

Vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom

Y.S. Zuidema¹, E. Rácz², M.S. Bruijn³, C. Bisschop⁴, G.F.H. Diercks⁵, M.W. Stenekes⁶,
G.A.P. Hospers⁷

¹ Aios dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, Ommelander Ziekenhuis Groningen

⁴ Arts-onderzoeker, medische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁵ Patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁶ Plastisch chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁷ Medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Joline Zuidema, aios dermatologie
Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520

E-mail: y.s.zuidema@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 59-jarige vrouw werd in 2012 gediagnosticeerd met een superficieel spreidend melanoom ter plaatse van de linkerscapula. Therapeutische excisie en re-excisie vonden plaats, en schildwachtklierpro-

cedure was positief. In de okselklierdissectie werden vervolgens geen metastasen aangetroffen. Het betrof dus een pT2aN1aMx-melanoom.

Na ruim een jaar ontwikkelde patiënte in de loop der tijd multipele lokale recidieven, die geëxcideerd werden en middels CO₂-laser geablateerd werden. In 2015 werd besloten te starten met immuuntherapie middels ipilimumab, vanwege aanhoudende lokale uitbreiding en een nodus in de long, die op een CT-scan werd opgemerkt, en verdacht was voor een longmetastase.

Na vier weken, na twee kuren ipilimumab, ontwikkelde patiënte harde pijnloze noduli onder de ogen, doorlopend naar nasolabiaal en in de bovenlip. Tevens had zij perioculair oedeem in de ochtend, dat in de loop van de dag afzakte naar de wangen. Patiënte had 25 jaar geleden subcutane injecties met fillers ondergaan in de nasolabiaalplooï beiderzijds. Het exacte type filler was niet meer te achterhalen, maar meest waarschijnlijk betrof het een synthetische filler. Patiënte was in die tijd werkzaam als verpleegkundige en kreeg de fillers ingespoten door een plastisch chirurg, er was geen dossier aange- maakt.

Haar algemene voorgeschiedenis vermeldde osteopenie, een thoracale 12-fractuur waarvoor interne fixatie en een superficieel basaalcelcarcinoom op zowel de linker- als de rechterbovenarm.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat werd diffuus oedeem gezien, het meest uitgesproken perioculair, met maculair erytheem. Er werden hard aanvoelende subcutane noduli gepalpeerd perioculair en in de nasolabiaalplooï beiderzijds. Tevens werd een hard aanvoelende subcutane nodulus gepalpeerd in de bovenlip links (figuur 1). De tong en orale mucosa lieten geen afwijkingen zien. Lymfeklieren in de hoofd-halsregio waren niet pathologisch vergroot. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan granulomateuze ontsteking, dan wel sarcoidose op basis van fillergebruik, secundaire calcinosis cutis en urticaria.

Aanvullend onderzoek

In eerste instantie werd een 3 mm biopsie voor histologisch onderzoek afgenomen van de linkerwang. Dit liet een specifieke ontstekingsreactie zien. Derhalve werd besloten echogeleid een tweetrapsbiopsie te nemen. Dit liet granulomateuze dermale en subcutane inflammatie zien, met aanwezigheid van histiocyten, meerkernige reuscellen en lymfocyten, omgeven door optisch lege ruimten (figuur 2). Deze bevindingen passen bij een granulomateuze vreemdlichaamreactie op permanente fillers, meest waarschijnlijk op siliconenolie, vanwege de aanwezige inflammatoire cellen en het aspect van de optisch lege ruimten.¹

Diagnose

Granulomateuze vreemdlichaamreactie op fillers tijdens immunotherapie voor gemetastaseerd melanoom.

Beloop

In afwezigheid van een andere oorzaak, werden de vreemdlichaamgranulomen bij patiënte meest waarschijnlijk getriggerd door de behandeling met ipilimumab, waarmee patiënte vier weken voorafgaand startte. Vorming van granulomen op andere plekken dan waar de fillers waren ingespoten, berust waarschijnlijk op migratie van het fillermateriaal vanuit de nasolabiaalplooïen.^{2,3}

Ipilimumab werd bij het stellen van de diagnose ook gestopt.

