

## COMPLICAȚII TARDIVE DUPĂ INJECTAREA DE ACID HIALURONIC ÎN SCOP ESTETIC ȘI MANAGEMENTUL LOR

### DELAYED COMPLICATIONS DURING AESTHETIC PROCEDURES AFTER INJECTION OF HYALURONIC ACID DERMAL FILLER AND THEIR MANAGEMENT

ROXANA TOMESCU\*, IRINA NĂSTURICĂ\*\*, ANA GRIGORESCU\*, GABRIELA DODAN\*,  
MIHAELA LEVENTER\*

#### Rezumat

Fillerele sunt substanțe injectabile care reduc ridarea atunci când sunt amplasate în piele, sau dau volum în țesut, îmbunătățind conturul feței și textura cutanată când sunt injectate profund, periostal. Fillerele sunt cunoscute și sub denumirea de substanțe de umplere și sunt înregistrate drept dispozitive medicale. Dintre numeroasele fillere care au apărut în ultimele decade, acidul hialuronic a devenit foarte utilizat de către medicii esteticieni și preferat de pacienții care caută metode noninvasive de rejuvenare. Creșterea numărului procedurilor de injectare cu acidul hialuronic a condus și la creșterea numărului de complicații postinjectare.

**Metodă:** Din arhiva clinicii au fost extrase datele pacienților care au prezentat complicații tardive post injectare și au fost analizate următoarele informații: data apariției complicației, data ultimei injectări, produsul injectat, cantitatea și tipul injectării, zona injectată, cantitatea de acid hialuronic totală injectată în ultimele 20 de luni, istoricul produselor injectate, tratamentul complicației, timpul de remisie. Au fost urmărite 10 pacienți care au prezentat complicații tardive la o săptămână - până la 1 an de la injectare. Au fost revizuite din literatura de specialitate articole publicate privind complicațiile tardive și algoritmii de tratament propuși.

#### Summary

Fillers are injectable substances used for reduction of wrinkles when they are placed in the skin, or give volume in the tissue, improving the contour and skin texture when they are injected deep (periosteal). In accordance with regulations, fillers are recognized and categorized as medical devices. Among the many fillers that have appeared in recent decades, hyaluronic acid has become widely used by aesthetic doctors and are preferred by patients who are looking for non-invasive methods of rejuvenation. The number of hyaluronic acid injection procedures have risen, so have the number of post-injection complications.

**Methods:** The data of patients with delayed post-injection complications were extracted from the clinic archive and the following information was analysed: complication onset date, last injection date, injected product, injection amount and type, injected area, total amount of hyaluronic acid injected in the last 20 months, history of injected products, treatment of complication(s), and time of remission. We followed 10 patients who presented with late complications from one week to 1 year after the injection. Published articles on late complications and proposed treatment algorithms have been reviewed in the literature.

**Results:** Over a period of 8 years (2013-2020) 2,418 hyaluronic acid injection procedures were performed in our

\* Clinica Dermatologie, Dr Leventer Centre, București, România.  
Dr Leventer Centre, Bucharest, Romania.

\*\* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgență "Elias", București, România.  
Dermatology Department, Elias University Emergency Hospital, Bucharest, Romania.

**Rezultate:** Pe o perioadă de 8 ani (2013-2020) au fost efectuate în clinica noastră un număr de 2418 proceduri de injectare acid hialuronic la un număr de 1836 pacienți cu un volum total de 3855 ml de acid hialuronic. Dintre acestea, procentul reprezentat de femei care s-au tratat a fost de peste 95%. Complicațiile tardive s-au înregistrat după o săptămână de la injectare și până la un an.

Cele mai frecvente complicații au fost nodozitățile vizibile sau doar percepute la palpare și edemele localizate. Dintre cauzele posibile au fost luate în discuție alergiile la nichel, tratamentele stomatologice, afecțiuni preexistente - acnee, rozacee, precum și vicii de injectare.

**Concluzii:** Cauzele apariției complicațiilor tardive se pot asocia cu volumul injectat, cu numărul de produse injectate, cu faptul că produsele au fost injectate simultan în aceeași sesiune și țin și de patologia conexă alergică a pacientului.

**Cuvinte cheie :** acid hialuronic, complicații fillere, reacții adverse.

Intrat în redacție: 11.08.2020

Acceptat: 2.09.2020

clinic in a number of 1836 patients with a total volume of 3,855 mL of hyaluronic acid. Over 95% of these patients treated were women. Delayed complications occurred between one week after injection and up to one year.

The most common complications were visible or only perceived as nodules on palpation and localized edema. Among the possible causes that were discussed—nickel allergy, dental treatments, pre-existing conditions - acne, rosacea, and injection defects.

**Conclusions:** The causes of late complications can be associated with— the injected volume, the number of injected products, the fact that the products were injected simultaneously in the same session, and that they could be related to the patient's allergic pathology.

**Key words:** hyaluronic acid, filler complications, side effects

Received: 11.08.2020

Accepted: 2.09.2020

Popularitatea fillerelor a crescut rapid în ultimii ani deoarece oferă o rejuvenare rapidă a pielii și o îmbunătățire a aspectului estetic, fără perioadă de recuperare.

Numărul tratamentelor estetice injectabile la nivel global a fost în 2017 de aproape 8.6 mil reprezentând o creștere de 50% față de anul 2011, conform sondajului anual internațional condus de Societatea Internațională de Chirurgie Plastică și Estetică - ISAPS. [1]

Fillerile sunt preferate în prezent procedurilor chirurgicale estetice care sunt invazive și care necesită timp de recuperare. Compoziția fillerelor s-a schimbat în timp, cel mai popular produs utilizat în prezent fiind cel pe bază de acid hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care poate fi sintetizat în laborator sau poate fi extras din creasta de cocoș sau obținut prin fermentație streptococică. Gelul vâscoelastic obținut are o înaltă biocompatibilitate, elasticitate și o capacitate de păstrare a formei. Acidul hialuronic este considerat un produs sigur, care se adaptează mișcărilor feței, nu migrează, este ușor de injectat producând un rezultat predictibil și reproductibil. Produsele pe bază de acid hialuronic durează perioade lungi în țesut, de la 12 la 20 luni, dar sunt perfect resorbabile. Ele sunt

The popularity of fillers has grown rapidly in recent years because they offer a rapid rejuvenation of the skin and an improvement in aesthetics without a recovery period.

The number of injectable cosmetic treatments globally in 2017 was close to 8.6 million, representing an increase of 50% compared to 2011, according to the annual international survey conducted by the International Society of Plastic and Aesthetic Surgery - ISAPS. [1]

Fillers are currently preferred instead of cosmetic surgical procedures that are invasive and require recovery time. The composition of fillers has changed over time, the most popular product currently used is one based on hyaluronic acid. Hyaluronic acid is a polysaccharide that can be synthesized in the laboratory, extracted from the rooster's crest, or obtained by streptococcal fermentation. The viscoelastic gel obtained has a high biocompatibility, elasticity, and a capacity to maintain shape. Hyaluronic acid is considered a safe product, which adapts to facial movements, does not migrate, and is easy to inject producing a predictable and reproducible result. Hyaluronic acid products have a long duration period lasting anywhere from 12 to 20 months, but are perfectly absorbable. They are considered non-

considerate produse noncarcinogenetice, non-teratogene și nonalergene.

Principalele indicații ale fillerelor sunt umplerea ridurilor de îmbătrânire și a celor de expresie din zona glabellară, perioculară, periorală, remodelarea și definirea obrajilor, nasului, bărbiei, buzelor, corectarea asimetriei faciale, diminuarea efectelor de îmbătrânire cutanată. Cum indicațiile, cantitățile utilizate și numărul de proceduri a crescut, și numărul complicațiilor înregistrează o creștere.

Complicațiile post injectare fillere pot fi împărțite în precoce și tardive. Cele precoce apar imediat după injectare sau la maxim 24-48 de ore. Efectele secundare tardive se întâlnesc rar și sunt descrise aspecte de neovascularizație, reacție de biofilm, edeme persistente sau noduli. Prin efect secundar cu debut tardiv definim complicațiile care apar la distanță de săptămâni, luni sau ani de la injectare și care pot fi corelate cu aceasta.

## Material și metodă

Au fost analizați un număr total de 10 pacienți, de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 39 și 66 de ani, care s-au prezentat în clinica noastră între anii 2013 și 2020. Pacientele au fost injectate cu acid hialuronic, fie în clinica noastră, fie în alte clinici medicale. Post injectare, la un interval variabil de timp, dar mai mare de o săptămână, au prezentat complicații.

Toate pacientele au avut istoric de multiple injectări în diferite zone ale feței – între 3 și 6 sesiuni de injectări - în ultimii 3 ani. Injectările care au fost efectuate de către medicii specialiști din clinică, s-au făcut prin tehnica de injectare bolus sau liniară, cu acul sau cu canula. Din totalul pacientelor raportate, 8 paciente au fost din clinica noastră și 2 paciente au fost din alte servicii medicale.

Un alt parametru urmărit a fost doza totală de filler injectată în ultimele 20 de luni care a variat între 2 ml și 21 ml per pacient.

Din istoricul pacientelor este de reținut că niciuna nu a declarat istoric de boli autoimune sau alergii, ulterior testările alergologice au pus în evidență alergii în 4 cazuri.

Substanțele injectate au fost produse de Allergan (tehnologie Vycross- Voluma, Volbella, Volift), Allergan Juvederm Ultra (bazat pe

carcinogenic, non-teratogenic, and non-allergenic products.

The main indications of fillers are the filling of aging and expression wrinkles in the glabellar, periocular, perioral area, remodeling and defining of the cheeks, nose, chin, lips, correcting facial asymmetry, and diminishing the effects of aging skin. As the indications, quantities used, and the number of procedures increased, so have the number of complications.

Post-injection filler complications can be divided into early and late. Early ones appear immediately after injection or at a maximum of 24-48 hours. Late side effects are rare and can be described as aspects of neovascularization, biofilm reaction, persistent edema or nodules. We define late-onset side effects as complications that occur weeks, months, or years after injection and can be correlated with it.

## Material and Methods

A total of 10 female patients, between the ages of 39 and 66, who presented to our clinic between 2013 and 2020 were analysed. The patients were injected with hyaluronic acid, either in our clinic, or in another medical clinics. Post-injection, at a variable time interval, but longer than a week, presented complications.

