

**ŁOPUSZYŃSKA, Inga, STAŃCZYK, Justyna, ADAMOWICZ, Dominik, MELIKSETIAN, Astrik, WOSIŃSKA, Alicja, PAZIK, Dorota, KOSECKA, Katarzyna, CIEŚLIK, Aleksandra, JARGIEŁO, Anna and KOSIERADZKA, Karolina. Selected aesthetic medicine treatment in patients with autoimmune diseases - a literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;21(1):135-151. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.014>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46081>  
<https://zenodo.org/record/8400859>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical Sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.09.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 02.10.2023. Published: 03.10.2023.

## **Selected aesthetic medicine treatment in patients with autoimmune diseases - a literature review**

Inga Łopuszyńska

Państwowy Instytut Medyczny MSWiA

<https://orcid.org/0000-0002-0002-9917>

Justyna Stańczyk

National Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation Institute, name of prof. Eleonora Reicher in Warsaw, Spartańska 1, 02-637 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0002-6004-4406>

Dominik Adamowicz

University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-097 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0007-0386-9392>

Astrik Meliksetian

The National Institute of Medicine of the Ministry of Interior and Administration, Wołoska 137, 02-507 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0002-7014-4638>

Alicja Wosińska

Marshall Józef Piłsudski Memorial Hospital in Płońsk, Henryka Sienkiewicza 7, 09-100 Płońsk

<https://orcid.org/0009-0000-8712-6148>

Dorota Pazik

Independent Public Clinical Hospital named after Prof W Orłowski of the Centre for Postgraduate Medical Education ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0008-6826-0083>

Katarzyna Kosecka

The National Institute of Medicine of the Ministry of Interior and Administration, Wołoska 137, 02-507 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0001-8434-7030>

Aleksandra Cieślik

Praski Hospital in Warsaw, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0007-0272-8045>

Anna Jargieło

Military Institute of Medicine - National Research Institute, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0008-9300-4655>

Karolina Kosieradzka

Praski Hospital, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0002-2446-6396>

## ABSTRACT

**Introduction** Interest in cosmetic procedures has been increasing. Data on practices for correcting aesthetic deficits, including those caused by autoimmune diseases are limited. There are fears of disease reactivation and exacerbation of inflammation after surgery.

**Aim of the study** The aim of the study was to investigate the potential influence and safety of aesthetic medicine treatment - hyaluronic acid, botulinum toxin and breast augmentation with implants in patients with autoimmune diseases.

**Materials and methods** A search was conducted using PubMed and Google Scholar databases. Articles were searched in English using the following key words: autoimmune disease, immunogenicity, inflammation, connective tissue, aesthetic medicine.

**Results** Hyaluronic acid is considered the best filler for cosmetic procedures, mainly due to its lack of immunogenicity. No clinical studies have identified contraindications to the administration of hyaluronic acid-based dermal fillers in patients with inflammatory diseases. Botulinum toxin is essential in alleviating involuntary functions currently associated with dystonia, spasticity, and autonomic disorders. The long-term safety of implants should be assessed concerning genetic and environmental factors and whether the autoimmune disease is in remission.

**Conclusion** With the increasing number of aesthetic procedures using hyaluronic acid, there are more reports of potential adverse events. Most side effects are associated with

hypersensitivity reactions. The use of hyaluronic acid products in patients with autoimmune diseases is controversial. However, no clinical studies have identified contraindications to the administration of hyaluronic acid-based fillers. Botulinum toxin is used for healing and pain control in patients with systemic sclerosis who have suffered phalangeal ulcers. Despite epidemiological studies conducted to assess the association between breast implants and autoimmune diseases the results remain inconclusive.

**Keywords:** autoimmune disease, immunogenicity, inflammation, connective tissue, aesthetic medicine

## **Wybrane zabiegi medycyny estetycznej u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi – przegląd piśmiennictwa**

### **ABSTRAKT**

**Wprowadzenie.** W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie zabiegami kosmetycznymi. Dane dotyczące praktyk korygowania deficytów estetycznych, również tych spowodowanych chorobami autoimmunizacyjnymi są ograniczone. Istnieją obawy przed reaktywacją choroby i zaostrzeniem zapalenia po zabiegu.

**Cel pracy.** Celem pracy jest zbadanie wpływu i bezpieczeństwa najczęściej stosowanych zabiegów w medycynie estetycznej; takich jak kwas hialuronowy, toksyna botulinowa oraz powiększanie piersi implantami silikonowymi u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi.

**Materialy i metodyka.** Przeprowadzono selekcję piśmiennictwa bazy danych PubMed i Google Scholar. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z użyciem następujących słów kluczy: choroby autoimmunizacyjne, immunogenność, zapalenie, tkanka łączna, medycyna estetyczna.

