

Εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος

Μάγாலου Α.
Ποτούριδου Ε.

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσ. "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα υλικά με σκοπό την αύξηση των μαλακών μορίων για αισθητικούς λόγους. Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται με αυξανόμενη συχνότητα για την αύξηση των χειλέων και τη διόρθωση των ρυτίδων του προσώπου. Υπάρχουν δύο τύποι ενέσιμου υαλουρονικού οξέος, το ζωικής και το μη ζωικής προέλευσης. Το ένεσιμο υαλουρονικό οξύ έχει δείξει υψηλή ασφάλεια και χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και ο σχηματισμός κοκκιωμάτων είναι οι πιο σοβαρές παρενέργειες. Η αιτιολογία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Θεωρείται ότι αποτελούν μία ανοσολογική απόκριση σε μικρές ποσότητες πρωτεΐνης συνδεδεμένης με το υαλουρονικό οξύ. Η θεραπεία τους περιλαμβάνει στεροειδή, μινοκυκλίνη, ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες όπως κυκλοσπορίνη, tacrolimus και ασκομυκίνη, και χειρουργικές επεμβάσεις σε επιβεβαιωμένες περιπτώσεις. Δεν συνιστάται η διενέργεια δοκιμαστικής έγχυσης πριν την εμφύτευση. Αυτοί που χρησιμοποιούν τα εμφυτεύματα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις επιπλοκές των εμφυτευμάτων και με την αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών.

Hyaluronic Acid Fillers

Magalou A., Potouridou E.

Summary

Several materials have been used for soft tissue augmentation over the past few decades for cosmetic purposes. Hyaluronic acid is being used with increasing frequency for lip augmentation and treatment of facial skin lines. There are two types of injectable hyaluronic acid products manufactured, animal and non-animal derived. Injectable hyaluronic acid has demonstrated a high safety profile with low incidence of adverse reactions. Hypersensitivity reactions and granuloma formation are the most distressing adverse effects. The etiology of hypersensitivity reactions remains to be completely understood. It is thought to be an immune response to small amounts of protein linked to hyaluronic acid. Treatments include steroids, minocycline, immunomodulatory agents such as cyclosporine, tacrolimus and ascomycin and surgical procedures in selected cases. There are no recommendations to perform pretreatment skin testing. Those who use fillers need to be familiar with the complications of fillers and with the treatment of those complications.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Υαλουρονικό οξύ, εμφυτεύματα, ανεπιθύμητες ενέργειες, θεραπεία

KEY WORDS • Hyaluronic acid, fillers, adverse reactions, treatment

Tα τελευταία χρόνια ένας αυξανόμενος αριθμός ατόμων επισκέπτεται τα ιατρεία δερματολόγων και πλαστικών χειρουργών αναζη-

τώντας λύσεις για το γηράσκον δέρμα τους, την συκάλυψη ατελειών του περιγράμματος του προσώπου και για καθαρά αισθητικούς λόγους, χωρίς να

επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.¹

Τα ενέσιμα εμφυτεύματα μαλακών μορίων θεωρούνται ιδανικά λόγω της ευκολίας με την οποία διενεργείται η εμφύτευση, του χαμηλού κόστους και της ελάχιστης ταλαιπωρίας του ασθενούς.²

Η ταξινόμηση των εμφυτευμάτων γίνεται με κριτήρια την μονιμότητα (Πίνακας 1) και την προέλευσή τους (Πίνακας 2).

Το **ιδανικό υλικό εμφύτευσης**, το οποίο δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί, πρέπει να διαθέτει ορισμένες ιδιότητες. Πρέπει να είναι μη αλλεργιογόνο, αδρανές, βιοσυμβατό, στείρο, μη πυογόνο, μη καρκινογόνο, ανώδυνο για τον ασθενή, εύκολο στην παρασκευή και εμφύτευση, σταθερό, δύσκολο να μετακινηθεί μετά την εμφύτευση, ικανό να παραμείνει στους ιστούς χωρίς να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση, όχι υπερβολικά δαπανηρό και να έχει σύντομο χρόνο αποκατάστασης και επανόδου στη φυσιολογική κοινωνική ζωή του ασθενούς.⁷

Ένα υλικό εμφύτευσης που χρησιμοποιείται σήμερα με αυξανόμενη συχνότητα είναι το υαλουρονικό οξύ.

Το **υαλουρονικό οξύ** (ΥΟ) είναι ένας φυσικός πολυσακχαρίτης, μία γλυκοζαμινογλυκάνη που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του μονοσακχαρίτη D-γλυκοουρονικού οξέος και της N-ακετυλ-D-γλυκοζαμίνης.^{8,9}

Είναι δομικά, φυσικά, χημικά και βιολογικά **ταυτόσημο** σε όλους τους ιστούς όλων των ειδών και αυτό το καθιστά την ιδανική ουσία για χρήση ως βιολογικό υλικό στην ιατρική και την αισθητική.⁶

Ανευρίσκεται στη μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία και γεμίζει το χώρο μεταξύ των κολλαγόνων και των ε-

λαστικών ινών. Υψηλές συγκεντρώσεις του ανευρίσκονται στον συνδετικό ιστό, στο υγρό που περιβάλλει τον οφθαλμό, στους αρθρικούς χόνδρους, στο αρθρικό υγρό και στο δέρμα.^{8,9,10} Είναι υδρόφιλη ουσία και έχει την ικανότητα να κατακρατά μεγάλες ποσότητες νερού (1000 φορές το βάρος του). Ο ρόλος του ΥΟ στον οργανισμό είναι να συγκρατεί νερό στο δέρμα και να διατηρεί τον όγκο του. Επίσης παρέχει έναν μηχανισμό μεταφοράς θρεπτικών ουσιών από την κυκλοφορία του αίματος στα ζώντα κύτταρα του δέρματος και δρα σαν προστατευτικός και λιπαντικός παράγοντας έναντι μηχανικών και χημικών κακώσεων.^{8,10,11}

