



## Reazioni cutanee avverse da filler

**Data** 28 febbraio 2009  
**Categoria** dermatologia

Il filler biodegradabile per i tessuti molli determina reazioni avverse cutanee immediate e a breve termine, come infezioni, reazioni di ipersensibilità di tipo I e raramente reazioni granulomatose, i non biodegradabili causano reazioni più prolungate spesso di tipo granulomatoso.

I filler per i tessuti molli, impiegati per procedure cosmetiche e di ricostruzione, sono classificati in agenti biodegradabili e non, in base alla capacità degli enzimi di metabolizzare questi prodotti. Le reazioni avverse cutanee ad essi associate possono essere immediate (entro giorni) o ritardate (settimane-anni). Queste ultime comprendono le reazioni granulomatose che si presentano come papule, noduli o placche. Sebbene le reazioni avverse siano spesso correlate al filler stesso, sia la procedura che la concentrazione del prodotto, compresa la presenza di impurezze, possono influenzare il grado di risposta.

La patogenesi delle reazioni correlate ai filler non è del tutto chiarita, ma si ritiene che siano le infezioni a scatenare il processo. Pertanto, è importante che i dermatologi ed i dermatologi siano a conoscenza dell'ampio spettro di aspetti istologici che risultano dalle reazioni avverse ai diversi filler in commercio.

I prodotti biodegradabili sono assorbiti in seguito ad iniezione cutanea. Gli effetti clinici di solito sono di breve durata (2-18 mesi). Per tale motivo, in genere le reazioni granulomatose non si verificano con l'uso di questi prodotti.

Il grasso autologo si ottiene per liposuzione o dissezione del grasso dal donatore stesso, ad esempio dalla coscia. Viene iniettato nel sottocute per la correzione della lipoatrofia sottocutanea, per le rughe del viso e per aumentare il volume delle labbra o del volto senescente. Le reazioni avverse cutanee immediate comprendono le infezioni e l'occlusione vascolare dopo iniezione intra-arteriosa; quelle ritardate sono ipertrofia della zona trapiantata dopo aumento di peso, formazione di lipomi e pseudocisti liponecrotiche, ma non reazioni granulomatose. La biopsia escissionale a seguito di ipertrofia mostra tessuto adiposo maturo incapsulato da leucociti.

La tecnica del trapianto derma-grasso consiste nel trapianto autologo di derma e sottocute. Non sono stati rilevati report di esami istologici di reazioni avverse in seguito a questa procedura. Tuttavia, una biopsia cutanea di routine a 3,5 mesi dalla procedura ha mostrato la presenza di tessuto adiposo e connettivo vascolarizzato associato a lieve infiltrazione linfocitaria; dopo 11 mesi, il tessuto trapiantato risultava completamente integrato (Niechajev I. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1173-83).

Il collagene bovino è un filler costituito per il 95% da collagene di tipo I e per il 5% di tipo III; è simile alla composizione del derma umano. I prodotti a base di collagene bovino sono approvati dalla FDA. Possono essere iniettati nel derma superficiale oppure più profondamente. Sono utilizzati per la correzione di rughe superficiali o profonde e per le cicatrici dell'acne.

Le complicanze a livello cutaneo sono rappresentate da infezioni, formazione di cisti, occlusione vascolare in seguito ad iniezione diretta in un vaso, infiammazione non specifica, reazioni di ipersensibilità di tipo I e noduli granulomatosi. All'esame istologico, l'impianto di collagene bovino si presenta come isole irregolari di varia dimensione nel derma profondo; può migrare nel sottocute. I due pattern istologici sono rappresentati dall'infiammazione cutanea non specifica e dalla reazione granulomatoso. La prima si presenta come infiltrato mononucleare perivascolare con infiltrazione di neutrofili, linfociti, istiociti ed eosinofili, che si correla ad un quadro clinico di edema eritematoso ricorrente nel sito di iniezione del filler. La reazione granulomatoso si manifesta come reazione da corpo estraneo a cellule giganti.

Endoplast 50, costituito da peptidi di elastina bovina solubilizzati e collagene, non è approvato dall'FDA come filler negli Stati Uniti, ma è disponibile in Europa. Viene iniettato nel derma per la correzione di rughe facciali. Non sono noti report che descrivono le caratteristiche istologiche di reazioni avverse a questo prodotto.

Anche per il collagene porcino, utilizzato per le rughe facciali, ma non approvato dall'FDA, non sono stati riportati casi di reazioni avverse con descrizione istologica.

