sortisce più alcun effetto. [133].

Sembrerebbe che il TNF-α abbia la capacità di aumentare i rapporti MMP1 / TIMP3, MMP2 / TIMP3 [134].

Tuttavia, altri studi hanno dimostrato che l'effetto biologico del TNF-α non era lo stesso sui fibroblasti dei tessuti polmonari e cutanei che mostravano specificità tissutale [135].

Inoltre TNF-α è importante per indurre la transizione epiteliale-mesenchimale nella guarigione delle ferite cutanee umane [136]

Pertanto, non è ancora chiaro se TNF-α possa promuovere o attenuare la formazione di cicatrici.

Le risposte immunitarie sono anche correlate ai processi di guarigione delle ferite. Si ritiene che le cellule T helper CD4 siano le principali cellule immunoregolatrici durante i processi di guarigione delle ferite. Le cellule T CD4 esprimono risposte Th1 o Th2 [137]. Le risposte Th1 producono interferone-γ e interleuchina IL-12 e si ritiene che siano correlate all'attenuazione

della fibrogenesi. Le risposte Th2 delle cellule CD4 sono generalmente probabilmente correlate alla fibrogenesi. Si ritiene che IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 siano correlate alla pro-fibrosi [138,139], mentre IL-10 riduce la fibrosi [140,141,142].

Queste citochine sono essenziali per promuovere o impedire il reclutamento e la proliferazione dei fibroblasti, la deposizione di ECM, l'angiogenesi e la riepitelizzazione [127]. Le citochine endoteliali tra cui IL-8, IGF-1, fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) -β ed eparina promuovono l'angiogenesi. La riepitelizzazione della ferita è potenziata da EGF, TGF-α e IGF-1 [127].

Durante la fase di rimodellamento, l'ECM in eccesso viene degradato e il collagene di tipo III, una forma immatura di collagene, viene convertito in collagene maturo di tipo I. Si ritiene che TGF-β3 svolga un ruolo nella riduzione dell'ECM di nuova sintesi [143].

Un'espressione di mRNA di TGF-β3 significativamente più bassa è stata trovata nei tessuti cheloidi [144,145].

Tuttavia, le isoforme TGF-β (TGF-β1, TGF-β2 e TGF-β3) non presentano la sua attività come ligandi isolati, ma sono anche associate a recettori e modulatori di attività; pertanto, la semplice presenza o assenza di TGF-β potrebbe non spiegare completamente la guarigione anormale della ferita [146].

I membri della famiglia MMP hanno effetti importanti sulla degradazione e sul rimodellamento dell'ECM e mediano la degradazione del collagene di tipo III e I, i principali componenti dell'ECM [147,148]. MMP-2 e MMP-9 sono attivi durante la fase di rimodellamento. L'MMP-9 è coinvolto nella degradazione del collagene di tipo IV e V, della fibronectina e dell'elastina. La MMP-2 gioca un ruolo importante nel rimodellamento della ECM degradando il collagene denaturato [149,150].

Le MMP hanno un effetto sottoregolante sull'infiammazione diminuendo e antagonizzando le chemochine [151,152]. Anche l'immunità, la migrazione cellulare e l'angiogenesi sono influenzate dalle MMP [153]. Le attività di MMP sono regolamentate dai TIMP. La decorina è un componente proteoglicano del tessuto connettivo dermico che si lega alle fibrille di collagene di tipo I e influenza il TGF-β [154]. Questa proteina è diminuita nei cheloidi e nelle cicatrici ipertrofiche [155]. Legando e neutralizzando il TGF-β, la decorina riduce gli effetti stimolatori del TGF-β sulla sintesi di collagene, fibronectina e glicosaminoglicano [137]. La decorina inibisce anche l'angiogenesi interagendo con i recettori VEGF (VEGFR2) e inibendo i fattori di crescita degli epatociti e il PDGF [156]. Le proprietà antifibrotiche di Decorin stanno ricevendo attenzione come futuro agente terapeutico [157,158].

Diversi studi hanno dimostrato le potenziali proprietà terapeutiche dei singoli componenti contenuti nella nostra preparazione topica.

L' allium-cepa produce un effetto antiproliferativo in vitro su fibroblasti e componenti del tessuto connettivo, come il collagene, e riduce l'infiammazione e lo sviluppo fisiologico di cicatrici [159,160].

L'estratto di cipolla (allium cepa) possiede proprietà di inibizione dei fibroblasti con conseguente riduzione sia dell'attività fibroproliferativa che della produzione di ECM, attraverso l'aumento dell'espressione di MMP-1 [161],[159]. L'estratto di cipolla esercita dunque un effetto antiproliferativo che deprime la proliferazione dei fibroblasti e riduce le dimensioni della cicatrice in caso di formazione eccessiva di cicatrici in HTS e cicatrici cheloidi [162].

Inoltre, una recente revisione ha affermato che i composti della cipolla possono ridurre i livelli di citochine nelle linee cellulari di fibroblasti umani attraverso una modulazione della via di segnalazione intracellulare. Gli autori hanno dimostrato che le sostanze della cipolla

potrebbero inibire l'attività del fattore nucleare kappa B e avere la capacità di legare diversi fattori di crescita, come il VEGF. [163]

La quercetina, presente nell'estratto di cipolla, è un membro della famiglia dei flavonoidi ed è uno dei più importanti antiossidanti alimentari. Il principio attivo della cipolla, ha dimostrato in studi in vitro di ridurre la proliferazione dei fibroblasti, l'infiammazione, la deposizione di matrice extracellulare e i mastociti stabilizzati [159, 161, 164, 165, 166, 167].

Per molti anni è stata utilizzata una preparazione topica in gel (contractubex) che include il 10% di estratto acquoso di cipolla, 50 U di eparina per grammo di gel e l'1% di allantoina gel. Sono stati condotti alcuni studi clinici sull'efficacia e la tollerabilità di questa preparazione topica.

Uno dei primi studi sull'efficacia di questo farmaco è stato condotto nel 1994 da Willital e Heine.

Gli autori hanno trattato in modo casuale 45 giovani pazienti con cicatrici fresche dopo un intervento chirurgico al torace. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo trattato topicamente con Contractubex gel (contenente il 10% di estratto di cipolla, 50 / U di eparina di sodio per un g di gel e l'1% di allantoina) e a un gruppo che non riceveva alcun trattamento. Le cicatrici di tutti i pazienti trattati e non trattati sono state valutate ad intervalli mensili. L'aspetto della cicatrice, compreso il tipo e le dimensioni della cicatrice, nonché il colore della cicatrice, è stato valutato dal medico. Una riduzione dell'aumento della larghezza della cicatrice è stata osservata nel gruppo trattato con Contractubex rispetto al gruppo non trattato. Inoltre, cicatrici fisiologiche e cicatrici del colore della cute erano più frequenti nel gruppo trattato rispetto al gruppo non trattato. Le cicatrici ipertrofiche o cheloidali erano meno frequenti nel gruppo trattato. Non sono state osservate differenze nella lunghezza e nell'altezza

della cicatrice. Alla fine del periodo di osservazione, il decorso clinico dello sviluppo della cicatrice è stato valutato come "molto buono" o "buono" in più del 90% dei pazienti trattati, "buono" in meno del 40% e "moderato" o "cattivo" "in più del 60% dei casi non trattati. La tollerabilità del farmaco è stata "buona" o "molto buona" in tutti i casi. [168]

Un altro studio fu condotto nel 2006. In questo caso il gel è stato considerato efficace, sicuro e semplice da applicare per la prevenzione delle cicatrici in 120 pazienti cinesi sottoposti a rimozione laser dei tatuaggi.