Το υαλουρονικό οξύ στη φυσική του μορφή έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (1-2 ημέρες) στον συνδετικό ιστό. Επομένως στην πρωταρχική του μορφή το υαλουρονικό οξύ δεν έχει επαρκή αντίσταση στην αποδόμηση ώστε να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση των μαλακών μορίων. Ωστόσο μέσω της διαδικασίας δημιουργίας *διασταυρούμενων δεσμών* (cross-linking) μεταξύ των αλυσίδων του πολυσακχαρίτη, έχουν παρασκευαστεί παράγωγα του φυσικού αυτού πολυμερούς με παρόμοιες ιδιότητες.¹⁰ Δημιουργείται μία αδιάλυτη στο νερό ιξοελαστική γέλη (viscoelastic gel), η οποία διατηρεί τη βιοσυμβατότητα και τις βιολογικές ιδιότητες της φυσικής ουσίας και παρέχει *παρατεταμένο χρόνο παραμονής στο χόριο*. Όσο περισσότεροι οι διασταυρούμενοι δεσμοί, τόσο μεγαλύτερη η γλοιότητα και τόσο πιο αδιάλυτη είναι η γέλη.¹⁰ Αποτέλεσμα αυτής της βιομηχανικής επεξεργασίας του υαλουρονικού οξέος είναι ότι περιέχονται *υπολείμματα πρωτεϊνών* (ίχνη) συνδεδεμένων με το υαλουρονικό οξύ, που μπορεί να ευθύνονται εν μέρει για τις *αντιδράσεις υπεραισθησίας*, όπως θα δούμε παρακάτω.⁹

Με την πάροδο του χρόνου, είτε μέσω της φυσιο-

Ταξινόμηση εμφυτευμάτων I^{3,4,5,6}

Βιοδιασπώμενα - Μη μόνιμα

Βόειο κολλαγόνο (Zyderm I,II, Zyplast).
Υαλουρονικό οξύ(Restylane, Hylaform, Perlane).
Πολυγαλακτικό οξύ (New Fill, διάρκεια 2 έτη).
Ακυτταρικό ανθρώπινο πτωματικό χόριο (Alloderm, Cymetra).
PROFIL I (πολυοξαιθυλένιο, πολυοξυπροπυλένιο).
Κόκκοι δεξτράνης σε εναιώρημα γέλης ΥΟ μη ζωικής προέλευσης (Reviderm Intra).

Μη βιοδιασπώμενα - Μόνιμα

Πολυμερισμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (Gore-Tex).
Υγρή ενέσιμη σιλικόνη.
Πολυμεθυλμεθακρυλικό (Artecoll, Arteplast).
Πολυαιθυλμεθακρυλικό (Dermalive, Dermadeep).
Πολυακρυλαμίδια, πολυαλκυλιμίδες (Aquamid, Bio-alcamid, Bioformacryl)

Ταξινόμηση εμφυτευμάτων ΙΙ^{3,5}**Βιοδιασπώμενα - Μη μόνιμα**

- **Ξενομοσχεύματα** (Δότης και λήπτης ανήκουν σε διαφορετικό είδος).
 - Βόειο κολλαγόνο (Zyderm I, Zyderm II, Zyplast).
 - Υαλουρονικό οξύ (Hylaform, Restylane).
- **Ομομοσχεύματα** (Δότης και λήπτης ανήκουν στο ίδιο είδος).
 - Θεμέλια ουσία χορίου από πωματικούς δότες (Dermalogen, Alloderm).
 - Κονιοριοποιημένη μορφή του Alloderm (Cymetra).
- **Αυτομοσχεύματα** (Δότης και λήπτης είναι το ίδιο άτομο).
 - Αυτόλογο λίπος.
 - Αυτόλογοι ινοβλάστες χορίου (Isolagen).
 - Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του χορίου από το δέρμα του ίδιου του ασθενούς (Autologen).
- **Συνθετικά υλικά**
 - Σιλικόνη.
 - Artecoll (πολυμεθυλμεθακρυλικό + βόειο κολλαγόνο).
 - Dermalive, Dermadeep (πολυαιθυλμεθακρυλικό + ΥΟ).

λογικής διαδικασίας της γήρανσης, είτε μέσω της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ρύπανση και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, οι φυσικές αποθήκες του ΥΟ στο σώμα αποδομούνται και καταστρέφονται, το δέρμα χάνει τον όγκο του και εμφανίζονται οι ρυτίδες.¹²

Τα **εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος** εισήχθησαν στην ευρωπαϊκή αγορά το 1996 για τη διόρθωση των ρυτίδων του προσώπου. Υπάρχουν δύο τύποι υαλουρονικού οξέος, το ζωικής και το μη ζωικής προέλευσης ΥΟ.^{6,13}

Τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα που κυκλοφορούν φαίνονται στον Πίνακα 3.

Το σκεύασμα **Hylaform** είναι ζωικής προέλευσης και προέρχεται από το λειρί του κόκορα.

