

# Stosowanie hialuronidazy w medycynie estetycznej

**Wypełniaczy mogą używać tylko lekarze, znający zasady leczenia reakcji niepożądanych po iniekcjach kwasu hialuronowego, który jest najczęściej stosowany m. in dlatego, że posiada antidotum w postaci hialuronidazy. Najważniejszymi wskazaniami do stosowania hialuronidazy w medycynie estetycznej są ziarniniaki typu ciała obcego, tzw. biofilmy bakteryjne oraz powikłania naczyniowe**



Autor artykułu:  
Prof. dr hab. med.  
Romuald Olszański,  
specjalista dermatolog,  
alergolog, medycyna  
morska i tropikalna  
Wojskowy Instytut  
Medyczny

W wywiadzie przed podaniem hialuronidazy należy wykluczyć osoby z alergią na jady owadów błonkoskrzydłych. Jeśli pacjentowi podajemy hialuronidazę po raz pierwszy, zawsze trzeba wykonać test śródskórny. Iniekcję z hialuronidazy wykonujemy dopiero po 3 dniach od wykonania testu – jeśli oczywiście wynik jest ujemny. Błędne rozpoznanie skutkuje długotrwałą i nieskuteczną terapią, natomiast postawienie właściwej diagnozy zapewnia szybkie

wyleczenie. Każdy pacjent powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych. Hialuronidaza, której używam podczas zabiegów, jest produkowana przez firmę MesoMedica. Jej wyłącznym przedstawicielem w Polsce jest Cosmoscience sp. z o.o. z siedzibą we Wrocławiu.

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Najważniejszymi wskazaniami do stosowania hialu-

ronidazy w medycynie estetycznej są ziarniniaki typu ciała obcego, tzw. biofilmy bakteryjne oraz powikłania naczyniowe. Z powodu występowania reakcji niepożądanych żaden stosowany obecnie materiał wypełniający nie spełnia kryteriów idealnego wypełniacza, mimo że w Europie dostępnych jest ponad 160 wypełniaczy produkowanych przez 50 producentów. Najbardziej popularnym wypełniaczem jest kwas hialuronowy, ponieważ reakcje niepożądane można leczyć i usuwać hialuronidazą. Kwas hialuronowy po raz pierwszy został zastosowany w 1996 roku w Szwecji. Do głównych przyczyn powstawania powikłań po iniekcjach kwasu hialuronowego zaliczamy: brak aseptyki podczas zabiegu; nieodpowiednią jakość wypełniacza, np. wysoki poziom protein i en-

dotoksyn bakteryjnych, środki chemiczne stosowane podczas usieciowania kwasu hialuronowego; przewlekłe ukryte ogniska zapalne u osoby poddającej się zabiegowi, np. problemy stomatologiczne (Marusza et al., 2012), przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; wielokrotne iniekcje różnymi wypełniaczami u tego samego pacjenta; choroby skóry (opryszczka, liszajec, trądzik); wykonywanie zabiegu przez osoby nieuprawnione.

#### HIALURONIDAZA A BIOFILMY BAKTERYJNE

Ziarniniaki typu ciała obcego, tzw. biofilmy bakteryjne, powstają od około kilku tygodni do kilku miesięcy od wykonania iniekcji kwasu hialuronowego. W pierwszym etapie pojawia się zaczerwienienie i bolesne stwardnienie. W przypad-



Fot. 1 Biofilm bakteryjny



Fot 2. Powikłanie naczyniowe w okolicy międzybrwiowej;



Fot. 3 Alergia na hialuronidazę

ku niepodjęcia właściwego leczenia tworzy się ropień, z którego po drenażu wypływa ropa i zdegradowany wypełniacz (Fot. 1). Należy wdrożyć następujące postępowanie lecznicze: drenaż ropnia, posiew, hialuronidaza i antybiotykoterapia. Biofilmy, wywołują bakterie zdolne do wytwarzania długotrwałego zakażenia: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, a także *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. W przypadku braku aseptyki nawet niewielka ilość zanieczyszczenia bakteriami skórnymi podczas iniekcji kwasu hialuronowego wystarczy do powstania biofilmu. Bakterie znajdujące się w biofilmach wykazują oporność na antybiotyki, co jest związane z bardzo wolnym wzrostem bakterii, brakiem penetracji antybiotyku, powstaniem opornych fenotypów oraz nieprzyjaznym mikrośrodowiskiem wewnątrz biofilmu (Netsvayeva et al., 2018). Hialuronidaza obok antybiotyków jest uważana za leczenie