**Wyniki.** Kwas hialuronowy jest uważany za jeden z najlepszych wypełniaczy do zabiegów kosmetycznych, głównie ze względu na brak immunogenności. Dotychczas żadne badania kliniczne nie określiły przeciwwskazań do podawania wypełniaczy skórnych na bazie kwasu hialuronowego u pacjentów z chorobą zapalną. Jakkolwiek, opisy przypadków przedstawiają

reakcje tkanek na kwas hialuronowy. Toksyna botulinowa jest obecnie stosowana w łagodzeniu ruchów mimowolnych, zaburzeń czynnościowych związanych z dystonią, spastycznością i zaburzeniach autonomicznych, takich jak nadmierna potliwość. Toksyna botulinowa zaczyna również znajdować zastosowanie w łagodzeniu bólów mięśniowo-szkieletowych u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Wstrzyknięcia z toksyny botulinowej istotnie hamują aktywność objawu Raynauda i owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną układową. Wcześniejsze doniesienia, że silikon jest obojętny biologicznie, zostały zakwestionowane przez opis zespołu ASIA, czyli zespół autoimmunologiczny wywołany przez adiuwanty. Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą reumatologiczną powinni być informowani o ryzyku ASIA. Długoterminowe bezpieczeństwo zastosowania silikonowych implantów powinno być ocenione biorąc pod uwagę czynniki genetyczne i środowiskowe oraz fakt czy choroba autoimmunizacyjna jest w remisji.

**Podsumowanie.** Wraz ze wrastającą liczbą wykonywanych zabiegów estetycznych z kwasem hialuronowym, w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień o możliwych zdarzeniach niepożądanych. Większość działań niepożądanych wiąże się z reakcjami nadwrażliwości. Stosowanie produktów z kwasem hialuronowym u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami budzi kontrowersje. Jednak żadne badania kliniczne nie określiły przeciwwskazań do podawania wypełniaczy skórnych na bazie kwasu hialuronowego u pacjentów z chorobą zapalną. Toksyna botulinowa znajduje zastosowanie w gojeniu i kontroli bólu u pacjentów z twardziną układową, którzy doznali owrzodzenia paliczek. Pomimo szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w celu oceny związku między silikonowymi implantami piersi a chorobami autoimmunizacyjnymi, wyniki pozostają niejednoznaczne, wskazana jest dalsza obserwacja bezpieczeństwa silikonowych implantów.

**Słowa kluczowe:** choroby autoimmunizacyjne, immunogenność, zapalenie, tkanka łączna, medycyna estetyczna

## **Wprowadzenie**

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie zabiegami kosmetycznymi. Dane dotyczące praktyk korygowania deficytów estetycznych, również tych spowodowanych chorobami autoimmunizacyjnymi są ograniczone. Istnieją obawy przed reaktywacją choroby i zaostrzeniem zapalenia po zabiegu. [1]

## **Cel pracy**

Celem pracy jest zbadanie wpływu i bezpieczeństwa jednych z najczęściej stosowanych zabiegów w medycynie estetycznej; takich jak iniekcja kwasu hialuronowego (HA), toksyny botulinowej (BTX) oraz powiększanie piersi implantami silikonowymi (SBI).

## **Materiały i metodyka**

Przeprowadzono selekcję piśmiennictwa bazy danych PubMed i Google Scholar. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z użyciem następujących słów kluczy: choroby autoimmunizacyjne, immunogenność, zapalenie, tkanka łączna, medycyna estetyczna

## **Wyniki**

Kwas hialuronowy jest uważany za jeden z najlepszych wypełniaczy do zabiegów kosmetycznych, głównie ze względu na brak immunogenności. Dotychczas żadne badania kliniczne nie określiły przeciwwskazań do podawania wypełniaczy skórnych na bazie HA u pacjentów z chorobą zapalną. Jakkolwiek, opisy przypadków przedstawiają reakcje tkanek na HA. [2]

Toksyna botulinowa jest obecnie stosowana w łagodzeniu ruchów mimowolnych, zaburzeń czynnościowych związanych z dystonią, spastycznością i zaburzeniach autonomicznych, takich jak nadmierna potliwość. Toksyna botulinowa zaczyna również znajdować zastosowanie w łagodzeniu bólów mięśniowo-szkieletowych u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Wstrzyknięcia z toksyny botulinowej istotnie hamują aktywność objawu Raynauda i owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną układową. [3]

Weześniejsze doniesienia, że silikon jest obojętny biologicznie, zostały zakwestionowane przez opis zespołu ASIA, czyli zespół autoimmunologiczny/autozapalny wywołany przez adiuwanty. Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą reumatologiczną powinni być informowani o ryzyku ASIA. Długoterminowe bezpieczeństwo zastosowania implantów powinno być ocenione biorąc pod uwagę czynniki genetyczne i środowiskowe oraz fakt czy choroba autoimmunizacyjna jest w remisji. [4]

## **Kwas hialuronowy**

Według Międzynarodowego Towarzystwa Estetycznej Chirurgii Plastycznej w 2022 roku wykonano o 30,3% więcej zabiegów estetycznych z użyciem HA w porównaniu z rokiem poprzedzającym. Statystyka nie obejmuje zabiegów przeprowadzonych przez osoby bez odpowiedniego przeszkolenia lub kwalifikacji. [5] W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień o możliwych zdarzeniach niepożądanych. [6]

