

Vaskulární komplikace a hyaluronidáza

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

Asklepion, Institut laserové a estetické medicíny, Praha

Injekční aplikace výplňového materiálu zejména do oblasti obličeje jsou populární estetickou procedurou, která se využívá k obnovení objemu, zlepšení kontur a vyhlazení vrásek. Za nejbezpečnější je považována kyselina hyaluronová, ale i ta nese riziko vzniku vaskulárních komplikací. Tyto komplikace mohou být závažné a vést k ischemii, nekróze tkáně nebo dokonce slepotě či centrální mozkové příhodě. Tento článek se zaměřuje na identifikaci rizik spojených s vaskulárními komplikacemi při aplikaci dermálních výplní a na strategie pro jejich prevenci a řešení.

Klíčová slova: hyaluronová kyselina, vaskulární komplikace, embolizace, hyaluronidáza, intraarteriální trombolytická terapie.

Vascular complications and hyaluronidase

The application of filler material, particularly in the facial area, is a popular aesthetic procedure used to restore volume, improve contours and smooth wrinkles. Hyaluronic acid is considered the safest option, but it too carries the risk of vascular complications. These complications can be severe and lead to ischemia, tissue necrosis, or even blindness or stroke. This article focuses on identifying the risks associated with vascular complications associated with dermal filler application and strategies for prevention and management.

Key words: hyaluronic acid, vascular complications, embolization, hyaluronidase, intra-arterial thrombolytic therapy.

Úvod

Při aplikaci dermálních výplní může dojít k vaskulární okluzi, která může mít pro pacienta devastující následky. Řešení komplikací, a zejména cévních, je nezbytnou součástí klinické praxe. Lékaři si musí osvojit metodiku při diagnostice a účinné léčbě cévní okluze. I když je výskyt relativně vzácný, vzhledem k nárůstu oblíbenosti těchto procedur má výskyt těchto komplikací vzrůstající tendenci. Taktéž je to důvod, proč je zákrok považován za lékařský a provádět ho musí se zákona pouze lékař ve zdravotnickém zařízení.

Nejdůležitější je vaskulárním komplikacím předcházet. Riziko lze snížit důkladnou znalostí topografické anatomie a správnou technikou aplikace. Včasné rozpoznání a stanovení klinické diagnózy umožňuje včas zahájit cíle-

nou terapii. Pro samotnou terapii je důležitá znalost patologického procesu tkáňové ischemie a jeho stadia, která pomohou určit rozsah ischemie a časový rámec od vzniku ischemie.

Reverzibilita výplní na bázi kyseliny hyaluronové je jejich silná výhoda, protože většína komplikací způsobená těmito výplněmi je řešitelná. Management komplikace a zejména vaskulární embolizace nereverzibilních výplní je velká výzva, dosud neexistují jejich antidota neboli látky, které jsou schopné tyto výplně rozpustit (1). Výplně na bázi hyaluronové kyseliny mohou být rozpuštěny za použití hyaluronidázy (1).

Hyaluronová kyselina

Kyselina hyaluronová (HA) je lineární polymer složený z disacharidů (2 000–25 000 disa-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(3):163-166

<https://doi.org/10.36290/der.2024.032>

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

katerina.klauzova@gmail.com

charidů), střídá se D-glukuronová kyselina a D-N-acetylglukosamin, které jsou spojeny β -1,4 a β -1,3 glykosidickými vazbami.

Kyselina hyaluronová (HA) může jako kyselina existovat pouze v silně kyselém prostředí, v organismu je pH mírně kyselé až mírně alkalické, proto v organismu se kyselina hyaluronová vyskytuje jako její sůl – hyaluronan (v případě, že neudáváme konkrétní kationt) či hyaluronát (vždy s udáním kationtu, např. hyaluronát sodný) (2).

HA je schopna tvořit elektrostatické komplexy s mnoha proteiny, včetně hyaluronidáz.

HA tvoří extracelulární matrix všech obratlovců a obal některých bakterií. Působí jako lubrikant a šok absorbér, reguluje vodní bilanci a osmotický tlak, tvoří strukturu sklivce, Whartonova gelu a kloubní tekutiny. Reguluje migraci buněk, hojení ran a embryogenezi, hraje důležitou roli v patogenezi maligních nádorů, ovlivňuje imunitní systém, chemokiny a růstové faktory.

Při fyziologické koncentraci je rychle degradována (přibližně stejnou rychlostí jako sérový albumin) v lymfatických uzlinách a v játrech.