Παρασκευάζεται από την εταιρεία **Genzyme biosurgery** και διανέμεται από την εταιρεία **Inamed aesthetics**.^{9,13} Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος που περιέχει είναι 5,5mg/ml. Πήρε πρόσφατα έγκριση από τον FDA των Η.Π.Α.¹⁴ Κυκλοφορεί σε τρεις διαφορετικούς τύπους ανάλογα με την πυκνότητα του υαλουρονικού οξέος που περιέχει για τη διόρ-

1) Hylaform (5,5mg/ml ΥΟ)	Hylaform Fine Line Hylaform Plus Hylaform
2) Restylane (20mg/ml ΥΟ)	Restylane Touch (Fine Line) Restylane Perlane SubQ
3) Juvederm	Juvederm 18, 24, 30
4) AcHyal (Διάλυμα 1% νατρίουχου άλατος ΥΟ)	
5) Hylan Rofilan Gel (ΥΟ, για τη διασταυρούμενη σύνδεση χρησιμοποιείται φυσικό οξύ αντί χημικής ουσίας).	
6) Teosyal	27G, 30G, Meso
7) Surgiderm	18, 30, 24 XP, 30 XP
8) Captique	
DERMALIVE, DERMADEEP: περιέχουν υαλουρονικό οξύ ως φορέα της συνθετικής ουσίας.	
SYNVISC: συμπυκνωμένη μορφή ΥΟ, που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. ^{6,13}	



Εικόνα 1 – Ρινοπαραριακές αύλακες.

θωση ρυτίδων διαφορετικού βάθους: **Hylaform Fine Line, Hylaform** και **Hylaform Plus**.^{9,13}

Το σκεύασμα **Restylane** είναι μη ζωικής προέλευσης σταθεροποιημένο υαλουρονικό οξύ (**Nasha Gel**). Παράγεται από καλλιέργειες μη παθογόνων στρεπτόκοκκων (*S. equi* ή *S. zooepidemicus*). Παρασκευάζεται από την εταιρεία Q-MED (Uppsala, Sweden)^{10,15} Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος που περιέχει είναι 20mg/ml. Πήρε πρόσφατα έγκριση από τον FDA των Η.Π.Α.¹⁴ Κυκλοφορεί σε τέσσερις διαφορετικούς τύπους ανάλογα με την πυκνότητα του υαλουρονικού οξέος που περιέχει για τη διόρθωση ρυτίδων διαφορετικού βάθους: **Restylane Touch (Fine Line), Restylane, Perlane** και **Restylane SubQ**.^{10,15} Διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος των σωματιδίων υαλουρονικού ο-

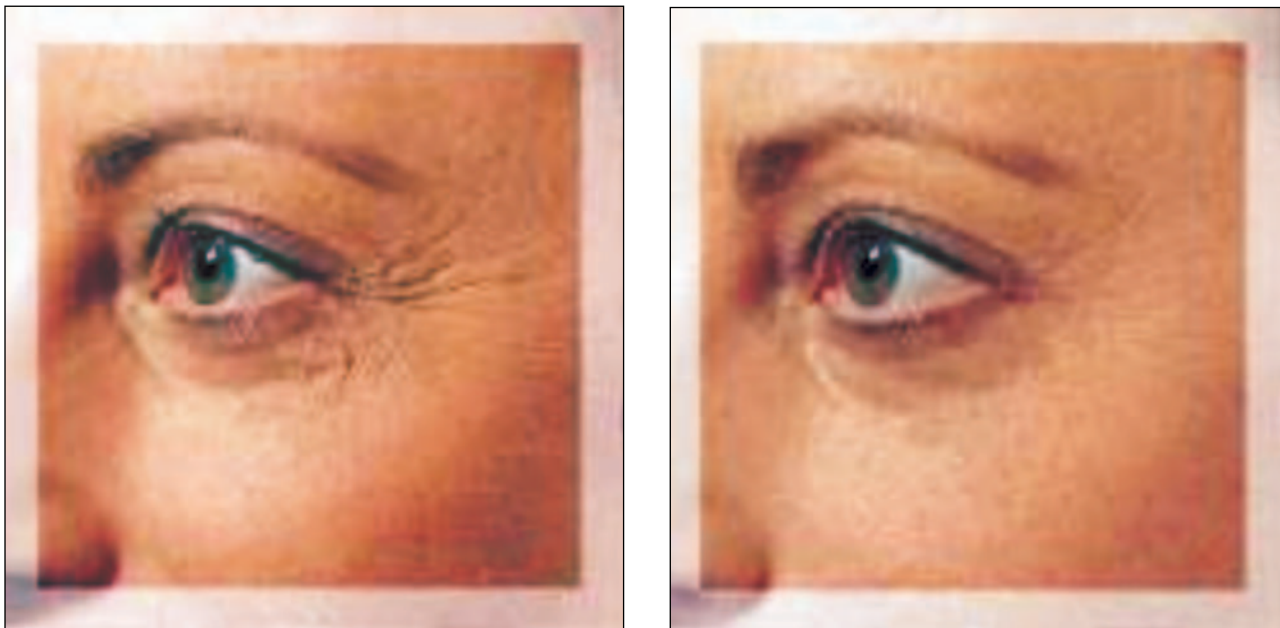
ξέος, που εκφράζεται ως αριθμός σωματιδίων ανά ml.

Για το υαλουρονικό οξύ μη ζωικής προέλευσης δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης ιών, prion, ή άλλων ζωικών "σωματιδίων". Εάν υπάρχει δυνητικά τέτοιος κίνδυνος για το υαλουρονικό οξύ ζωικής προέλευσης, δεν έχει αναφερθεί.

Το υαλουρονικό οξύ **ενδείκνυται** για τη διόρθωση ατελειών του περιγράμματος του προσώπου, για ουλές ακμής και άλλες διατάσιμες ατροφικές ουλές του προσώπου, για τη διαμόρφωση των χειλέων, για τις ρινοπαραριακές αύλακες (Εικόνα 1), για τη διόρθωση ρυτίδων του προσώπου (μέτωπο, μεσόφρυο, περιφθalmικές και περιστοματικές -κάθeteς ρυτίδες ή ρυτίδες των καπνιστών, γωνίες των χειλέων, μονιλιασική συγχειλίτιδα) (Εικόνες 2, 3) και για την εμβύθι-



Εικόνα 2 – Ρυτίδες μεσόφρυου.