Zapobieganie chorobom i infekcjom wymaga skutecznego działania systemu odpornościowego. Osiąga się to poprzez eliminację infekcji i nieprawidłowych komórek. Immunologiczna lub biologiczna terapia stymuluje lub hamuje układ odpornościowy. Kwas hialuronowy jest polisacharydem. Polisacharydy są biomakromolekułami bardzo licznie spotykanymi w świecie roślin, zwierząt i drobnoustrojów. Ze względu na złożoność swojej struktury polisacharydy wchodzą w liczne interakcje podczas odpowiedzi immunologicznej. W związku z tym wydaje się być istotne zidentyfikowanie naturalnych biomolekuł, które mogą mieć potencjał terapeutyczny. [7]

Hialuronian odgrywa ważną rolę jako regulator w układzie odpornościowym. W sytuacji uszkodzenia tkanek, składniki macierzy pozakomórkowej poddawane są akumulacji i wymianie. Fragmenty cząsteczek hialuronianu stymulują ekspresję genów zapalnych w komórkach w stanie zapalnym. Hialuronian wiąże się z wieloma białkami powierzchniowymi komórek na różnych typach komórek. Fragmenty hialuronianu przekazują sygnał zarówno przez receptor Toll-podobny (TLR) 4, jak i TLR 2, jak również przez CD44 w celu stymulacji genów zapalnych w komórkach zapalnych. Hialuronian jest również obecny na powierzchni komórek nabłonka i zapewnia ochronę przed uszkodzeniem tkanek poprzez interakcję z TLR 2 i TLR 4. Hialuronian i białka wiążące hialuronian regulują stan zapalny, uszkodzenie i naprawę tkanek poprzez regulację rekrutacji komórek zapalnych, uwalnianie cytokin zapalnych i migrację komórek macierzystych. [8]

Kwas hialuronowy (HA) jest naturalnym polimerem organizmu zdolnym do osiągnięcia wysokich mas cząsteczkowych, w efekcie posiada szerokie spektrum właściwości. Właściwości fizykochemiczne umożliwiają zastosowanie HA w różnych dziedzinach medycyny, takich jak okulistyka, reumatologia, dermatologia. W leczeniu zespołu suchego oka HA spełnia właściwości nawilżające. W chorobie zwyrodnieniowej stawów wykorzystuje się właściwości poślizgowe i przeciwzapalne HA. Ponadto kwas hialuronowy od dawna jest wykorzystywany w kosmetologii ze względu na swoje korzystne właściwości rewitalizujące skórę. [9]

Powiększanie tkanek miękkich jest szeroko stosowane w celu modyfikacji wyglądu pacjenta. Kwas hialuronowy jest jednym z najczęściej stosowanych wypełniaczy do zabiegów kosmetycznych, głównie ze względu na brak immunogenności. Jakkolwiek, istnieją opisy przypadków reakcji tkanek na kwas hialuronowy. Jednym z przykładów jest przypadek utajonej reakcji zapalnej na iniekcję żelu z kwasem hialuronowym stosowanym do korekcji bruzd wargowych opisanym w 2006 r. w *Affiliated Dermatology Cosmetic Dermatology Center* w New Jersey – 56-letnia pacjentka miała podaną iniekcję z kwasu hialuronowego. Pomimo dobrej początkowej tolerancji i zadowalającego efektu, 27 dni po iniekcji pacjentka rozwinęła bezobjawowe rumieniowate stwardniałe grudki wzdłuż miejsc iniekcji. [10]

Przegląd 144 tys. pacjentów leczonych kwasem hialuronowym celem powiększenia tkanek miękkich doznało 0,15% i 0,06% incydentów działań niepożądanych odpowiednio w latach 1999 i 2000. Większość działań niepożądanych było reakcjami nadwrażliwości. [11] Miejscowe działania niepożądane są zazwyczaj przemijające i obejmują zasinienie, tkliwość, dyskomfort, obrzęk i rumień. [12] Częstotliwość tych skutków ubocznych najprawdopodobniej została zmniejszona dzięki zastosowaniu nowej generacji żelu z kwasem hialuronowym, który ma 6-krotne zmniejszony ładunek białka, powodując mniejszą reaktywność w miejscu wstrzyknięcia. [13]

Na podstawie wyników klinicznych w piśmiennictwie stosowanie produktów z kwasem hialuronowym u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami budzi kontrowersje. Cząsteczki HA biorą udział w procesach zapalnych i mogą potencjalnie zaostrzać chorobę zapalną. Jednak żadne badania kliniczne nie określiły przeciwwskazań do podawania wypełniaczy skórnych na bazie HA u pacjentów z chorobą zapalną. Wypełniacze na bazie HA w rzeczywistości nie tylko wykazały z dobrym profilem bezpieczeństwa istotne korzyści kliniczne i estetyczne u leczonych pacjentów z twardziną skóry lub toczeniem, ale także mogłyby stanowić, w połączeniu z osoczem wzbogaconym w płytki krwi, nową strategię terapeutyczną dla pacjentów z twardziną układową, chociaż wyniki te wymagają potwierdzenia przez większą grupę pacjentów. [14]