z wyboru w biofilmie bakteryjnym po podaniu kwasu hialuronowego. Podawanie samego antybiotyku, bez hialuronidazy, nie jest skuteczne, ponieważ biofilm bakteryjny jest oporny na standardowe dawki antybiotyków. Zamiast podwyższać dawkę antybiotyku, biofilm bakteryjny należy ostrzykiwać hialuronidazą, która uszkadza jego ścianę. Antybiotykoterapia w przypadku biofilmu bakteryjnego powinna być skojarzona z użyciem co najmniej dwóch antybiotyków i stosowana przynajmniej od 7 do 14 dni. Niekiedy występują nawroty i wtedy leczenie antybiotykami oraz hialuronidazą trwa dłużej (Marusza et al., 2019). Wobec jałowych posiewów uzyskiwanych z ropy w przeszłości biofilmy były uważane za nadwrażliwość typu IV i błędnie leczono je sterydami, które powodowały przewlekły stan zapalny. Biofilmy bakteryjne występują po upływie kilku tygodni, miesięcy, a nawet lat od zabiegu, co utrudnia zidentyfikowanie nazwy wypełniacza oraz lekarza, który go podał.

Biofilmy wywołane przez bakterie są powszechne i wszechobecne w medycynie – w USA kosztują więcej niż 1 mld dolarów rocznie i są odpowiedzialne za około 80% wszystkich zakażeń.

#### POWIKŁANIA NACZYNIOWE

Powikłanie naczyniowe w medycynie estetycznej może powstać już w czasie iniekcji kwasu hialuronowego. Pierwszymi objawami są zbielenie skóry i ból, wywołane najczęściej uciesnieniem naczynia krwionośnego przez wypełniacz. Po kilkunastu minutach pojawia się sinica siateczkowata, natomiast po kilku dniach – martwica. Najbardziej niebezpieczne są iniekcje kwasu hialuronowego w okolice międzybrwiową (Fot. 2) i okolice nosa, gdzie znajdują się odgałęzienia tętnicy ocznej: tętnica nadoczołowa, nadbłoczkowa i grzbietowa nosa. Inną niebezpieczną okolicą jest bruzda nosowo-wargowa. Przebiega w niej tętnica twarzowa, przechodząca w tętnicę kątową, która łączy się

z tętnicą oczną. Powikłania naczyniowe mogą wystąpić także podczas powiększania ust w wyniku uciesnienia przez kwas hialuronowy tętnicy wargowej górnej lub wargowej dolnej, łączących się z tętnicą twarzową.

Ból i zbielenie skóry, które są pierwszymi objawami powikłania naczyniowego, mogą wystąpić już w trakcie iniekcji kwasu hialuronowego. Należy wówczas natychmiast przerwać zabieg i podać hialuronidazę w celu rozpuszczenia kwasu hialuronowego.

#### ANATOMIA I RYZYKO UTRATY WZROKU

Anatomicznie przebieg naczyń na twarzy może być różny. Powoduje to nieprzewidywalność zabiegu. Tętnica twarzowa może być zlokalizowana nie w bruzdzie nosowo-wargowej, ale w policzku. Tętnica grzbietowa nosa, która jest końcowym odgałęzieniem tętnicy ocznej, może być pojedyncza lub podwójna, w związku z tym przebieg i średnica tych tętnic mogą być różne. Jeśli chodzi o wielkość,

### ZASADY WYKONYWANIA TESTU W CELU WYKLUCZENIA ALERGII NA HIALURONIDAZĘ:

- Stosować zawsze hialuronidazę jednej firmy, z aktualną datą ważności (np. hialuronidazę firmy MesoMedica Cosmoscience sp. z o.o. z Wrocławia).
- Wykonać test śródskórny z użyciem 20 U hialuronidazy.
- Dodatkowo należy wykonać test skin prick z następujących alergenów: histamina, test kontrolny (0,9% Natrii chlorati) test wołowy lub owczy (w zależności od pochodzenia hialuronidazy)

pojedyncza tętnica grzbietowa nosa ma średnicę około 1 mm, a kaniula 22G – 0,7 mm. Wstrzyknięcie do grzbietowej tętnicy nosa tylko 0,05 ml wypełniacza może prowadzić nie tylko do martwicy, lecz także do utraty wzroku. Tętnice twarzy: oczna, twarzowa, skroniowa powierzchowna i szczękowa za pomocą zespołen łączą się ze sobą. W związku z tym podanie donaczyniowo wypełniacza do tętnic - skroniowej powierzchownej, podoczodołowej, kątowej, grzbietowej nosa, nadoczodołowej czy nadbłoczkowej - może spowodować utratę wzroku (w piśmiennictwie opisane zostały przypadki utraty wzroku po podaniu wypełniacza ww. tętnic nie tylko po iniekcji igłą, lecz także po użyciu kaniuli). Objawy utraty wzroku najczęściej występują już w czasie iniekcji kwasu hialuronowego. Podanie natychmiastowe hialuronidazy w dawce 1500 U (Bae et al., 2018) w okolicę zaaplikowanego kwasu hialuronowego lub w dawkach 1000 U trzykrotnie co godzinę (Loh et al., 2018) może spowodować