All patients had a history of multiple injections in different areas of the face - between 3 and 6 injection sessions - in the last 3 years. The injections were performed by specialists from the clinic, were made by bolus or linear injection technique, and with a needle or cannula. Out of the total number of patients reported, 8 patients were from our clinic and 2 patients were from other medical services.

Another parameter analysed was the total dose of filler injected in the last 20 months which varied between 2 ml and 21 mL per patient.

From the patients' history, it should be noted that none of them reported a history of autoimmune diseases or allergies, subsequently the allergological tests revealed allergies in 4 cases.

The injected substances were produced by Allergan (Vycross technology -Voluma, Volbella, Volift), Allergan Juvederm Ultra (based on Hylacross technology with high molecular

tehnologia Hylacross cu lanțuri de acid hialuronic crosslinkate cu greutate moleculară mare), Galderma (acid hialuronic stabilizat, non-animal, obținut prin tehnologia NASHA-Restylane Vital light), Teoxane ( acid hialuronic stabilizat, non-animal, cu un nivel redus de proteine și endotoxine bacteriene- Teosyal Ultra Deep, RHA4). (Tabel 1)

weight crosslinked hyaluronic acid chains), Galderma (non-animal stabilized hyaluronic acid, obtained by NASHA technology - Restylane Vital light), Teoxane (stabilized hyaluronic acid, non-animal, with a low level of protein and battery endotoxins - Teosyal Ultra Deep, RHA4). Table 1.

Table 1

Tipul de pacienți	Vârsta		Produsul injectat	Cantitatea injectată (ml)	Tipul injecției	Zona injectată	Zona în care s-a apărut complicația	Tipul complicației	Intervalul de timp de la ultima injecție până la apariția complicației	Tratamentul	Timp de vindecare	Cauza posibilă
	x	y										
1	00	00	Teosyal Ultra Deep	2 ml pe fiecare jumătate 2 luni	linear	riduri periorbitale și periorale, alungit	periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 an	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
2	00	00	Teosyal Ultra Deep	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	7 zile	acumularea de filler
3	20	20	Galderma Vitalis și Vitalis	3	linear, bulbar	riduri periorbitale și alungit	periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	7 zile	alungirea perioadei de durată filler
4	01	01	Galderma Vitalis, Vitalis, Vitalis	3	linear, bulbar	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
5	21	21	Galderma Vitalis, Vitalis, Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
6	20	20	Teosyal Ultra Deep, Galderma Vitalis și Teosyal Ultra Deep	2,2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 an	Tratament cu laser	2 săptămâni	alungirea perioadei de durată filler
7	02	02	Galderma Vitalis, Vitalis	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 săptămâni	Tratament cu laser	2 săptămâni	alungirea perioadei de durată filler
8	22	22	Galderma Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler
9	01	01	Galderma Ultra 2, Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	nu s-a vindecat în 1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler
10	21	21	Teosyal Ultra Deep	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler

Table 1

Tipul de pacienți	Vârsta		Produsul injectat	Cantitatea injectată (ml)	Tipul injecției	Zona injectată	Zona în care s-a apărut complicația	Tipul complicației	Intervalul de timp de la ultima injecție până la apariția complicației	Tratamentul	Timp de vindecare	Cauza posibilă
	x	y										
1	00	00	Teosyal Ultra Deep	2 ml pe fiecare jumătate 2 luni	linear	riduri periorbitale și periorale, alungit	periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 an	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
2	00	00	Teosyal Ultra Deep	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	7 zile	acumularea de filler
3	20	20	Galderma Vitalis și Vitalis	3	linear, bulbar	riduri periorbitale și alungit	periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	7 zile	alungirea perioadei de durată filler
4	01	01	Galderma Vitalis, Vitalis, Vitalis	3	linear, bulbar	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
5	21	21	Galderma Vitalis, Vitalis, Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	12 spt	alungirea perioadei de durată filler
6	20	20	Teosyal Ultra Deep, Galderma Vitalis și Teosyal Ultra Deep	2,2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 an	Tratament cu laser	2 săptămâni	alungirea perioadei de durată filler
7	02	02	Galderma Vitalis, Vitalis	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 săptămâni	Tratament cu laser	2 săptămâni	alungirea perioadei de durată filler
8	22	22	Galderma Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 1 săptămână	Tratament cu laser	1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler
9	01	01	Galderma Ultra 2, Vitalis	3	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	nu s-a vindecat în 1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler
10	21	21	Teosyal Ultra Deep	2	linear	riduri periorbitale și alungit	riduri periorbitale inferioare	riduri palpabile inferioare	la 2 luni	Tratament cu laser	1 săptămână	alungirea perioadei de durată filler

Durata între ultima injecție de filler și apariția complicațiilor a variat între minim o săptămână și un an.

Biopsia efectuată în cazul pacientei cu două nodozități dure, palpabile unilateral în zona palpebrală, a relevat posibilitatea persistenței acidului hialuronic într-un nodul inflamator la 2 ani de la tratamentul efectuat în altă clinică.

**Caz 4.** Pacientă în vârstă de 61 de ani la care se injectează o cantitate totală de 3 ml (Volite - gât, riduri palpebrale; Volbella - buze; Voluma - proeminență zigomatică) prin tehnica de injecție

The duration between the last filler injection and the appearance of complications varied between one week and one year.

A biopsy was performed on a case of a patient with two hard nodules, that were palpable unilaterally in the eyelid area, revealed the possibility of the persistence of hyaluronic acid in an inflammatory nodule 2 years after the treatment was performed in another clinic.

**Case 4.** A 61-year-old female patient was injected with a total amount of 3 mL (Volite-anterior neck, eyelid wrinkles; Volbella-lips;



liniară și bolus ; se prezintă după aproximativ o lună de la injectare cu edeme la nivelul pleoapelor superioare și inferioare, și micronoduli pe zona injectată la nivelul gâtului. Deși a fost injectată în mai multe zone, a dezvoltat edem alergic fugace doar în zona perioculară. S-au administrat antihistaminice și cortizon per os, dar edemul a continuat să apară alternativ, când la un ochi când la celălalt și s-a remis doar la injectarea de Hialuronidază. Conform istoricului pacientei, cantitatea totală de acid hialuronic injectată în ultimele 20 de luni a fost de 11,5 ml. Testele alergologice au arătat alergie la acarieni. (Figura 1)

**Caz 1.** Pacienta în vârstă de 66 de ani, se injectează cu 6 ml de Restylane Vital light câte 2 ml pe lună timp de 3 luni la nivelul ridurilor perioculare și peribucale prin tehnica de injectare liniară; cantitatea totală de acid hialuronic injectată în ultimele 20 de luni a fost de 8 ml. La un an de la ultimul tratament de hidratare, pacienta se prezintă cu edem palpebral inferior. Se injectează Hialuronidază iar edemul se remite în 48 de ore. (Figura 2)

**Caz 2.** Pacienta în vârstă de 62 de ani, se injectează cu 2 ml de Teosyal RHA4 la nivelul mentonului, obraz anterior, proeminența zigomatică prin tehnica liniară. După o săptămână revine cu o nodozitate eritematoasă, caldă în regiunea geniană dreaptă. Notăm că pacienta are un ten seboreic, acneic. Nodozitatea s-a putut produce prin compresia prin care fillerul a exercitat-o asupra unei zone cu glande sebacee inflamate. S-a administrat tratament cu Clindamicină și Prednison iar remisia s-a produs în 7 zile. (Figura 3)

Voluma- ygomatic area) by linear injection and bolus technique. Patient presented, approximately one month after injection with edema in the upper and lower eyelids, and micronodules on the injected area in the neck. Although it was injected in several areas, it developed allergic edema only in the periocular area. Antihistamines and oral cortisone were administered, but the edema continued to occur alternately in one eye and then the other and remitted only by Hyaluronidase injection. According to the patient's history, the total amount of hyaluronic acid injected in the last 20 months was 11.5 mL. Allergic tests have shown an allergy to dust mites (Figure 1).

**Case 1.** The 66-year-old female patient was injected with 6 mL of Restylane Vital light 2 mL per month for 3 months at periocular and peribuccal wrinkles by linear injection technique; the total amount of hyaluronic acid injected in the last 20 months was 8 mL. One year after the last hydration treatment, the patient presented with lower eyelid edema. Hyaluronidase was injected and the edema resolved in 48 hours (Figure 2).

**Case 2.** The 62-year-old female patient was injected with 2 mL of Teosyal RHA4 on the chin, anterior cheek, and zygomatic prominence by linear technique. After a week she returned with an erythematous nodule that was warm in the right genial region. We noted that the patient has a seborrhic, acne-prone complexion. The nodule could have produced by the compression given by the filler on an area with inflamed sebaceous glands. Clindamycin and Prednisone were administered and remission occurred within 7 days. (Figure 3)

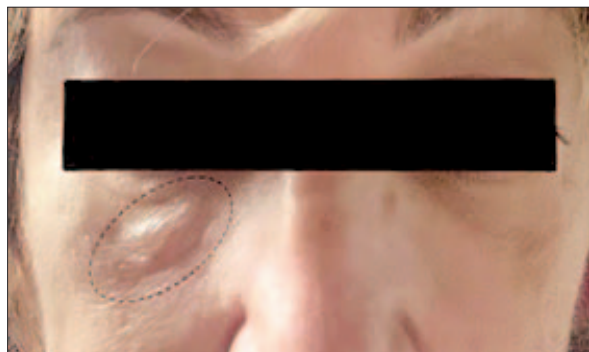


Figura 1. Edem fugace de pleoapă inferioară.  
Figure 1. Edema of the lower eyelid.



Figura 2. Aspect după tratamentul cu Hialuronidază.  
Figure 2. Appearance after Hyaluronidase treatment.

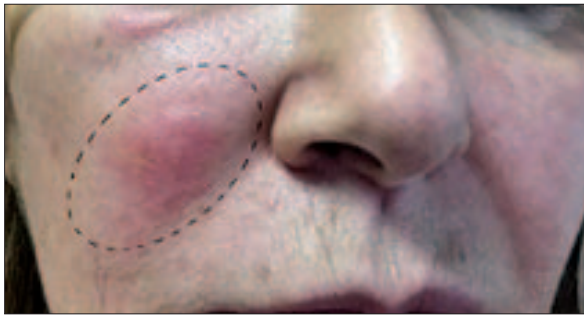


Figura 3. Nodozitate roșie, caldă.  
Figure 3. Red warm nodule.