I ricercatori hanno scoperto che la preparazione topica in gel riduceva significativamente il rischio di cicatrici, dal 23,5% all'11,5% [159].

In uno studio del 2008 sono stati arruolati ventisette pazienti [17 uomini (63%) e 10 donne (37%) di età compresa tra 15 e 73 anni (età media 28,1 ± 11,7)].

Quattordici pazienti sono stati trattati su cicatrici patologiche con TAC (triamcinolone acetonide intralesionale) e gel di estratto di cipolla e 13 pazienti sono stati trattati con TAC intralesionale da solo. I risultati sono stati registrati e valutati ad ogni visita (settimane 0, 4, 12 e 20). I punteggi prima del trattamento e alla settimana 20 sono stati confrontati. Al basale, la differenza nei due gruppi di trattamento non era statisticamente significativa ($p > 0,05$). Alla settimana 20, c'è stato un miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi di trattamento ($p < 05$). Il TAC con estratto di cipolla è risultato più efficace del solo TAC in termini di sensibilità al dolore, prurito ed elevazione, ma non in eritema e indurimento. Il trattamento è stato ben tollerato, senza alcun effetto negativo. [162]

In uno studio più recente condotto nel 2012, l'uso precoce del gel di estratto di cipolla nelle cicatrici chirurgiche ha portato a un miglioramento dello spessore e dei sintomi della cicatrice,

ma non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel rossore, nella flessibilità o nell'aspetto cosmetico generale delle cicatrici [166].

In uno studio prospettico, comparativo del 2013 sono stati assegnati 60 pazienti a tre gruppi diversi, in ognuno dei quali le cicatrici sono state trattate in modo differente.

Il gruppo 1 è stato trattato con solo estratto di cipolla, il gruppo 2 con solo foglio di gel di silicone e il gruppo 3 con un foglio di gel in silicone in combinazione con allium cepa.

Dai risultati dello studio è emerso che è stata osservata una differenza significativa alla fine dei sei mesi nel parametro del colore delle cicatrici tra il gruppo 1 e il gruppo 2 e nel parametro dell'altezza tra il gruppo 1 e il gruppo 3. L'estratto di cipolla era più efficace in relazione al colore della cicatrice, mentre il foglio di gel in silicone era superiore nel diminuire l'altezza della cicatrice (test t del campione accoppiato, $p < 0{,}001$). Inoltre, i risultati terapeutici più efficaci sono stati ottenuti quando il trattamento del foglio di gel di silicone è stato combinato con l'estratto di cipolla nel gruppo 3. [169]

Sebbene la maggior parte degli studi dimostrano l'efficacia dell'utilizzo dell'allium cepa, sono stati riportati in letteratura dati controversi sull'efficacia del trattamento topico contenente estratto di cipolla per cheloidi e HTS.

Nel dettaglio: tre studi clinici controllati segnalati non sono stati in grado di dimostrare un effetto terapeutico reale, in vivo, dell'estratto di cipolla sugli HTS.

In uno studio clinico randomizzato a doppio cieco condotto a Boston nel 2006 sono stati reclutati ventiquattro pazienti con ferite chirurgiche di almeno 4 cm di lunghezza. Ogni cicatrice è stata divisa in due parti uguali e ciascuna metà è stata trattata con un gel di estratto di cipolla al 10% o con un unguento di vaselina al momento della rimozione della sutura. Ciascun prodotto è stato applicato tre volte al giorno per 8 settimane e i pazienti sono stati

valutati a 2, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. Almeno 11 mesi dopo l'intervento è stata condotta un'intervista telefonica di follow-up.

Le metà della cicatrice sono state valutate da ricercatori in cieco nell'aspetto estetico complessivo, l'eritema e l'ipertrofia. I pazienti hanno anche valutato in modo indipendente eritema, prurito, bruciore e dolore. Utilizzando il t-test appaiato e il test dei segni-rank di Wilcoxon, non si sono osservare differenze statisticamente significative ($p < .1$) tra i due gruppi di trattamento in nessuna delle variabili di risultato studiate. [170]

In uno studio clinico randomizzato monocentrico del 2014 sono state incluse in totale 61 donne, di età ≥18 anni, che avevano partorito con taglio cesareo elettivo per la prima volta negli ultimi 5-10 giorni. Ai pazienti è stato consigliato di applicare il gel per cicatrici topico due volte al giorno (gruppo di trattamento) o non hanno ricevuto alcun trattamento (gruppo di controllo). L'efficacia è stata valutata a 6 e 12 settimane dopo una visita basale utilizzando la Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), uno strumento di valutazione della cicatrice convalidato composto da una scala del paziente e una scala dell'osservatore. Risultati: l'analisi ha rivelato un cambiamento significativo nel punteggio totale della POSAS Patient Scale, con un miglioramento del 14,2% nel gruppo di trattamento rispetto a un calo di entità simile (-14,8%) nel gruppo di controllo alla settimana 6. Sono stati osservati miglioramenti significativi anche per Sotto-elementi POSAS Patient Scale nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo per il colore della cicatrice (13,6% vs -18,5%, rispettivamente, P = 0,0284), rigidità (12,5% vs -34,6%, rispettivamente, P = 0,0029) e irregolarità (29,4% vs -46,2%, rispettivamente, P = 0,0140) dopo 6 settimane di trattamento. Non sono state osservate modifiche significative per il punteggio totale della POSAS Observer Scale o dei suoi

sottoelementi dopo il trattamento con il gel per cicatrici topico, sebbene vi fosse una forte tendenza generale a favore del gruppo di trattamento. [171]

Non è dunque possibile stabilire alcuna differenza significativa nel miglioramento della scala POSAS rispetto a nessun trattamento nel tempo.

Tuttavia, la breve durata del trattamento in questi studi (8-12 settimane) può rappresentare una limitazione critica.

In uno studio clinico del 2018 controllato, randomizzato, condotto in doppio cieco, è stata reclutata una coorte di 47 pazienti sottoposti a blefaroplastica.

Sono stati trattati in maniera casuale con il gel Contractubex (10% allium cepa, l'allantoina 1% e l'eparina allo 0,04% ) o con vasellina.

I prodotti sono stati applicati due volte al giorno per due mesi dopo la rimozione della sutura.

I pazienti sono stati valutati oggettivamente utilizzando la Manchester Scar Scale alla fine del trattamento. Sei mesi dopo l'intervento chirurgico, è stata condotta un'intervista telefonica di follow-up.

La misurazione è stata effettuata con la Manchester Scar Scale che valuta cinque diverse caratteristiche della cicatrice: colore (punteggio: 1-4), distorsione (punteggio: 1-4), contorno (punteggio: 1-4), consistenza (punteggio: 1-4) e trasparenza (punteggio: 1-2). È stata anche utilizzata una scala analogica visiva (VAS) per quantificare l'aspetto complessivo della cicatrice in un intervallo da 0 a 10 (con il numero più alto che indica l'aspetto peggiore). I punteggi per i cinque diversi parametri e il VAS sono stati calcolati e confrontati. Risultati: non c'era alcuna differenza statisticamente significativa nell'aspetto estetico complessivo oggettivamente e / o soggettivamente tra le cicatrici trattate in diverso modo. (valore p: 0,25). Conclusione: il gel topico contractubex non migliora l'aspetto della cicatrice, l'eritema e

ipertrofia più di un unguento a base di petrolato, ma un pregiudizio di questo studio è l'elevata età media dei pazienti, che sono a minor rischio di cicatrici ipertrofiche. [172]

Passiamo adesso ad analizzare le proprietà di un altro principio attivo utilizzato nel nostro studio clinico.

