

## Enfermedad autoinmunitaria- autoinflamatoria inducida por ácido hialurónico: ¿es acaso posible?

### *Autoimmune/inflammatory disease induced by hyaluronic acid: is it possible?*

Adameck Abraham Hernández-Collazo,<sup>1</sup> Néstor Ricardo Santana-Rodríguez<sup>2</sup>

Estimados editores:

Debido al interés de la población en prevenir o reducir el envejecimiento, nuestra especialidad está tomando direcciones inequívocamente estéticas y cosméticas. En 2018, la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Estética confirmó que en Estados Unidos 2.7 millones de personas se aplicaron rellenos dérmicos, 2.7% más que en 2017.<sup>1</sup> El incremento en el número de rellenos con biomateriales evidencia un mercado creciente lícito y otro furtivo. Sin embargo, incluso en las manos más expertas con materiales adecuados, las complicaciones y respuestas inflamatorias se observan incluso en 2-5% de los casos.<sup>2</sup>

### CASOS CLÍNICOS

Paciente femenina de 37 años de edad, con antecedente personal de enfermedad de Raynaud y alopecia areata a los 8 años de edad actualmente sin enfermedad; sin ningún otro antecedente personal o familiar de autoinmunidad de importancia. Acudió por motivos cosméticos, por lo que se aplicaron 52 unidades de toxina tipo A tipo abobotulinum en el tercio superior de la cara, y aplicación a través de cánula de 1 mL de ácido hialurónico en la zona de la ojera sin complicaciones aparentes. Acudió a consulta de revisión 14 días posteriores con alopecia bilateral de pestañas y sin evidencia de daño vascular cutáneo ni ocular; los exámenes de laboratorio no mostraron alteraciones, anticuerpos antinucleares negativos, incluidos los anticuerpos antitiroideos; por lo que se inició tratamiento con metotrexato y tópico con esteroide y prostaglandinas con mejoría tres meses después del tratamiento.

<sup>1</sup> Dermatólogo, micólogo. Servicio de Dermatología, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.

<sup>2</sup> Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** febrero 2020

**Aceptado:** marzo 2020

#### Correspondencia

Adameck Abraham Hernández Collazo  
adameckderma@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Hernández-Collazo AA, Santana-Rodríguez NR. Enfermedad autoinmunitaria-autoinflamatoria inducida por ácido hialurónico: ¿es acaso posible? Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (6): 775-777.

Paciente femenina de 63 años de edad, con antecedentes personales de presbicia e hija mayor con lupus eritematoso sistémico controlado (inició con uveítis posterior); negó más antecedentes personales y familiares. Acudió a consulta de dermatología cosmética, por lo que se aplicaron 54 unidades de toxina onabotulinum y 2 mL de ácido hialurónico en el tercio medio de la cara en la zona malar a través de cánula. Egresó sin complicaciones aparentes, sólo hematoma en la zona de ingreso de la cánula; sin embargo, 14 días después manifestó dolor ocular y sensación de cuerpo extraño bilateral que apareció de forma creciente complicándose con opacidad que afectaba el campo visual bilateral. A la exploración física no se encontraron datos de necrosis ni insuficiencia vascular cutánea. Acudió al servicio de Oftalmología donde se evidenció hipertensión intraocular: 25 mmHg en el ojo derecho y 24 mmHg en el ojo izquierdo, secundaria a uveítis anterior. Los exámenes de laboratorio se encontraron en parámetros normales, incluyendo anticuerpos antinucleares y perfil AtheNA. Se inició tratamiento desinflamatorio tópico y sistémico con alivio de los síntomas.

## DISCUSIÓN

En 1964, Miyoshi y su grupo describieron por primera vez una complicación posible secundaria a rellenos dérmicos con silicona y parafina, nombrándola enfermedad humana por adyuvante.<sup>3</sup> De 2008 a 2012, se reportaron casos con otros bioimplantes diferentes a silicones; para finalmente introducirse el término síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011.<sup>4</sup> Este síndrome incluye afecciones con siliconosis, síndrome de la Guerra del Golfo, miofascitis macrofágica y síndrome posvacunal; con criterios diagnósticos bien definidos,<sup>5</sup> que han sido criticados por ser subjetivos y tener bajo nivel de valor predictivo positivo; por lo que otros autores, como

Alijotas-Reig, han propuesto nuevos criterios en espera de validación.<sup>6</sup>