Biopsie nodul persistent la 2 ani de la injectare acid hialuronic. (Figura 4)

Țesut cu infiltrate nodulare formate de histiocite epitelioid ce includ histiocite gigante, multinucleate de corp străin, palisade în jurul unor depozite de material bazofilic cu aspect coloid ce reprezintă acid hialuronic injectat. Aspectul histologic este de reacție inflamatorie granulomatoasă la injectarea de acid hialuronic restant în zonă. Pacienta a beneficiat ulterior de tratament cu Hialuronidază pentru nodozități.

**Caz 5.** Pacienta în vârstă de 51 de ani, se injectează cu 5 ml (Volite la nivelul gâtului, Volbella buze și cearcăne, Volift obraz) prin tehnica liniară. După aproximativ o lună revine cu noduli la nivelul gâtului. A urmat tratament cu radiofrecvență și nodulii s-au remis în 48 de ore. (Figura 5)

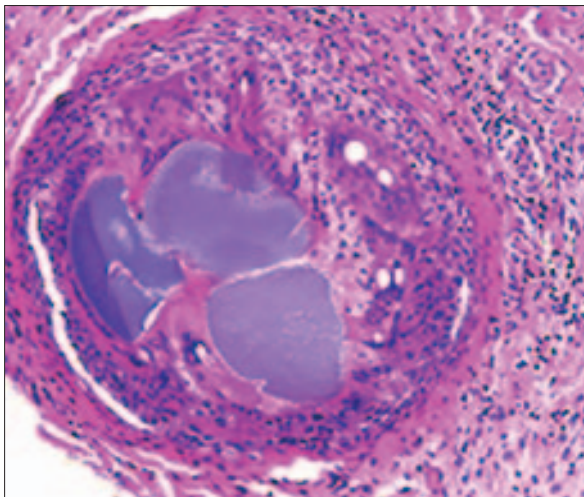


Figura 4. Biopsie nodul persistent la 2 ani de la injectare acid hialuronic.

Figure 4. Persistent nodule biopsy 2 years after hyaluronic acid injection.

Biopsy of a persistent nodule 2 years after hyaluronic acid injection. Tissue with nodular infiltrates formed by epithelioid histiocytes that included giant histiocytes, multinucleate foreign bodies, and palisades around deposits of basophilic material with colloid appearance representing the injected hyaluronic acid. The histological aspect is of a granulomatous inflammatory reaction to the remaining hyaluronic acid injected in the area. The patient subsequently received treatment with Hyaluronidase for the nodules. (Figure 4)

**Case 5.** The 51-year-old female patient was injected with 5 mL (Volite anterior neck, Volbella lips and tear trough) by linear technique. After about one month she returned with multiple nodules in the neck region. Patient received Radiofrequency treatment and remission occurred within 48 hours (Figure 5).

The treatment was administered for 4 of the patients with Antihistamines and Prednisone. One patient was given Hyaluronidase, one patient was given Antibiotics and Prednisone, and another patient received Antibiotics and drainage. Another patient received treatment with Radiofrequency, and another patient received Radiofrequency and Hyaluronidase.



Figura 5. Noduli la locul de injectare.  
Figure 5. Nodules at the injection site.

Tratamentul administrat a fost pentru 4 dintre paciente cu Antihistaminice și Prednison, la câte o pacientă s-a administrat respectiv Hialuronidază, Antibiotice și Prednison, o pacientă a urmat tratament cu Radiofrecvență, și o altă pacientă – Radiofrecvență și Hialuronidază.

Doar o pacientă din cele 10 a prezentat recurența reacțiilor dar nu în aceeași zonă în care au fost înregistrate complicațiile inițiale.

## Discuții

Cele mai multe reacții adverse au apărut la nivel periocular (n = 4), obraji (n = 3), zona gâtului (n = 2), menton (n = 2), apoi șanțul nazogenian (n = 1). Tipul cel mai frecvent de complicații apărute au fost nodozitățile și edemele.

Deși pacientele au fost injectate pe mai multe zone, au dezvoltat efecte secundare tardive doar pe anumite arii, zona palpebrală inferioară fiind cea mai afectată chiar la distanță de 1 an de la tratament.

Analizând lotul nostru de paciente am observat că edemul alergic fugage de la un ochi la altul a fost recurent o perioadă lungă de timp și nu a răspuns la tratamentul standard anti-histaminic. Edemul s-a remis în cursul terapiei per os cu cortizon dar a reapărut la sistarea tratamentului. Toate cazurile au prezentat remisie în 48 de ore după injectarea de Hialuronidază. Un caz a debutat la un an de la injectare de Volbella probabil printr-o alergie la unul dintre produși de degradare, celelalte teste alergologice fiind negative. Un singur caz din cele analizate a prezentat o reacție de biofilm cu debut la peste 3 luni de la tratament, la o pacientă care făcuse implant dentar cu 2 luni înainte de tratamentul estetic. Au fost necesare drenajul și tratamentul antibiotic prelungit o lună pentru a obține vindecarea.

Acidul hialuronic este un glicozaminoglican (GAG) adică o substanță polizaharidică alcătuită prin polimerizarea de unități dizaharidice repetitive cu una sau mai multe molecule amino-glucidice. Acidul hialuronic se obține din țesuturile animale (creasta de cocoș) sau din surse vegetale prin procese de fermentație. Acidul hialuronic este reticulat sau non reticulat respectiv cross linked și noncross linked.

Only one patient in 10 had a recurrence of reactions but not in the same area where the initial complications were recorded to occur.

## Discussions

The most side effects occurred at periocular level (n = 4), cheeks (n = 3), neck area (n = 2), chin (n = 2), then the naso-genian groove (n = 1). The most common types of complications were nodules and edema.

Although patients were injected on several areas, they developed delayed side effects only in certain areas, the lower eyelid area being the most affected even 1 year after treatment.

Analyzing our group of patients, we noticed that allergic edema from one eye to another was recurrent for a long time and did not respond to standard antihistamine treatment. The edema resolved during oral cortisone therapy but recurred upon discontinuation of treatment. All cases showed remission within 48 hours after Hyaluronidase injection. One case started one year after the injection of Volbella probably due to an allergy to one of the degradation products, the other allergological tests being negative. Only one of the analyzed cases showed a biofilm reaction starting more than 3 months after treatment, in a patient who had a dental implant 2 months before cosmetic treatment. Drainage and prolonged antibiotic treatment were required for one month to achieve healing.

Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan (GAG), a polysaccharide substance formed by polymerizing repetitive disaccharide units with one or more amino-carbohydrate molecules. Hyaluronic acid is obtained from animal tissues (rooster crest) or from plant sources through fermentation processes. Hyaluronic acid is crosslinked or non-crosslinked.

The molecular weight of hyaluronic acid obtained from animal sources is about 5000 kDa and that extracted from plant sources varies between 500 and 2000 kDa. Currently low molecular weight hyaluronic acid is most used in cosmetic procedures [19]. A cross-linked hyaluronic acid with a higher concentration has a higher viscosity, higher elasticity, and implicitly higher degradation resistance in case of Hyaluronidase injection. This type of hyaluronic



Greutatea moleculară a acidului hialuronic obținut din surse animale este de aproximativ 5000 kDa iar cel extras din surse vegetale variază între 500 și 2000 Kda. În prezent acidul hialuronic cu greutate moleculară mică este cel mai folosit în procedurile estetice [19].

Un acid hialuronic cross linkat și cu o concentrație mai mare are o vâscozitate și o elasticitate mai mare și implicit o rezistență la degradare mai mare în cazul injectării Hialuronidazei. Acest tip de acid hialuronic are o durată de viață mai lungă în țesut și se presupune că ar crește riscul de inflamație [20].

De asemenea, cu cât are particule mai mari și este mai concentrat, cu atât absoarbe mai multă apă și poate determina edeme postinjectare. În funcție de mărimea microsferelor conținute acidul hialuronic se împarte în:

- bifazic, conține microsferă de diverse mărimi (de exemplu Restylane);
- monofazic, conține microsferă de aceeași dimensiuni (ex Juvedem, Teosyal, Belotero).

În prezent se folosesc diverse tehnologii de cross-linkare pentru a se obține acid hialuronic cu proprietăți vâsco-elastice diferite: acid hialuronic stabilizat nonanimal (NASHA- Restylane), acid hialuronic resilient (Teosyal RHA), acid hialuronic obținut prin tehnologia Hylacross cu lanțuri de acid hialuronic crosslinkate cu greutate moleculară mare (Allergan Juvederm Ultra), tehnologia Vycross (Allergan Juvederm).

În tehnologia Vycross, 10% îl reprezintă acidul hialuronic cu greutate moleculară mare și 90% acidul hialuronic cu greutate moleculară mică, rezultând un produs cu un coeficient de cross-linkare mare. Organismul are nevoie de un timp mai lung pentru a degrada acest tip de acid hialuronic.

Incidența reacțiilor adverse a crescut în paralel cu creșterea numărului de proceduri estetice și de numărul de fillere oferite de industria de profil. Diferite tipuri de acid hialuronic sunt asociate cu diferite reacții adverse.

Complicațiile precoce sunt reacții imediate care apar la 24–48 ore de la injectare, precum echimoze, eritem, edem, mici nodozități, asimetrie, compresie vasculară. O curățare și o dezinfecție deficitară a zonei poate produce

acid has a longer lifespan in the tissue and is thought to increase the risk of inflammation [20].

Also, the larger the particles and the more concentrated they are the more water they absorb and can cause post-injection edema. Depending on the size of the microspheres contained, hyaluronic acid is divided into:

- Biphasic, contains microspheres of various sizes (ex Restylane)
- Single-phase, contains microspheres of the same size (ex Juvedem, Teosyal, Belotero)

Various cross-linking technologies are currently used to obtain hyaluronic acid with different viscoelastic properties: non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA-Restylane), resilient hyaluronic acid (Teosyal RHA), hyaluronic acid obtained with Hylacross technology with chains of high molecular weight crosslinked hyaluronic acid (Allergan Juvederm Ultra), Vycross technology (Allergan Juvederm).

In Vycross technology, 10% is high molecular weight hyaluronic acid and 90% low molecular weight hyaluronic acid, resulting in a product with a high cross-linking coefficient. The body needs a longer time to degrade this type of hyaluronic acid.

The incidence of side effects has increased in parallel with the increase of the number of cosmetic procedures and the number of fillers offered by the industry. Different types of hyaluronic acid are associated with different side effects.