L'allantoina ha proprietà emollienti e lenitive e può ridurre l'infiammazione.

L'allantoina, 5-ureide-idantoina, è stata ampiamente citata in letteratura come responsabile di numerose attività farmacologiche, tra le quali: cicatrizzazione [173],[174], anti-irritante, analgesica, cheratolitica [175] e idratante. Ha inoltre la capacità di rimuovere il tessuto necrotico [176], stimolando la mitosi cellulare [177] e promuovendo la stimolazione epiteliale. Per tutti questi motivi, l'allantoina è stata utilizzata in preparazioni cosmetiche e farmaceutiche da oltre 70 anni con diversi scopi terapeutici e soprattutto come stimolatore della guarigione delle ferite. Tuttavia, nonostante questa ampia descrizione e applicazione terapeutica, sorprendentemente, non ci sono dati a supporto di queste azioni farmacodinamiche e il meccanismo d'azione dell'allantoina è ancora sconosciuto [178]. Uno studio brasiliano del 2010 condotto su sessata ratti ha dimostrato l'effettiva efficacia dell'allantoina, utilizzata senza associazione ad altri principi, in una crema con una percentuale del 5%.

I risultati ottenuti hanno indicato che il trattamento con lozione oil in water contenente (EA) o meno allantoina (E) ha avuto un effetto positivo sul processo di guarigione della ferita, a causa della stimolazione epiteliale (14 ° giorno), riduzione della congestione (3 °, 7 ° e 14 ° giorno), riduzione dell'infiammazione (3 °, 14 ° e 21 °) e anche stimolazione della deposizione di collagene (14 °, 21 ° e 28 ° giorno). Tuttavia, il gruppo trattato con allantoina (EA) ha indotto una riduzione delle cellule infiammatorie e ha stimolato precocemente la deposizione di collagene, già dal 3 ° giorno post-operatorio. Il 14 ° giorno, i gruppi trattati (E e EA) hanno

presentato una maggiore deposizione di collagene, con tessuto più organizzato osservato nel gruppo EA. Infine, il 28 ° giorno, è stato osservato che il trattamento con allantoina induceva un tessuto più organizzato, vicino alla cute sana. [179]

Il pentaglicano, una miscela di acido ialuronico, condroitin solfato e glicosaminoglicani, svolge un ruolo importante nel recupero dei tessuti, nell'idratazione della cute e nell'elasticità.

Il nostro studio si è concentrato sull'efficacia di un dispositivo medico adesivo notturno contenente allium cepa, allantoina e pentaglicano attraverso la valutazione clinica e strumentale (videocapillaroscopica intravitale e ultrasonografica).

Il dispositivo medico con cerotto intensivo durante la notte occlusivo (OIP) contenente estratto di cipolla e allantoina fornisce una guarigione ottimale della cicatrice e una maggiore comodità per il paziente. L'OIP è dotato di un rivestimento a rilascio attivo occlusivo con uno strato adesivo separato da un sigillo a cuscino d'aria micro e può essere tagliato a misura per cicatrici piccole o posizionato fianco a fianco per cicatrici più grandi. A differenza del gel, che deve essere applicato due volte al giorno, l'OIP deve essere applicato solo una volta al giorno.

L'efficacia del dispositivo è già stata dimostrata nel 2018 da Welf Prager e Gerd G. Gauglitz. Si trattava di uno studio controllato intra-individuale, randomizzato, condotto in cieco per l'osservatore, per esaminare l'efficacia e la sicurezza dell'OIP nell'arco di 24 settimane nelle cicatrici post-dermatologiche. Lo studio è stato condotto in nove siti in Germania tra ottobre 2013 e luglio 2015. Un totale di 125 soggetti sono stati inclusi tra il 2 ottobre 2013 e il 12 febbraio 2015 e lo studio è stato completato il 30 luglio 2015.

Un soggetto arruolato non è stato trattato a causa di una condizione medica esclusa (melanoma). Dei 124 soggetti trattati, 113 hanno completato lo studio. Tutti i soggetti erano caucasici e poco più della metà erano uomini (n = 68; 54,8%). L'età variava da 20 a 86 anni

(media ± deviazione standard, 48,6 ± 15,7). Gli indici di massa corporea variavano da 17,3 a 36,0 (media ± deviazione standard, 25,0 ± 3,6).

Lo studio è stato riesaminato dall'Ethik-Kommission der Ärztekammer (Amburgo, Germania) e il piano di indagine della sperimentazione clinica e i relativi documenti sono stati esaminati e approvati dal comitato di etica locale ove richiesto. Lo studio è stato condotto in conformità con le linee guida della Conferenza internazionale sull'armonizzazione di buona pratica clinica e la Dichiarazione di Helsinki. Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato scritto per prendere parte allo studio.

Sono stati inclusi nello studio soltanto adulti (≥ 18 anni di età) sottoposti a chirurgia dermatologica con almeno due cicatrici di nuova formazione di 1–10 cm di lunghezza su regioni del corpo simili. L'arruolamento doveva avvenire entro 3 settimane dall'intervento. I soggetti inclusi non dovevano avere una storia nota di cheloidi o cicatrici ipertrofiche. Ulteriori criteri di esclusione comprendevano procedure come peeling chimico medio o profondo, dermoabrasione o terapia laser nell'area destinata a essere trattata entro 8 settimane prima dell'arruolamento; un'infezione, una ferita o un eczema nell'area della cute che si intende trattare; nota ipersensibilità a qualsiasi ingrediente nell'OIP; o una malattia sistemica grave o incontrollata in corso, un tumore maligno o un'infezione nota da virus dell'immunodeficienza umana. I soggetti non dovevano inoltre assumere o pianificare di assumere corticosteroidi sistemici o corticosteroidi topici per nella zona cicatriziale. Le donne non potevano essere in stato di gravidanza o in allattamento e, se potenzialmente fertili, dovevano utilizzare un metodo efficace di controllo delle nascite.

Alla visita di base (giorno 1), lo sperimentatore ha selezionato due cicatrici simili da aree cutanee comparabili esclusa la parte superiore della schiena (per ridurre il rischio di deiscenza

della cicatrice). La randomizzazione delle cicatrici è stata effettuata tramite un programma di randomizzazione computerizzato (RANCODE versione 3.6, IDV Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting, Germania). In maniera random si sceglieva se trattarle con l'OIP o senza ricevere alcun trattamento.

Lo studio non era condotto in cieco per i soggetti ma soltanto per gli osservatori. Nessun osservatore doveva conoscere il trattamento ricevuto per ciascuna cicatrice. Per le cicatrici trattate con l'OIP, ogni sera prima di andare a letto, i soggetti dovevano pulire ed asciugare la cicatrice applicando una nuova OIP che copriva completamente la cicatrice. L'OIP doveva essere lasciato in posizione durante la notte per almeno 6 ore fino a 12 ore. I soggetti dovevano continuare il trattamento per almeno 12 settimane, sebbene potessero scegliere di continuare per altre 12 settimane. Durante lo studio, i soggetti non potevano applicare corticosteroidi sistemici o topici alle cicatrici; sottoporsi a procedure di resurfacing dermatologico o di rassodamento cutaneo non invasivo, inclusi peeling chimico medio / profondo, dermoabrasione o terapia laser nell'area di trattamento; applicare agenti topici contenenti ingredienti attivi (ad esempio, agenti autoabbronzanti); ricevere un'eccessiva esposizione al sole (ad esempio, lavoro all'aperto o lettino abbronzante); o applicare lozioni idratanti nella zona trattata.