Eerstekeusbehandeling voor vreemdlichaamgranulomen zijn intralaesionale corticosteroiden.¹

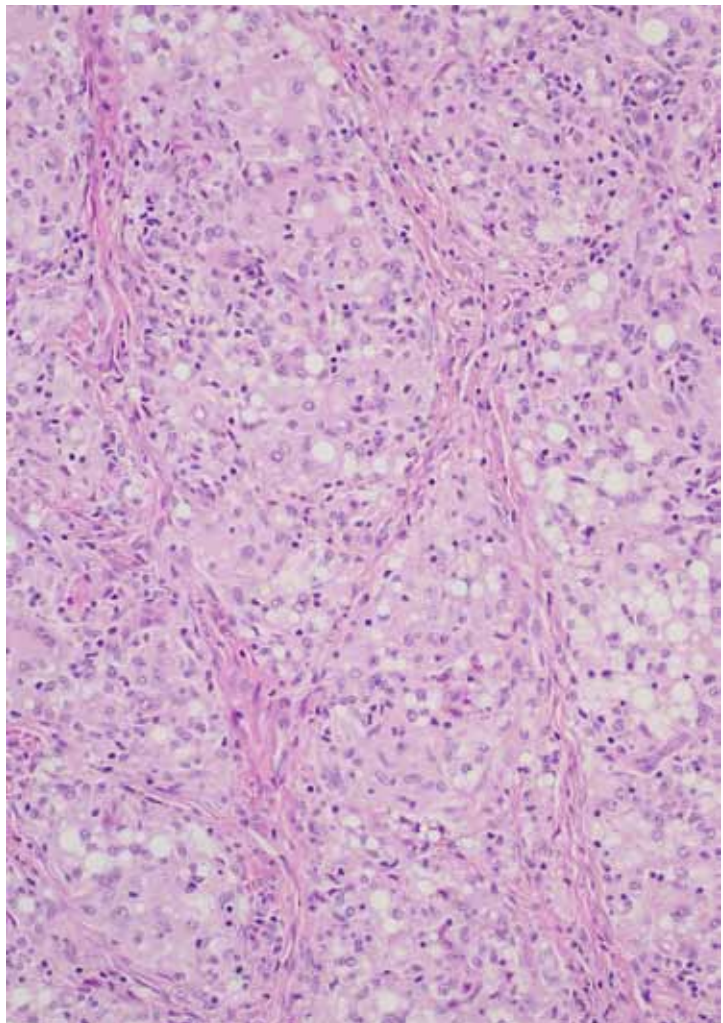
Chirurgische excisie is ook een optie. Dit laatste leidt echter vaak tot onvolledige excisie van het granuloom, omdat dit vaak wijdverspreid in het weefsel aanwezig is.^{1,4}

Patiënte heeft toch voor chirurgische excisie gekozen, die door de plastisch chirurg werd verricht. Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat toonde een vergelijkbaar beeld als de eerdere tweetrapsbiopsie. Helaas is ruim een jaar later bij patiënte een hersenmetastase ontdekt, waarbij behandeling werd gestart met dabrafenib/trametinib, met aanvankelijk goede respons. Later werd dit middel echter gestaakt vanwege leverproefstoornissen. Hierna werd behandeling gestart met pembrolizumab, waaronder de ziekte progressief bleef. Derhalve werd dabrafenib/trametinib herstart in



Figuur 1. Subcutane nodulus op de bovenlip links.

combinatie met 4 mg dexamethason, waaronder de ziekte langzaam progressief is, maar er helaas geen andere behandelopties meer mogelijk zijn. De granulomen in het gelaat zijn tot op heden in remissie.