Early complications are immediate reactions that occur 24 to 48 hours after injection, such as bruising, erythema, edema, small nodules, asymmetry, and vascular compression. Poor cleansing and disinfection of the area can cause infections, and injection microtrauma can reactivate herpes simplex. Hypersensitivity reactions are also described, such as the Tyndal effect which consists in the appearance of a local tearing of the tissue with a color change in a translucent - purple. The most important side effects that appear rapidly are generated by intravascular injection which is recognized by acute pain, change of skin color initially in livid white then, formation of a bruise, followed by necrosis or the appearance of foreign body granuloma. The most feared side effect, however,



infecții, microtraumatismul injectării poate reactiva un herpes simplex. Sunt descrise și reacții de hipersensibilitate, efect Tyndal care constă în apariția unei dilacerări locale a țesutului cu o modificare de culoare în translucid - vinețiu. Cel mai important efect secundar instalat rapid este generat de injectarea intravasculară care este recunoscută prin durerea acută, modificarea culorii tegumentare inițial în alb livid apoi în vinețiu urmat de necroza sau de apariția de granulom de corp străin. Cel mai temut efect secundar este însă orbirea unilaterală prin afectarea arterei retiniene.

Cum sunt evitate efectele secundare:

**Tehnica de injectare:** se intră cu acul sau canula pe direcția dorită, se aspiră, se așteaptă 10 secunde apoi se injectează lent volume mici. Se observă culoarea pielii, nu se traumatizează locul prin frecare, după tratament se aplică compresie blândă și se acordă atenție sporită la zonele cu vase superficiale. Pentru echimoze se recomandă masaj ușor cu gel de arnica sau laser vascular Dye, dacă se palpează un nodul se masează ușor până la remisie. În cazul injectării intravasculare se aplică imediat compresă caldă și se urmărește recolorarea normală a pielii. Se poate face masaj cu pastă de nitroglicerină, se administrează aspirină orală, heparină. Dacă apare culoarea vineție pe traiect vascular se injectează Hialuronidază (mai mult de 100 UI) sau soluție diluată de triamcinolon. În cazul în care pacientul acuză tulburarea unilaterală a vederii după injectarea de acid hialuronic, se aplică o tehnică de urgență de injectare de hialuronidază retrobulbar cu ac lung, ca să fie salvată vederea. De la declanșarea acestei complicații majore până la corecție poate trece maxim o oră. Pacientul trebuie educat să anunțe orice simptom neplăcut persistent. Fotografiile trebuie standardizate pentru a se observa asimetriile dinaintea tratamentului. O măsură importantă este planificarea injectărilor înaintea evenimentelor, astfel încât să fie timp pentru rezolvarea efectelor secundare posibile.

**Complicațiile tardive** sunt cele care apar după o săptămână până la un an sau mai mult timp de la injectare. Astfel putem întâlni:

1. **Neovascularizația** : apare când se formează vase de sânge noi la locul injectării acidului hialuronic. Potențialele mecanisme patogenetice ar putea fi traumatizarea țesutului și stimularea

is unilateral blindness by affecting the retinal artery.

How to avoid side effects:

**Injection technique:** enter with the needle or cannula in the desired direction, aspirate, wait 10 seconds then slowly inject small volumes. The color of the skin is observed, the area is not traumatized by friction, after the treatment gentle compression is applied and increased attention is given to the areas with superficial vessels. For bruises, a light massage with arnica gel or vascular laser Dye is recommended, if you feel a lump, massage it gently until remission. In the case of intravascular injection, apply a warm compress immediately and follow the normal recoloration of the skin. You can massage with nitroglycerin paste, administer oral aspirin or heparin. If bruising occurs on the vascular path Hyaluronidase (more than 100 IU) or dilute triamcinolone solution is injected. If the patient complains of unilateral visual disturbance after hyaluronic acid injection, an emergency long-needle retrobulbar hyaluronidase injection technique is applied to save vision. A maximum of one hour can elapse from the onset of this major complication to correction. The patient should be educated to report any persistent unpleasant symptoms. Photos should be standardized to observe asymmetries before treatment. An important measure is to plan injections before events so that there is time to resolve possible side effects.

**Late complications** are those that occur between one week to a year or more after the injection. Thus, we can have:

1. **Neovascularization:** occurs when new blood vessels form at the injection site of hyaluronic acid. Potential pathogenetic mechanisms could be tissue trauma and direct stimulation of angiogenesis by hyaluronic acid. In the case of telangiectasia, the dilation of blood vessels is due to increased pressure in the tissue after injection. Neovascularization can occur a few weeks after the procedure and should disappear in 3-12 months without treatment. If the appearance does not disappear spontaneously, erythema or telangiectasia can be treated with IPL and vascular lasers. [2]

directă a angiogenezei de către acidul hialuronic. În cazul apariției telangiectaziei, dilatarea vaselor de sânge se datorează creșterii presiunii în țesut, post injectare. Neovascularizația poate apărea la câteva săptămâni după procedură și ar trebui să dispară în 3-12 luni fără tratament. Dacă aspectul nu dispune spontan, eritemul sau telangiectazia pot fi tratate cu IPL și lasere vasculare. [2]

**2. Edem (hipersensibilitate întârziată de tip IV):** reacții alergice mediate de limfocitele T și macrofage care se manifestă prin indurație, eritem, edem. Potențialii factori declanșatori pot fi acul folosit pentru injectare, ca de exemplu în cazul alergiei la nichel sau la componentele din produsul injectat. Reacțiile de acest tip pot apărea în câteva săptămâni după injectare și pot persista mai multe luni. Acest tip de edem de obicei nu răspunde la tratamentul cu antihistaminice. Se recomandă administrarea de corticosteroizi orali urmată de injectarea de Hialuronidază. [3]

**3. Edem malar :** reprezintă o complicație care a fost raportată în cazul fillerelor injectate la nivelul cearcănelor și a zonei infraorbitale. Septul malar este o bandă de țesut conjunctiv care separă pachetul de grăsime superficial subocular în două compartimente: superficial și profund. Injectarea de acid hialuronic în compartimentul superficial poate îngreuna drenajul limfatic la acest nivel și poate conduce la apariția edemului malar [4]. De asemenea, injectarea unui volum prea mare sau utilizarea unui acid hialuronic cu o vâscozitate crescută în compartimentul profund, poate cauza edemul prin comprimarea limfaticelor. Edemul malar persistă multă vreme și răspunde modest la tratament. Masurile inițiale includ elevarea extremității cefalice, comprese reci, masajul zonei de mai multe ori pe zi, administrarea de Metilprednison și injectarea de Hialuronidază [4]. Incidența edemului malar poate fi redusă prin atenta selecție a pacienților, injectarea unui volum mic de filler, profund de septul malar și cu o vâscozitate și elasticitate redusă. Edemul malar persistent trebuie diferențiat de o supracorecție.

**4. Granulom de corp străin:** nodul inflamator care persistă multă vreme este de cele mai multe ori granulom de corp străin. Corpurile străine introduse prin injectare și care nu sunt îndepărtate imediat prin liza enzimatică sau fagocitoză sunt încapsulate cu monocite și macrofage

**2. Edema (delayed type IV hypersensitivity):** allergic reactions mediated by T lymphocytes and macrophages that are manifested by induration, erythema, and edema. Potential triggers may be the needle used for injection, such as an allergy to nickel or components in the injected product. Reactions of this type may occur within a few weeks after injection and may persist for several months. This type of edema usually does not respond to antihistamine treatment. Oral corticosteroids are recommended followed by Hyaluronidase injection. [3]

**3. Malar Edema:** is a complication that has been reported with injected fillers in the tear troughs and infraorbital area. The malar septum is a band of connective tissue that separates the bundle of superficial subocular fat into two compartments: superficial and deep. Injection of hyaluronic acid into the superficial compartment can make lymphatic drainage difficult at this level and can lead to malarial edema [4]. Also, injecting too much volume or using a hyaluronic acid with an increased viscosity in the deep compartment can cause edema by compressing the lymph. Malar edema persists for a long time and responds modestly to treatment. Initial measures include elevation of the cephalic extremity, cold compresses, massage of the area several times a day, administration of Methylprednisolone, and injection of Hyaluronidase [4]. The incidence of malar edema can be reduced by careful selection of patients, injection of a small volume of filler deep in the malar septum and with a low viscosity and elasticity. Persistent malarial edema should be differentiated from overcorrection.

**4. Foreign body granuloma:** the inflammatory node that persists for a long time is most often foreign body granuloma. Foreign bodies introduced by injection and which are not immediately removed by enzymatic lysis or phagocytosis are encapsulated with monocytes and macrophages to isolate them and prevent their migration. Activated macrophages secrete cytokines and other inflammatory products that attract other macrophages and monocytes from the bloodstream. Macrophages increase in size and fuse to form giant multinuclear cells [9]. If a biopsy can be obtained, these cells are specific for

pentru a fi izolate și a se preveni migrația lor. Macrofagele activate secretă citochine și alți produși inflamatori care atrag alte macrofage și monocite din circulația sanguină. Macrofagele se măresc în dimensiuni și fuzionează formând celule gigantice multinucleare [9]. În cazul în care poate fi obținută o biopsie, aceste celule sunt specifice granuloamelor și pot fi evidențiate prin examen histopatologic. Clinic, granuloamele de corp străin apar ca papule roșii, noduli sau plăci cu sau fără ulceratie iar culturile bacteriologice sunt negative. Leziunile devin cu timpul ferme la palpare din cauza fibrozei. Incidența granuloamelor de corp străin este rară, estimată la aproximativ 1% [10]. Reacția poate apărea după câteva luni sau ani de la injectare. Factorii care influențează apariția lor includ injectarea unui volum mare de filler, injectare intramusculară, infecții sau traumatisme. Se discută și puritatea și stabilitatea produsului, de aceea este important să se achiziționeze fillere din surse corecte. O altă posibilă cauză este demachierea și dezinfectia incorectă cu posibilitatea transportării unor microparticule de machiaj în interiorul pielii. Tratamentul inițial este de injectare intralezională cu triamcinolon acetamid sau Hialuronidaza.

La pacienții care nu răspund la monoterapie cu corticoizi, se adaugă 5-FU. Această combinație are avantajul că reduce cantitatea de corticoizi care se injectează și implicit se reduc efectele adverse precum atrofia și telangiectazia [11]. În cazul în care această terapie nu are efect, se recomandă excizia chirurgicală.