Ostatnie dowody naukowe sugerują, że stosowanie wypełniaczy na bazie HA u pacjentów z twardziną skóry może prowadzić do poprawy zmian skórnych. W pierwszym przypadku 42-letnia kobieta z objawami twardziny układowej i zmianami skórnymi na dłoniach i ustach była leczona toksyną botulinową i wypełniaczami na bazie HA. Miesiąc po leczeniu pacjentka wykazała znaczną poprawę zmian skórnych, bez wystąpienia działań niepożądanych lub pogorszenia choroby. [15] W innym opisie przypadku 35-letnia kobieta z bezobjawowym

stwardnieniem miejscowym i zanikową blizną na brodzie otrzymała iniekcję HA. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych, a zabieg był dobrze tolerowany. [16]

Leczenia iniekcyjnego opartego na HA u pacjentów z toczniem, podobnie jak u pacjentów z twardziną skóry, innymi chorobami autoimmunizacyjnymi lub chorobami tkanki łącznej, unikano ze względu na teoretyczne ryzyko zaostrzenia choroby lub reaktywację spowodowaną stymulacją tkanek. Chociaż potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć patogenezę tocznia i efekty tkankowe wypełniaczy opartych na HA w tej populacji pacjentów, niektóre badania wykazały powodzenie takiego leczenia zanikowych zmian skórnych tocznia. Przypadki kliniczne dotyczące stosowania HA w populacji tocznia rumieniowatego układowego wykazały zadowalające wyniki bez zaostrzenia choroby. Najczęstszym działaniem niepożądanym, poza przemijającym obrzękiem i rumieniem, tkliwością i wybroczynami, było pojawienie się guzków bezpośrednio po iniekcji, spowodowane wypełnieniem głębokich objętości. Zaburzenie to może ustąpić wraz z rozszerzeniem tkanki leżącej pod spodem przez sól fizjologiczną. Rzadziej zgłaszano pojawienie się guzków o podłożu immunologicznym o późnym początku, szczególnie w przypadku wypełniaczy z rodziny Vycross, opartych na połączeniu cząsteczek HA o dużej masie cząsteczkowej z cząsteczkami o średniej i małej masie cząsteczkowej. [17] Guzki te są odporne do leczenia i wymagają sesji zastrzyków hialuronidazy i triamcynolonu w celu zmniejszenia ich rozmiaru. Dlatego, dopóki patogenezę tych guzków po wypełnieniu nie zostanie wyjaśniona, zaleca się unikanie stosowania wypełniaczy HA z rodziny Vycross u pacjentów z autoimmunizacyjną chorobą zapalną w wywiadzie. [18]

W prospektywnym, jednoosrodkowym, otwartym badaniu z 2019 r. wykazano, że wypełniacze na bazie HA wraz z osoczem bogatopłytkowym mogą stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z twardziną układową. Do badania włączono 10 pacjentek w wieku 18–70 lat z twardziną układową skóry (SSc), niereagujących na standardowe leczenie. 20% pacjentów (n = 2) miało postać ograniczoną twardziny układowej, podczas gdy pozostałe 80% (n = 8) miało postać uogólnioną twardziny układowej. Pacjenci ci byli leczeni trzema iniekcjami wypełniacza HA i osocza bogatopłytkowego w odstępie 15–20 dni i kontrolowani po 1, 3 i 24 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjenci odczuli znaczną poprawę już po pierwszym wstrzyknięciu, wykazując większe otwarcie ust i zwiększoną grubość górnej wargi. Połączenie kwasu hialuronowego i osocza bogatopłytkowego wykazało potencjał jako leczenie regeneracyjne zwłóknienia skóry twarzy pacjentów z SSc, ale wyniki te wymagają weryfikacji na dużej kohorcie pacjentów. [19]



Chociaż takie dowody wskazują na pozytywny wpływ wypełniaczy na bazie HA na gojenie się owrzodzeń skóry wywołanych chorobami autoimmunizacyjnymi, retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano stosowanie niektórych kremów na bazie HA, wykazało, że skuteczność leczenia zależy od etiologii przewlekłego owrzodzenia (naczyniowa, twardzinowa lub pooperacyjna). Retrospektywnej analizie poddano 79 pacjentów z mnogimi owrzodzeniami skóry, których podzielono na dwie grupy ze względu na etiologię owrzodzenia: chorych z owrzodzeniami o etiologii twardzinowej oraz chorych z owrzodzeniami o etiologii nietwardzinowej (naczyniowe, pooperacyjne). U pacjentów z owrzodzeniami twardziny rozwinęła się szybka odpowiedź zapalna skutkująca pogorszeniem stanu klinicznego i ranami skóry (92,7%). Natomiast 1,5% pacjentów z nietwardzinowymi owrzodzeniami skóry miało ciężką reakcję zapalną. Wyniki te pokazują, że HA w postaci kremu ma działanie prozapalne u pacjentów z twardziną skóry. [20]