Alle visite basali (giorno 1), settimana 6, settimana 12 e (se il soggetto è rimasto nello studio) settimana 24, i ricercatori hanno valutato la qualità della cicatrice utilizzando la scala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) valutata dall'osservatore e dal paziente. Il POSAS valutato dall'osservatore include vascolarizzazione, pigmentazione, spessore, sollievo e flessibilità, ciascuno valutato su una scala da (cutenormale) a 10 (cute peggiore immaginabile) in modo che il punteggio totale vari da 5 (miglior aspetto della cicatrice) a 50 (peggior aspetto della cicatrice). Il POSAS valutato dal paziente invece include dolore, prurito,

colore, rigidità, spessore e irregolarità, anch'essi valutati con un punteggio da 1 a 10 (da meno grave a più grave) in modo che il punteggio totale sia compreso tra 6 (migliore cicatrice aspetto) a 60 (peggior aspetto della cicatrice). [126]

In tutte le visite, i soggetti e gli investigatori hanno anche completato la Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) [18], in cui 1 = peggiore, 2 = nessun cambiamento, 3 = migliorato, 4 = molto migliorato e 5 = molto migliorato. Inoltre, i soggetti hanno completato una scala globale di valutazione del comfort (1 = molto buono; 2 = buono; 3 = moderato; 4 = scarso) e hanno valutato la loro soddisfazione per l'aspetto della cicatrice (soddisfatto, parzialmente soddisfatto o insoddisfatto).

Gli eventi avversi (EA) sono stati registrati dagli sperimentatori ad ogni visita insieme a gravità, relazione con il trattamento, esito e aspettativa.

La conferma dell'efficacia era basata sulla valutazione condotta dall'osservatore tramite la scala POSAS tramite un punteggio convalidato per la valutazione delle cicatrici [126].

Le differenze tra le cicatrici trattate e quelle di controllo erano statisticamente significative alle settimane 6 e 24. Ciò è stato ulteriormente supportato dal confronto delle valutazioni dei pazienti utilizzando il POSAS [128] e dalle valutazioni dello sperimentatore e dei pazienti utilizzando il GAIS [129, 130]. Inoltre, lo studio è stato progettato per ridurre al minimo bias e fattori di confondimento e per garantire risultati affidabili e pertinenti in termini di efficacia e sicurezza. In particolare, il disegno dello studio includeva un confronto controllato randomizzato intra-individuale per garantire che ogni coppia di cicatrici fosse il più confrontabile possibile. Le valutazioni dei soggetti erano suscettibili di pregiudizi dalle aspettative, sebbene rispecchiassero i risultati delle valutazioni dell'osservatore in cieco.

Questo studio però presentava alcune limitazioni. In primo luogo, non ha confrontato gli effetti dell'OIP con la sola occlusione o con il solo gel, quindi non ha consentito di trarre conclusioni sull'efficacia relativa e sui contributi di ciascun componente all'efficacia complessiva. Piuttosto, lo studio aveva lo scopo di confermare che l'OIP migliora la guarigione della cicatrice e che è ben accettato e tollerato dai pazienti.

Una seconda limitazione è rappresentata dalle aspettative dell'osservatore che potrebbero influenzarlo nella valutazione clinica della cicatrice, specialmente per quei soggetti che sapevano quale cicatrice era stata trattata con l'OIP.

Questi pregiudizi, almeno per le valutazioni dello sperimentatore, avrebbero dovuto essere spiegati mediante accecamento e randomizzazione. Un'ulteriore potenziale limitazione è che lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di mostrare una differenza significativa nel POSAS in cieco dall'osservatore alla settimana 12. Tuttavia, sono state rilevate differenze significative alle settimane 6 e 24 e, secondo gli investigatori e i soggetti, la cicatrice era migliorata rispetto alla cicatrice non trattata in tutti gli intervalli temporali. Questa mancanza di una differenza significativa alla settimana 12 nel POSAS in cieco dall'osservatore potrebbe essere dovuta alle dinamiche di guarigione della cicatrice combinate con i limiti dell'imaging digitale.

Nel nostro studio i risultati ottenuti sono simili. I pazienti trattati con dispositivo medico adesivo durante la notte hanno mostrato una significativa riduzione delle caratteristiche cliniche sia dei cheloidi che degli HTS valutati attraverso lo strumento POSAS, che comprende sia i pazienti che le valutazioni dell'osservatore. Secondo il punto di vista degli osservatori, il miglioramento delle lesioni cutanee è iniziato dopo 12 settimane di trattamento con cerotto notturno. Allo stesso modo, le analisi strumentali, tra cui SU e IVCP, hanno dimostrato un

significativo miglioramento sia dello spessore che della vascolarizzazione delle lesioni cutanee a partire dalla settimana 12. Tuttavia i pazienti hanno riferito che un miglioramento significativo era iniziato prima, dalla settimana 6. Questo disallineamento potrebbe derivare da una sovrastima fatta dai pazienti, a causa delle cure globali ricevute durante il periodo di trattamento.

Un valore aggiunto del dispositivo medico studiato, rispetto ad altre formulazioni disponibili che condividono componenti simili, potrebbe essere correlato all'effetto compressivo esercitato dal cerotto notturno. La terapia compressiva si è dimostrata efficace nel promuovere la maturazione degli HTS inibendo sia la deposizione della matrice extracellulare che la proliferazione dei cheratinociti e sopprimendo la popolazione dei miofibroblasti [180,181].

L'azione compressiva, legata all'adesione attiva del dispositivo medico, potrebbe spiegare la rapida insorgenza degli effetti terapeutici, prima del previsto, rispetto ad altri dispositivi medici contenenti allium cepa, allantoina e pentaglicano.

Il dispositivo medico indagato ha mostrato un buon profilo di sicurezza, sebbene il 35% dei pazienti arruolati abbia sviluppato reazioni cutanee nel sito correlate all'applicazione del dispositivo medico, tutti questi TEAE sono stati classificati come lievi o moderati e non hanno portato i pazienti a essere esclusi dallo studio.

Punto di forza del nostro studio è stato l'utilizzo di analisi strumentali, finalizzate a dimostrare oggettivamente la riduzione della vascolarizzazione e dello spessore di cheloidi e HTS, al fine di validare e rafforzare i risultati clinici osservati.

Questi sono rappresentati dall'ecografia e dalla videocapillaroscopia.

La videocapillaroscopia è anche detta Capillorascopia a fibre ottiche. la VCS è una metodica strumentale innocua e consiste nell'applicazione di una goccia di olio di cedro sulla cute del

paziente da analizzare, per creare le migliori condizioni di visibilità della rete microvasale cutanea, e successivo posizionamento di una sonda ottica con ingrandimenti variabili in modo da visualizzare il pettine capillare.

L'attuale informatizzazione e digitalizzazione dei moderni videocapillaroscopi consentono misurazioni precise e ripetibili della dimensione, della morfologia capillare e del flusso ematico utilizzabili nella stadiazione e nel follow-up di tutte le situazioni di danno del microcircolo.

I nostri risultati concordano con i dati della letteratura sull'effetto dell'architettura vascolare in cheloidi e HTS [182]; La densità dei vasi capillari negli HTS e nei cheloidi è maggiore che nella cute normale e i vasi sono spesso espansi, suggerendo una neovascolarizzazione in corso.

La debolezza del nostro studio è la mancanza di un gruppo di controllo, sebbene utile a fini comparativi per corroborare i nostri risultati, non è stata considerata per ragioni etiche. Tuttavia, con i limiti elencati, i nostri risultati sembrano indicare che un trattamento topico con cerotto adesivo notturno contenente allium cepa, pentaglicano e allantoina per 24 settimane potrebbe essere utile per ridurre l'angiogenesi e lo spessore di cheloidi e HTS.

