

ANGIOEDEMA POR RELLENOS FACIALES. DESCRIPCION DE CINCO CASOS

MICAELA A. COSATTI¹, DIEGO S. FERNANDEZ ROMERO^{1,2}, MARIA CECILIA JURI^{1,2}, ALEJANDRO MALBRAN^{1,2}¹Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, ²Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen En los últimos años se ha incrementado la utilización de sustancias de relleno facial con fines estéticos. Estos productos, originalmente considerados inertes, se asocian con diversos efectos adversos localizados alrededor del sitio de la aplicación. Describimos a 5 mujeres con antecedentes de inyecciones de sustancia de relleno facial que presentaron como síntoma inicial angioedema facial duro y persistente seguido por la aparición de nódulos subcutáneos. Todas las pacientes fueron derivadas al servicio de alergia por sospecha de angioedema de causa alérgica sin respuesta al tratamiento con antihistamínicos. El angioedema inició 27.6 meses (1 a 48) luego de la inyección del producto, y las pacientes evolucionaron con brotes y remisiones que fueron tratados con corticoides orales y en 2 oportunidades con inyecciones locales. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la remisión del angioedema fue 8.75 meses (1 a 24). A octubre de 2009 cuatro pacientes se mantuvieron en remisión persistente, luego de un seguimiento clínico de 24.5 meses (7 a 36). Una paciente continúa con exacerbaciones luego de 11 meses de iniciados los síntomas. Las sustancias de relleno facial pueden producir angioedema como evento adverso y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial del angioedema persistente. Sólo responden al tratamiento con esteroides y en algunos casos esteroides dependientes, con ciclosporina. La frecuencia de angioedema por rellenos faciales entre pacientes con angioedema asistidos en la Unidad de Asma, Alergia e Inmunología Clínica fue del 0.5%

Palabras clave: angioedema, nódulos subcutáneos, sustancias de relleno

Abstract *Facial angioedema after filler injections. Description of five cases.* The use of fillers for cosmetic purposes is becoming increasingly frequent. Although initially considered inert, these products produce adverse reactions around the injection site. We present 5 cases of women with a history of filler injections who presented a hard and persistent angioedema followed by local subcutaneous nodules. They were referred to the allergist for suspected allergy related angioedema without response to usual antihistamine treatment. The angioedema episodes initiated 27.6 months (range 1 to 48) after the fillers treatment. The patients underwent exacerbations and remissions of angioedema, partially relieved with oral steroids and, in 2 cases, local triamcinolone injections. Mean time from onset of symptoms to remission of angioedema was 8.75 months (range 1 to 24). Until October 2009 four patients continued into remission after 24.5 months (range 7 to 36) free of symptoms. One patient continued with exacerbations 11 months after the initial symptoms. Fillers may cause angioedema as an adverse event and should be considered in the differential diagnosis of persistent angioedema. They are only sensitive to steroid treatment and in some steroid dependent cases they respond to ciclosporin. The frequency of angioedema after filler injections among patients with angioedema in the Unit of Asthma Allergy and Clinical Immunology was 0.5%.

Key words: angioedema, subcutaneous nodules, fillers

En los últimos años se ha registrado un gran aumento en el uso de distintos materiales de relleno para tratamientos estéticos faciales. Según la Asociación Americana de Cirugía Plástica, en EE.UU. se realizaron en el 2008 ocho millones de procedimientos estéticos no quirúrgicos¹.

Las sustancias de relleno facial (SRF) se inyectan con el propósito de aumentar el volumen de tejido blando en el tratamiento de alteraciones estéticas faciales, tales como las arrugas o deformidades. Estas sustancias

inducen una respuesta inflamatoria que lleva al depósito de colágeno local y resolución del defecto estético aún después de la absorción del material introducido. Inicialmente asumidas como materiales inertes, en los últimos años se han asociado con reacciones de cuerpo extraño², que clínicamente se traducen en inflamación facial y nódulos subcutáneos²⁻⁹. Estas manifestaciones pueden ocurrir años después de la inyección y suelen ser de difícil diagnóstico y tratamiento. Los corticosteroides orales y/o inyectados en los nódulos, han sido el tratamiento más utilizado^{8, 10}. También se han descrito casos aislados resistentes o dependientes de corticoides tratados con minociclina¹¹, imiquimod¹², allopurinol¹³ y 5-fluoracilo asociado a triamcinolona¹⁴.