La mayor parte de estas complicaciones son locales; sin embargo, existen reportes de reacciones sistémicas. Para desencadenar estas reacciones inmunitarias, los biomateriales podrían actuar como un superantígeno dirigido por células T o como un adyuvante (sustancia que aumenta la respuesta inmunitaria antígeno-específica).<sup>7</sup> Los adyuvantes, además, son capaces de estimular crónicamente el sistema inmunitario a través de la respuesta inmunitaria innata; además de proteger a los antígenos de la degradación, dando una exposición prolongada a las células presentadoras de antígenos.<sup>7</sup> A pesar de que sólo los implantes de silicona, aceite mineral y acrilamidas se han asociado con el síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes, de acuerdo con series pequeñas de casos, el ácido hialurónico ha demostrado funcionar como adyuvante, provocando estimulación de células mononucleares periféricas que secretan concentraciones bajas de citocinas proinflamatorias.<sup>8</sup> Además, *in vitro*, dichos mononucleares de pacientes con implantes hialurónicos y efectos adversos, al ser estimulados con fitohemaglutinina, aumentaron su producción de interferón gamma y hubo mayor expresión de CD25, CD69 o CD71; es decir, la administración de ácido hialurónico provocó evidencia en laboratorio de inflamación de bajo grado que resulta de la activación de células T.<sup>8</sup>

Alijotas, en 2017, describió un análisis retrospectivo de 45 casos en Barcelona de reacciones autoinmunitarias tardías a inyecciones y prótesis de biomateriales (incluyendo prótesis, silicona, ácido hialurónico y acrilamidas) que cumplieran los criterios de síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes y otras complicaciones no descritas en el síndrome. En el caso del ácido hialurónico, se reportaron complicaciones como embolismo pulmonar no

trombótico, angioedema, síndrome de hipersensibilidad aguda tipo 1, síndrome de Sjögren, vasculitis, eritema de manos (vasculitis-like) y síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes. Es decir, describió una serie de casos de enfermedad autoinmunitaria relacionada con adyuvantes fuera del síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes que se asoció con predisposición genética a autoinmunidad hipotetizada en tres haplotipos: HLA DR2DQ6, DR4DQ8 y DR3DQ2.<sup>9</sup> Asimismo, el retiro del material adyuvante es un tema en debate; recomendado sólo en casos en los que pueda realizarse o en casos graves, resistentes o sistémicos.<sup>9</sup>

Esta revisión sugiere que los biomateriales usados en cosmética, incluido el ácido hialurónico, pueden actuar como adyuvantes e inducir reacciones inmunomediadas, algunas de las cuales pueden no cumplir con los criterios de síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes: síndrome de Shoenfeld. A pesar de que los casos descritos no cumplen con los criterios diagnósticos para síndrome autoinmunitario y autoinflamatorio inducido por adyuvantes, son un ejemplo de enfermedad autoinmunitaria estrechamente relacionada con la aplicación de rellenos dérmicos con ácido hialurónico. Si bien ambas pacientes tenían antecedentes personales o familiares de enfermedad autoinmunitaria, ninguna tenía enfermedad activa. Por último, con esta información podemos concluir la importancia de los 10 puntos propuestos por Heydenrych para prevenir las complicaciones relacionadas con rellenos dérmicos e incluir en el primer punto: la elección del paciente, un apartado más que en pacientes genéticamente predispuestos, los biomateriales pueden desencadenar respuestas inmunomediadas que a la larga pueden conducir a trastornos granulomatosos o autoinmunitarios.<sup>10</sup> Algunos casos pueden sufrir complicaciones que caen en el complejo síndrome autoinmunitario y autoinfla-

matorio inducido por adyuvantes; sin embargo, algunos otros pueden no cumplir estos criterios y permanecer como una enfermedad inducida o relacionada con adyuvantes.

## REFERENCIAS

1. American Society of Plastic Surgery. Statistics of 2018, [http://www.surgery.org/site/default/stats2010\\_1.pdf](http://www.surgery.org/site/default/stats2010_1.pdf) (2020, Último acceso el 10 de febrero 2020)
2. 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: 171-6. doi: 10.1080/14764170500344393
3. Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itakura T, Hihijo K, Higashibara M. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man: disorders developed after augmentation mammoplasty. *Ijishimpo* 1964; 22: 9-14.
4. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
5. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 483-493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9
6. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus* 2015; 24: 1012-1018. doi: 10.1177/0961203315579092
7. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Exp Rev Clin Immunol* 2013; 9: 361-373. doi: 10.1586/eci.13.2
8. Alijotas-Reig J, Hindie M, Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mat* 2010; 95: 180-190. doi: 10.1002/jbm.a.32794
9. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res* 2018; 66: 120-140. doi: 10.1007/s12026-017-8980-5
10. Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, Goodman G, Swift A, Kumar N, Rahman E. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2018; 11: 603-11. doi: 10.2147/CCID.S180904