Tutti questi effetti sembrano portare a un miglioramento clinico delle lesioni cutanee, anche se sono necessari ulteriori studi controllati con un numero maggiore di pazienti, per confermare i nostri risultati preliminari.

**Conclusioni:**

In conclusione, questo studio dimostra che l'applicazione di un dispositivo medico adesivo contenente allium cepa, allantoina e pentaglicano una volta al giorno per almeno 8 ore consecutive migliori le caratteristiche cliniche e morfologiche delle cicatrici della cute in 24 settimane.

Per ottenere benefici così evidenti da essere clinicamente rilevanti, è necessaria un'applicazione minima di 12 settimane.

Il miglioramento dei sintomi riportati dai pazienti (prurito, bruciore, dolore, colore, rigidità, regolarità dello spessore) è apparso in primo luogo, seguito dal miglioramento delle caratteristiche oggettive delle cicatrici cutanee riportate dai medici (vascolarizzazione, pigmentazione, spessore, sollievo, flessibilità, area superficiale) e confermato da analisi strumentali.

**BIBLIOGRAFIA**:


[1] Shawn J. Schmieder; Sarah J. Ferrer-Bruker. Hypertrophic Scarring. December 21, 2019.

[2] Lindsey Carswell; Judith Borger. Hypertrophic Scarring Keloids. January 8, 2020.

[3] LeFlore I.C.: Misconceptions regarding elective plastic surgery in the black patient.
J Natl Med Assoc. 1980; 72: 947-948

[4] Bloom D. Heredity of keloids; review of the literature and report of a family with multiple keloids in five generations.
N Y State J Med. 1956; 56: 511-519

[5] Clark J.A., Turner M.L., Howard L., Stanescu H., Kleta R., Kopp J.B. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. BMC Dermatol. 2009; 9: 8

[6] Marneros A.G., Norris J.E., Olsen B.R., Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. Arch Dermatol. 2001; 137: 1429-1434

[7] Goeminne L. A new probably X-linked inherited syndrome: congenital muscular torticollis, multiple keloids cryptorchidism and renal dysplasia. Acta Genet Med Gemellol (Roma). 1968; 17: 439-467

[8] Omo-Dare P. Genetic studies on keloid. J Natl Med Assoc. 1975; 67: 428-432

[9] Bayat A. Arscott G. Ollier W.E. McGrouther D.A. Ferguson M.W. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars.

[10] Donald A Glass: Current Understanding of the Genetic Causes of Keloid Formation. J Investig Dermatol Symp Proc 2017 Oct

[11] Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, Ferreira JA, Niessen FB. Formation of hypertrophic scars: evolution and susceptibility. J Plast Surg Hand Surg. 2012 Apr;

[12] Al-Khawajah, M.M. Failure of interferon-α 2b in the treatment of mature keloids. Int. J. Dermatol. 1996.

[13] Butzelaar L, Ulrich MM, Mink van der Molen AB, Niessen FB, Beelen RH. Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: A review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Feb.

[14] Huang, C.; Akaishi, S.; Hyakusoku, H.; Ogawa, R.: Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings. *Int. Wound J.* 2014, *11*, 517–522

[15] Ogawa, R.; Akaishi, S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis—Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med. Hypotheses* 2016, *96*, 51–60.

[16] Dong, X.; Mao, S.; Wen, H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation (Review). *Biomed. Rep.* 2013, *1*, 833–836.

[17] Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. Burns. 2014 Nov;40(7):1255-66.

[18] Lee, J.H.; Kim, S.E.; Lee, A.Y. Effects of interferon-α2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. Int. J. Dermatol. 2008.

[19] Jones, C.D.; Guiot, L.; Samy, M.; Gorman, M.; Tehrani, H. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars. Dermatol. Rep. 2015, 7, 5880.

[20] Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis *Int. J. Mol. Sci.* 2017.

[21] Peng Peng-Hui Wang et al.: Wound healing. J Chin Med Assoc. 2018 Feb.

[22] Pontieri

[23] Broughton G et al.: The basic science of wound healing, Plast Reconstr Surg ll7:l2S, 2006.

[24] Gurtner GC et al.: Wound repair and regeneration. Nature 453:314, 2008.

[25] Physiology, Hemostasis - Andrew LaPelusa; Heeransh D. Dave.

[26] Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017 Oct 01; 11(4): 319 - 327

[27] J M Reinke et al.: Wound repair and regeneration. Eur Surg Res 2012; Epub 2012 Jul 11.

[28] Eming SA, Krieg T, Davidson JM: Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. J Invest Dermatol 2007;127:514–525.

[29] Tziotzios C, Profyris C, Sterling J: Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. J Am Acad Dermatol 2012;66:13–24.

[30] Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I: Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. J Am Acad Dermatol 2012;66:1–10.

[31] Koh TJ, DiPietro LA: Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. Expert Rev Mol Med 2011;13:e23.

[32] DiPietro LA, Polverini PJ: Role of the macrophage in the positive and negative regulation of wound neovascularization. Behring Inst Mitt 1993;92:238–247.

[33] Sorg H, Krueger C, Vollmar B: Intravital insights in skin wound healing using the mouse dorsal skin fold chamber. J Anat 2007;211:810–818.

[34] Greenhalgh DG: The role of apoptosis in wound healing. Int J Biochem Cell Biol 1998;30:1019–1030.

[35] Gurtner GC, Evans GRD: Advances in head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;106:672–682.

[36] Chen, W.; Fu, X.; Sun, X.; Sun, T.; Zhao, Z.; Sheng, Z. Analysis of differentially expressed genes in keloids and normal skin with cDNA microarray. *J. Surg. Res.* 2003, *113*, 208–216.

[37] Ho Jun Lee, Yong Ju Jang: Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids *Int. J. Mol. Sci.* 2018,

[38] Atiyeh, B.S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: Evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. Aesthet. Plast. Surg. 2007, 31, 468–492.

[39] Baur, P.S.; Larson, D.L.; Stacey, T.R.; Barratt, G.F.; Dobrkovsky, M. Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars. J. Trauma 1976, 16, 958–967.

[40] Kelly, A.P. Medical and surgical therapies for keloids. Dermatol. Ther. 2004, 17, 212–218.

[41] Macintyre, L.; Baird, M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—An evaluation of current construction techniques in NHS hospitals. Burns 2005, 31, 11–14.

[42] Macintyre, L.; Baird, M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—A review of the problems associated with their use. Burns 2006, 32, 10–15.

[43] Macintyre, L.; Ferguson, R. Pressure garment design tool to monitor exerted pressures. Burns 2013, 39, 1073–1082.

[44] Reno, F.; Sabbatini, M.; Lombardi, F.; Stella, M.; Pezzuto, C.; Magliacani, G.; Cannas, M. In vitro mechanical compression induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars. Wound Repair Regen. 2003, 11, 331–336.

[45] Van den Kerckhove, E.; Stappaerts, K.; Fieuws, S.; Laperre, J.; Massage, P.; Flour, M.; Boeckx, W. The assessment of erythema and thickness on burn related scars during pressure garment therapy as a preventive measure for hypertrophic scarring. Burns 2005, 31, 696–702.

[46] Fulton JE., Jr.: Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. Dermatol Surg. 2005;21(11):947–951.

[47] Quinn KJ. Silicone gel in scar treatment. Burns. 1987:S33–S40. Oct 13.

[48] Iris Westra, Hth Pham, Frank B Niessen: Topical Silicone Sheet Application in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids. J Clin Aesthet Dermatol 2016 Oct;9(10):28-35.