Recibido: 22-XII-2009

Aceptado: 30-VIII-2010

Dirección postal: Dra. Micaela A. Cosatti, Roque S. Peña 1160 1° B, 1035 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4382-8302 e-mail: micaelacosatti@yahoo.com.ar

En el presente trabajo describimos nuestra experiencia en pacientes que consultaron al servicio de alergia por la aparición de angioedema facial. Sus características sugirieron que el desencadenante de la lesión fue la inyección de materiales de relleno facial. Es nuestro interés mostrar la presentación, evolución clínica y tratamiento de estos pacientes, considerando al angioedema como la primera manifestación de las reacciones a SRF, que puede ser seguida por nódulos subcutáneos focalizados en los lugares de inyección o de migración de la SRF utilizada.

Materiales y métodos

El estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de angioedema por rellenos faciales que fueron asistidos en nuestros centros desde junio del 2005 hasta octubre del 2009. Para determinar la frecuencia aproximada de angioedema por relleno facial en la totalidad de los pacientes con angioedema, revisamos la base de datos de la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica donde se han registrado todas de las consultas realizadas desde el 02-2001 al 12-2009. Se incluyeron todos los pacientes registrados por angioedema puro, sin urticaria. No se pudo analizar en el Servicio de Alergia e Inmunología, ya que no cuenta con un registro similar.

El diagnóstico de angioedema por relleno facial se realizó en base a los antecedentes y a las características clínicas del angioedema: aparición de un angioedema duro, de duración mayor a 72 h, sin respuesta a antihistamínicos y con respuesta a corticoides, eventualmente asociado a nódulos y piel eritematosa y de aparición en áreas donde había sido inyectada una SRF. En todos los casos se descartaron otras causas de angioedema¹⁴.

Determinamos el sexo, la edad en el momento de la consulta, la fecha de la aplicación de la SRF, las características de las SRF utilizadas, la latencia entre la aplicación de esas sustancias y la aparición de los síntomas, el tiempo de evolución hasta la remisión, el tiempo desde la remisión hasta octubre de 2009, las características clínicas del angioedema y la respuesta a los tratamientos efectuados.

Resultados

La frecuencia relativa de angioedema por relleno facial en pacientes con angioedema de la Unidad de Alergia, Asma

e Inmunología Clínica fue 1/203, (0.5%). Identificamos en total cinco mujeres, con una edad promedio de 56.2 años (26 a 69), que presentaron angioedema facial posterior a la inyección de distintas SRF, un caso en la Unidad antes mencionada y los otros cuatro en el Servicio de Alergia e Inmunología. Las manifestaciones clínicas y tratamientos se resumen en la Tabla 1.

Resumen de casos clínicos

El primer caso es una mujer de 69 años que consulta en mayo del 2005 con historia de fiebre durante dos días, seguido de angioedema de cara de 20 días de evolución. Quince días antes había sido tratada con antihistamínicos, sin respuesta, pero había mejorado con meprednisona 10 mg/día. En la consulta se encontraba asintomática y se le suspendieron los corticoides. Tres días más tarde regresa con angioedema duro de cara, con la piel eritematosa y caliente y un nódulo de 1 cm de diámetro en sien derecha (Fig. 1). Una Rx de tórax, pruebas de laboratorio generales, C4, C1 inhibidor, FR, ANA, ANCA y aADN resultaron normales. Se aumentó la dosis de meprednisona a 40 mg/día, y se agregó desloratadina con mejoría. La dosis de corticoides se redujo de acuerdo a los síntomas clínicos hasta la remisión (Fig. 2).

Durante la evolución, la paciente refiere inyección de relleno de colágeno en los labios y en todas las arrugas de la cara 3 años antes, concordante con las zonas afectadas por el angioedema. Permanece asintomática desde agosto del 2005. El tiempo total de evolución fue de 4 meses.