5. **Noduli:** inflamatorii sau non-inflamatorii, pot apărea din multiple cauze de aceea este important să se stabilească natura lor înainte de inițierea tratamentului.

A) **Noduli non-inflamatori:** pot fi vizibili și palpabili mai ales la nivelul cearcănelor, regiunea nazojugală, buze [12]. Apar în momentul când se injectează un volum mare de filler, când se injectează superficial, în zone cu activitate musculară importantă (de exemplu la nivelul modiolului) sau când se alege un filler nepotrivit pentru zona anatomică de injectat. Nu toți nodulii necesită tratament medical. Monitorizarea atentă a lor până la dispariție, este o strategie acceptată. În cazul în care este necesar tratament, se injectează Hialuronidază, direct în centrul nodulului, la 48 ore, până la rezolvare

granulomas and can be highlighted by histopathological examination. Clinically, foreign body granulomas appear as red papules, nodules or plaques with or without ulceration, and bacteriological cultures are negative. The lesions eventually become firm to the touch due to fibrosis. The incidence of foreign body granulomas is rare, estimated at about 1% [10]. The reaction may occur months or years after the injection. Factors that influence their appearance include injection of a large volume of filler, intramuscular injection, infections, or trauma. The purity and stability of the product are also discussed, so it is important to buy fillers from the right sources. Another possible cause is incorrect make-up removal and disinfection with the possibility of transporting makeup microparticles inside the skin. Initial treatment is intralesional injection with triamcinolone acetamide or hyaluronidase.

In patients who do not respond to corticosteroid monotherapy, 5-FU is added. This combination has the advantage of reducing the dose of corticosteroids that are injected and implicitly reduces side effects such as atrophy and telangiectasia [11]. If this therapy has no effect, surgical excision is recommended.

5. **Nodules:** inflammatory or non-inflammatory, can occur for multiple reasons so it is important to determine their nature before starting treatment.

A) **Non-inflammatory nodules:** can be visible and palpable especially in the eyelids, nasal region, and lips [12]. They occur when filler is injected in a large volume, injected superficially, injected in areas with significant muscle activity, (for example at the level of the modiolus) or when the filler is unsuitable for the anatomical area to be injected. Not all nodules require medical treatment. Careful monitoring of them to the point of remission is an accepted strategy. If treatment is required, Hyaluronidase is injected directly into the center of the nodule within 48 hours until resolved [13]. Ultrasound, when possible, can be used to detect the amount, exact location and depth of the filler and to guide Hyaluronidase injection. Figure 6 [45].

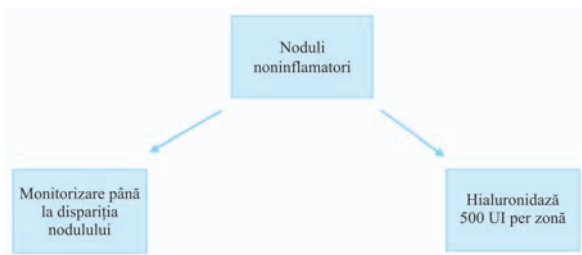


Figura 6. Managementul nodulilor noninflamatori în cazul administrării de acid hialuronic.

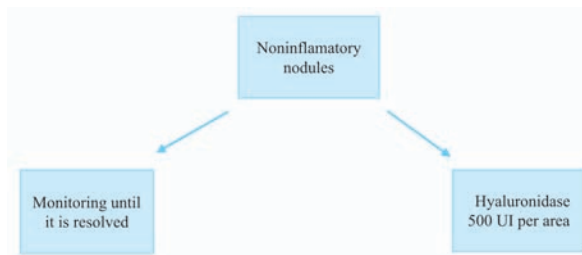


Figure 6. Management of noninflammatory late-onset nodules after hyaluronic acid filler administration.

[13]. Ecografia, atunci când este posibil, poate fi folosită pentru a detecta cantitatea, localizarea exactă și adâncimea la care este fillerul și pentru a ghida injectarea cu Hialuronidază. Figura 6 [45].

**B) Noduli inflamatorii:** orice filler injectat poate produce inițial un influx de neutrofile și celule mononucleare, fagocitoza de către macrofage, activarea fibroblaștilor și apariția depozitelor de collagen. Aceste reacții la injectarea de acid hialuronic, sunt necesare și așteptate, deoarece stimulează producerea de matrix extracelular [14]. În cazul în care apare un proces anormal de fagocitare și o stimulare inadecvată a celulelor imunitare, cu o activare permanentă a macrofagelor. Acestea conduc la un proces granulomatos sau fibrotic [15]. Clinic, nodulii inflamatori sunt roșii, dureroși și ocazional supurează [16]. Apar de obicei la câteva săptămâni de la tratament. În tranziția de la o reacție fiziologică de corp străin la un proces inflamator granulomatos sever, intervin numeroși factori. Ocazional, o infecție respiratorie sau gastro-intestinală sau terapia cu interferon pot declanșa acest proces inflamator. Tratamentul recomandat este antibiotic sistemic pentru 2 săptămâni și follow-up. Dacă inflamația și edemul sunt severe, atunci se instituie și tratament oral cu corticoizi. Dacă leziunile nu răspund la antibiotic și Hialuronidază, se administrează corticoizi intralezionali [2]. Figura 7 (include un exemplu de tratament antibiotic) [45].

Antibiotice de tipul fluorochinolone (Ciprofloxacină) nu se mai folosesc ca primă linie de tratament din cauza efectelor adverse (toxicitate cardiovasculară, hepatotoxicitate, afectare musculară, articulară, a tendoanelor) [17]. În figura 8 este prezentat un algoritm pentru utilizarea

**B) Inflammatory nodules:** any injected filler can initially produce an influx of neutrophils and mononuclear cells, phagocytosis by macrophages, activation of fibroblasts, and the appearance of collagen deposits. These reactions to hyaluronic acid injection are necessary and expected because they stimulate the production of extracellular matrix [14]. If an abnormal process of phagocytosis and inadequate stimulation of immune cells occurs, with a permanent activation of macrophages. These lead to a granulomatous or fibrotic process [15]. Clinically, inflammatory nodules are red, painful and occasionally suppurating [16]. They usually appear a few weeks after treatment. Many factors are involved in the transition from a physiological reaction of a foreign body to a severe granulomatous inflammatory process. Occasionally, a respiratory or gastrointestinal infection or interferon therapy may trigger this inflammatory process. The recommended treatment is a systemic antibiotic for 2 weeks and follow up. If the inflammation and edema are severe, then oral corticosteroid treatment is instituted. If the lesions do not respond to antibiotics and hyaluronidase, intralesional corticosteroids are administered [2]. Figure 7 (includes an example of antibiotic treatment) [45].

Fluoroquinolone antibiotics (Ciprofloxacin) are no longer used as first-line treatment due to adverse effects (cardiovascular toxicity, hepatotoxicity, muscle, joint, tendon damage) [17]. Figure 8 shows an algorithm for the use of broad-spectrum antibiotics and oral corticosteroids [45]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, antihistamines, and oral corticosteroids can be used in the treatment regimen to reduce inflammation. The presence of an abscess should be ruled out, in



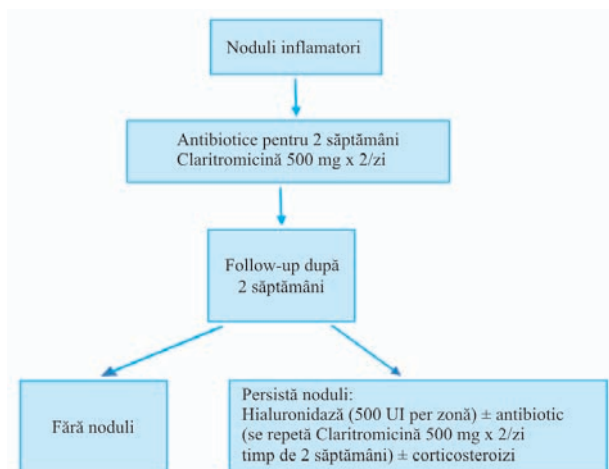


Figura 7. Managementul nodulilor inflamatori

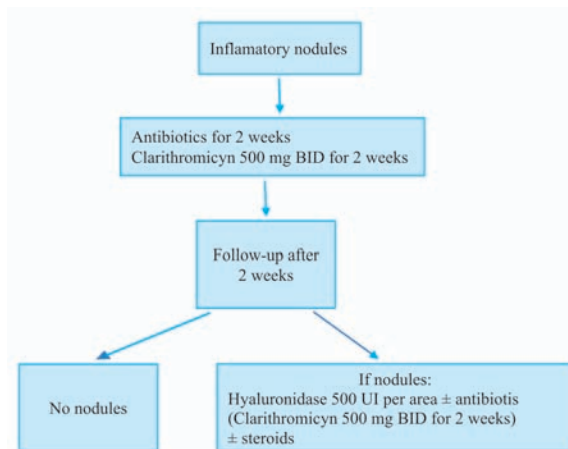


Figure 7. Management of inflammatory late-onset nodules after hyaluronic acid filler administration.