[49] Reish RG, Eriksson E: Scar treatments: preclinical and clinical studies. J Am Coll Surg. 2008 Apr; 206(4):719-30.

[50] Tandara AA, Mustoe TA: The role of the epidermis in the control of scarring: evidence for mechanism of action for silicone gel. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008 Oct; 61(10):1219-25.

[51] Berman B, Flores F: The treatment of hypertrophic scars and keloids. Eur J Dermatol. 1998 Dec; 8(8):591-5.

[52] Mustoe TA: Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. Aesthetic Plast Surg. 2008 Jan; 32(1):82-92.

[53] Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH: Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. J Surg Res. 1995 Dec; 59(6):705-11.

[54] Clugston PA, Vistnes MD, Perry LC, et al. Evaluation of silicone gel sheeting on early wound healing of linear incision. Ann Plast Surg. 1995;34(1):12–15.

[55] Perkins K, Davey RB, Wallis KA. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. Burns. 1983;9(3):201–204.

[56] Gerstein AD, Lordan V. A randomized controlled trial of hydrocolloid dressing in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Dermat Surg. 1996;22(9):775–778.

[57] Sawada Y, Sone K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. Br J Plast Surg. 1992;45(8):599–603.

[58] Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, et al. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. Arch Dermatol. 1999;135:1049–1055.

[59] Gold MH, Foster TD, Adair MA, et al. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. Dermatol Surg. 2001;27(7):641–644.

[60] Niessen FB, Spauwen PH, Robinson PH, Fidler V, Kon M: The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. Plast Reconstr Surg. 1998 Nov; 102(6):1962-72.

[61] Li-Tsang CW, Lau JC, Choi J, Chan CC, Jianan L: A prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on post-traumatic hypertrophic scar among the Chinese population. Burns. 2006 Sep; 32(6):678-83.

[62] Brissett AE, Sherris DA: Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. Facial Plast Surg. 2001 Nov; 17(4):263-72.

[63] Fette A: Influence of silicone on abnormal scarring. Plast Surg Nurs. 2006 Apr-Jun; 26(2):87-92.

[64] Katz BE: Silicone gel sheeting in scar therapy. Cutis. 1995 Jul; 56(1):65-7.

[65] Davey RB.: The use of silicone gel and Silastic foam in burn scar management. How does it work? Presented at the 7th Congress of the International society for burn injuries, Melbourne Australia, February 23–28, 1986.

[66] Slemp AE, Kirschner RE: Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. Curr Opin Pediatr. 2006 Aug; 18(4):396-402.

[67] Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA: Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. Arch Surg. 1991 Apr; 126(4):499-504.

[68] Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel: a new treatment for hypertrophic scars. Surgery. 1989;106(4):781–787.

[69] Boutli-Kasapidou F, Tsakiri A, Anagnostou E, Mourellou O. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to polytherapy. Int J of Dermatol. 2005;44:324–327.

[70] Carney SA, Cason CG, Gowar JP, et al. Cica-care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring. Burns. 1994;20(2):163–167.

[71] Chuangsuwanich A, Osathalert V, Muangsombut S. Self-adhesive silicone gel sheet: a treatment for hypertrophic scars and keloids. J Med Assoc Thailand. 2000;83:439–144.

[72] Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg. 2002;110(2):560–571.

[73] Sproat JE, Dalcin A, Weitauer N, Roberts RS.: Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. Plast Reconstr Surg. 1992;90(6):988–992.

[74] Minglei Bi, A, D ,E Pengfei Sun,B,C Danyi Li,B,C Zheng Dong,B and Zhenyu Chencorresponding author: Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with

Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2019; 25: 2950–2958.

[75] Rauscher, G.E.; Kolmer, W.L. Treatment of recurrent earlobe keloids. Cutis 1986, 37, 67–68.

[76] Reish, R.G.; Eriksson, E. Scar treatments: Preclinical and clinical studies. J. Am. Coll. Surg. 2008, 206, 719–730.

[77] Boyadjiev, C.; Popchristova, E.; Mazgalova, J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. J. Trauma 1995, 38, 299–302.

[78] Cruz, N.I.; Korchin, L. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. Ann. Plast. Surg. 1994, 33, 401–405.

[79] Robles, D.T.; Berg, D. Abnormal wound healing: Keloids. Clin. Dermatol. 2007, 25, 26–32.

[80] Wong, T.S.; Li, J.Z.; Chen, S.; Chan, J.Y.; Gao, W. The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. Front. Med. 2016, 3, 71.

[81] Apfelberg, D.B.; Maser, M.R.; Lash, H.; White, D.; Weston, J. Preliminary results of argon and carbon dioxide laser treatment of keloid scars. Lasers Surg. Med. 1984, 4, 283–290.

[82] Alster, T.S.; Handrick, C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. Semin. Cutan. Med. Surg. 2000, 19, 287–292.

[83] Tanzi, E.L.; Alster, T.S. Laser treatment of scars. Skin Ther. Lett. 2004, 9, 4–7.

[84] Koike, S.; Akaishi, S.; Nagashima, Y.; Dohi, T.; Hyakusoku, H.; Ogawa, R. Nd:YAG Laser Treatment for Keloids and Hypertrophic Scars: An Analysis of 102 Cases. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open 2014, 2, e272.

[85] Akaishi, S.; Koike, S.; Dohi, T.; Kobe, K.; Hyakusoku, H.; Ogawa, R. Nd:YAG Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. Eplasty 2012, 12, e1.

[86] Alster, T. Laser scar revision: Comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. Dermatol. Surg. 2003, 29, 25–29.

[87] Chan, H.H.; Wong, D.S.; Ho, W.S.; Lam, L.K.; Wei, W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. Dermatol. Surg. 2004, 30, 987–994.

[88] Fiskerstrand, E.J.; Svaasand, L.O.; Volden, G. Pigmentary changes after pulsed dye laser treatment in 125 northern European patients with port wine stains. Br. J. Dermatol. 1998, 138, 477–479.

[89] Hermanns, J.F.; Petit, L.; Hermanns-Le, T.; Pierard, G.E. Analytic quantification of phototype-related regional skin complexion. Skin Res. Technol. 2001, 7, 168–171.

[90] Maliha Zainib; Neha P. Amin.: Radiation Therapy In The Treatment Of Keloids. August 15, 2020.

[91] Xu J, Yang E, Yu NZ, Long X. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication. Chin. Med. J. 2017 Jul 20;130(14):1715-1721.

[92] Ogawa, R.; Mitsuhashi, K.; Hyakusoku, H.; Miyashita, T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. Plast. Reconstr. Surg. 2003, 111, 547–553.

[93] Ji, J.; Tian, Y.; Zhu, Y.Q.; Zhang, L.Y.; Ji, S.J.; Huan, J.; Zhou, X.Z.; Cao, J.P. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. J. Dermatol. 2015, 42, 56–63.

[94] Keeling, B.H.; Whitsitt, J.; Liu, A.; Dunnick, C.A. Keloid removal by shave excision with adjuvant external beam radiation therapy. Dermatol. Surg. 2015, 41, 989–992.

[95] Espana, A.; Solano, T.; Quintanilla, E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatol. Surg. 2001, 27, 23–27.

[96] Saray, Y.; Gulec, A.T. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: A preliminary study. Int. J. Dermatol. 2005, 44, 777–784.

[97] Hendricks, T.; Martens, M.F.; Huyben, C.M.; Wobbes, T. Inhibition of basal and TGF β-induced fibroblast collagen synthesis by antineoplastic agents. Implications for wound healing. Br. J. Cancer 1993, 67, 545–550.

[98] Yeowell, H.N.; Marshall, M.K.; Walker, L.C.; Ha, V.; Pinnell, S.R. Regulation of lysyl oxidase mRNA in dermal fibroblasts from normal donors and patients with inherited connective tissue disorders. Arch. Biochem. Biophys. 1994, 308, 299–305.

[99] Zhibo, X.; Miaobo, Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2008, 61, 1128–1129.

[100] Xiao, Z.; Zhang, M.; Liu, Y.; Ren, L. Botulinum toxin type a inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. Aesthet. Plast. Surg. 2011, 35, 802–807.

[101] Xiao, Z.; Zhang, F.; Lin, W.; Zhang, M.; Liu, Y. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor β1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: A preliminary report. Aesthet. Plast. Surg. 2010, 34, 424–427.

[102] Xiao, Z.; Zhang, F.; Cui, Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: A preliminary report. Aesthet. Plast. Surg. 2009, 33, 409–412.

[103] Gassner, H.G.; Sherris, D.A.; Otley, C.C. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. Plast. Reconstr. Surg. 2000, 105, 1948–1953.

[104] Elhefnawy, A.M. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2016, 82, 279–283.

[105] Shaarawy, E.; Hegazy, R.A.; Abdel Hay, R.M. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: A randomized controlled trial. J. Cosmet. Dermatol. 2015, 14, 161–166.

[106] Zhibo, X.; Miaobo, Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. Plast. Reconstr. Surg. 2009, 124, 275e–277e.

[107] Deitch, E.A.; Wheelahan, T.M.; Rose, M.P.; Clothier, J.; Cotter, J. Hypertrophic burn scars: Analysis of variables. *J. Trauma* 1983, *23*, 895–898.

[108] Huang, C.; Liu, L.; You, Z.; Wang, B.; Du, Y.; Ogawa, R. Keloid progression: A stiffness gap hypothesis. *Int. Wound J.* 2016.

[109] Akaishi, S.; Akimoto, M.; Ogawa, R.; Hyakusoku, H. The relationship between keloid growth pattern and stretching tension: Visual analysis using the finite element method. *Ann. Plast. Surg.* 2008, *60*, 445–451.

[110] Ogawa, R.; Okai, K.; Tokumura, F.; Mori, K.; Ohmori, Y.; Huang, C.; Hyakusoku, H.; Akaishi, S. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: The important role of mechanical forces in keloid generation. *Wound Repair Regen.* 2012, *20*, 149–157.

[111] Moustafa, M.F.; Abdel-Fattah, M.A.; Abdel-Fattah, D.C. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report. *Plast. Reconstr. Surg.* 1975, *56*, 450–453.

[112] Mendelsohn, M.E.; Karas, R.H. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr. Opin. Cardiol.* 1994, *9*, 619–626.

[113] Arima, J.; Huang, C.; Rosner, B.; Akaishi, S.; Ogawa, R. Hypertension: A systemic key to understanding local keloid severity. *Wound Repair Regen.* 2015, *23*, 213–221.

[114] Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, *18*(3), 606;

[115] Kim HY, Kim JW, Park JH, Kim JH, Han YS. Personal factors that affect the satisfaction of female patients undergoing esthetic suture after typical thyroidectomy. Arch Plast Surg 2013;40:414–424.

[116] Toll EC, Loizou P, Davis CR, Porter GC, Pothier DD. Scars and satisfaction: do smaller scars improve patient-reported outcome? Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269:309–313.

[117] Overview of Surgical Scar Prevention and Management
Daegu Son, and Aram Harijan
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea. Well Plastic Surgery Clinic, Seoul, Korea.

[118] M Haisa 1, H Okochi, G R Grotendorst. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. J Invest Dermatol 1994 Oct

[119] H Yoshimoto, H Ishihara, A Ohtsuru, K Akino, R Murakami, H Kuroda, H Namba, M Ito, T Fujii, S Yamashita: Overexpression of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) receptor and the invasiveness of cultured keloid fibroblasts. Am J Pathol 1999 Mar

[120] Fiona N Kenny, Zoe Drymoussi, Robin Delaine-Smith, Alexander P Kao, Ana C Laly, Martin M Knight, Michael P Philpott, John T Connelly, Tissue stiffening promotes keratinocyte proliferation through activation of epidermal growth factor signaling. J Cell Sci 2018 May 16

[121] Wang, P.; Jiang, L.Z.; Xue, B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1. *Afr. Health Sci.* 2016, *16*, 542–553.

[122] Gira AK, Brown LF, Washington CV, Cohen C, Arbiser JL. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. J Am Acad Dermatol. 2004;50(6):850-3.

[123] Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. Arch. Dermatol. Res. 2005; 297:161–169.

[124] Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis - Pathomechanisms and treatment. Matrix Biol. 2016;51:37-46.

[125] Salem A, Assaf M, Helmy A, Nofal A, Ibrahim S, Eldeeb F, Youssef C. Role of vascular endothelial growth factor in keloids: a clinicopathologic study.
Int J Dermatol. 2009;48(10):1071-7.

[126] Moutia M, Habti N, Badou A. In Vitro and In Vivo Immunomodulator Activities of Allium sativum L. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:4984659. doi: 10.1155/2018/4984659. eCollection 2018.

[127] Tredget, E.E.; Nedelec, B.; Scott, P.G.; Ghahary, A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg. Clin. N. Am.* 1997, *77*, 701–730.

[128] Zhu, Z.; Ding, J.; Tredget, E.E. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma* 2016, *4*, 2.

[129] Tuan, T.L.; Nichter, L.S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol. Med. Today* 1998, *4*, 19–24.

[130] Ishihara, H.; Yoshimoto, H.; Fujioka, M.; Murakami, R.; Hirano, A.; Fujii, T.; Ohtsuru, A.; Namba, H.; Yamashita, S. Keloid fibroblasts resist ceramide-induced apoptosis by overexpression of insulin-like growth factor I receptor. *J. Investig. Dermatol.* 2000, *115*, 1065–1071.

[131] Butler, P.D.; Longaker, M.T.; Yang, G.P. Current progress in keloid research and treatment. *J. Am. Coll. Surg.* 2008, *206*, 731–741.

[132] Ladak, A.; Tredget, E.E. Pathophysiology and management of the burn scar. *Clin. Plast. Surg.* 2009, *36*, 661–674.

[133] W He 1, R Liu, B Zhong, Response of keloid fibroblasts to the effect of tumor necrosis factor-alpha(TNF-alpha) Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi 2001 Nov

[134] Chen, X.; Thibeault, S.L. Role of tumor necrosis factor-α in wound repair in human vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope* 2010, *120*, 1819–1825.

[135] Mariani, T.J.; Sandefur, S.; Roby, J.D.; Pierce, R.A. Collagenase-3 induction in rat lung fibroblasts requires the combined effects of tumor necrosis factor-α and 12-lipoxygenase metabolites: A model of macrophage-induced, fibroblast driven extracellular matrix remodeling during inflammatory lung injury. *Mol. Biol. Cell* 1998, *9*, 1411–1424.

[136] Yan, C.; Grimm, W.A.; Garner, W.L.; Qin, L.; Travis, T.; Tan, N.; Han, Y.P. Epithelial to mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor-α through bone morphogenic protein-2. *Am. J. Pathol.* 2010, *176*, 2247–2258.

[137] Armour, A.; Scott, P.G.; Tredget, E.E. Cellular and molecular pathology of HTS: Basis for treatment. *Wound Repair Regen.* 2007, *15* (Suppl. S1), S6–S17.

[138] Doucet, C.; Brouty-Boye, D.; Pottin-Clemenceau, C.; Canonica, G.W.; Jasmin, C.; Azzarone, B. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *J. Clin. Investig.* 1998, *101*, 2129–2139.

[139] Wynn, T.A. Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, *4*, 583–594.

[140] Van den Broek, L.J.; van der Veer, W.M.; de Jong, E.H.; Gibbs, S.; Niessen, F.B. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp. Dermatol.* 2015, *24*, 623–629.

[141] Namazi, M.R.; Fallahzadeh, M.K.; Schwartz, R.A. Strategies for prevention of scars: What can we learn from fetal skin? *Int. J. Dermatol.* 2011, *50*, 85–93.

[142] Liechty, K.W.; Kim, H.B.; Adzick, N.S.; Crombleholme, T.M. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J. Pediatr. Surg.* 2000, *35*, 866–872.

[143] Bock, O.; Yu, H.; Zitron, S.; Bayat, A.; Ferguson, M.W.; Mrowietz, U. Studies of transforming growth factors β 1–3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm. Venereol.* 2005, *85*, 216–220.

[144] Lee, T.Y.; Chin, G.S.; Kim, W.J.; Chau, D.; Gittes, G.K.; Longaker, M.T. Expression of transforming growth factor β 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann. Plast. Surg.* 1999, *43*, 179–184.

[145] Xia, W.; Phan, T.T.; Lim, I.J.; Longaker, M.T.; Yang, G.P. Complex epithelial-mesenchymal interactions modulate transforming growth factor-β expression in keloid-derived cells. *Wound Repair Regen.* 2004, *12*, 546–556.

[146] Lu, L.; Saulis, A.S.; Liu, W.R.; Roy, N.K.; Chao, J.D.; Ledbetter, S.; Mustoe, T.A. The temporal effects of anti-TGF-β1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. *J. Am. Coll. Surg.* 2005, *201*, 391–397.

[147] 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.

[148] Ghahary, A.; Ghaffari, A. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. *Wound Repair Regen.* 2007, *15* (Suppl. S1), S46–S53.

[149] Mauviel, A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J. Cell. Biochem.* 1993, *53*, 288–295.

[150] Zhang, Y.; McCluskey, K.; Fujii, K.; Wahl, L.M. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF-α, granulocyte-macrophage CSF, and IL-1 β through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *J. Immunol.* 1998, *161*, 3071–3076. [

[151] McQuibban, G.A.; Gong, J.H.; Tam, E.M.; McCulloch, C.A.; Clark-Lewis, I.; Overall, C.M. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. *Science* 2000, *289*, 1202–1206.

[152] McQuibban, G.A.; Gong, J.H.; Wong, J.P.; Wallace, J.L.; Clark-Lewis, I.; Overall, C.M. Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood* 2002, *100*, 1160–1167.

[153] Rohani, M.G.; Parks, W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol.* 2015, *44*, 113–121.

[154] Krumdieck, R.; Hook, M.; Rosenberg, L.C.; Volanakis, J.E. The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex. *J. Immunol.* 1992, *149*, 3695–3701.

[155] Scott, P.G.; Dodd, C.M.; Tredget, E.E.; Ghahary, A.; Rahemtulla, F. Chemical characterization and quantification of proteoglycans in human post-burn hypertrophic and mature scars. *Clin. Sci.* 1996, *90*, 417–425.

[156] Jarvelainen, H.; Sainio, A.; Wight, T.N. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biol.* 2015, *43*, 15–26.

[157] Zhang, Z.; Garron, T.M.; Li, X.J.; Liu, Y.; Zhang, X.; Li, Y.Y.; Xu, W.S. Recombinant human decorin inhibits TGF-β1-induced contraction of collagen lattice by hypertrophic scar fibroblasts. *Burns* 2009, *35*, 527–537.

[158] Mukhopadhyay, A.; Wong, M.Y.; Chan, S.Y.; Do, D.V.; Khoo, A.; Ong, C.T.; Cheong, H.H.; Lim, I.J.; Phan, T.T. Syndecan-2 and decorin: Proteoglycans with a difference—Implications in keloid pathogenesis. *J. Trauma* 2010, *68*, 999–1008.

[159] Ho WS, Ying SY, Chan PC, Chan HH. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial. Dermatol Surg. 2006;32(7):891-6.

[160] Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. Arch Dermatol Res. 2015;307(6):461-77.

[161] Cho JW, Cho SY, Lee SR, Lee KS. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. Int J of Mol Med. 2010;25(3):347–52.

[162] Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Dermatol Surg. 2008;34(11):1507–14.

[163] Cho JW, Cho SY, Lee SR, Lee KS. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. Int J Mol Med. 2010;25(3):347-52.

[164] Pawlikowska-Pawlega B, Gawron A. Effect of quercetin on the growth of mouse fibroblast cells in vitro. Polish Journal of Pharmacology. 1995;47(6):531–535. [PubMed]

[165] Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. Plastic and Reconstructive Surgery. 2002;110(1):177–183. [PubMed]

[166] Effectiveness of Onion Extract Gel on Surgical Scars in Asians

[167] Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line

[168] Willital GH, Heine H. Efficacy of contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. Int J Clin Pharm Res. 1994;14(5-6):193–202. [PubMed]

[169] M Hosnuter 1, C Payasli, A Isikdemir, B Tekerekoglu - The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. J Wound Care 2007 Jun;16(6):251-4.

[170] Onion Extract Gel Versus Petrolatum Emollient on New Surgical Scars: a Prospective Double-Blinded Study

[171] The prophylactic use of a topical scar gel containing extract of Allium cepae, allantoin, and heparin improves symptoms and appearance of cesarean-section scars compared with untreated scars

[172] Effectiveness of Topical Onion Extract Gel in the Cosmetic Appearance of Blepharoplasty Scar

[173] Saito ML, Oliveira F. Confrei: virtudes e problemas. Rev Bras Farmacogn. 1986;1:74-85.

[174] Oliveira SM, Silva JBP, Hernandes MZ, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR. Structure, reactivity, and biological properties of hidantoines. Quim Nova. 2008;31(3):614-22.

[175]. Veraldi S, Menter A, Innocenti M. Treatment of mild to moderate seborrhoeic dermatitis with MAS064D (Sebclair), a novel topical medical device: results of a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(3):290-6.

[176] Saito ML, Oliveira F. Confrei: virtudes e problemas. Rev Bras Farmacogn.

[177] Loots JM, Loots GP, Joubert WS. The effect of allantoin on cellular multiplication in degenerating and regeneration nerves. S Afr Med J. 1979;55(2):53-6.

[178] European Medicines Agency. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Allantoin. October, 2001.

[179] Lorena Ulhôa Araújo; Andrea Grabe-Guimarães; Vanessa Carla Furtado Mosqueira; Claudia Martins Carneiro; Neila Márcia Silva-Barcellos - Profile of wound healing process induced by allantoin. São Paulo Sept./Oct. 2010

[180] Tejiram S, Zhang J, Travis TE, Carney BC, Alkhalil A, Moffatt LT, Johnson LS, Shupp JW. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar. J Surg Res. 2016;201(2):299-305. doi: 10.1016/j.jss.2015.10.040. Epub 2015 Nov 5.

[181] Li-Tsang CW, Feng B, Huang L, Liu X, Shu B, Chan YT, Cheung KK. A histological study on the effect of pressure therapy on the activities of myofibroblasts and keratinocytes in hypertrophic scar tissues after burn. Burns. 2015;41(5):1008-16. doi: 10.1016/j.burns.2014.11.017. Epub 2015 Feb 11.

[182] Yoo MG, Kim IH. Keloids and hypertrophic scars: characteristic vascular structures visualized by using dermoscopy. Ann Dermatol. 2014;26(5):603-9.