El segundo caso es una mujer de 60 años que consultó en agosto del 2005, con angioedema labial y de surcos nasogenianos de 2 meses de evolución. En el interrogatorio refiere relleno con siliconas en los labios dos años y medio antes. Fue tratada con meprednisona 16 mg/día con buena respuesta, pero al intentar el descenso de glucocorticoides, presentó recaídas en múltiples oportunidades, con nuevos episodios de angioedema, nódulos palpables en mejillas y piel eritematosa. Una biopsia

TABLA 1.— *Relación entre el tiempo de latencia, de evolución y de remisión con el tratamiento instaurado y el producto inyectado*

Caso	Producto inyectado	Latencia (meses)	Evolución (meses)	Remisión (meses)	Meprednisona oral	Corticoides locales
1	Colágeno	36	4	27	Sí	No
2	Siliconas	1	24	29	Sí	Sí
3	Poliacrilamida	24	6	36	Sí	No
4	Desconoce	48	1	7	Sí	No
5	Acido hialurónico Biopolímeros	36-48	11	—	Sí	Sí



Fig. 1.— Angioedema duro de cara a predominio de mejillas y labios. La paciente se había inyectado colágeno en labios y arrugas de toda la cara 3 años antes.



Fig. 2.— Paciente de la Fig. 1 sin angioedema luego del tratamiento con meprednisona.

realizada a través de mucosa yugal no informó material de relleno. Recibió inyecciones locales con triamcinolona, con buena respuesta aunque causaron atrofia de la piel del mentón (Fig. 3). La paciente permanece asintomática desde junio de 2007. El tiempo total de evolución fue de 24 meses.

La tercera es una mujer de 26 años que consulta, en mayo del 2006, por angioedema de párpados superiores e inferiores de un mes de evolución, luego de la aplicación de poliacrilamida para relleno. Comenzó con angioedema grave de órbitas y párpados seguido de eritema en ambos párpados superiores e inferiores que luego se extendió al resto de la cara (Fig. 4). Fue tratada con cefalexina, difenhidramina y glucocorticoides intramusculares con buena respuesta, pero presentó una recaída, por lo que se le administraron glucocorticoides intramusculares y locales en las lesiones y se le prescribió meprednisona 40 mg diarios por vía oral. Con la resolución del angioedema presentó lesiones nodulares de 2-3 cm de diámetro, de



Fig. 3.— Atrofia de la piel del mentón luego de recibir inyecciones locales con triamcinolona. La paciente se había inyectado siliconas en labios para corregir las arrugas dos años y medio antes del inicio de los síntomas.



Fig. 4.— Angioedema grave de órbitas y párpados que fue seguido de eritema en ambos párpados superiores e inferiores, que luego se extendió al resto de la cara. La paciente se había inyectado poliacrilamida en los párpados inferiores 15 días antes.

consistencia dura, en el párpado inferior. Los nódulos persistieron al disminuir los corticoides, y fueron resecaados en septiembre de 2006. Las cicatrices residuales fueron tratadas con láser. El tiempo total de evolución fue de 6 meses.

El cuarto caso es una mujer de 69 años que concurre al hospital en marzo de 2009, con angioedema de labios de 15 días de evolución. Había recibido glucocorticoides intramusculares, con mejoría, pero recayó; le indicaron hidroxicina 12.5 mg cada 8 h sin mejoría. Se le indica aumentar la hidroxicina a 50 mg y 180 mg de fexofenadina, pero dos días más tarde presentaba angioedema duro pétreo, rodeado por piel eritematosa y caliente de labios, a predominio superior y de las mejillas. Durante el interrogatorio refiere inyección de relleno en la cara 2 años antes. Se indica meprednisona 40 mg diarios con buena respuesta y remisión en un mes. La paciente permanece asintomática desde abril de 2009. El tiempo total de evolución fue de 1 mes.