rozpuszczenie kwasu i ustąpienie skutków zatoru. Wstrzyknięta podskórnie hialuronidaza dyfunduje przez nieuszkodzoną ścianę naczynia krwionośnego i rozpuszcza kwas hialuronowy znajdujący się wewnątrz naczynia, powodując zator i niedotlenienie. Hialuronida

za działa natychmiast po wstrzyknięciu w miejsce podania i jest aktywna do 48 godzin. W powikłaniach naczyniowych lekiem z wyboru jest hialuronidaza, rozpuszczająca kwas hialuronowy; następnie zalecana jest hiperbaria tlenowa (Olszański et al., 2018).

### ALERGIA NA HIALURONIDAZĘ

Hialuronidaza jest białkiem pochodzenia zwierzęcego (otrzymywanym z jąder owczych lub bydłowych). U 0,1% pacjentów może wywoływać nadwrażliwość typu I (natychmiastową) oraz typu IV (opóźnioną). Jest stosowana od 1951 roku w okulistyce, anestezjologii, onkologii i chirurgii plastycznej (w medycynie estetycznej od 15 lat). Najczęściej objawem alergii jest odczyn

miejscowy w postaci obrzęku, rumienia i świądu, rzadziej występuje pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Anafilaksja na hialuronidazę została opisana przez Ebo w roku 2005. Kiedy pacjentowi po raz pierwszy podaje się hialuronidazę, należy wykonać test śródskórny, który jest odczytywany po 15 i 30 minutach. Aby wykluczyć alergię typu IV (opóźnionego), hialuronidazę można zaaplikować dopiero po 72 godzinach od wykonania testu. Sterydy i leki antyhistaminowe to podstawowe leki w przypadku wystąpienia alergii na hialuronidazę. U osób z alergią na jady owadów błonkoskrzydłych może wystąpić reakcja krzyżowa na hialuronidazę (Mayor et al., 2019).

Autor:

Prof. Romuald Olszański

### Piśmiennictwo:

1. Marusza W, Młynarczyk G, Olszański R, Netsvjetayeva I., Obrowski M., Iannitti T., Palmieri B. Probable biofilm formation in the cheek as a complication of soft tissue filler resulting from improper endodontic treatment of tooth 16. *International Journal of Nanomedicine* 7:1441-1447, 2012.
2. Netsvjetayeva I, Marusza W, Olszański R, Szyller K, Krolak-Ulinska A, Swoboda-Kopec E, Sierdzinski J, Szymonski Z, Młynarczyk G. Skin bacterial flora as a potential risk factor predisposing to late bacterial infection after cross-linked hyaluronic acid gel augmentation. *Infection and Drug Resistance* 11 213-222, 2018.
3. Marusza W, Olszański R, Sierdzinski J, Ostrowski T, Szyller K, Młynarczyk G, Netsvjetayeva I.: Treatment of late bacterial infections resulting from soft-tissue filler injections. *Infection and Drug Resistance*. Dovepress. 2019.
4. Bae IH, Kim MS, Choi H, Na CH, Shin BS. Ischemic oculomotor nerve palsy due to hyaluronic acid filler injection. *J Cosmet Dermatol*. 2018 1-3, 12498, 2018.
5. Loh KTD, Phoon YS, Phua V, Kapoor KM. Successfully Managing Impending Skin Necrosis following Hyaluronic Acid Filler Injection, using High-Dose Pulsed Hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 9;6(2):e1639, 2018.
6. Olszański R, Dąbrowiecki Z, W. Marusza W, Netsvjetayeva I, Niewiedzial D, Siermon-towski P, Zieliński E. Vascular complication in aesthetic medicine treated with hyperbaric oxygenation. *Polish Hyperbaric Research* 2(63): 33-37, 2018
7. Ebo DG. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy* 60: 1333-4, 2005.
8. Mayor R, Gautam P, Agarwal M, Singh S, Venkatesh R. Hyaluronidase sensitivity: Our experience. *Indian Journal of Ophthalmology*. 64, 10, 789 – 790, 2019.