### **Toksyna botulinowa**

W leczeniu twardziny układowej (SSc) immunomodulacja jest podstawą leczenia zwłóknienia skóry, a mykofenolan mofetylu jest uważany za leczenie pierwszego rzutu. Natomiast na objawy związane z waskulopatią (objaw Raynauda, owrzodzenia palców) i wapnicą stosuje się takie środki farmakologiczne jak blokery kanału wapniowego, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i prostaglandyny oraz niefarmakologiczne jak sympatektomia palców i zastrzyki z toksyny botulinowej. [21]

**Toksyna botulinowa, wcześniej znana jako śmiertelna trucizna odpowiedzialna za ciężki paraliż, jest powszechnie stosowanym środkiem terapeutycznym w łagodzeniu ruchów mimowolnych, zaburzeń czynnościowych związanych z dystonią, spastycznością i zaburzeniach autonomicznych, takich jak nadmierna potliwość. Toksyna botulinowa zaczyna również znajdować zastosowanie w łagodzeniu bólów mięśniowo-szkieletowych u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Wstępne dane uzyskano u pacjentów z zespołem bólu mięśniowo-powięziowego odcinka szyjnego lub piersiowo-lędźwiowego, przewlekłym bólem krzyża, zespołem mięśnia gruszkowatego, łokciem tenisisty i zespołem sztywnego człowieka. Obecnie efekty toksyny botulinowej i jej zastosowanie w łagodzeniu bólu pozostają kontrowersyjne. Potrzebne są starannie zaprojektowane badania prospektywne, aby zbadać skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej w zaburzeniach bólowych. [22]**

Twardzina układowa (SSc) jest układową chorobą wielonarządową. Objaw Raynauda i owrzodzenia palców u pacjentów z SSc mogą być odporne na zwykle leczenie. Badanie z 2001 r. zbadało korzyści kliniczne, zmiany kapilaroskopowe oraz pod względem finansowym miejscowego wstrzyknięcia toksyny botulinowej-A (BTX-A) w porównaniu do zastosowania dożylnych analogów prostaglandyn (iloprost/alprostadil) u pacjentów z SSc z owrzodzeniami paliczek rąk. Oceniono 26 pacjentów spełniających kryteria ACR/EULAR twardziny układowej z owrzodzeniami paliczek rąk. Miesiąc przed zastosowaniem leczenia oraz 1 miesiąc po leczeniu oceniono wizualną analogową skalę bólu, objaw Raynauda, kolor skóry, rodzaj owrzodzeń oraz kapilaroskopię. W pierwszej grupie wstrzyknięto 20 jednostek BTX-A u podstawy każdego zajętego palca. W drugiej grupie codziennie podawano 20 µg iloprostu lub 60 µg alprostadilu. Spośród tych 26 pacjentów (43 palce) 16 pacjentom (22 palce) podano BTX-A, a 10 pacjentom (21 palców) dożylnie analogi prostaglandyn. U 95,5% grupy otrzymującej BTX-A i 90,5% grupy otrzymującej prostaglandyny owrzodzenia zostały wygojone. W obu grupach zaobserwowano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych ( $p < 0,0001$ ). Obraz kapilaroskopii w obu grupach nie uległ zmianie, chociaż mikrokrwotoki zniknęły znacząco (wartość  $p$ : BTX-A: 0,03 i prostaglandyna: 0,002). Koszt terapii był istotnie niższy w grupie otrzymującej zastrzyk z BTX-A ( $p < 0,0001$ ). Zatem zarówno BTX-A, jak i prostaglandyny pomogły w gojeniu i kontroli bólu u pacjentów z owrzodzeniami paliczek. W kapilaroskopii mikrokrwotoki były istotnie zmniejszone w obu grupach. W grupie BTX-A koszt leczenia ambulatoryjnego był znacznie niższy i pozwalał na większą oszczędność czasu. [23]

Badanie z 2017 r. przeprowadzone w Japonii oceniało skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej B (BTX-B) w leczeniu objawu Raynauda i owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną układową. Łącznie 45 pacjentów z twardziną układową, u których wystąpił objaw Raynauda, zostało zaślepionych i podzielonych losowo na 4 grupy: grupę kontrolną nieleczoną i 3 grupy leczone, stosując 250, 1000 lub 2000 j. zastrzyków BTX-B w paliczki ręki z cięższymi zmianami. Cztery tygodnie po wstrzyknięciu, odczucie bólu ocenionej przy pomocy wzrokowej skali analogowej oraz nasilenie objawu Raynauda w grupach leczonych 1000 i 2000 j. BTX-B były znacznie niższe niż w grupie kontrolnej i grupie leczonej 250 j. BTX-B. Te korzystne efekty utrzymywały się do 16 tygodni po pojedynczym wstrzyknięciu. Po 4 tygodniach od wstrzyknięcia nastąpiła znaczna poprawa w zakresie temperatury skóry w grupie leczonej 2000 j. BTX-B. Liczba owrzodzeń palców w grupach leczonych 1000 i 2000 j. BTX-B była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. Podsumowując, wstrzyknięcia 1000 i

