

Immunologiczne mechanizmy nadwrażliwości na skórne wypełniacze – komentarz

Prof. dr hab. n. med.
Sławomir Majewski.

Kierownik Kliniki Dermatologii
i Wenerologii
UM Warszawa

I M M U N O L O G I A

Immunological mechanisms of hypersensitivity to dermal fillers - commentary

S U M M A R Y

Dermal fillers are commonly used in esthetic dermatology. Although manufacturers and different publications claim that the fillers are non-toxic and non-immunogenic, or that complications are uncommon, unwanted side-effects occur with all compounds used. Recent studies, however, suggest that various dermal fillers can induce hypersensitivity adverse effect, mainly of type IV delayed reactions. It seems that such reactions are confined to patients with individual susceptibility and therefore recommendations of more frequent allergy tests should be considered.

Wypełniacze skórne są szeroko stosowane w dermatologii estetycznej. Mimo iż producenci i liczne publikacje twierdzą, że wypełniacze nie są toksyczne ani immunogenne oraz że powikłania są rzadkie, to jednak niepożądane efekty uboczne stwierdzono w przypadku wszystkich tego typu preparatów. Ostatnie badania wskazują, że różne skórne wypełniacze mogą indukować w skórze zjawiska nadwrażliwości, najczęściej opóźnione reakcje typu IV. Wydaje się, że reakcje tego typu dotyczą osób predysponowanych. Dlatego też należy rozważyć czy nie powinno się rekomendować częstszego wykonywania testów alergicznych przed podaniem wypełniaczy.

Majewski S.: Immunologiczne mechanizmy nadwrażliwości na skórne wypełniacze – komentarz. *Alergia*, 2009, 2: 34-35

Można przyjąć, że wypełniacze skórne (dermal fillers) zostały użyte po raz pierwszy przez Neuberga w 1893 roku, który zastosował autologiczną tkankę tłuszczową do korekcji wgłębienia na twarzy spowodowanego przez zapalenie kości na podłożu gruźliczym (1). Na początku XX wieku zaczęto stosować w celach kosmetycznych wstrzyknięcia parafiny, jednak ta metoda została zaniechana ze względu na częste występowanie powikłań typu „parafinoma”. Z kolei w latach 60 XX wieku rozpowszechniła się metoda stosowania silikonu, która również okazała się niebezpieczna, zwłaszcza w przypadkach wprowadzenia do organizmu dużych ilości tej substancji (przypadki rozwoju twardziny – schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym). W roku 1981 FDA (Food and Drug Administration) zaaprobowała używanie w celach kosmetycznych wstrzykiwanego kolagenu bydlęcego, który niestety okazał się być immunogeny. Idealny wypełniacz powinien spełniać pewne kryteria: powinien być dobrze tolerowany w tkance, nie powinien wywoływać reakcji alergicznych ani innych natychmiastowych i opóźnionych odczynów oraz oczywiście powinien wywierać oczekiwany efekt kosmetyczny w długim okresie czasu (2).

Obecnie stosowane wypełniacze można podzielić na kilka kategorii: a) takie, które uzupełniają ubytki tkanki spowodowane procesem starzenia (np. kolagen, kwas hialuronowy, inne biologiczne wypełniacze); b) substancje, które pobudzają odnowę endogennej tkanki łącznej (np. kwas hialuronowy, kwas poli- L mlekowy, hydroksyapatyt wapnia) oraz c) tzw. permanentne wypełniacze (np. syntetyczne polimery: polymethylmethacrylate, hydroxyethylmethacrylate) (3).

Wypełniacze różnią się mechanizmem działania, długością trwania efektu, wskazaniami do stosowania oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W istocie są to substancje „obce” dla ustroju lub też podawane są w stężeniach nie występujących w prawidłowych tkankach, co zawsze prowadzi w mniejszym lub większym stopniu do odpowiedzi ze strony ustroju w formie „reakcji na ciało obce” (z ang. foreign body reaction) (2).