Il collagene umano comprende collagene autologo e fibroblasti, così come collagene allogenico bioingegnerizzato e matrice dermica umana. Viene utilizzato per varie indicazioni, tra cui la correzione delle rughe superficiali e profonde, per aumentare il volume delle labbra e per le cicatrici dell'acne. Le segnalazioni che descrivono le caratteristiche istologiche di reazioni avverse sono limitate. Alcuni autori (Moody BR, Sengelmann RD. *Dermatol Surg* 2000; 26: 936-8) hanno riportato il caso di una donna che ha sviluppato un nodulo eritematoso nel sito di iniezione di una dose test. La biopsia escissionale ha evidenziato la presenza di collagene amorfo, distinto dal collagene nativo, con una reazione da corpo estraneo a cellule giganti.

L'acido ialuronico, presente nella matrice extracellulare del tessuto connettivo, nel liquido sinoviale e in altri tessuti umani, viene utilizzato per la correzione delle rughe facciali, di pieghe naso-labiali e per aumentare il volume. Clinicamente le reazioni avverse associate a questo prodotto comprendono ecchimosi, eritema, gonfiore intermittente, prurito e noduli. È stato riportato un caso di scleromixedema generalizzato 9 mesi dopo l'iniezione di acido ialuronico. In alcuni casi l'istologia delle reazioni avverse è stata descritta come reazione da corpo estraneo a cellule giganti, con macrofagi, eosinofili e neutrofili che circondano l'acido ialuronico amorfo extracellulare isolato.

L'acido poli-L-lattico è un polimero di monomeri di acido lattico, autorizzato dall'FDA nella lipoatrofia associata ad HIV; in Europa è utilizzato per la stessa indicazione ma anche per la correzione delle rughe. Sono state riportate reazioni



granulomatose.

Il calcio idrossiapatite viene utilizzato per correggere le rughe nasolabiali e per la lipoatrofia associata ad HIV, ma anche per l'insufficienza delle corde vocali, per difetti orali e maxillofacciali. Viene iniettato nel derma profondo, dove le microsfele biodegradabili sono in grado di sostenere la crescita dei fibroblasti e la conseguente deposizione di collagene.

Le reazioni avverse cutanee riportate sono rappresentate da ecchimosi, edema e noduli granulomatosi.

Non sono state riportate le caratteristiche istologiche delle reazioni avverse da perle di destrano sospese in acido ialuronico.

I prodotti non degradabili, cioè non metabolizzati per via enzimatica, persistono nei tessuti; poichè il loro effetto clinico è prolungato, le reazioni avverse cutanee sono più frequenti.

La paraffina è stata utilizzata nel trattamento dell'alopecia maschile. Talvolta può essere erroneamente impiegata per aumentare il volume di seno, pene, polpacci e glutei. Il suo impiego è stato associato a insorgenza di placche, noduli, ulcere o necrosi che spesso si manifestano dopo diversi anni. Risultati simili si verificano in seguito ad iniezione di materiale oleoso di struttura chimica simile (es. vaselina e vitamina E).

La reazione istologica è caratterizzata da paraffinomi o lipogranuloma sclerosante. Di solito compaiono spazi pseudocistici di dimensione variabile con reazioni da corpo estraneo e fibrosi. Raramente si può sviluppare un carcinoma a cellule squamose nella sede del paraffinoma e coinvolgimento extracutaneo di linfonodi e polmoni, probabilmente per diffusione linfatica o ematica.

Il silicone inizialmente è stato utilizzato per aumentare il volume dei tessuti molli. Tuttavia, l'aumentata incidenza di segnalazioni di reazioni avverse, forse per la presenza di contaminanti, ha portato a bandire questi prodotti negli USA. Di recente, l'FDA ha autorizzato alcuni studi limitati su diversi tipi di silicone iniettabile per la correzione delle pieghe naso-labiali, della depressione zigomatica e per la lipoatrofia da HIV. Clinicamente, le reazioni avverse si presentano come noduli sottocutanei, mentre istologicamente è stato osservato un infiltrato granulomatoso epitelioido diffuso, con corpi asteroidi che coinvolgono il derma e/o il sottocute.

Spazi pseudocistici sono presenti dentro e intorno alle cellule giganti polinucleate e agli istiociti. Questa reazione (descritta come "simile al formaggio svizzero") può mimare un liposarcoma. La reazione granulomatosa può essere osservata in una sede distante da quella di iniezione, a causa della migrazione del filler.