2000 j. BTX-B istotnie hamowały aktywność objawu Raynaud i owrzodzeń palców u pacjentów z SSc bez poważnych działań niepożądanych. [24]

### **Powiększanie piersi implantami silikonowymi.**

Zespół autoimmunologiczny wywołany przez adiuwanty (ASIA) został po raz pierwszy opisany w 2011 roku jako zaburzenia charakteryzujące się dysregulacją układu odpornościowego po ekspozycji na adiuwant. W ciągu ostatnich dwóch dekad na całym świecie nastąpił wzrost wykorzystania silikonowych implantów piersi (SBI) jako procedury estetycznej, co budzi obawy dotyczące możliwego wpływu na układ odpornościowy, zwłaszcza u osób, które już wcześniej doświadczyły dysregulacji immunologicznej. [25]

Typowe miejscowe objawy, takie jak stan zapalny, nierówności skóry, obrzęki, rumień, neoformacje naczyniowe i owrzodzenia mogą przekształcić się w objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie, bóle stawów lub mogą nieprawidłowo pobudzać układ odpornościowy, powodując pojawienie się chorób autoimmunizacyjnych. [26]

Nie przeprowadzono prospektywnego badania oceniającego ryzyko zaostrzeń po SBI u pacjentów ze zdiagnozowaną autoimmunologiczną chorobą reumatyczną. Pacjenci powinni być informowani o ryzyku ASIA. Długoterminowe bezpieczeństwo zastosowania implantów powinno być ocenione biorąc pod uwagę czynniki genetyczne i środowiskowe oraz fakt czy choroba autoimmunizacyjna jest w remisji. [27]

Zespół badaczy z Uniwersytetu w Maastricht porównał grupę stu pacjentów z zespołem autoimmunologicznym/zapalnym wywołanym przez adiuwanty (ASIA) z powodu silicone implant incompatibility syndrome, zdiagnozowanego w 2014 roku w Maastricht w Holandii, z grupą stu pacjentów z rozpoznaniem adiuwantowej choroby piersi w Baylor College of Medicine w Houston, w latach 1985-1992 pod kątem takich objawów jak zmęczenie, bóle stawów, bóle mięśni, zaburzenia funkcji poznawczych, gorączka, suchość, ciężkie objawy neurologiczne. Badacze stwierdzili, że przebieg chorób związanych z silikonem nie zmieniły się w ciągu ostatnich 30 lat.

Zmęczenie obserwowano u 98 pacjentów w 2014 roku i u 95 pacjentów z lat poprzednich. Bóle stawów u 91 w porównaniu z 81 pacjentami w przeszłości. Bóle mięśni u 54 w porównaniu do 91 pacjentów. Zaburzenia funkcji poznawczych u 78 w porównaniu z 81 pacjentami, gorączkę u 64 w porównaniu z 52 pacjentami, suchość u 73 w porównaniu z 72 pacjentami, a ciężkie objawy neurologiczne u 20 w porównaniu z 32 pacjentami. Dodatkowymi objawami były objaw Raynouda, zespół jelita drażliwego, nawracające infekcje

dróg oddechowych, nawracające zapalenia pęcherza moczowego, siność siatkowata oraz alergię. [28]

Zespół badaczy z Meksyku opisał w marcu 2023 r. przypadek 50-letniej kobiety z silikonowymi implantami piersi w wywiadzie, u której samoistnie rozwinęła się skaza krwotoczna - hemofilia nabyta typu A. Patologia ta, choć rzadka, ma wysoki wskaźnik śmiertelności jeśli nie zostanie wystarczająco szybko zdiagnozowana i leczona. Dzięki pracy multidyscyplinarnego zespołu możliwa jest skuteczna diagnostyka i leczenie pacjenta środkami pomostowymi, usuwaniem implantów oraz leczeniem towarzyszących objawów. [29]

Naukowcy z Belgradu opisali przypadki trzech kobiet, u których rozwinął się zespół ASIA. Objawy u tych kobiet obejmowały bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, zaburzenia snu, pojawienie się autooprzeciwciał, poronienie, objaw Raynauda oraz wystąpienie chorób autoimmunizacyjnych (twardzina skóry i niezróżnicowana choroba tkanki łącznej). U jednej pacjentki usunięto implanty piersi, ale po ich usunięciu nie zaobserwowano poprawy. Dwie pozostałe pacjentki otrzymały aktualne informacje o swoim stanie i nie zdecydowały się na usunięcie implantów. [30]

**Zespół badaczy z Plastic Surgery Service z Sao Paulo University Medical School opublikował w 2011 r. wyniki kontrolowanego prospektywnego badania, w którym monitorowano stężenie białka C-reaktywnego i inne zmienne, stwierdzając, że obecnie nie obserwuje się ogólnoustrojowego stanu zapalnego spowodowanego powiększeniem piersi przy pomocy silikonowych implantów.**

Z grupy 52 kobiet w wieku od 18 do 30 lat, o BMI od 18,5 do 30kg/m<sup>2</sup>, 24 poddało się zabiegowi wszczepienia implantu piersi, a druga grupa 28 kobiet, która stanowiła grupę kontrolną - liposukcji brzucha. Pacjentki obserwowano do 6 miesięcy po operacji. **W obu grupach** operacje były dobrze tolerowane, nie obserwowano powikłań chirurgicznych ani infekcyjnych. Średni rozmiar protezy wynosił 258 ± 21 ml (zakres 220-280), a średni aspirat z liposukcji 1972 ± 499 ml (zakres 1200-3000). Stężenia białka C-reaktywnego przed operacją, po 2 i 6 miesiącach u pacjentek z implantem piersi wynosiły odpowiednio 1,3 ± 1,2, 4,8 ± 3,0 i 4,3 ± 6,4 mg/l, a po liposukcji 3,5 ± 2,7, 3,5 ± 2,1 i 2,2 ± 2,2 mg/l. Zmiana stężenia białka CRP po 2 miesiącach była istotna statystycznie (p = 0,001) - stężenie białka C-reaktywnego zwiększyło się po operacji i korelowało z prozapalnymi i prokoagulacyjnymi wskaźnikami. Zaobserwowano łagodny wzrost przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM, ale bez znaczącej różnicy między obiema grupami. Pomimo doskonałych efektów kosmetycznych i

braku powikłań reakcja ostrej fazy może sygnalizować utrzymującą się immunogenność silikonu i zalecana jest długoterminowa obserwacja. [31]

### **Podsumowanie**

Wraz ze wrastającą liczbą wykonywanych zabiegów estetycznych z użyciem HA, w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień o możliwych zdarzeniach niepożądanych. Kwas hialuronowy jest jednym z najczęściej stosowanych wypełniaczy do zabiegów kosmetycznych, głównie ze względu na brak immunogenności. Jakkolwiek, istnieją opisy przypadków reakcji tkanek na kwas hialuronowy. Większość działań niepożądanych wiąże się z reakcjami nadwrażliwości. Stosowanie produktów z kwasem hialuronowym u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami budzi kontrowersje. Jednak żadne badania kliniczne nie określiły przeciwwskazań do podawania wypełniaczy skórnych na bazie HA u pacjentów z chorobą zapalną.

Toksyna botulinowa znajduje zastosowanie w gojeniu i kontroli bólu u pacjentów z twardziną układową, którzy doznali owrzodzenia paliczków. Toksyna botulinowa istotnie hamuje aktywność objawu Raynauda i owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną układową bez poważnych działań niepożądanych. Koszt leczenia w warunkach ambulatoryjnych jest znacznie niższy i pozwala na większą oszczędność czasu w porównaniu do leczenia prostaglandynami.

Pomimo szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w celu oceny związku między SBI a chorobami autoimmunizacyjnymi, wyniki pozostają niejednoznaczne, wskazana jest dalsza obserwacja bezpieczeństwa SBI.

### **Author's contribution**

Conceptualization, J.S., I.L.; methodology, N/A; software, N/A; check, N/A.; formal analysis, N/A; investigation, J.S., I.L., A. M., A.W., D.P., K.K; resources, D.A., A.C.; data curation, D.A.,A.C.; writing - rough preparation J.S., I.L., A.M; writing - review and editing, A.J., K.K; visualization, N/A; supervision, N/A; project administration, J.S.; receiving funding, N/A. All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

**Disclosures:** No disclosures.

**Financial support:** No financial support was received.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Bibliografia

- [1] Creadore A, Watchmaker J, Maymone MBC, Pappas L, Lam C, Vashi NA. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases: Best practices for patients with morphea/systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):315-341. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.081. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360721.
- [2] Bisaccia E, Lugo A, Torres O, Johnson B, Scarborough D. Persistent inflammatory reaction to hyaluronic acid gel: a case report. *Cutis*. 2007 May;79(5):388-9. PMID: 17569402.
- [3] Monnier G, Tatu L, Michel F. New indications for botulinum toxin in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):667-71. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.005. Epub 2006 Aug 30. PMID: 16997603.
- [4] Ribeiro PDC, Sato EI. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants: a focus on silicone. *Clin Rheumatol*. 2022 Nov;41(11):3275-3283. doi: 10.1007/s10067-022-06274-0. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798923.
- [5] MOUNT ROYAL, N.J., Jan. 9, 2023 /PRNewswire/ - Results of annual Global Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures of The International Society of Aesthetic Plastic Surgery
- [6] Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E, Placek W. The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 14: 921- 934.
- [7] Murphy EJ, Fehrenbach GW, Abidin IZ, Buckley C, Montgomery T, Pogue R, Murray P, Major I, Rezoagli E. Polysaccharides-Naturally Occurring Immune Modulators. *Polymers (Basel)*. 2023 May 19;15(10):2373. doi: 10.3390/polym15102373. PMID: 37242947; PMCID: PMC10222865.
- [8] Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):221-64. doi: 10.1152/physrev.00052.2009. PMID: 21248167; PMCID: PMC3051404.
- [9] Huynh A, Priefer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res*. 2020 Mar;489:107950. doi: 10.1016/j.carres.2020.107950. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32070808.
- [10] Bisaccia E, Lugo A, Torres O, MD, et al. *op.cit.*