Εικόνα 3 – Περιοφθαλμικές ρυτίδες (πόδι της χίνας).

ση των παρειών.^{3,4,9} Οι ενδείξεις με βάση την πυκνότητα του υαλουρονικού οξέος^{10,13} αναφέρονται πιο αναλυτικά στον πίνακα 4.

Τα εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος **αντενδείκνυνται** στις παρακάτω περιπτώσεις:

α) αλλεργία στα πουλερικά. Το σκεύασμα ζωικής προέλευσης να μη χρησιμοποιείται σε άτομο με γνω-

στή αλλεργία σε ουσίες προερχόμενες από τα πουλερικά β) ιστορικό άλλων σοβαρών αλλεργιών.²⁰ γ) συνηθίζεται να μην ενίεται σε θέση που είχε εμφυτευτεί παλαιότερα ένα μη απορροφούμενο προϊόν. δ) εγκυμοσύνη, γαλουχία. ε) περιοχές με φλεγμονή ή λοίμωξη δέρματος. στ) να μην συνδυάζεται με laser, δερμοαπόξεση ή χημικά peeling ζ) μη ρεαλιστικές

Πίνακας 4

Χαμηλή πυκνότητα

Hylaform Fine Line/Restylane Fine Line/Juvederm 18/Teosyal Meso/Surgiderm 18

- Επιφανειακές ρυτίδες: ρυτίδες καπνιστών, περιοφθαλμικές ρυτίδες (πόδι της χίνας).
- Έγχυση στο άνω στρώμα του χορίου.
- Διάρκεια 2-3 μήνες

Μέση πυκνότητα

Hylaform/Restylane/Juvederm 24/Teosyal 30G/Surgiderm 24XP, 30XP

- Βαθύτερες ρυτίδες: ρυτίδες μεσοφρύου, γωνίες στόματος.
- Χείλη (γέμισμα, όγκος, περίγραμμα).
- Έγχυση στο μέσο στρώμα του χορίου.
- Διάρκεια 4-6 μήνες.

Υψηλή πυκνότητα

Hylaform Plus/Perlane/Juvederm 30/Surgiderm 30XP, 30

- Πολύ βαθιές ρυτίδες (αύλακες): ρινοπαραϊακές αύλακες.
- Χείλη (γέμισμα, όγκος).
- Περίγραμμα προσώπου, μάγουλα, πηγούνι.
- Έγχυση στο βαθύτερο στρώμα του χορίου και/ή στο ανώτερο στρώμα του υποδόριου ιστού.
- Διάρκεια μέχρι 12 μήνες

*Απαραίτητη η ενυπόγραφη συναίνεση του ασθενούς.²

προσδοκίες του ασθενούς. η) ασθενείς με ψυχολογικές διαταραχές.^{2,6,17,18} θ) ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων.

Το υαλουρονικό οξύ είναι κατάλληλο για ασθενείς αλλεργικούς στο βόειο κολλαγόνο.¹⁶

Τα εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος δεν είναι μόνιμα. Όπως το φυσικό υαλουρονικό οξύ, το συνθετικό υαλουρονικό οξύ από τη στιγμή που θα εμφυτευτεί στο δέρμα θα αποδομηθεί σταδιακά και θα απορροφηθεί από το σώμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαρκεί από 3 έως 9 μήνες. Επανάληψη ή “top-up treatments” είναι απαραίτητες για τη διατήρηση του αρχικού αποτελέσματος. Συνήθως απαιτούνται 2 ή 3 θεραπείες το έτος.^{11,13}

Οι βασικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την εμφύτευση είναι δύο: 1) η *τεχνική των διαδοχικών παρακεντήσεων*, με πολλαπλές εγχύσεις κατά μήκος της βλάβης και 2) η *γραμμική τεχνική* κατά την οποία εισάγεται η βελόνα υπό τη βλάβη και το υλικό ενίεται καθώς σύρεται η βελόνα αργά προς τα πίσω. Η έγχυση και στις δύο περιπτώσεις πρέπει να γίνει στο χόριο ή / και στο ανώτερο στρώμα του υποδόριου ιστού, σε διαφορετικό βάθος ανάλογα με την πυκνότητα του προϊόντος και το βάθος των ρυτίδων που πρόκειται να διορθωθούν. Δεν είναι απαραίτητη η υπερδιόρθωση. Η διάρκεια εμφύτευσης κυμαίνεται από 20 λεπτά έως 1 ώρα, με ελάχιστη ταλαιπωρία του ασθενούς. Συνήθως δεν χρειάζεται τοπική αναισθησία (με εξαίρεση τα χείλη). Εάν χρειαστεί, εφαρμόζεται τοπικά μία αναισθητική κρέμα υπό κλειστή περίδεση για 1 ώρα περίπου πριν τη θεραπεία.^{6,7}

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες διακρίνονται κατηγορηματικά σε αυτές που σχετίζονται με την έγχυση και σε αυτές που σχετίζονται με την ουσία.^{1,6} Οι **σχετιζόμενες με την έγχυση (injection related)** είναι οι πιο συ-

χνές και περιλαμβάνουν κυρίως από ερύθημα, οίδημα, άλγος, κνησμό, αιμορραγία, εκχύμωση, διαταραχές μελάγχρωσης και ευαισθησία στη θέση εμφύτευσης. Υποχωρούν αυτόματα εντός 1 ή 2 ημερών. Οι **σχετιζόμενες με την ουσία (substance related)** είναι σπάνιες (<1/2000 θεραπείες). Θεωρούνται αντιδράσεις υπερευαισθησίας και συνίστανται σε οίδημα και διήθηση στη θέση εμφύτευσης.