El quinto y último caso es una mujer de 57 años, con antecedentes de artritis reumatoidea de 20 años de evolución, que consulta en agosto de 2009 por angioedema de cara. En enero de este año había consultado por angioedema bipalpebral, de ambos labios, mejillas y frente, con su médico, quien la medicó con antihistamínicos sin respuesta. Estudios de laboratorio, Rx y TAC de tórax y de abdomen fueron normales. Con el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Still del adulto fue medicada con 60 mg/d de meprednisona, con mejoría de los síntomas. Ante la sospecha de angioedema alérgico por otro médico, se le reduce la dosis de corticoides con reaparición de los síntomas y la paciente decide consultar en nuestro hospital. Al examen físico presenta angioedema de cara y múltiples nódulos en entrecejo, surcos nasogenianos, mejillas y mentón, de aproximadamente 1 cm de diámetro, rodeados de un halo eritematoso, calientes y de consistencia dura. El interrogatorio dirigido reveló que la paciente se había inyectado rellenos estéticos (ácido hialurónico y biopolímeros) en el 2005 y 2006 respectivamente, en las zonas afectadas. Se indica deltisona B 40 mg diarios y se inyecta triamcinolona en las áreas comprometidas en 4 oportunidades. La paciente concurre a control una semana más tarde con notable mejoría, sin edema en entrecejo y disminución del edema de labios y de los nódulos en mejillas. Un mes más tarde recae, con nuevo episodio de angioedema con eritema en entrecejo y mentón, en la palpación se notan nódulos subcutáneos en ambos surcos nasogenianos de 1.5 cm de diámetro. Se aumenta la dosis de cortisona a 12 mg y se agrega ciclosporina 200 mg/día con mejoría. La paciente continúa en la actualidad con dicho tratamiento. Su cuadro lleva 11 meses de evolución a octubre de 2009.

Discusión

El material de relleno inyectado con fines estéticos induce una reacción inflamatoria a su alrededor, con depósito de colágeno más o menos estable, el cual persiste independientemente de que el material de relleno sea fagocitado¹⁵ produciendo, en definitiva, un aumento del volumen de los tejidos blandos, que es el efecto deseado. La supuesta inocuidad de estos productos se puso en duda cuando se comenzaron a observar efectos adversos asociados a su uso. La silicona fue el primer material utilizado masivamente por lo que involucra la mayor parte de las reacciones adversas descritas. Sin embargo, se han publicado reacciones adversas con muchos de los materiales utilizados para el relleno facial^{9, 13}.

El angioedema es la expresión de un aumento de la permeabilidad vascular localizada y se caracteriza por áreas bien circunscriptas de edema que suele ser indoloro, sin Godet, no pruriginoso, y que al curar no deja lesión residual en la zona afectada. El angioedema es la manifestación final de un conjunto de alteraciones

y tiene un amplio diagnóstico diferencial¹⁶. A nuestras pacientes, que consultaron inicialmente en servicios de emergencia, y en algunos casos a especialistas, se les diagnosticó inicialmente angioedema de causa alérgica y consultaron al alergista por la mala evolución del primer tratamiento instaurado. Todas presentaron angioedema por más de 72 horas, duro y ocasionalmente doloroso, a veces acompañado de piel caliente y eritematosa. Se observó que en todas ellas el síntoma inicial cardinal fue el angioedema, sucedido, tratamiento con corticoides mediante, por lesiones nodulares palpables en tres, mientras que en una de ellas se observó un nódulo simultáneo al angioedema y en la paciente restante nunca detectamos nódulos.

En las descripciones previas en la literatura, la forma de presentación más frecuente es la de nódulos subcutáneos^{2-7, 9} que a veces se asocian a edema. Nuestras pacientes presentaron angioedema posterior a la inyección de distintos materiales de relleno. Al igual que en la experiencia internacional, en la mayoría de nuestros casos se desconoce qué material les fue inyectado. En un caso, se aplicó poliacrilamida (Beatical 5) en párpados inferiores, pero en el resto de las pacientes no se consiguió la marca comercial del producto inyectable.

La aparición de los síntomas ocurre tiempo después de la inyección del material utilizado. En nuestra serie fue de 27.6 meses (rango 1- 48) o 2.3 años (rango 0.08 a 4 años). En otras series publicadas, el tiempo desde la aplicación de la sustancia de relleno hasta los efectos adversos fue de, 1.5 años², 4.5 años¹⁴, 7.1 años¹² y 9.5 años⁸.

La forma clínica de presentación más frecuente, según lo publicado en otras series, son los nódulos subcutáneos, asociados o no a edema^{2, 4-7, 9}. En nuestra serie el angioedema fue la forma de presentación y la causa de la consulta, seguido de la aparición eventual de nódulos subcutáneos después del primer episodio de angioedema. Creemos que la secuencia de instalación de la lesión es la de un angioedema duro y difuso que al resolver deja una lesión nodular en el lugar de la inyección.