Figuur 2. Histopathologie van een biopsie van de bovenlip links: In de subcutis wordt een granulomateuze ontsteking aangetroffen opgebouwd uit epitheloïde histiocyten, meerkernige reuscellen en verspreid aanwezigheid van lymfocyten. In deze granulomateuze ontsteking in grootte wisselende optisch lege ruimten passend bij fillers.

BESPREKING

De afgelopen twintig jaar is de vraag naar gezichtsverjonging middels fillers exponentieel toegenomen. Er zijn veel beschikbare producten, die in te delen zijn in drie categorieën: autoloog (verkregen uit lichaamseigen materiaal), biologisch (verkregen uit organische bronnen, zoals hyaluronzuur of collageen) en synthetische materialen. Deze laatste kunnen een permanente oplossing bieden, maar ook voor problemen zorgen op lange termijn. Synthetische fillers werden vooral in de mid twintigste eeuw gebruikt, waarbij vooral gebruik gemaakt werd van polymethyl methacrylaat microsferen, vloeibare siliconen en hydrogel polymeren.⁵ Door het langdurige effect lijken deze fillers aantrekkelijk, echter complicaties als granuloomvorming, acute en late infecties, migratie en verplaatsing maken dat deze fillers zelden nog gebruikt worden.^{2,4}

Granuloomvorming, als reactie op gebruik van synthetische fillers, wordt vaak als late complicatie gezien. Gemiddeld treden deze reacties enkele maanden tot vijf jaar na het injecteren van de fillers op.^{6,7} Meerdere factoren spelen hierbij een rol, waarbij puurheid van het product en partikeloppervlak de belangrijkste lijken te zijn. De pathofysiologie die hieraan ten grondslag lijkt te liggen is als volgt: macrofagen fagocyteren fillerpartikeltjes en slaan dit op in hun geheugen. Een ernstige systemische infectie kan als trigger optreden en voor reactivatie van deze macrofagen zorgen en leiden tot granuloomvorming. Naast systemische infecties worden ook medicamenten en auto-immuunziekten beschreven als mogelijke triggers.² Als medicamenteuze oorzaak is granuloomvorming bij fillers eerder beschreven bij interferonen en bij omalizumab.^{8,9}

Bij onze patiënte werd de vreemdlichaamreactie na 25 jaar, in afwezigheid van een andere oorzaak, meest waarschijnlijk getriggerd door de behandeling met ipilimumab. Ipilimumab activeert T-cellen door blokkade van het inhibitoire signaal van de interactie tussen de CTLA-4-receptor op T-cellen en B7 op antigeenpresenterende cellen. Het werkt vooral in de vroege fases van T-celactivatie en zorgt uiteindelijk voor hyperproliferatie van lymfocyten. Deze T-celactivatie is echter specifiek en infiltratie van deze geactiveerde lymfocyten in gezonde organen en tevens cytokineproductie lijken de oorzaak te zijn van auto-immuunbijwerkingen van ipilimumab, meestal van de huid, gastro-intestinaal, hepatogeen en endocrien.¹⁰

Granulomateuze ontsteking en het vormen van granulomen tijdens behandeling met *immuun checkpoint inhibitors* is eerder beschreven.¹¹ Ook is het bekend dat sarcoïdose kan ontstaan of opnieuw geactiveerd kan worden tijdens behandeling met ipilimumab.¹²

In het histologisch beeld was de overvloed aan lymfocyten in het granuloom opvallend. Tevens ontstond de reactie tijdens behandeling met ipilimumab, vier weken na het starten. Dit is in de tijdsspanne waarin

immuungerelateerde bijwerkingen van ipilimumab meestal plaatsvinden. Derhalve nemen wij aan dat de vreemdlichaamreactie bij onze patiënte, 25 jaar na het inspuiten van synthetische fillers, door ipilimumab is uitgelokt.