W reakcji tej kluczową rolę odgrywają monocyty/makrofagi, które ulegają aktywacji w wyniku adhezji do „obcej substancji” i wydzielają różnorodne cytokiny (IL-1, IL-6, IL-12, czynnik martwicy nowotworu- TNF i inne), które pobudzają proliferację fibroblastów oraz syntezę kolagenu. Makrofagi ulegają fuzji tworząc komórki olbrzymie, które z kolei „próbują” fagocytować fragmenty obcej substancji (2,3). Wyróżnia się dwa rodzaje komórek olbrzymich, zw. komórki Langhansa, które występują w przypadku ziarniniaków zapalnych (np. w odczynach sarkoidalnych) oraz komórki typu „około ciała obcego”, które występują najczęściej w bezpośrednim kontakcie z wszczepionym materiałem obcym i które prawdopodobnie mogą odgrywać pewną rolę w degradacji biomateriałów (4). Zmiany w tkance łącznej, powstające w wyniku wstrzyknięcia wypełniaczy mają charakter reakcji zapalnej prowadzącej do aktywacji fibroblastów, które otaczają „ciało obce”. W przebiegu tej reakcji może dojść do pobudzenia różnorodnych mechanizmów nadwrażliwości, w tym typu III i IV wg. Gella i Coombsa (5,6).

Mimo, iż powszechnie uważa się, że obecnie stosowane skórne wypełniacze nie są toksyczne ani immunogenne i że powikłania ich stosowania są niezwykle rzadkie (7), ostatnie badania wskazują na realną możliwość wystąpienia niepożądanych efektów związanych zwłaszcza z nadwrażliwością immunologiczną typu opóźnionego (5,6).

Kolagen

Występują dwie zasadnicze formy wypełniaczy kolagenowych: bydlęce i ludzkie. Kolagen bydlęcy zazwyczaj jest usieciowany za pomocą glutaraldehydu, co zmniejsza szybkość jego degradacji (8). Ze względu na fakt, że kolagen bydlęcy zawiera wiele gatunkowo-swoistych epitopów, często (3-10%) stwierdza się w jego przypadku reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego prowadzące do powstania ziarniniaków (9). Dlatego też w przypadku tego typu preparatów konieczne jest wykonanie śródskórnych testów poprzedzających wstrzyknięcie preparatu w celach kosmetycznych. U większości pacjentów wykazujących nadwrażliwość na bydlęcy kolagen można także stwierdzić krążące przeciwciała przeciw temu białku (10). W przypadku ludzkiego kolagenu reakcje te zachodzą rzadziej, niemniej jednak w literaturze widnieją opisy odczynów ziarniniakowych (typu IV) (11).

Kwas hialuronowy

Wcześniejsze badania nie wykazały bio-niezgodności kwasu hialuronowego (HA) wstrzykiwanego w celach kosmetycznych (12). Podobnie początkowo nie stwierdzano nadwrażliwości na preparaty zawierające usieciowaną formę HA (tzw. cross-linked HA) lub stabilizowaną formę HA pochodzenia nie-zwierzęcego (non-animal stabilized HA,

NASHA), oba preparaty uzyskiwane w wyniku fermentacji bakteryjnej (13). Preparaty zawierające HA należą do najczęściej stosowanych obecnie skórnych wypełniaczy i z tego względu coraz częściej opisywane są działania niepożądane, także związane z nadwrażliwością późną (5). W badaniach doświadczalnych potwierdzono immunogenność preparatów zawierających HA prowadzących do wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu I i III a zwłaszcza typu IV (odczyny ziarniniakowe) (14). Nie można wykluczyć jednak, że częściowo reakcje te były związane z zanieczyszczeniami związanymi z procesem bakteryjnej fermentacji. Niemniej jednak istnieją dowody, że późne odczyny ziarniniakowe mogą być związane bezpośrednio z HA (15). Co więcej, w modelach doświadczalnych wykazano, że HA może wywołać reakcje humoralne, a nawet może działać jako superantygen pobudzając różne mechanizmy zależne od limfocytów T bez bezpośredniej stymulacji swoistymi antygenami (16). W innych badaniach stwierdzono, że niektóre preparaty zawierające HA indukują produkcję prozapalnych cytokin, takich jak: IL-12 czy TNF (17). Micheels i Parish (18) wykazali obecność przeciwciał przeciw HA w klasie IgG i IgE u części osób, które otrzymały wypełniacze zawierające HA. W testach śródskórnych wykazano także opóźnioną reaktywność na HA u osób którym wcześniej podano wypełniacz z tą substancją (11,18).