Los corticosteroides orales y/o inyectados en los nódulos han sido el tratamiento más utilizado y eficaz^{8, 10}. Distintos tratamientos se describen en la literatura, por intolerancia, presencia de efectos adversos, dependencia o respuesta insuficiente a los corticoides. Nuestras pacientes fueron tratadas satisfactoriamente con 40 mg/d de meprednisona oral y en dos de ellas se aplicaron inyecciones locales de triamcinolona. Los antihistamínicos aislados no fueron de utilidad en ningún caso. Una paciente presentó atrofia de la piel como efecto adverso a las inyecciones locales de glucocorticoides (Fig. 3) En otra paciente la recaída al disminuir los corticoides ha sido la regla y dado que se comportó como corticoideo dependiente, para mantener la remisión se utilizó ciclosporina oral. La ciclosporina interfiere en la producción de IL1 con lo que afecta la función de los macrófagos y además

inhibe la transcripción del ARN de la IL2, del interferón y de otras citoquinas con lo que tendría un efecto sobre la formación de granulomas¹⁷.

A pesar de su baja incidencia, la inyección de sustancias de relleno debe ser considerada en el momento del diagnóstico diferencial del angioedema. La evolución de estos pacientes es tórpida, los corticoides insustituibles y las recaídas frecuentes. Los riesgos de estos tratamientos deben explicitarse a los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. En: *www.surgery.org*. Consultado 10/2009.
2. Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, Kuffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 115-20.
3. Poveda R, Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y. Granulomatous facial reaction to injected cosmetic fillers. A presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Buca* 2006;11: E1-5.
4. Angus JE, Affleck AG, Leach IH, Millard LG. Two cases of delayed granulomatous reactions to the cosmetic filler Dermalive, a hyaluronic acid and acrylic hydrogel. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1077-8.
5. Fernández-Aceñero MJ, Zamora E. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1225-6.
6. Hönig JF, Brink U, Korabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 197-200.
7. Sanchis-Bielsa JM, Bagán JV, Poveda R, Salvador I. Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers: a clinical study of 15 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 237-41.
8. Ficarra G, Mosqueda A, Carlos R. Silicone granuloma of the facial tissues: a report of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 65-73.
9. Alijotas-Reig J, García-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 150-61.
10. Winslow CP, . The Management of Dermal Filler Complications. *Facial Plast Surg* 2009; 25: 124-8.
11. Arin MJ, Bäte J, Krieg T, Hunzelmann N. Silicone granuloma of the face treated with minocycline. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: S53-6.
12. Bauman LS, Halem ML. Lip silicone granulomatous foreign body reaction with Aldara (Imiquimod 5%). *Dermatol Surg* 2003; 29: 429-32.
13. Reisberger EM, Landthaler M, Wiest L, Schröder J, Stolz W. Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate microspheres: successful treatment with allopurinol. *Arch Dermatol* 2004; 139: 17-20.
14. Conejo-Mir JS, Sanz-Guirado S, Angel-Muñoz M. Adverse granulomatous reaction to Artecoll treated by intralesional 5 fluoracil and triancinolone injections. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1079-82.
15. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substance for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27: 554-66.
16. Grigoriadou S, Longhurst H. J. Clinical immunology review series: An approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Imm* 2009; 155: 367-77.
17. Thomson AW. Immunobiology of cyclosporin A, with particular reference to its effects on delayed hypersensitivity and regulatory T-cell functions. *Ann Inst Pasteur Immunol* 1987; 138: 639-43.

LA TAPA

Hugo Griffoi. Paisaje, 1996

Oleo sobre *hardboard*, 45 × 60 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Hugo Griffoi nació en Buenos Aires en 1929 y falleció en esta misma ciudad en agosto de 2006. Había estudiado en la Escuela Nacional de Bellas Artes Manuel Belgrano, en la Escuela Prilidiano Pueyrredón y con el maestro C. Giambiaggi. Trabajó con L. Spilimbergo y colaboró con Juan C. Castagnino en la ejecución de murales. Realizó decoraciones murales en edificios públicos y privados, además de numerosas muestras colectivas e individuales en el Museo de Quilmas, Universidad del Salvador, honorable Consejo Deliberante, Teatro del Pueblo, Sociedad Hebraica Argentina, SAAP, Sociedad Estímulo de Bellas Artes, Exposición del Confort (1971/74), y en las Galerías Hoy en el Arte (Buenos Aires y Pinamar), Eneas y Reguan¹. En agosto 2009 se realizó una exposición homenaje a su obra en el Centro Cultural de la Cooperación, Buenos Aires.

¹Extractado de: Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA, 103. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 106