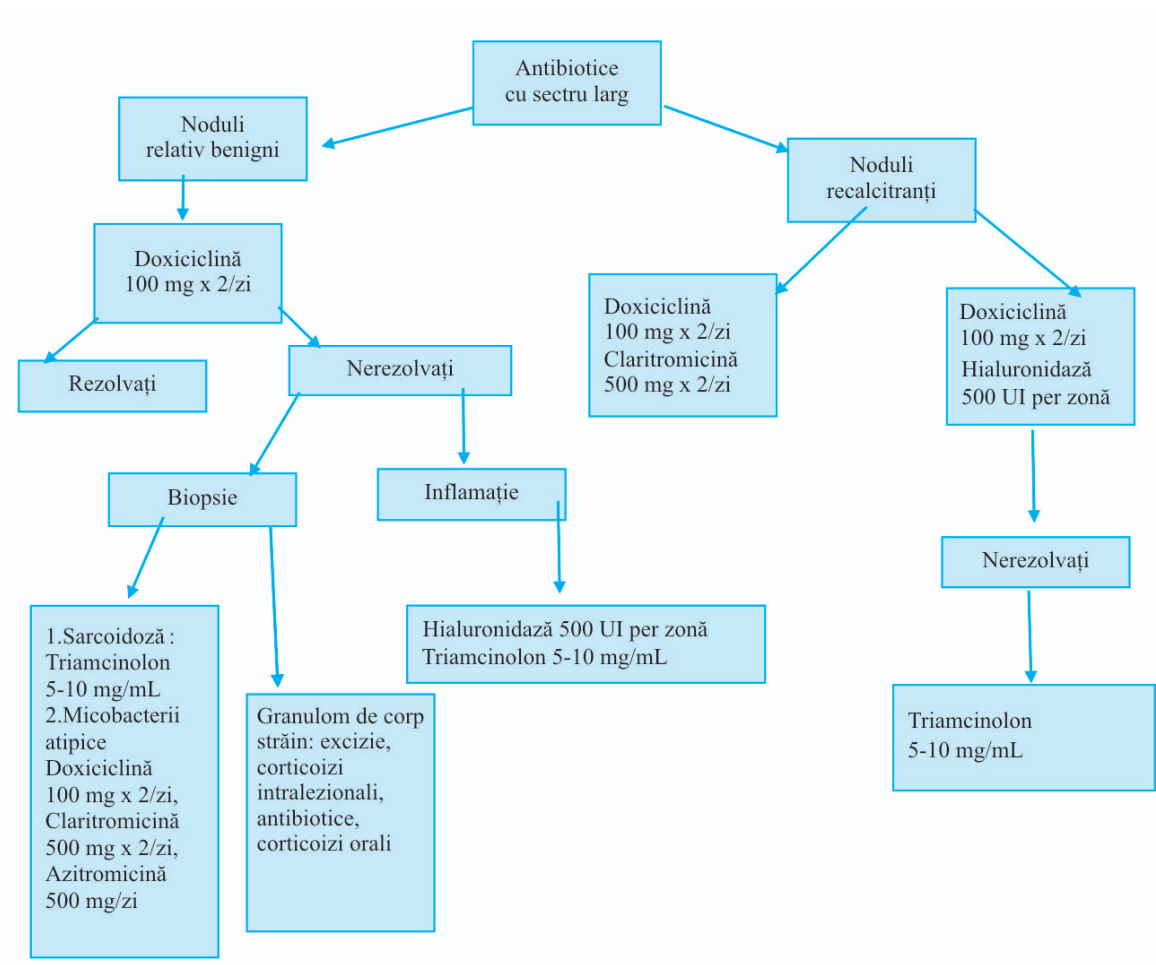


Figura 8. Algoritm de tratament în cazul nodulilor post injectare acid hialuronic.

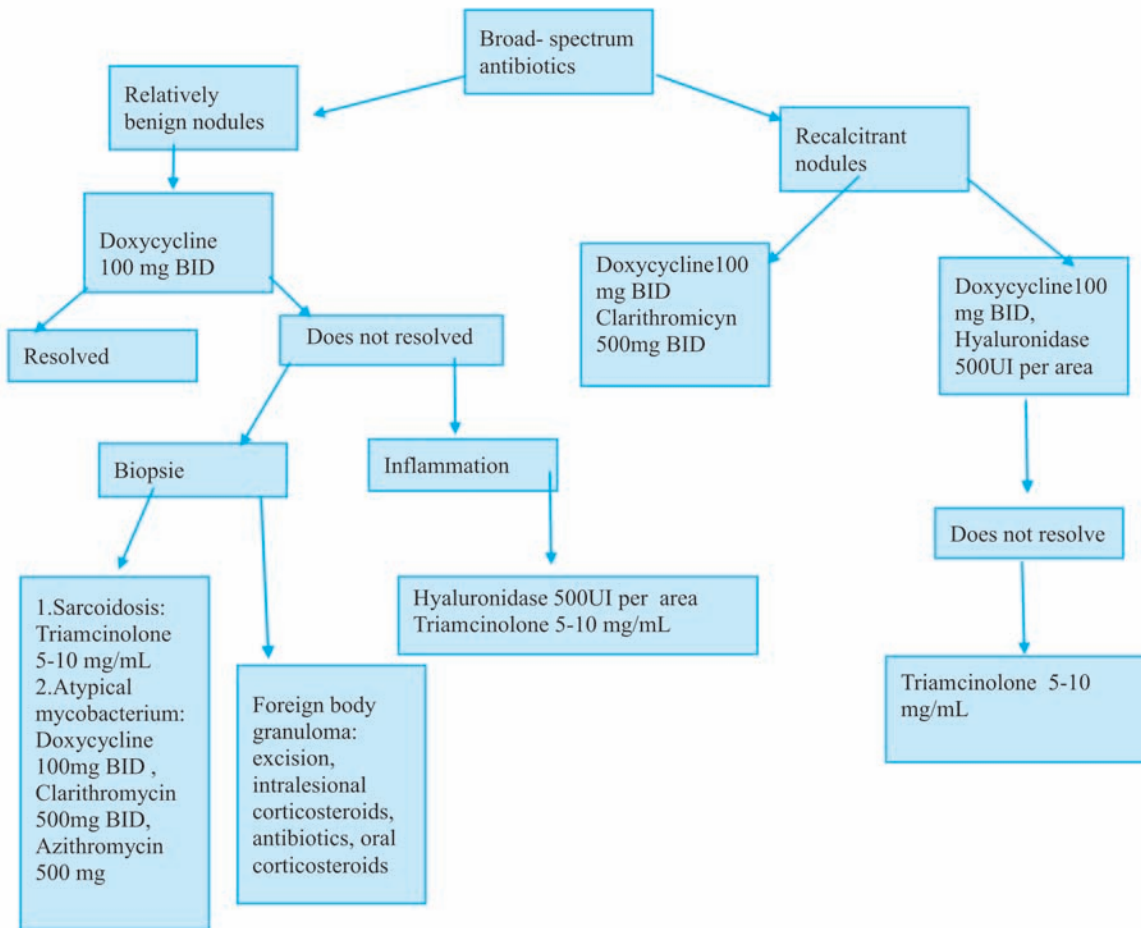


Figure 8. Broad-spectrum antibiotic treatment for late-onset nodules after hyaluronic acid filler administration.

antibioticelor cu spectru larg și a corticoizilor orali [45].

Antiinflamatoarele nesteroidiene, antihistaminicele, corticosteroizii orali pot fi folosiți în schema de tratament pentru a reduce inflamația. Trebuie să se excludă prezența unui abces, caz în care este nevoie de incizie și drenaj. Abcesele sterile sunt caracterizate de culturi bacteriologice negative și pot reprezenta reacția unui biofilm, care sunt dificil de tratat. Greșeala de a diagnostica o infecție activă ca fiind o reacție inflamatorie întârziată poate conduce la o distrucție tisulară permanentă. Pentru nodulii refractari la tratamentul cu Hialuronidază și corticoizi orali, se injectează 5-FU (50 mg/mL) combinat cu corticoizi intralezionali [18].

which case an incision and drainage are required. Sterile abscesses are characterized by negative bacteriological cultures and can represent the reaction of a biofilm, which are difficult to treat. Failure to diagnose an active infection as a delayed inflammatory reaction can lead to permanent tissue destruction. For nodules refractory to treatment with hyaluronidase and oral corticosteroids, 5-FU (50 mg / mL) is injected in combination with intralesional corticosteroids [18]. The recommended protocols for this combination are:

- 7-9 parts of 5-FU to 1-3 parts of triamcinolone acetoneide;
- an 80:20 ratio of 5-FU and triamcinolone acetoneides (10 or 40 mg, depending on nodule size):

Protocoalele recomandate pentru această combinație sunt:

- 7-9 părți de 5-FU la 1-3 părți de triamcinolon acetonide;
- un raport de 80:20 de 5-FU și triamcinolon acetonide (10 sau 40 mg, depinde de mărimea nodulului);
- amestec de 1 cc 5-FU și 0,1 cc triamcinolon acetonide 40 mg, injectat la o lună interval până la rezoluție, volumul injectat depinzând de mărimea nodulului.

Sumarul strategiilor de tratament în cazul nodulilor cu debut tardiv post injectare de acid hialuronic este prezentat în fig. 9 [45].

Reacțiile inflamatorii tardive post injectare de acid hialuronic se manifestă de obicei prin apariția nodulilor dureroși, edeme și eritem [22].

Factorii declanșatori ai reacțiilor tardive se consideră ca ar fi infecțiile virale, intervențiile

- mixture of 1 cc 5-FU and 0.1 cc triamcinolone acetonide 40 mg, injected at one month interval until resolution, the injected volume depending on the size of the nodule.

The summary of treatment strategies for late-onset nodules after hyaluronic acid injection is shown in fig. 9 [45]

Late inflammatory reactions after hyaluronic acid injection are usually manifested by the appearance of painful nodules, edema, and erythema [22].

The triggers of late reactions are considered to be viral infections, dental interventions, an incorrect injection technique, active sinusitis, and simultaneous injection of several types of hyaluronic acid [23, 24].