De casus is eerder gepubliceerd

C. Bisschop, M.S. Bruijn, M.W. Stenekes, G.F.H.Diercks and G.A.P. Hospers: Foreign body reaction triggered by cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 blockade 25 years after dermal filler injection. *Br J Dermatol* 2016; 175(6):1351-1353. De huidige publicatie komt tot stand met toestemming van de British Journal of Dermatology.

LITERATUUR

1. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg* 2015;42:232-9.
2. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1842-63.
3. Lin CH, Chiang CP, Wu BY, Gao HW. Filler migration to the forehead due to multiple filler injections in a patient addicted to cosmetic fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2017 Jan 25:1-3.
4. Andre P, Lowe NJ, Parc A et al. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:171-6.
5. Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg* 2015;31:29-34.
6. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:150-61.
7. Friedmann DP, Kurian A, Fitzpatrick RE. Delayed granulomatous reactions to facial cosmetic injections of polymethylmethacrylate microspheres and liquid injectable silicone: A case series. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18:170-3.
8. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol* 2007;143:507-10.
9. Dammak A, Taillé C, Marinho E, Crestani B, Crickx B, Descamps V. Granulomatous foreign-body reaction with facial dermal fillers after omalizumab treatment for severe persistent allergic asthma: a case report *Br J Dermatol* 2012;166:1375-6.
10. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
11. Perret RE, Josselin N, Knol AC, Khammari A, Cassecuel J, Peuvrel L, Dreno B. Histopathological aspects of cutaneous erythematous-papular eruptions induced by immune checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma. *Int J Dermatol* 2017 Feb 10. doi: 10.1111/ijd.13540. [Epub ahead of print].
12. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2016 Dec 14. pii: S0147-0272(16)30094-0. doi: 10.1016/j.cupr.2016.12.001. [Epub ahead of print]



SAMENVATTING

Een 59-jarige vrouw werd in 2012 gediagnosticeerd met een superficieel spreidend melanoom ter plaatse van de linkerscapula. In de loop der jaren ontwikkelde zij multiple lokale recidieven en uiteindelijk ook een nodus in de long, die verdacht was voor een longmetastase. Er werd toen gestart met immuuntherapie middels ipilimumab. Vier weken na het starten van ipilimumab ontwikkelde patiënte harde pijnloze noduli onder de ogen, doorlopend naar nasolabiaal en in de bovenlip. Tevens had zij perioculair oedeem in de ochtend, dat in de loop van de dag afzakte naar de wangen. Patiënte had 25 jaar geleden subcutane injecties met, waarschijnlijk synthetische, fillers ondergaan in de nasolabiaalplooï beiderzijds. Een tweetrapsbiopt voor histopathologisch onderzoek toonde een vreemdlichaamreactie op de filler die 25 jaar geleden gebruikt werd, meest waarschijnlijk uitgelokt door ipilimumab-gebruik. Excisie van de granulomen door de plastisch chirurg vond plaats en de granulomen zijn tot nu toe in remissie.

TREFWOORDEN

ipilimumab – synthetische fillers – vreemdlichaamsreactie – granulomateus

SUMMARY

A 59 year old woman was diagnosed in 2012 with a superficial spreading melanoma of the left scapula. She later developed several local cutaneous recurrences and eventually also a nodule in the lung, suspect for a lung metastasis. The patient was treated with ipilimumab immunotherapy.

Four weeks later she developed painless hard nodules under her eyes extending to the nasolabial folds and the upper lip. She also developed periocular edema in the morning, that extended to the cheeks during the day. Our patient had been treated with synthetic fillers 25 years ago in both nasolabial folds. A two-step biopsy showed a foreign body reaction to the filler that was used 25 years ago, most probably triggered by the use of ipilimumab. The nodules were excised by a plastic surgeon and the patient has not developed any recurrences to date.

KEYWORDS

ipilimumab – synthetic fillers – foreign body reaction – granulomatous

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen