

Ερυθρηματώδη φλεγμονώδη ογκίδια μετά από εμφύτευμα υαλουρονικού οξέος - Παρουσίαση σοβαρής περιπτώσεως

Erethymatous infiltrated nodules after implantation with hyaluronic acid - A severe case report

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η εμφύτευση υαλουρονικού οξέος για κοσμητικούς λόγους στο δέρμα του προσώπου προκάλεσε την εμφάνιση επώδυνων, ερυθρηματωδών, φλεγμονωδών ογκιδίων στο μέτωπο. Στην παρούσα εργασία εξετάζονται όλες οι κλινικοί, εργαστηριακοί παράμετροι της περίπτωσης και συζητούνται όσα θεραπευτικά μέτρα έλαβαν χώρα.

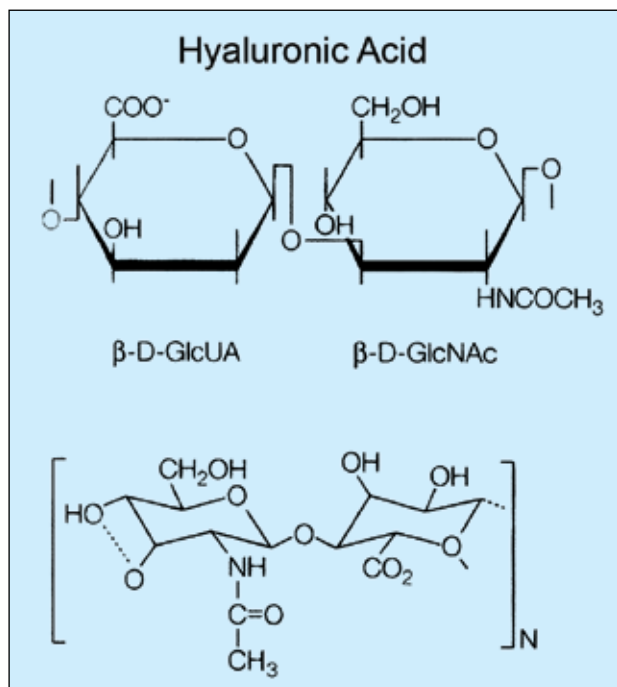
Λέξεις κλειδιά: υαλουρονικό οξύ, δερματικά εμφυτεύματα, υαλουρονιδάση, φλεγμονώδη ογκίδια.

**Χ. ΝΑΟΥΜ¹,
ΟΥΡ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ²,
Ζ. ΠΟΛΥΖΩΗΣ³,
Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ⁴**

¹Αναπληρωτής Διευθυντής,
Δερματολογικό Τμήμα, «Ευαγγελισμός»
²Ιατρός, Παθολόγος Ειδικών Λοιμώξεων,
«Ευαγγελισμός»
³Πρόεδρος Ελληνικής
Δερματοχειρουργικής Εταιρείας
⁴Διευθυντής, Δερματολογικό Τμήμα,
«Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υαλουρονικό οξύ είναι ουσία που απαντάται στα θηλαστικά. Πήρε το όνομα του από την αρχαία ελληνική λέξη «ύαλιος» λόγω της εμφάνισης του, που μοιάζει με γυαλί. Το 1934 ο Karl Meyer και ο John Palmer απομόνωσαν μια χημική ουσία από το υαλοειδές σώμα του οφθαλμού των βοοειδών, το υαλουρονικό οξύ. Υπάρχει σχεδόν σε όλους τους μικροοργανισμούς. Είναι πολυσακχαρίτης που ανήκει σε μια ομάδα ουσιών με τον ίδιο τύπο, είτε απομονωθεί σε απλά βακτήρια είτε σε ανθρώπους. Η χρήση του στην Ιατρική εκτείνεται σε πολλούς τομείς. Μπορεί επίσης να απομονωθεί σε πολλούς ιστούς στον άνθρωπο, π.χ. στο δέρμα, στο υαλώδες σώμα του οφθαλμού, στις αρθρώσεις και στους μύς, όπου δρα σαν λιπαντικό. Επίσης, τα μεσοκυττάρια υγρά των αρθρώσεων περιέχουν υαλουρονικό οξύ. Στον ομφάλιο λώρο σταθεροποιεί την επαφή μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Δεν υπάρχει αντιγονικότητα αυτής της ουσίας και ως εκ τούτου η παρουσία ανεπιθύμητων αντιδράσεων μειώνεται. Αυτό



Σχήμα 1. Βιοχημικός τύπος των μορίων του υαλουρονικού οξέος.

είναι ένα ενθαρρυντικό στοιχείο συγκριτικά με άλλα δερματικά εμφυτεύματα. Το πλεονέκτημα αυτό του δίνει μια πολύ καλή θέση στην αγορά των εμφυτευμάτων. Ας σημειωθεί ότι ενόσω θεωρείται ακίνδυνο προϊόν έχει αναφερθεί αλλεργική κοκκιωματώδης αντίδραση μετά την τρίτη εμφύτευση στις ρινοχειλικές ρυτίδες ασθενούς γι' αυτό πρέπει όλοι οι ασθενείς να ενημερώνονται εκ των προτέρων γι' αυτή την πιθανή παρενέργεια^{1,2} (σχήμα 1).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Το Μάιο του 2009, μια 45χρονη γυναίκα (εικόνα 1) δέχτηκε να υποβληθεί σε υποδόριες ενέσεις με εμφύτευμα υαλουρονικού οξέος (Viscofill, IBSA, 12mg/ml δικτυωτού υαλουρονικού οξέος, που αποτελείται από μόρια υποβεβηλημένα σε διασταύρωση 4 φορές περισσότερο από άλλα παρόμοια προϊόντα, ενώ διατηρούσε τα χαρακτηριστικά μονοφασικής γέλης). Προτού εφαρμοστούν οι ενέσεις, ελήφθη ατομικό ιστορικό το οποίο ήταν ελεύθερο. Στη συνέχεια, στα πλαίσια εκπαιδευτικού σεμιναρίου επίδειξης εμφυτευμάτων, η γυναίκα ξάπλωσε στο ιατρικό κρεβάτι, καθαρίστηκε το δέρμα της από μικροβίους ή άλλα καλλυντικά και έγινε επάλειψη με αντισηπτικό διάλυμα (Octenisept).



Εικόνα 1. Πριν την εμφύτευση υαλουρονικού οξέος. Θεραπεία λεπτών ρυτίδων μετώπου.

Διακρίθηκαν και επισημάνθηκαν οι ρυτίδες του μετώπου, στις οποίες ενέθηκαν μικρές ποσότητες από το λεπτόρρευστο Viscofill, 12mg/ml δικτυωτού (δόση 2-4ml). Στις ρινοχειλικές αύλακες της γυναίκας ενέθηκαν από 1 ml Viscofill (27mg/ml) άμφω. Οι ενέσεις εφαρμόστηκαν στο δέρμα σύμφωνα με τους κανόνες και τις οδηγίες, που ακολουθούνται κατά την χρήση εμφυτευμάτων υαλουρονικού οξέος. Μετά τις ενέσεις έγινε εφαρμογή παγοκύστης, η οποία προκαλώντας αγγειο-σύσπαση ελάττωνε τον πόνο και το οίδημα. Λόγω της διαμονής της σε μακρινή περιοχή, ο θεράπων ιατρός κράτησε τηλεφωνική επαφή μαζί της. Στα μέσα του Ιουνίου, η γυναίκα ανέφερε τηλεφωνικά στον ιατρό, ότι «πρήστηκε» χωρίς να επισημάνει τον εντοπισμό της ανατομικής περιοχής. Συστήθηκε μια ενδομυϊκή ένεση κορτικοστεροειδούς και λήψη αντιισταμινικών. Λόγω επιδείνωσης η ασθενής επισκέφθηκε ιδιώτη δερματολόγο, ο οποίος της συνέστησε Augmentin (625mg) 1x3/ ημέρα. Τα συμπτώματα, αντί να υποχωρήσουν, επιτάθηκαν. Μετά από δυο μέρες αναφέρθηκε στον ιατρό ότι το «πρήξιμο» είχε επιδεινωθεί και παραγγέλθηκε η μεταφορά της στο «Νοσοκομείο Ευαγγελισμός» (εικόνα 2), όπου και νοσηλεύθηκε στο Δερματολογικό Τμήμα. Κατά την κλινική εξέταση, παρατηρήθηκαν φλεγμονώδη, ερυθρά ογκίδια, στα σημεία των ενέσεων στο μέτωπο. Τα βλέφαρα της ασθενούς ήταν εντόνως εξοιδημένα, ώστε η ίδια να μη δύναται να τα ανοίξει, πράγμα που σήμαινε την παροδική της ανικανότητα να βλέπει. Αντίθετα, στις ρινοχειλικές αύλακες, δεν υπήρχαν σημεία παθολογίας.

Με την εισαγωγή της στην κλινική, χορηγήθηκαν IV Voncon 1gr (Βανκομυκίνη) 1x2, solu-medrol 500IV/12h,



Εικόνα 2. Εκσεσημασμένο οίδημα βλεφάρων. Φλεγμονώδη ερυθρηματώδη επώδυνα ογκίδια μετά από 10 μέρες από τις ενέσεις.

Ultra-Levure 1x3 per os. Την επομένη αντί ενδοφλέβιας solu-medrol 500, χορηγήθηκαν ταμπλέτες Medrol (32mg) 1x1/day για 5 μέρες κι αντίστοιχη σταδιακή μείωση. Την τρίτη μέρα από την έναρξη της θεραπείας η ασθενής άρχισε να μισανοίγει τα βλέφαρα της και να μην παραπονιέται για βάρος, πόνο και τάση στο μέτωπο.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ελήφθησαν καλλιέργειες από τη διάνοιξη των ογκιδίων, οι οποίες ήταν όλες στείρες. Σε καμία καλλιέργεια δεν απομονώθηκε μικροοργανισμός. Από τον ανοσοολογικό έλεγχο παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στο κλάσμα των ανοσοσφαιρινών IgG (1832mg/dL) (φυσιολογικές τιμές: 879- 1700mg/dL). Από τον λοιπό εργαστηριακό - αιματολογικό, βιοχημικό - έλεγχο δεν παρατηρήθηκε άλλη παθολογική παράμετρος. Αποφεύχθηκε η λήψη ιστοτεμαχίου προς αποφυγή επέκτασης της λοίμωξης αλλιά και για δεοντολογικούς λόγους.

Αφότου, τα συμπτώματα υφέθηκαν, η ασθενής πήρε εξιτήριο συνεχίζοντας το αντιβιοτικό Augmentin (625mg) 1x3/ ημέρα, για μια επιπλέον εβδομάδα και εξακολούθησε να λαμβάνει το σχήμα του κορτικοστεροειδούς από το στόμα. Ανά 2 εβδομάδες, μετά το πέρας της θεραπείας χορηγήθηκαν ενδοβλαβικά υαλουρονιδάση (30U) ανά σημείο (2 σημεία ανά ογκίδιο: σύνολο 5, επομένως 150U). Πριν την χορήγηση υαλουρονιδάσης, έγινε υποδόριο τεστ και αναμονή για τυχόν αντίδραση (εικόνα 4). Μετά από έξι μήνες δημιουργήθηκαν ουλές στα σημεία των εμφυτεύσεων.



Εικόνα 3. Στο τέλος της θεραπείας με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή. Τα ογκίδια έχουν ελαττωθεί σε μέγεθος. Πρώτη εφαρμογή υαλουρονιδάσης ενδοβλαβικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος είναι μια απλή και ταχεία αποκατάσταση βαθουλωμάτων και ρυτίδων του όγκου του δέρματος, συνήθως στις γηρασμένες περιοχές του προσώπου^{3,4}. Με τα συνθετικά μόρια του υαλουρονικού οξέος αντιμετωπίζουμε θεραπευτικά λεπτές ρυτίδες μετώπου, μεσοφρύου και περικογχικής περιοχής. Επίσης, μικρές εκτατές ατροφικές ουλές από ακμή είναι δυνατόν να έχουν καλύτερα αισθητά αποτελέσματα μετά από ένεση υαλουρονικού^{5,6}.

Αυτές οι ενέσεις με τα μόρια συνθετικού υαλουρονικού οξέος θεωρούνται σαφώς ασφαλέστερες από άλλη δομής μόρια εμφυτευμάτων (όπως σιλικόνη, βόειο κολληγόνο ή ακριλικά μόρια). Όμως, τα μόρια αυτά προκαλούν σε μικρά ποσοστά ασθενών ερυθρότητα, μώλωπες, εκχυμώσεις ή αντιδράσεις ξένου σώματος. Το αργότερο μετά από 10 μέρες, αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εξαφανίζονται. Επειδή, δεν προκαλούνται έντονες αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις ξένου σώματος στο υαλουρονικό οξύ, δεν είναι απαραίτητη η υποδόρια δοκιμασία πριν την εμφύτευση. Αλλιά είναι πιθανόν ακόμα και σε αρνητική δοκιμασία, να παρατηρηθούν αντιδράσεις^{7,8}.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση κοκκιωματωδών αντιδράσεων. Στην περίπτωση μας, η γυναίκα εμφάνισε «ερυθρά», «φλεγμονώδη» ογκίδια στο μέτωπο της μετά την εμφύτευση μικρών δόσεων λεπτόρρευστου υαλουρονικού οξέος. Τα ογκίδια ήταν επώδυνα, και σύντομα περιείχαν πύο, το οποίο απορροφήθηκε με σύριγγα. Διαδοχικές καλλιέργειες ήταν στείρες. Ήταν προφανές ότι τα ογκίδια είχαν



Εικόνα 4. Μετά την τρίτη εφαρμογή υαλουρονιδάσης. Τα ογκίδια έχουν ελαττωθεί επιπλέον.