Recent reports in the literature have revealed the occurrence of late inflammatory reactions to

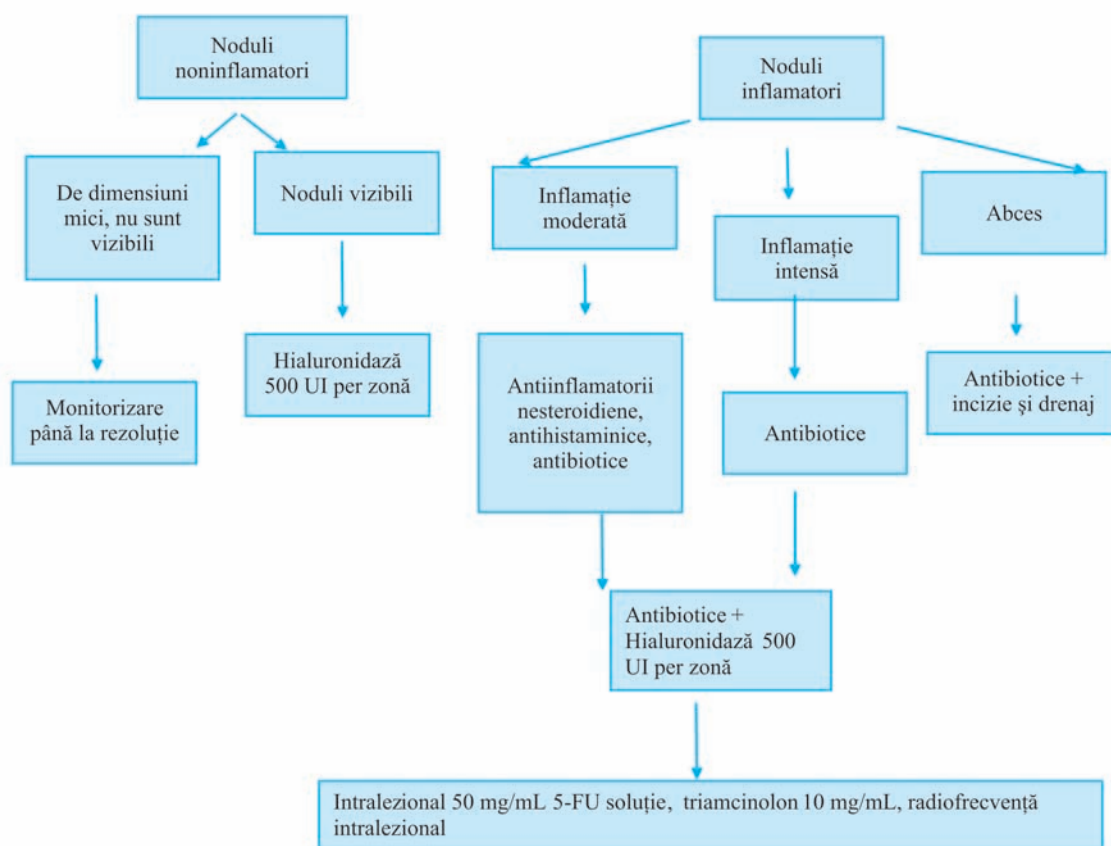


Figura 9. Sumarul algoritmilor de tratament

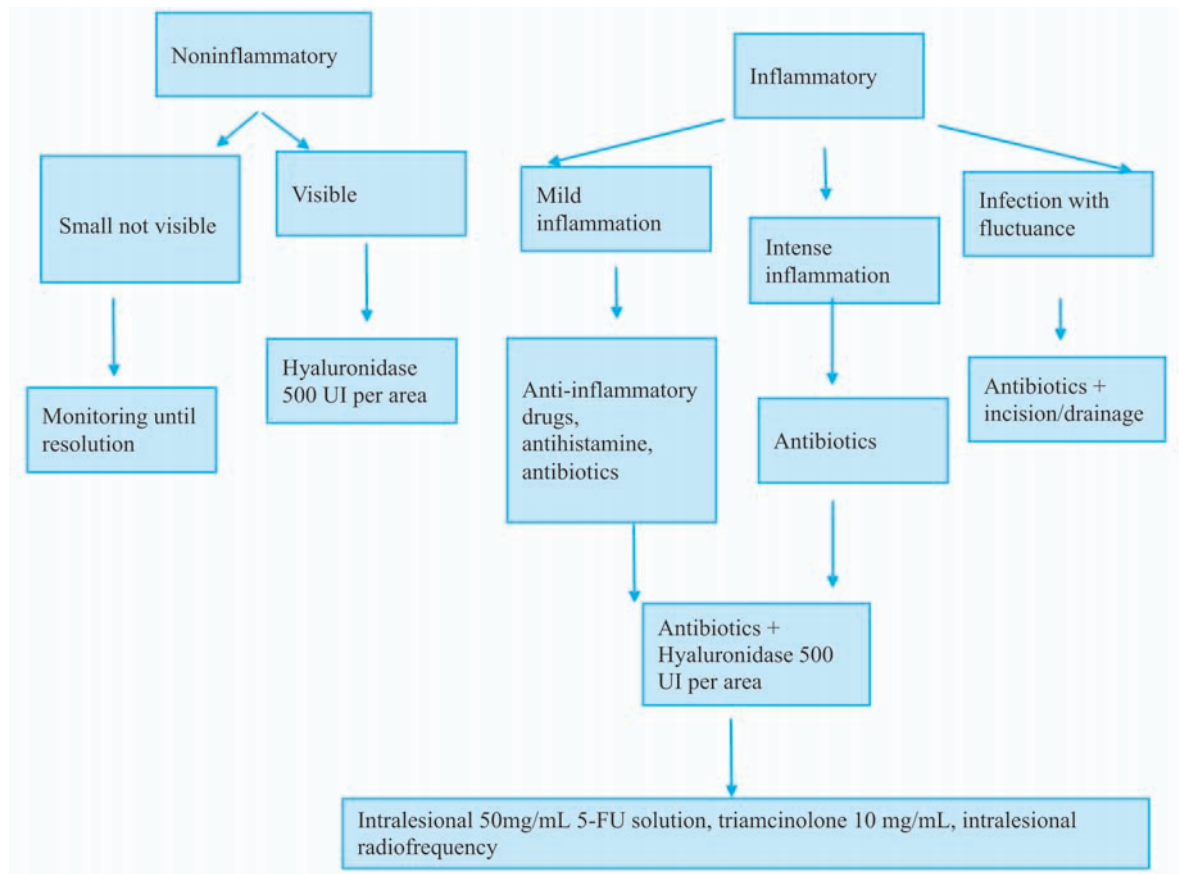


Figure 9. Summary of global treatment strategies for late-onset nodules after hyaluronic acid filler administration.

stomatologice, o tehnică de injectare incorectă, sinuzită activă, injectarea simultană a mai multor tipuri de acid hialuronic [23, 24].

Rapoarte recente în literatura de specialitate au relevat de exemplu apariția reacțiilor inflamatorii tardive la injectarea de Juvederm Volbella de 1.0% per pacient și de 0.8% per seringă. Se presupune că produșii de degradare ai acidului hialuronic cu greutate moleculară mică au o activitate proinflamatorie ridicată [21].

Într-un studiu efectuat pe 4500 de pacienți timp de 9 ani la care s-au efectuat injectări cu acid hialuronic cross linked obținut prin tehnologia Vycross, a existat o rată a complicațiilor tardive de 0.98% per pacient [43]. Conform acestui studiu, etiologia complicațiilor tardive este mediată imun. Se presupune că în procesul de degradare a acestui tip de acid hialuronic este stimulat sistemul imunitar și se declanșează un proces inflamator.

the injection of Juvederm Volbella of 1.0% per patient and 0.8% per syringe. Low molecular weight hyaluronic acid degradation products are thought to have high pro-inflammatory activity [21].

In a study performed on 4500 patients for 9 years in which cross-linked hyaluronic acid injections obtained by Vycross technology were performed, there was a late complication rate of 0.98% per patient [43]. According to this study, the etiology of late complications is immune mediated. It is assumed that in the process of degradation of this type of hyaluronic acid the immune system is stimulated and an inflammatory process is triggered.

For the management of late-onset nodules, several other diagnostic and treatment algorithms have been proposed. First of all, it is necessary to exclude a fluctuating node that



Pentru managementul nodulilor cu debut tardiv s-au propus mai mulți algoritmi de diagnostic și tratament. Este necesar să se excludă în primul rând un nodul fluctuent care necesită incizie, drenaj și examen bacteriologic și fungic din secreție [25, 26]. Testul proteina C reactivă (PCR) și biopsia sunt necesare în cazul în care tratamentul nu este eficient [27, 28].

Ecografia cutanată este considerată investigația "gold standard" pentru că indică localizarea exactă a nodulului și relația lui cu țesuturile învecinate precum și densitatea fillerului injectat [29, 30].

În ceea ce privește algoritmul de tratament, prima linie o reprezintă antibioticele cu spectru larg iar unii autori recomandă biterapie pentru mai multe săptămâni [31- 37]. Macrolidele sunt considerate foarte eficiente datorită capacității lor de a se concentra în țesutul adipos, având în vedere că marea majoritate a fillerelor sunt localizate în țesutul adipos [38]. Antibioticele din categoria ciclinelor, mai ales Doxiciclina, sunt utilizate pentru efectul lor antiinflamator și imunomodulator [44].

O altă opțiune de primă linie o reprezintă injectarea intralezională de Hialuronidază [39, 40, 41].

Hialuronidaza dezintegrează acidul hialuronic prin hidroliză. Doza recomandată este de 10-20 U pentru o arie < 2.5 mm iar doza trebuie crescută în cazurile rezistente sau când s-a injectat filler rezistent ( de exemplu din familia Vycross Juvederm) [12].

Sau se recomandă corticosteroizi sau o combinație între cele două [2, 42].

A doua linie de tratament cea mai utilizată o reprezintă injectarea intralezională de steroizi [2, 42]. Injectarea de steroizi concentrați duce la apariția unei zone de atrofie.

Pentru a reduce efectele secundare administrării de corticosteroizi unii autori sugerează reconstituirea soluției de injectat cu 5-FU, lidocaină sau ser fiziologic. Opțiuni alternative pentru linia a doua de terapie o reprezintă tratament antibiotic, radiofrecvență, terapie laser, injectare intralezională cu Hialuronidază sau 5-FU, excizie chirurgicală ca ultimă soluție când este suspectat un granulom [2]. Tratamentul cu aparatul de radiofrecvență generează o creștere a temperaturii subcutanate

requires incision, drainage, and bacteriological and fungal examination of the secretion [25, 26]. C-reactive protein assay (PCR) and biopsy are required if treatment is not effective [27, 28].

Skin ultrasound is considered the "gold standard" investigation because it indicates the exact location of the nodule and its relationship with neighboring tissues as well as the density of the injected filler [29, 30].

Regarding the treatment algorithm, the first line therapy is represented by broad-spectrum antibiotics and some authors recommend biterapy for several weeks [31-37]. Macrolides are considered very effective due to their ability to concentrate in adipose tissue, given that the vast majority of fillers are located in adipose tissue [38]. Cyclin antibiotics, especially doxycycline, are used for their anti-inflammatory and immunomodulatory effect [44].

Another first-line option is the intralesional injection of Hyaluronidase [39, 40, 41].

Hyaluronidase disintegrates hyaluronic acid by hydrolysis. The recommended dose is 10-20 U for an area <2.5 mm and the dose should be increased in resistant cases or when resistant filler has been injected (for example from the Vycross Juvederm family) [12].

Corticosteroids or a combination of the two are recommended [2, 42].

The second most used treatment line is intralesional steroid injection [2, 42]. Injection of concentrated steroids leads to an area of atrophy.