La sospensione di polivinilpirrolidone-silicone viene iniettata per la correzione delle rughe facciali. Clinicamente le reazioni avverse si presentano come indurimenti o noduli nel sito di iniezione. Istologicamente si presenta con spazi cistici extracellulari dispersi in uno stroma sclerotico che occasionalmente si estende nel sottocute.

Le microsfele di polimetilmetacrilato e collagene bovino sono utilizzate per la correzione delle rughe facciali, dei difetti sottocutanei e per aumentare il volume del mento. Vengono iniettate a livello del margine derma/sottocute. Le reazioni avverse cutanee sembrano dovute alla presenza di impurezze e comprendono nodulo infiltrante che si presenta dopo mesi o anni dall'iniezione dei filler. All'esame istologico si evidenzia un granuloma nodulare o diffuso con spazi cistici, distribuiti singolarmente e a piccoli gruppi in uno stroma sclerotico nel derma e nel sottocute.

L'uso di microsfele di polimetilmetacrilato sospese in carbossiguconato non è approvato dall'FDA, ma è diffuso in Sud America per la correzione delle rughe facciali, delle cicatrici dell'acne e dell'emiatrofia facciale. Le reazioni avverse si possono presentare come noduli infiltranti dopo mesi o anni dalla procedura. All'esame istologico le lesioni si mostrano come infiltrati focali o diffusi di cellule giganti e istiociti nel derma e nel sottocute. Si possono osservare spazi cistici di dimensione variabile.

Le particelle di idrogel acrilico sospese in acido ialuronico vengono iniettate nel derma profondo per correggere le rughe e per aumentare il volume. Il rischio di reazioni avverse è raro e in genere si manifesta 6 mesi dopo la procedura. Si tratta di solito di noduli facciali che istologicamente si presentano come granulomi e piccoli spazi cistici nel derma e nel sottocute.

Il gel di poliacrilamide è iniettato nel sottocute ed è utilizzato per aumentare il volume e per correggere le rughe facciali. Clinicamente le reazioni avverse si presentano come eritema e edema nel del sito di iniezione. È stata riportata la presenza di noduli granulomatosi a livello della bocca pochi mesi dopo la procedura per la correzione di pieghe naso-labiali. Istologicamente di solito si evidenzia una reazione granulomatosa da corpo estraneo che circonda materiale basofilo.

Le microsfele di polivinilidrossido sospeso in poliacrilamide vengono utilizzate per aumentare il volume delle labbra. Vengono iniettate nel derma e nel sottocute. Non ci sono dati sui risultati di esami istologici di reazioni avverse a questo prodotto.

Il politetrafluoroetilene è stato utilizzato per aumentare il volume in sede facciale e anche per la rinoplastica. Le segnalazioni presenti in letteratura sono limitate. È stato pubblicato il caso di una donna che ha sviluppato cellulite nasale in seguito a rinoplastica. L'istologia mostrava materiale estraneo, compatibile con il prodotto iniettato, con un infiltrato infiammatorio intorno costituito da linfociti e cellule giganti polinucleate.

L'e-politetrafluoroetilene di recente è stato utilizzato per la correzione di pieghe nasolabiali e per aumentare il volume delle labbra. Viene iniettato sotto il derma a livello della giunzione con il sottocute e persiste in quanto non degradabile. Clinicamente, le reazioni avverse comprendono la formazione di fistole, estrusione dell'impianto, infezioni, indurimento/formazione di granulomi e persino migrazione dell'impianto. All'istologia si evidenzia una reazione granulomatosa.

Il copolimero di poliossietilene e poliossipropilene con sali minerali, aminoacidi e vitamine è un liquido che una volta



iniettato diventa un impianto gel. Non è approvato negli Stati Uniti, ma è disponibile in Europa. In letteratura esistono limitate informazioni relative a questo prodotto, sebbene alcune segnalazioni riportino lipoatrofia.

I risultati della revisione suggeriscono che i filler biodegradabili per i tessuti molli determinano reazioni avverse cutanee immediate e a breve termine, come infezioni, reazioni di ipersensibilità di tipo I e raramente reazioni granulomatose.

I filler non biodegradabili, che persistono più a lungo nel sito di iniezione, causano reazioni più prolungate, come le reazioni granulomatose. Tutti i medici dovrebbero essere a conoscenza delle caratteristiche istologiche associate all'ampio range di filler per i tessuti molli utilizzati nel mondo.

**Dott.ssa Alessandra Russo**

#### **Riferimentobibliografico**

Dadzie OE et al. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers--a review of the histological features. J Cutan Pathol 2008;35:536-48.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]