Hyaluronová kyselina – výplně

Pro výrobu hyaluronové kyseliny jsou používány různé techniky výroby. Přirozená HA má krátký poločas rozkladu, je proto potřeba ji stabilizovat a zpomalit rozklad, aniž by došlo ke změně molekuly natolik, že spouští imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. Používá se k tomu její zesíťování pomocí 1,4-butandiol diglycidyletheru – BDDE, nebo polyethylenglykolu – PEG. Současné komerční přípravky s HA se resorbují nebo biodegradují během šesti až osmnácti měsíců. Různých rheologických vlastností, jako je tvrdost gelu, konzistence a zvedací kapacita (elasticita, viskozita) a další, se docílí technikou zesíťování i kombinováním zesíťované a nezesíťované HA. Většina v současnosti dostupných komerčních produktů je neživočišného původu (syntetizováno bakterií *Streptococcus equi*). Výplň by měla stále reagovat na exogenní hyaluronidázu, ale odolávat endogenní hyaluronidáze.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym patřící mezi glykosidázy, která degraduje hyaluronovou ky-

selinu, chondroitin, chondroitin sulfát a jiné kyselé mukopolysacharidy pojivových tkání. V přírodě jsou hyaluronidázy široce rozšířeny, produkují je savci, bezobratlí (korýši, pijavice a hmyz), patogenní houby (*Candida*, *Streptomyces*), bakterie i bakteriofágy. Existují různé hyaluronidázy v různých savčích tkáních. Jsou součástí zvířecí jedů hadů, ještěrek, štírů, vos i včel.

Lidská hyaluronidáza je přítomna v orgánech (varlata, slezina, kůže, oči, játra, ledviny, děloha a placenta) i v tělesných tekutinách (slzy, krev a sperma). Existuje šest známých typů (hyaluronidáza 1–4, PH-20 a HYALP1). Hyaluronidáza 1 je v orgánech: játra, ledviny, slezina a srdce a je v séru a moči. Působí jako hlavní hyaluronidáza v plazmě a je aktivována při kyselém pH.

Hyaluronidáza 2 má slabší enzymatickou aktivitu.

Hyaluronidáza 3 se nachází pouze ve varlatech a kostní dřeni a její role není známa.

Hyaluronidáza 4 je chondroitin hydroláza. Testikulární PH-20 hyaluronidáza a HYALP1 se nachází na povrchu lidských spermií na vnitřní akrozomální membráně a slouží k degradaci hyaluronové kyseliny ve vajíčku při oplodnění (3).

Hyaluronidáza – vyráběná jako HVLP

Hyaluronidáza se používá v lékařství více než šedesát let. Primární funkcí je vstřebávání léků do tkáně (hypodermoklýza, disperze lokálních anestetik v retrobulbárním bloku), snížení poškození tkáně v případech extravazace léku, používá se u subkutánní urografie (kontrastní látka), dále se využívá k urychlení absorpce rozsáhlého hematomu a léčby lymfedému.

S rostoucí popularitou výplní s kyselinou hyaluronovou se hyaluronidáza stala nezbytným lékem pro řešení komplikací a neuspokojivých výsledků (granulomy, nekróza, vaskulární komplikace), jedná se však off-label indikací. Česká republika v současné době nemá hromadně vyráběný přípravek s obsahem hyaluronidázy registrován. Dříve byla lékařská hyaluronidáza extrahována z hovězího dobytka nebo ovčích varlat, poté purifikována. V dnešní době se většinou používá mikrobiální hyaluronidáza (produkovaná *Streptococcus agalactiae*).

Mechanismus účinku hyaluronidázy a dávkování

Hyaluronidáza po aplikaci způsobí drastický pokles viskozity HA, závisí to však na proměnných, jako je typ hyaluronidázy, pH, složení od výrobce a ředění. Je dobré vědět, že aspirin a antihistaminika mohou snížit efekt hyaluronidázy.

Aktivita hyaluronidázy v důsledku ředění, difúze a deaktivace v průběhu času postupně klesá. Inhibitory hyaluronidázy se nacházejí jak v plazmě, tak i v podkoží. Hyaluronidáza se metabolizuje v ledvinách a játrech.

V experimentu s použitím hlodavců byl poločas rozpadu hyaluronidázy v podkoží méně než 30 minut. Hyaluronidáza při intravaskulárním podání má u lidí poločas inaktivace 2 až 3 minuty.