μετασχηματιστεί σε άσηπτα αποστήματα. Η μικρή αύξηση της ανοσοσφαιρίνης IgG του ορού ενοχοποίησε προηγηθείσα λοίμωξη. Πιθανότατα, η δημιουργία άσηπτων αλλεργικών αποστημάτων πυροδοτήθηκε από ίχνη πρωτεϊνών, που παρέμειναν στο υλικό εμφύτευσης. Αυτό ενισχύει την άποψη μας, διότι ενώ στις ρινοχειλικές της εθελόντριας ενέθηκαν πυκνόρρευστες ποσότητες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Προφανώς, η διαφορετική βιοτεχνολογία που ακολουθήθηκε στην παραγωγή των μορίων να έπαιξε ρόλο στη δημιουργία των επιπλοκών.

Η έγχυση υαλουρονιδάσης διευκόλυνε την αποδομή των εναπομεινάντων μορίων υαλουρονικού οξέος στο δέρμα^{9,10}.

Μέχρι σήμερα, κυκλοφορούν πολλά σκευάσματα με προορισμό να απαλύνουν και να βελτιώσουν τις ρυτίδες του προσώπου, είναι όμως πιθανό να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Προσοχή χρειάζεται στα προϊόντα, που περιέχουν μόρια πολυλακτικού (polylactic) και μικροσφαιριδίων (microsferes). Το προϊόν που χρησιμοποιήσαμε στη δική μας ασθενή ήταν βιο-παραγόμενο από βακτηριακή ζύμωση (Viscofill, IBSA, 12mg/ml δικτυωτού υαλουρονικού οξέος). Το αίτιο της φλεγμονής, που δημιουργήθηκε γύρω από τα μόρια του εμφυτεύματος, δεν ήταν δυνατό να καθορισθεί, ωστόσο θεωρήσαμε ότι ίχνη πρωτεϊνών, που παρέμειναν στο ενέσιμο υαλουρινικό προκάλεσαν αλλεργική αντίδραση. Τα ηωσινόφιλα κύτταρα εμπλέκονται στην δημιουργία αλλεργικής αντίδρασης από το ενιέμενο υλικό^{11,12}. Σε αντίθετη περίπτωση, το ίδιο το εμφύτευμα του υαλουρονικού οξέος πιθανόν να προκαλούσε φαγοκυτταρική αντίδραση από μόνο του (αντίδραση ξένου σώματος). Αν και τέτοιου είδους εμφυτεύματα θεωρούνται ασφαλή, η εμφάνιση κοκκιωματωδών βλαβών δεν αποκλείεται. Παρ' αυτά,

συνετό είναι να ενημερώνονται οι ενδιαφερόμενοι για την εμφάνιση επιπλοκών και αντιδράσεων, πριν αποφασίσουν να υποστούν τις εμφυτεύσεις.

ABSTRACT

Implanting hyaluronic acid for cosmetic reasons in woman's forehead provoked painful, erythematous, infiltrated nodules "red angry bumps". In this paper, we examined this severe case and we discussed all the clinical, laboratory and therapeutical parameters.

Key words: *hyaluronic acid, soft tissue augmentation, red angry bumps.*

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Χ. Ναούμ
Π.Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Τηλ.: 210-7201247.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ναούμ Χρ. Επίτομο «Δερματικά Εμφυτεύματα», Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα 2007
2. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998; 24:1317–1325.
3. Honig JF, Brink U, Korabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *J Craniofac Surg* 2003; 14:197–200.
4. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Br J Dermatol* 2006; 154:755–758.
5. Manna F, Dentini M, Desideri P, De Pita O, Mortilla E, Maras B. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13:183–192.
6. Rongioletti F, Cattarini G, Sottofattori E, Rebora A. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol* 2003; 139:815–816.
7. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reac-

- tion to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000; 26:135–137.
8. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001; 27:185–191.
 9. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000; 106:1215–1216.
 10. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27:354–366.
 11. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28:491–494.
 12. Shuko Okada, Ryuhei Okuyama*, Hachiro Tagami and Setsuya Aiba: Eosinophilic Granulomatous Reaction after Intradermal Injection of Hyaluronic Acid. *Letters to the Editor* 69. *Acta Derm Venereol* 88.