Polialkilimid

Polialkilimid (PAI) jest związkiem akrylamidowym, który jest bardzo stabilny i zaliczany jest do tzw. wypełniaczy permanentnych. Od roku 2001 jest to jeden z powszechnie stosowanych w Europie wypełniaczy skórnych. Podobnie jak w przypadku HA wcześniejsze doniesienia wskazywały na dużą biokompatybilność PAI (19). Ponieważ PAI nie jest pochodzenia zwierzęcego i nie zawiera heterologicznych białek, nie zaleca się wykonywania próbnych testów skórnych przed jego zastosowaniem. W ostatnich badaniach stwierdzono jednak, że również tego typu związki mogą wywoływać niepożądane reakcje skórne, w tym opóźnione odczyny ziarniniakowe (20). Najnowsze badania wykonane w grupie 25 pacjentów, u których doszło do miejscowych powikłań po podaniu PAI, wykazały we wszystkich przypadkach szerokie spektrum nadwrażliwości, głównie typu IV z tworzeniem się ziarniniaków, czasem z cechami współistniejącej nadwrażliwości typu III. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany.

Wnioski

- 1. Ze względu na powszechne stosowanie skórnych wypełniaczy coraz częściej opisuje się ich działania niepożądane, zwłaszcza takie, które są związane z nadwrażliwością typu IV, chociaż dokładny mechanizm nie jest znany.**
- 2. Odsetek zdarzeń niepożądanych tego typu pozostaje jednak niewielki, co sugeruje osobniczą podatność.**
- 3. Wydaje się, że należy rozważyć rekomendowanie częstszego stosowania śródskórnych testów w celu wykluczenia nadwrażliwości przed podaniem różnych skórnych wypełniaczy.**

Piśmiennictwo: 1. Shiffman MA. Autologous FAT transplantation. New York, NY: Marcel Dekker, 2001 2. Nicolau PJ. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:2271-2286 3. Kusin S, Lippitz J. Skin fillers. *Dis Mon* 2009;55:236-256 4. Anderson JA. Multinucleated giant cells. *Curr Opin Haematol* 2000;7:40-52 5. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acryl hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Derm Venerol* 2008;22:150-161 6. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Miro-Mur F, Vilardell-Tarres M. Delayed immune-mediated adverse effects of polyalkylimide dermal fillers. *Arch dermatol* 2008;144:637-642 7. Engelman DE, Bradley B, Goldberg DJ. Dermal fillers: complications and informed consent. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:29-32 8. Johl SS, Burgett RA. Dermal filler agents: a practical review. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:471-479 9. Murray CA, Zloty D, Warszawski L. The evolution of soft tissue fillers in clinical practice. *Dermatol Clin* 2005;23:343-363 10. DeLustro F, Smith ST. Reaction to injectable collagen. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:581-594 11. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reaction to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005;31:1616-1625 12. Picquadio D, Jarcho M, Goltz R. Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material. *J Am Acad dermatol* 1997;36:544-549 13. Frank PJ. Cosmetic symposium: Restylane. *Dermatologic Society of Greater New York*. <http://www.dermsociety.org/> 14.

Sasaki M, Miyazaki T, Takahashi T. Hylan G-F 20 induces delayed foreign body inflammation in Guinea pigs and rabbits. *Toxicol Pathol* 2003;31:321-325
15. De Boule K. Management of complications aafter implantation of fillers. *J Cosmet dermatol* 2004 ;3 :22-15 16. Wang JY, Roehrl MH. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ;29 :14362-14367 17. Filion MC, Phillips NC. Pro-inflammatory activity of containing DNA in hyaluronic acid preparations. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:556-561 18. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies. Is it possible? *Dermatol Surg* 2001;27:185-191 19. Ramires PA, Miccoli MA, Panzarini E, Dini L. In vitro and in vivo biocompatibility evaluation of polyalkylimide hydrogel for soft tissue augmentation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005;72:230-238 20. Andre P, Lowe NJ Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:171-176.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)