Στον πίνακα 5 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εμφανιστεί μετά από την εμφύτευση ΥΟ.^{1,2,9,19,20,21} Παρακάτω, αναλύονται αυτές εν συντομία δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αναφέρονται βασικά στοιχεία για την πρόληψη και την αντιμετώπιση αυτών.

1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι οι πιο σημαντικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Διακρίνονται σε άμεσες ή οξείες και όψιμες ή επιβραδυνόμενες καθώς και σε εντοπισμένες ή συστηματικές. Η συχνότητά τους υπολογίζεται ότι είναι περίπου 0,8% (σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 1997-2001) και ελαττώθηκε σε 0,6% από τα τέλη 1999-2001 (ελάττωση του πρωτεϊνικού φορτίου).^{8,9,15,20}

Η συχνότητα των **οξέων** αντιδράσεων υπερευαισθησίας υπολογίζεται ότι είναι περίπου 0,3%. Χαρακτηρίζονται κυρίως από οίδημα, ερύθημα και άλγος και εκδηλώνονται στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο (Εικόνες 4, 5). Υποχωρούν αυτόματα εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων, συνήθως <3 εβδομάδες. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μία περίπτωση αγγειοοιδήματος μετά από έγχυση Restylane στο άνω χεί-

Πίνακας 5

Ανεπιθύμητες ενέργειες

1. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.
2. Σχηματισμός κοκκιωμάτων τύπου ξένου σώματος.
3. Λοιμώξεις: Αναζωπύρωση ερπητικής λοίμωξης.
Δεν έχει αναφερθεί βακτηριακή λοίμωξη.
4. Οίδημα μη οφειλόμενο σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας.
5. Δικτυωτή πελίδνωση ρινός.
6. Άσπτη θυλακίτιδα.
7. Διαταραχές μελάγχρωσης.
8. Ακμοειδείς και κυστικές βλάβες.
9. Αρτηριακή εμβολή.
10. Σκληρομυξοίδημα
11. Σαρκοείδωση σε ουλή μετά από έγχυση ΥΟ.



Εικόνα 4 – Ερύθημα και διήθηση στη θέση εμφύτευσης.

λος. Σχετικά με τον μηχανισμό τους φαίνεται ότι εμπλέκονται τα μαστοκύτταρα της περιοχής, μέσω ενός υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας, του CD44, που εκφράζεται από τα μαστοκύτταρα και θεωρείται ότι είναι υποδοχέας του υαλουρονικού οξέος.¹⁵

Η συχνότητα των **όψιμων** αντιδράσεων υπερευαισθησίας υπολογίζεται ότι είναι περίπου 0,3%. Χα-

ρακτηρίζονται κυρίως από ερυθρότητα, διήθηση στη θέση έγχυσης, φλεγμονώδη ή μη οζίδια και άσπια αποστήματα (Εικόνες 6-9). Εκδηλώνονται εβδομάδες ή μήνες μετά την εμφύτευση. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση που εκδηλώθηκε 6 μήνες μετά την εμφύτευση. Υποχωρούν βραδέως (έως 1 χρόνο μετά) και χρήζουν ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης.^{8,9,20}

Οι **εντοπισμένες αντιδράσεις** υπερευαισθησίας χαρακτηρίζονται κυρίως από οίδημα, ερύθημα, κνησμό, διήθηση στη θέση εμφύτευσης και μερικές φορές από οίδημα του περιβάλλοντος ιστού (Εικόνα 10). Μέση διάρκεια 15 ημέρες.

Γενικά θεωρείται ότι το υαλουρονικό οξύ δεν προκαλεί **συστηματικές αντιδράσεις**. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε κνιδωτικό εξάνθημα και αγγειοίδημα την επόμενη μέρα μετά από δοκιμαστική έγχυση Hylaform στο ανυβράχιο, καθώς και άλλη μία περίπτωση ασθενούς που 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση Hylaform εμφάνισε κνιδωτικό και βλατιδώδες εξάνθημα σε όλο το σώμα καθώς και διηθημένα οζίδια στις θέσεις έγχυσης. Τρεις μήνες μετά έγινε δοκιμαστική έγχυση υαλουρονικού οξέος που ήταν αρνητική 48 ώρες, 1 εβδομάδα και 4 εβδομάδες μετά. Έγινε νέα εμφύτευση υλικού και σε λιγότερο από 1 μήνα εμφανίστηκαν διηθημένα οζίδια στις θέσεις έγχυσης και στο σημείο της προηγηθείσας δοκιμαστικής έγχυσης.^{1,15}

Σε μία μελέτη, η ορολογική εξέταση σε άτομα με αλλεργικές αντιδράσεις έδειξε αντισώματα έναντι του Restylane ή/και του Hylaform, καθώς και IgG και IgE αντιυαλουρονικά αντισώματα χωρίς να είναι γνωστή η σημασία τους.^{22,23}



Εικόνα 5 – Παροδικό ερύθημα και οίδημα χειλέων.



Εικόνα 6 – Οζίδια άνω χείλους.



Εικόνα 7 – Όψιμη αντίδραση υπερευαισθησίας.

Έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις για την παθογένεια των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Φαίνεται ότι οφείλονται σε: 1) Ανοσολογική απόκριση σε μικρές ποσότητες πρωτεΐνης που προκύπτουν από τη διαδικασία της βακτηριακής ζύμωσης (NASHA) ή προστίθενται για να υποβοηθήσουν τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών (cross-linking) μεταξύ των αλυσίδων του υαλουρονικού οξέος με στόχο την επιμήκυνση του χρόνου ζωής του. Το δεύτερο αφορά και τους 2 τύπους υαλουρονικού οξέος (ζωικής και μη ζωικής προέλευσης).^{4,15,25} 2) Αντίδραση σε ίχνη ξένων πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης (Hylaform - από πουλερικά).^{4,25} 3) διαδικασία σταθεροποίησης του πρωτογενούς υλικού που τροποποιεί τη δομή του υαλουρονικού οξέος πιθανόν κατά 0,6 έως 1% περίπου, το οποίο μπορεί επίσης να προκαλέσει κάποια αντίδραση.⁹



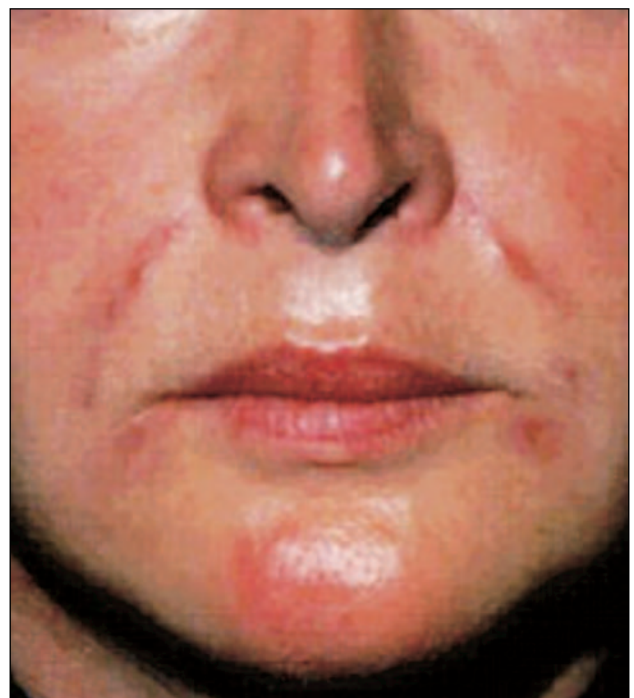
Εικόνα 8 – Όψιμη αντίδραση υπερευαισθησίας.



Εικόνα 9 – Κυστικό οζίδιο.

Η παρασκευή του NASHA Gel (Restylane) τροποποιήθηκε από τα τέλη του 1999 προκειμένου να ελαττωθεί η ποσότητα της πρωτεΐνης κατά 6 φορές σε σχέση με την ποσότητα που περιείχε το προηγούμενο προϊόν. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της συχνότητας των παρενεργειών κατά 5,9 φορές.^{8,15} Η ποσότητα της πρωτεΐνης που περιέχει σήμερα το Restylane (13-17μg/ml) θεωρείται ότι είναι περίπου η ίδια με αυτή που περιέχει το σκεύασμα ζωικής προέλευσης (Hylaform).⁸

Σχετικά με την ανάγκη διενέργειας δοκιμαστικής



Εικόνα 10 – Αλλεργική αντίδραση.

έγχυσης (skin testing) εφόσον το υαλουρονικό οξύ είναι ταυτόσημο σε όλα τα είδη, θεωρητικά δεν υπάρχει κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης. Οι παρασκευάστριες εταιρίες δεν προτείνουν τη διενέργεια δοκιμαστικής έγχυσης. Αν και όπως αναφέρθηκε παραπάνω έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, επειδή η συχνότητά τους είναι πολύ μικρή (όψιμες αντιδράσεις 0,3%) *δεν φαίνεται απαραίτητη η διενέργεια δοκιμαστικής έγχυσης*.^{9,10}

Να αναφέρουμε συγκριτικά ότι το βόειο κολλαγόνο δύναται να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας και για την εμφύτευσή του προαπαιτείται η διενέργεια διπλής δοκιμαστικής έγχυσης (double skin testing). Μελέτες έδειξαν ότι περίπου το 5% των ασθενών είναι αλλεργικοί στο βόειο κολλαγόνο και ότι ακόμα και μετά τη δοκιμαστική έγχυση το 1-3% αυτών των ασθενών θα αναπτύξει αλλεργική αντίδραση. Επιπλέον δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς ο κίνδυνος μετάδοσης ζωικών σωματιδίων.⁹

Το ενέσιμο υαλουρονικό οξύ θεωρείται σήμερα το ασφαλέστερο βιοδιασπώμενο υλικό εμφύτευσης. Η πιο σοβαρή, αλλά σπάνια, ανεπιθύμητη ενέργεια του υαλουρονικού οξέος είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η συχνότητά τους υπολογίζεται ότι είναι περίπου 0,6% και οφείλονται στα ίχνη πρωτεΐνης που περιέχει.⁹

2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Δεν έχει αναφερθεί βακτηριακή λοίμωξη (όλα τα αποστήματα ήταν άσηπτα). Αντίθετα, έχει αναφερθεί υποτροπή ερπητικής λοίμωξης μετά από εμφύτευση ΥΟ για την αύξηση των χειλέων (lip augmentation) σε ποσοστό μέχρι 4%. Για τη διαφορά στην συχνότητα φαίνεται ότι έχει σημασία η τεχνική της εμφύτευσης, δηλαδή εγχύσεις στο όριο δέρματος-βλεννογόνου των χειλέων ή μόνο στο ερυθρό τμήμα.^{1,9}

3. ΔΙΚΤΥΩΤΗ ΠΕΛΙΑΝΩΣΗ

Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις δικτυωτής πελιδνώσης της ρινός μετά από εμφύτευση στο άνω τμήμα της ρινοπαραριακής αύλακας, πιθανόν εξαιτίας ενδοαγγειακής έγχυσης του υλικού. Υποχώρησαν μετά από 2 εβδομάδες, χωρίς ουλοποίηση. Να σημειωθεί ότι μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε ουσία εμφύτευσης. Στη μεσόφρυο περιοχή, ο κίνδυνος νέκρωσης είναι υψηλότερος.^{9,24}

4. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Έχει αναφερθεί περίπτωση αρτηριακής εμβολής μετά από έγχυση στη μεσόφρυο περιοχή (αριστερή οπίσθια ρινική αρτηρία). Κλινικά εκδηλώνεται με ωχρότητα της περιοχής, άλγος και νέκρωση. Αντιμετώπιστηκε με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.²⁴

5. ΣΚΛΗΡΟΜΥΞΟΙΔΗΜΑ

Το σκληρομυξοίδημα είναι μία συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από εναποθέσεις υαλουρονικού οξέος, αυξημένο αριθμό ινοβλαστών στο δέρμα και μονοκλωνική γαμμαπάθεια.

Αναφέρεται στη βιβλιογραφία μία μοναδική περίπτωση ασθενούς που 8 μήνες μετά την εμφύτευση υαλουρονικού οξέος στις ρυτίδες μεσοφρύου και στις ρινοπαραριακές αύλακες εμφάνισε όψιμη κοκκιωματώδη αντίδραση στις θέσεις εμφύτευσης και σκληρομυξοίδημα που εκδηλώθηκε κλινικά με γενικευμένη πάχυνση του δέρματος, διηθημένες βλατίδες και πλάκες.

Οι εξηγήσεις που δόθηκαν είναι ότι μπορεί να οφείλεται σε απλή σύμπτωση ή να προϋπήρχε η νόσος και η ασθενής να χρειάστηκε την εμφύτευση λόγω της επίτασης των ρυτίδων από τη διήθηση ή να αποτελεί αντίδραση υπερευαισθησίας σε ίχνη πρωτεϊνών που περιέχονται στο υλικό εμφύτευσης (πρόκληση, με κάποιο τρόπο, διέγερσης των ινοβλαστών και αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και βλεννίνης).¹⁹

6. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΣΕ ΟΥΛΗ

Αναφέρεται στη βιβλιογραφία μία μοναδική περίπτωση ασθενούς που ανέπτυξε κοκκιώματα τύπου σαρκοείδωσης (και όχι τύπου ξένου σώματος, που αναπτύσσονται συνήθως), 4 μήνες μετά την εμφύτευση υαλουρονικού οξέος στις θέσεις έγχυσής του, σε σημεία παλαιών ουλών και σε σημεία φλεβοκέντησης.

Είναι γνωστή η τάση της σαρκοείδωσης να αναπτύσσεται σε σημεία τραυματισμού του δέρματος (ακόμα και ήπιου, όπως π.χ. στο σημείο της φλεβοκέντησης) και σε παλαιές ουλές.

Πιθανόν το υαλουρονικό οξύ να έδρασε εκλυτικά στην εκδήλωση μίας προϋπάρχουσας υποκλινικής σαρκοείδωσης.²⁰

Ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από όλες

Αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας

- Τοπικά στεροειδή.
- Ενδοβλαβική έγχυση στεροειδών (τριαμσινολόνη) - προσοχή για ατροφία.
- Στεροειδή από του στόματος - βραχείας διάρκειας - πιθανότητα υποτροπής μετά τη διακοπή τους.
- Αντιισταμινικά επί κνησμού.
- Αποφυγή ερυθματογόνων καταστάσεων και παραγόντων (αλκοόλ, άσκηση, σάουνα).
- Inderal, Ιβουπροφαίνη για το επίμονο ερύθημα.
- Τοπικά tacrolimus 0,1% δύο φορές την ημέρα.
- Τοπικά ασκομυκίνη δύο φορές την ημέρα.
- Ανθεκτικές περιπτώσεις: κυκλοσπορίνη 5mg/kg/μέρα.
- Παροχέτευση κύστεων και αποστημάτων.
- Μινοκυκλίνη 250mg x 2 ή 100mg x 2 (αντιφλεγμονώδης, ανοσοτροποποιητική, αντικοκκιοματώδης δράση).
- Υαλουρονιδάση

τις χρησιμοποιούμενες ουσίες, ακόμα και από τους πλέον έμπειρους ιατρούς.

Το υαλουρονικό οξύ θεωρείται σήμερα το πιο ασφαλές βιοδιασπώμενο προϊόν με πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες της τάξης του 0,6%.^{8,9}

Για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ακολουθούνται τα κάτωθι:

Α) Αιματώματα και εκχυμώσεις

Άσκηση ισχυρής πίεσης και εφαρμογή παγοκύστης. Συνιστάται η αποφυγή εκλυτικών παραγόντων λίγες μέρες πριν την εμφύτευση, π.χ. διακοπή κατάναλωσης αλκοόλ, αποφυγή ΜΣΑΦ, βιταμίνης Ε, αποφυγή ουαρφαρίνης, τικλοπιδίνης.¹

Β) Ερπητικές λοιμώξεις

Όταν υπάρχει ιστορικό συχνών υποτροπών έρπητα χειλέων συνιστάται η χορήγηση 2 ημέρες πριν και 3 ημέρες μετά την εμφύτευση ΥΟ στα χείλη: ακυκλοβίρης 200mg x 4 ή βαλακυκλοβίρης 500mg x 2 ή φαμοκυκλοβίρης 250mg x 3 για την πρόληψη της υποτροπής.^{1,15}

Γ) Άσηπτη θυλακίτιδα

Οφείλεται στην απόφραξη των στομίων των σμηγματογόνων ή των ιδρωτοποιών αδένων από την αυξητική επίδραση του εμφυτεύματος. Διαρκεί λίγες μέρες και υποχωρεί χωρίς επακόλουθα. *Πρόληψη:* μάλαξεις μετά την έγχυση. *Αντιμετώπιση:* τοπική στυπτική λοσιόν.¹

Δ) Οίδημα μη οφειλόμενο σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οφείλεται στον όγκο του ενιεμένου υλικού και

στους χειρισμούς. Αντιμετωπίζεται με την εφαρμογή παγοκύστης και την άσκηση ισχυρής πίεσης.