- [11] Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2002 Jun;28(6):491-4. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x. PMID: 12081677.
- [12] Narins RS, Brandt F, Leyden J, et al. A randomized, double blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2003;29: 588-595
- [13] Klein AW. Skin filling. Collagen and other injectables of the skin. *Dermatol Clin.* 2001 Jul;19(3):491-508, ix. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70290-4. PMID: 11599406.
- [14] Pieretti G, Rafaniello C, Fraenza F, Donniacuo M, Cuomo R, Lanzano G, Ciccarelli F, Capuano A, Nicoletti G. Hyaluronic acid-based fillers in patients with autoimmune inflammatory diseases. *J Cosmet Dermatol.* 2023 May 2. doi: 10.1111/jocd.15751. Epub ahead of print. PMID: 37128806.
- [15] Cumsy HJL, Pham MM, Hoss E. Use of Botulinum Toxin and Hyaluronic Acid Filler to Treat Oral Involvement in Scleroderma. *Dermatol Surg.* 2022 Jun 1;48(6):698-699. doi: 10.1097/DSS.0000000000003420. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35333209.
- [16] Sharad J. Hyaluronic Acid Filler Injection for Localized Scleroderma - Case Report and Review of Literature on Filler Injections for Localized Scleroderma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Aug 11;15:1627-1637. doi: 10.2147/CCID.S356641. PMID: 35983128; PMCID: PMC9379108.
- [17] Philipp-Dormston WG, Hilton S, Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. *J Cosmet Dermatol.* 2014 Jun;13(2):125-34. doi: 10.1111/jocd.12085. PMID: 24910276; PMCID: PMC4141748.
- [18] Creadore A, Watchmaker J, Maymone MBC, Pappas L, Vashi NA, Lam C. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases: Best practices for patients with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):343-363. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.123. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360722.
- [19] Pirrello R, Verro B, Grasso G, Ruscitti P, Cordova A, Giacomelli R, Ciccia F, Guggino G. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma, a new therapeutic alternative for scleroderma patients: a prospective open-label study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 13;21(1):286. doi: 10.1186/s13075-019-2062-0. PMID: 31836018; PMCID: PMC6911298.



- [20] Gualdi G, Monari P, Cammalleri D, Pelizzari L, Calzavara-Pinton P. Hyaluronic acid-based products are strictly contraindicated in scleroderma-related skin ulcers. *Wounds*. 2019; 31(3): 81- 84.
- [21] Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Nov;87(5):957-978. doi: 10.1016/j.jaad.2021.10.066. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131401.
- [22] Monnier G, Tatu L, Michel F. *op.cit.*
- [23] Shenavandeh S, Sepaskhah M, Dehghani S, Nazarinia M. A 4-week comparison of capillaroscopy changes, healing effect, and cost-effectiveness of botulinum toxin-A vs prostaglandin analog infusion in refractory digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):95-104. doi: 10.1007/s10067-021-05900-7. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471968; PMCID: PMC8409478.
- [24] Motegi SI, Uehara A, Yamada K, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S, Date Y, Nakamura T, Ishikawa O. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jul 6;97(7):843-850. doi: 10.2340/00015555-2665. PMID: 28358168.
- [25] Ribeiro PDC, Sato EI. *op.cit.*
- [26] Moreno-Urbina SI, Gameros-Palma CP, Ramos-Estrada JG, Hiracheta-Torres A. Síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso [Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Case report]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023 Mar 1;61(2):251-255. Spanish. PMID: 37200622.
- [27] Ribeiro PDC, Sato EI. *op.cit.*
- [28] Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):120-128. doi: 10.1007/s12026-016-8821-y. PMID: 27406737; PMCID: PMC5406475.
- [29] Moreno-Urbina SI, Gameros-Palma CP, Ramos-Estrada JG, Hiracheta-Torres A. Síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso [Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Case report]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023 Mar 1;61(2):251-255. Spanish. PMID: 37200622.



[30] Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int.* 2017 Aug;37(8):1405-1411. doi: 10.1007/s00296-017-3731-4. Epub 2017 May 2. PMID: 28466365.

[31] Silva, M.M., Modolin, M., Faintuch, J. *et al.* Systemic Inflammatory Reaction After Silicone Breast Implant. *Aesth Plast Surg* 35, 789–794 (2011). doi:10.1007/s00266-011-9688-

x