To reduce the side effects of corticosteroids, some authors suggest reconstituting the solution for injection with 5-FU, lidocaine, or saline. Alternative options for the second line of therapy are antibiotic treatment, radiofrequency, laser therapy, intralesional injection with hyaluronidase or 5-FU, surgical excision is used as a last resort when a granuloma is suspected [2]. Radiofrequency treatment generates an increase in subcutaneous temperature of up to 42°C, smoothing the area or even destroying the injected hyaluronic acid, which is then resorbed.

One possible cause of inflammatory nodules is the biofilm.

de pâna la 42°C producând netezirea zonei sau chiar distrugerea acidului hialuronic injectat care apoi se resoarbe.

O posibilă cauza a nodulilor inflamatori o reprezintă biofilmul.

Biofilmul reprezintă grup de microorganisme sau celule în care acestea se atașează unele de altele într-o structură tridimensională. Structura este acoperită de o substanță polimerică, de un matrix, care îi dă abilitatea să supraviețuiască, să se dezvolte și să fie rezistentă la antibiotice [5, 6].

Biofilmul folosește fillerul implantat ca pe o suprafață de care se atașează și excretă propriul matrix.

Biofilmul poate sta într-o stare dormantă și se poate activa de exemplu după un traumatism sau o infecție hematogenică. Se întâlnesc la pacienții care fac corecții estetice cu acid hialuronic și tratamente de implant dentar în aceeași perioadă, de exemplu. Pot apărea o varietate de prezentări clinice, ca de exemplu celulita, abcesul, nodulii, inflamații granulomatoase, care se pot manifesta la săptămâni, luni și ani după injectarea acidului hialuronic [7]. Examenele bacteriologice de obicei nu identifică bacteria, diagnosticul este confirmat cu ajutorul testului PCR [8]. Se recomandă administrarea de antibiotice macrolide și chinolone (de exemplu Claritromicina 500 mg x2/zi și Ciprofloxacina 500 mg x2/zi, timp de 4-6 săptămâni). Injectarea de Hialuronidaza poate determina fragmentarea matrixului și ajută la o penetrare mai bună a antibioticelor.

## Concluzii

Efectele secundare imediate au dominat mult timp raportările, iar complicațiile tardive au fost nediagnosticsate.

Complicațiile postinjectare de acid hialuronic pot apare și la distanțe mari de timp. Principala dovadă a legăturii cauză – efect este examenul histopatologic care pune în evidență persistența acidului hialuronic în țesut și remiterea simptomatologiei după injectarea de Hialuronidază. Cauzele apariției complicațiilor tardive pot fi asociate cu numărul de produse injectate, cu volumul injectat și dacă produsele au fost injectate simultan sau în sesiuni separate și țin și de patologia conexă alergică a pacientului.

Pentru lotul de paciente analizate în clinica noastră, timpul de remisie completă a simpto-

Biofilm is a group of microorganisms or cells in which they attach to each other in a three-dimensional structure. The structure is covered by a polymeric substance by a matrix, which gives it the ability to survive, grow, and be resistant to antibiotics [5, 6].

The biofilm uses the implanted filler as a surface to which it attaches and excretes its own matrix.

The biofilm can stay in a dormant state and can be activated, for example, after a trauma or a hematogenous infection. They are found in patients who make cosmetic corrections with hyaluronic acid and dental implant treatments in the same period. A variety of clinical presentations can occur, such as cellulite, abscess, nodules, and granulomatous inflammation, which can occur weeks, months, and years after injection of hyaluronic acid [7]. Bacteriological examinations usually do not identify the bacterium, the diagnosis is confirmed by PCR [8]. Macrolide and quinolone antibiotics are recommended (ex Clarithromycin 500 mg x2 / day and Ciprofloxacin 500 mg x2 / day for 4-6 weeks). Hyaluronidase injection can cause matrix fragmentation and help better penetration of antibiotics.

## Conclusions

Immediate side effects have long been reported and late complications have been undiagnosed.

Post-injection complications of hyaluronic acid can also occur over long distances. The main evidence of the cause-effect link is the histopathological examination that highlights the persistence of hyaluronic acid in the tissue and the remission of symptoms after injection of hyaluronidase. The causes of late complications can be associated with the number of products injected, the volume injected, and whether the products were injected simultaneously or in separate sessions, and are related to the patient's related allergic pathology.

For the group of patients analyzed in our clinic, the time of complete remission of

melor a variat între 48 de ore și 2 luni. Dintre cauzele posibile menționăm atopia, alergia la nichel, la produsele injectate, la produsele cosmetice, tratamente stomatologice, implant dentar, ten acneic.

Recunoașterea complicațiilor tardive ajută medicul injector la aplicarea celui mai potrivit tratament.

symptoms varied between 48 hours and 2 months.

Among the possible causes we mention atopy, nickel allergy, injected products, cosmetics, dental treatments, dental implants, and acne skin.

Recognizing late complications helps the injecting physician to choose the most appropriate treatment.

## Bibliografie/Bibliography

1. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2011. Available at: <http://www.isaps.org/Media/Default/globalstatistics/ISAPS-Results-Procedures-2011.pdf>.
2. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:295-316.
3. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Reports*. 2015;7:5851
4. Funt DK. Avoiding malar edema during midface/cheek augmentation with dermal fillers. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4:32-36.
5. Christensen LH. Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 2: 1612-1619.
6. Monheit GD, Rohrich RJ. The nature of long-term fillers and the risk of complications. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 2:1598-1604.
7. Dayan SH, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg*. 2011;27(1):23-28
8. Grippaudo FR, Pacilio M, Di Girolamo M, Dierckx RA, Signore A. Radiolabelled white blood cell scintigraphy in the work-up of dermal filler complications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(3): 418-425
9. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):97-108
10. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(6):1842-1863.
11. Wiest LG, Stolz W, Schroeder JA. Electron microscopic documentation of late changes in permanent fillers and clinical management of granulomas in affected patients. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 2:1681-1688.
12. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, et al. Treatment algorithm of complications after filler injection: based on wound healing process. *J Korean Med Sci*. 2014;29:S176-S182
13. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:1590-1595
14. Paliwal S, Fagien S, Sun X, et al. Skin extracellular matrix stimulation following injection of a hyaluronic acid-based dermal filler in a rat model. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:1224-1233.
15. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:97-108
16. Daines SM, Williams EF. Complications associated with injectable soft-tissue fillers: a 5-year retrospective review. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013;15:226-231.
17. Kuula LSM, Viljema KM, Backman JT, et al. Fluoroquinolone related adverse events resulting in health service use and costs: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14:e0216029.
18. Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, et al. Delayed onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment. *Dermatol Surg*. 2019;45:1085-1094.
19. Marcellin E., Steen J.A., Nielsen L.K., Insight into hyaluronic acid molecular weight control. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014, 98, 6947-6956.
20. Artzi O, Cohen J, Delayed Inflammatory Reactions to Hyaluronic Acid Fillers: A Literature Review and Proposed Treatment Algorithm *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020; 13: 371-378, doi: 10.2147/CCID.S247171

21. Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T, et al. Fifty-kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNF- $\alpha$  expression in reconstituted epidermis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24 (4):210-217. doi:10.1159/000324296
22. Kim H, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Delayed onset filler complication: two case reports and literature review. *Dermatol Ther*. 2017;30(5): e12513. doi: 10.1111/dth.12513.
23. Beleznyay K, Carruthers JD, Carruthers A, Mummert ME, Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. *Dermatol Surg*. 2015;41(8):929-939. doi:10.1097/DSS.0000000000000418.
24. De Boule K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015;8:205. doi:10.2147/CCID.S80446.
25. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):405-413. doi:10.1111/jdv.13977.
26. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13 (8):778-786.
27. Ibrahim O, Overman J, Arndt KA, Dover JS. Filler nodules: inflammatory or infectious? A Review of biofilms and their implications on clinical practice. *Dermatol Surg*. 2018;44(1):53-60. doi:10.1097/ DSS.0000000000001202.
28. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers-evidence-and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconst Surg*. 2016; 137(6):961. doi:10.1097/PRS.0000000000002184.
29. Cassuto D, Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: classification and recommendations for treatment. *Plast Reconst Surg*. 2013;132(4S-2):48S-58S.
30. Beleznyay K, Carruthers JD, Carruthers A, Mummert ME, Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. *Dermatol Surg*. 2015;41(8):929-939. doi:10.1097/DSS.0000000000000418
31. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):405-413. doi:10.1111/jdv.13977 .
32. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers-evidence-and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconst Surg*. 2016;137(6):961. doi:10.1097/PRS.000000000000 2184.
33. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13 (8):778-786.
34. Ibrahim O, Overman J, Arndt KA, Dover JS. Filler nodules: inflammatory or infectious? A Review of biofilms and their implications on clinical practice. *Dermatol Surg*. 2018;44(1):53-60. doi:10.1097/ DSS.0000000000001202.
35. Snozzi P, van Loghem JA. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers-an algorithm-based approach. *Plas Reconst Surg Glob Open*. 2018;6(12).
36. Kulichova D, Borovaya A, Ruzicka T, Thomas P, Gauglitz GG. Understanding the safety and tolerability of facial filling therapeutics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1215-1226. doi:10.1517/ 14740338.2014.939168.
37. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2013; 6:295.
38. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13 (8):778-786.
39. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesth Plast Surg*. 2018; 42(2):498-510. doi:10.1007/s00266-017-1063-0.
40. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13 (8):778-786.
41. Ibrahim O, Overman J, Arndt KA, Dover JS. Filler nodules: inflammatory or infectious? A Review of biofilms and their implications on clinical practice. *Dermatol Surg*. 2018;44(1):53-60. doi:10.1097/ DSS.0000000000001202.
42. Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(6):862-877. doi:10.1177/1090820X13493638.
43. Humphrey S, Jones D. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. PMID: 32035107 DOI: 10.1016/j.jaad.2020.01.066



44. Sclfani A, Fagien S, Treatment of Injectable Soft Tissue Filler Complications, 2009 Oct;35 Suppl 2:1672-80. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01346.x.
45. Dormsoton W, Goodman G, De Boule K, Global Approaches to the Prevention and Management of Delayed-onset Adverse Reactions with Hyaluronic Acid-based Fillers, *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Apr. doi: 10.1097/GOX.0000000000002730

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Roxana Tomescu  
Clinica Dermatologie, Dr Leventer Centre, București, România.  
roxanatomescu@drleventercentre.com.

*Correspondance address:* Roxana Tomescu  
Dr Leventer Centre, Bucharest, Romania  
roxanatomescu@drleventercentre.com.