Ε) Διαλείπον οίδημα

Εμφανίζεται μετά την έκθεση σε αγγειοδιασταλτικές καταστάσεις, όπως σάουνα, έκθεση στον ήλιο ή έντονη σωματική άσκηση. Συνιστάται η αποφυγή τους. Αντιμετώπιση: παγοκύστης, τοπικά στεροειδή. Σε βαρύτερες περιπτώσεις στεροειδή IM ή per os.¹

ΣΤ) Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. Πίνακα 6)

Έχει αναφερθεί η χορήγηση υαλουρονιδάσης απευθείας στα φλεγμονώδη οζίδια, που οδηγεί σε ταχεία υποχώρηση του άλγους, των ψηλαφτιών οζιδίων και της ορατής διήθησης, πιθανόν εξαιτίας της λύσης του υαλουρονικού οξέος.^{1,9,14,15} Είναι ένα ένζυμο που προκαλεί υδρόλυση του υαλουρονικού οξέος στο δέρμα με τη διάσπαση του δεσμού μεταξύ C1 της γλυκοζαμίνης και του C4 του γλυκουρονικού οξέος. Παρασκευάζεται από τους όρχεις θηλαστικών, συνήθως προβάτων ή βοοειδών. Έχει εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ.

Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων και των κοκκιομάτων τύπου ξένου σώματος και στην περίπτωση εσφαλμένης τοποθέτησης του εμφυτεύματος.

Το αποτέλεσμα είναι ορατό εντός 24-48 ωρών. Το εμφύτευμα υαλουρονικού οξέος είναι το μόνο που μπορεί να εξαφανιστεί με μία μόνο απλή έγχυση.^{14,27}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Boule K. Management of complications after implan-

- tation of fillers. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2004; 3: 2-15.
2. Engelman DE, Bloom B, Gosdberg DJ. Dermal fillers: complication and informed consent. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2005; 7:29-32.
 3. Schanz S. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* 2002; 146: 928-929.
 4. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, et al. Hyaluronic acid skin fillers: Adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:930-933.
 5. Sengelmann RD. e-Medicine - Dermal Fillers: 2005.
 6. Vedamurthy M. Soft tissue augmentation. Use of hyaluronic acid as dermal filler. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 383-387.
 7. Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook Of Dermatological treatments*, 2nd edition. Berlin. Springer - Verlag 2003, pp 669-676.
 8. Friedman PM, Mafong EA, Kanvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable non animal stabilized hyaluronic acid for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28:491-494.
 9. Andre P. Evaluation of the safety of a non animal stabilized hyaluronic acid (Nasha Q - Medical, Sweden) in European countries: A retrospective Study from 1997 to 2001. *JEADV* 2004 18:422-425.
 10. Brown LH. What's new in fillers? *Journal of Drugs in Dermatology*. 2002.
 11. [http://dermnetnz.org/Hyaluronic acid therapy. DermNet NZ.htm/](http://dermnetnz.org/Hyaluronic%20acid%20therapy.DermNet%20NZ.htm)
 12. <http://www.aestheticmd.com/dermafillers.htm/>
 13. Saylan Z. Facial fillers and their complications. *Aesthetic Surg J* 2003; 23:221-224.
 14. Harold J. Brodgi HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid. Reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatology Surg* 2005; 31:893-897.
 15. Leonhardt A, Lawrence N, Nacins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg* 2005; 31:577-579.
 16. Naoui X. Θεραπεία ρυτίδων με γερμανικά εμφυτεύματα (προϊόντα υαλουρονικού οξέος). *Ελληνική Δερματοχειρουργική*. 2005, 2:146-153.
 17. Ascher B, Cerceau M, Baspeyras M, Rossi B. Soft tissue filling with hyaluronic acid. *Ann Chir Past Esthet* 2004 49: 465-485.
 18. <http://www.canada-cosmeticsurgery.com/Juvederm.htm/>
 19. Rongioletti F, Sottofattori S, Rebora A, Cattarini G. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol* 2005, 139:815-816.
 20. Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol* 2003; 44: 411-412.
 21. Fernandez-Acenero MJ, Zamora E, Borhujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: Report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg* 2003; 29:1125-1126.
 22. Micheels P. Human anti-hyaluronic antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001; 27:185-191.
 23. Kavouni A, Stanec JJ. Human antihyaluronic acid antibodies. *Dermatol Surg* 2002; 28:359-360.
 24. Schanz S. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* 2002; 146: 928-929.
 25. Manna F, Dertini M, Desideri P, et al. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (Hylaform from rooster combs and Restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *JEADV* 1999; 13:183-192.
 26. Kavouni A., Stanec JJ. Letters to the editor. Human anti-hyaluronic acid antibodies. *Dermatol Surg* 2002; 28:359-360.
 27. Soparkar CN., Partinely JR. Managing inflammatory reaction to Restylane. *Ophthal Plast Surg* 2005; 21:151-153.

Αλληλογραφία: Μαγάλου Α.

Καζαντζάκη 30, Άνω Ηλιούπολη, ΤΚ 163 42, Αθήνα

E-mail: nmagalou@yahoo.gr

Αναδιαμόρφωση των ζυγωματικών

Επαναπροσδιορισμός του περιγράμματος του προσώπου

TEOSYAL

Ultra Deep

The gentle way to give volume

THE BEST OF HYALURONIC ACID

EFFICACY • SAFETY • DURABILITY

— LABORATORIES —
TEOXANE
GENEVA