Hydrolyza hyaluronové kyseliny po aplikaci hyaluronidázy nastává během první minuty a stabilizuje se do 5 minut po expozici. Poté již k další hydrolyze nedochází. Hyaluronidáza potřebuje pro svůj efekt přístup k intramolekulárním vazbám v kyselině hyaluronové. Faktory, které zhoršují tento přístup, jsou počet příčných vazeb mezi molekulami HA a koncentrace kyseliny hyaluronové. Pokud je potřeba rozpuštění HA v cévě, potvrdil DeLorenzi (2014), účinné rozpuštění HA i při subkutánním podání v blízkosti postižené cévy, bez potřeby intravaskulární aplikace, což se využívá k léčbě HA embolie (7). V dalším experimentu na zvířatech Wang a kol. (2017) potvrdil, že subkutánní injekce hyaluronidázy byly při prevenci kožní nekrózy účinnější než intravaskulární injekce. Do blízkosti krevní cévy (aby se rozpustila výplň HA uvnitř cévy) je třeba aplikovat minimálně 100 IU/hyaluronidázy nebo více na každé místo (4–8).

Nežádoucí reakce

Nežádoucí reakce po aplikaci hyaluronidázy jsou:

- lokální svědění a alergické reakce: 0,05 % až 0,69 %
- kopřivka a angioedém: 0,1 %

Vyšší riziko alergie je u dávek nad 100 000 IU i. v. 31,3 %. Jedná se o okamžité hypersenzitivní reakce (typ I, zprostředkované imuno-

globulinem E) nebo opožděné hypersenzitivní reakce (typ IV, zprostředkované T-buňkami).

Klinicky se alergie projeví jako erytematózní edém, který vznikne za 1 až 2 hodiny. Terapeuticky se používají systémové steroidy, antihistaminika a steroidní krém. U opožděné reakce precitlivělosti, které mohou vzniknout i po 24 hodinách nevyvolá kožní test pozitivní reakci do 20 minut. Pokud je čas na provedení kožního testu, lze ho provést. Aplikuje se 3 IU hyaluronidázy a posuzuje se výsledek za 20 minut. Existuje zkřížená reakce u alergií na bovinní kolagen a na včelí jed.

Management nežádoucích vaskulárních reakcí vyvolaných aplikací výplní

Vaskulární komplikace při aplikaci dermálních výplní mohou nastat buď přímou injekcí výplně do cévy, nebo kompresí cévy okolním materiálem výplně. Výsledkem je omezení průtoku krve do tkáně, což může způsobit ischemii a následnou nekrózu. Přímá injekce výplně do cévy může způsobit akutní okluzi, což vede k okamžitému přerušení krevního oběhu. To se může projevit jako bledost, bolest nebo ztráta funkce v postižené oblasti. V případě injekce do arterie může dojít k embolizaci, která může způsobit rozsáhlou ischemii a nekrózu. Komprese cévy nastává, když objem injikovaného materiálu vytváří tlak na

okolní tkáň, což vede k omezení průtoku krve. Tento proces je méně akutní než přímá injekce do cévy, ale může stále způsobit ischemii a nekrózu, pokud není včas rozpoznán a řešen.

Přesná znalost topografické anatomie obličeje je rozhodující, pomáhá snížit riziko vzniku devastujících vaskulárních komplikací, ale nelze jim zcela zabránit (1). Vaskulární postižení po podání výplně v oblasti obličeje je vzácné, ale počty stoupají v souvislosti s jejich rozšířením. Obliba stoupá jak mezi pacienty, tak mezi poskytujícími lékaři a bohužel i nelékaři. Riziko komplikací lze snížit používáním malých bolusů do 0,1 ml a používáním širších kanyl místo tenkých jehel. Ale stále platí, že znalost techniky aplikace a dokonalá znalost anatomie je stěžejní. V dnešní době se do popředí dostává i aplikace pod sonografickou kontrolou, zejména v oblastech, které jsou rizikové. Rozpoznání vaskulární příhody musí být rychlé, následované agresivní léčbou, aby se zabránilo závažným, potenciálně ireverzibilním komplikacím jako je nekróza tkáně a permanentní ztráta zraku nebo cévní mozková příhoda (9).

Prvními klinickými známkami vaskulární komplikace je bolest a změna zabarvení kůže. Zejména zabarvení kůže je třeba řádně zkontrolovat před samotnou aplikací, při použití anestetického krému se může zbarvení tkáně oproti normě změnit. Bolest může být i zcela zastřena díky obsahu lokálního anestetika v samotné výplni. Bedlivé pozorování změny

zabarvení kůže, které může být vzdálené od místa vpichu, je také velmi důležité. Často se sleduje oblast glabely. Byl zaznamenán i opožděný nástup až o 24 hodin (1). Jakékoli podezření na zvláštní bolestivost či parestazie, vyblednutí kůže nebo mramorování kůže v oblasti aplikace či přilehlé oblasti, znamená okamžité zastavení podávání injekce výplně, aplikace teplého obkladu, injekci hyaluronidázy a masáž postižené oblasti (13). Vysoká dávka hyaluronidázy (500–1500 UI) (někteří autoři přidávají lidokain) v opakované hodinové dávce po dobu 3 hodin tvoří základ terapie (14, 15). Pro aplikaci hyaluronidázy do podkoží se doporučuje použití velké kanyly, kvůli možné tvorbě hematomů, které by mohly znepřehlednit posuzovanou oblast (1). Někteří autoři doporučují podpůrnou terapii nízkomolekulárními hepariny, kyselinou acetylosalicylovou a na zlepšení oxygenace tkáně hyperbarickou terapií (Obr. 1–3). Dále je třeba chránit tkáň před sekundární infekcí a dle rozsahu poškození nasadit místní či celkovou antibiotickou terapii a pro redukcii zánětu je vhodné zahájení terapie perorálními kortikosteroidy. Při rozvinuté destrukci tkáně se terapeuticky postupuje jako při hojení jakékoli rány. Místní a podpůrná terapie se odvíjí od aktuálního stavu tkáně se snahou co nejvíce zachovat princip vlhkého hojení bez jakékoli komprese. Na podporu neovaskularizace někteří autoři doporučují aplikovat do postižené oblasti plazmu obohacenou o des-

Obr. 1. Vaskulární komplikace, embolizace v oblasti glabely po aplikaci zesíťované kyseliny hyaluronové nelékařem; 4. den po aplikaci, kdy pacientka vyhledala lékaře. Ihned zahájena terapie (antibiotika, hyaluronidáza a místní terapie)



Obr. 2. 6. den po embolizaci (antibiotika, hyaluronidáza a místní terapie)



Obr. 3. 8. den po embolizaci (antibiotika, hyaluronidáza, místní terapie, plazma terapie)



tičky nebo na tkáň působit fotostimulačními nízkovýkonnými lasery či fotostimulačním diodovým světlem.

Po aplikaci výplně se doporučuje (1):

- pravidelně kontrolovat oblast perfuze a okolí, počáteční známky vaskulární komprese mohou být jemné, kontrolovat kapilární návrat
- vybavit pacienta písemnými instrukcemi a kontakty a poučit ho
- lékař by měl být dostupný na telefonu 48 hodin po proceduře
- je dobré pacientovi druhý den po proceduře zavolat

Specifické vaskulární komplikace – oční

Velmi vzácná, ale pro zrak fatální, končí nezdíka amaurozou, je vaskulární komplikace, embolizace arterie centralis retinae. K této komplikaci může dojít kvůli tzv. proximální embolizaci, vstříkáváním HA při vysokém tlaku a rychlém tempem, dojde k embolizaci paradoxně proti proudu a embolus poté po proudu vmetne do jiných větví distálně, „paradoxní“ ischemická oblast se tímto principem může vyskytovat daleko od místa původního injekce. Díky anatomickému uspořádání může dokonce dojít k embolizaci kontralaterální arterie centralis retinae. Rozsáhlé jsou vaskulární kolaterály v nazální oblasti, které spojují periorbitální vnitřní karotidovou vaskulární oblast s periorální

vnější karotidovou oblastí. Byl popsán případ slepoty pravého oka po injekci HA do levé nosoretní rýhy (10).

Klinické příznaky poškození oka jsou během aplikace nebo okamžitě po ní: ztráta zraku, někdy současně s bolestí v oku v průběhu zákroku občas i oftalmoparéza z postižení okohybných svalů a ptóza víčka.

Pro oční příhody je doporučeno následující (1): kontaktujte okamžitě oftalmologa a odešlete k němu pacienta, zaznamenejte čas příhody, pro uchování zraku je velmi krátký časový interval (zhruba 90 minut, někteří autoři tvrdí i méně), aplikujte hyaluronidázu.

Dosud doporučovaná retrobulbární aplikace hyaluronidázy nepřinesla dle klinických pozorování očekávané efekty. Studie na králičím modelu potvrdila, že extravaskulární hyaluronidáza nebyla schopna proniknout do arteriálního lumenu izolované břišní aorty nebo živé aurikulární arterie králíka, aby rozpustila intravaskulární HA během 90minutového časového limitu, což vyvolává pochybnosti o tom, zda extravaskulární (retrobulbární) injekce hyaluronidázy má roli při léčbě embolie oční tepny hyaluronovou kyselinou. Pro penetraci pochvy zrakového nervu hyaluronidázou chybí důkazy. To vyvolává otázku o účinnosti retrobulbární injekce hyaluronidázy při zvrácení slepoty související s výplní (11). Než bude možné tuto léčbu přijmout jako léčbu volby, jsou zapotřebí další studie. Mimo to je aplikace léčiva retrobulbárně rizikový zákrok, zejména v netrénovaných rukách.

Slibněji vypadají jednotlivě hlášené případy ze světa. Při embolizaci HA do arterie centralis retinae se použily dva pulzy intraarteriální trombolytické terapie (hyaluronidáza a papaverin). Oční vzhled byl obnoven do normálu, prokrvení sítnice a zrakové funkce byly zlepšeny a zraková ostrost byla obnovena na úroveň detekce pohybu ruky. Opět je třeba respektovat časové okno 60–90 minut k obnově prokrvení sítnice (12). Některá pracoviště se snažila podat systémově hyaluronidázu a streptokinázu a postulovali, že úspěšnost je při shodné komplikaci stejná jako intraarteriální revaskularizace. Je třeba monitorovat pacienta na JIP, ale jde o rychlejší postup nevyžadující takovou zručnost a vybavení jako u intraarteriálního přístupu. Pro zajímavost je, že intrarteriální podání hyaluronidázy na zvířecím modelu bylo neúspěšné (13, 14).

Závěr

Aplikace hyaluronové kyseliny je populární procedura s progresivním růstem, ale stále se jedná o lékařský zákrok se všemi riziky, která plynou z aplikace jakékoliv cizorodé látky do organismu. Je potřeba rizika znát a vědět, jak se zachovat při jejich výskytu. Správně zvolená terapie může mnohdy zcela zvrátit jinak devastující poškození. Techniky aplikace, přístupy i samotná topografická i funkční anatomie obličeje s přihlédnutím k estetickým zákrokům podstupuje neustálému vědeckému bádání a posouvá se dopředu a mění se. Je proto potřeba sledovat trendy, zejména ty vědecké, a ne jen módní.

LITERATURA

1. Heydenrych I, Kapoor MK, De Bouller K, et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Nov 23;11:603–611.
2. El Safory NS, Fazary AE, Lee ChK. Carbohydrate Polymers. Hyaluronidases, a group of glycosidases: Current and future perspectives. 2010;81:165–181.
3. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg*. 2020 Jul;47(4):297–300. doi: 10.5999/aps.2020.00752. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32718106; PMCID: PMC7398804.
4. Cavallini M, Papagni M, Trocchi G. Sensitivity of Hyaluronic Acid Fillers to Hyaluronidase: An in vitro Analysis. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2020;11:1.
5. Cohen BE, Bashey S, Wyson A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: A review of the literature. *J Clin Investig Dermatol*. 2015;3:7.
6. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, et al. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33:1167–1174.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33:561–575.
8. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64:1590–1595.
9. Snozzi P, van Loghem JAJ. Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers – an Algorithm-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Dec 17;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061. PMID: 30656127; PMCID: PMC6326607.
10. Lucaciu A, Samp PF, Hattingen HE, et al. Sudden vision loss and neurological deficits after facial hyaluronic acid filler injection. *Neurol Res Pract*. 2022 Jul 18;4(1):40.
11. Adulkar N, Cheng Ch, Lee L. An In Vitro Model Assessing the Penetration of Hyaluronidase through Optic Nerve Dura for Management of Hyaluronic Acid Facial Filler Embolism. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul;144(1):43e–47e.
12. Zhou G, BM, Fu Q, MM, Zhang. Efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy for vision loss resulting from hyaluronic acid filler embolization. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Oct;20(10):3205–3212.
13. Hurkal O, Sibar S, Cenetoglu S, et al. Arterial Occlusion After Hyaluronic Acid Injection: Treatment With Hyaluronidase and Streptokinase. *Ann Plast Surg*. 2021 Dec 1;87(6):e137–e144.
14. Chen J, Ruan J, Wang W, et al. Superselective Arterial Hyaluronidase Thrombolysis Is Not an Effective Treatment for Hyaluronic Acid-Induced Retinal Artery Occlusion: Study in a Rabbit Model. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jan 1;147(1):69–75. doi: 10.1097/PRS.00000000000007449. PMID: 33370052.
15. DeLorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1;37(7):814–825. doi: 10.1093/asj/sjw251. PMID: 28333326.