



# Complicaties van siliconen implantaten: relevantie voor de dermatologische praktijk

D.F.C. van Hezik<sup>1</sup>, K.A. Spit<sup>2</sup>, R.J.B. Driessen<sup>3</sup>

Siliconen worden al decennialang in verschillende vormen gebruikt voor cosmetische en/of reconstructieve doeleinden. Hoewel siliconen voorheen werden beschouwd als inert en niet toxisch, wordt steeds vaker casuïstiek beschreven van patiënten met lichamelijke klachten waarbij een relatie met geïnjecteerde of geïmplanteerde siliconen vermoed wordt. Lekkage van siliconendeeltjes (ook wel 'zweten' of 'gel bleed' genoemd) uit implantaten en de migratie ervan wordt in verband gebracht met complicaties op lokaal niveau, zoals granuloom- en kapselvorming, en systemische symptomen, zoals auto-immuun/auto-inflammatoire aandoeningen en lymfomen. In voorbereiding op de presentatie van een casus tijdens de aanstaande wetenschappelijke vergadering presenteren we in dit artikel een overzicht van de mogelijke complicaties van siliconen implantaten, met een focus op de dermatologie.

## INTRODUCTIE

Het gebruik van siliconen voor medische doeleinden is sinds de introductie van siliconen borstimplantaten in 1962 sterk toegenomen. In de VS worden er jaarlijks ongeveer 400.000 siliconen borstprothesen geïmplanteerd, waardoor er inmiddels meerdere miljoenen mensen dagelijks intensief worden blootgesteld aan siliconen. Sinds de oprichting van de Dutch Breast Implant Registry in 2015 zijn ook de Nederlandse cijfers inzichtelijk. Zo hebben in 2020 bijna 12.500 patiënten een siliconen borstimplantaat gekregen. [1,2]

Huidige siliconen borstimplantaten zijn gemaakt van een polymeer genaamd polydimethylsiloxane (PDMS), en bestaan uit een omhulsel van PDMS-elastomeer met hierin een gel van hetzelfde PDMS. Door fabrikanten worden de voor prothesemateriaal gebruikte siliconen over het algemeen beschouwd als zeer inert en biologisch stabiel, en wordt de kans op ruptuur van een prothese klein geacht. [3]

Uit de literatuur blijkt echter dat er ten gevolge van slijtage of ruptuur, maar ook spontaan, lekkage van PDMS kan optreden wat migratie van siliconen naar omliggend weefsel, nabijgelegen lymfeklieren en andere organen kan veroorzaken. Er zijn gevallen beschreven waar siliconen werden waargenomen in de lever, longen, regionale lymfeklieren en zelfs het ruggenmerg. [4]

Naast lokale complicaties, en gelokaliseerde complicaties na siliconenmigratie op afstand, is er de afgelopen decennia meermaals onrust geweest over het voorkomen van aspe-

cifieke systemische symptomen bij patiënten met siliconen borstimplantaten. Deze onduidelijkheid over een mogelijke associatie heeft in 1992 zelfs tot een tijdelijk verbod van siliconen implantaten door de Food and Drug Administration (FDA) geleid. Meer recent zijn er in 2019 specifieke borstimplantaten van de markt gehaald in verband met de toenemende incidentie van borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (BIA-ALCL).

In dit artikel presenteren we een overzicht van de lokale en systemische complicaties van het gebruik van siliconen borstimplantaten, die ook relevant zijn voor de dermatologische praktijk.

## LOKALE COMPLICATIES VAN SILICONEN

Rond het einde van de Tweede Wereldoorlog werden bij Japanse prostituees na injecties met (vaak grote hoeveelheden) vloeibare siliconen ter vergroting van de borsten voor het eerst *siliconomen* waargenomen; harde subcutane nodi en noduli welke veelal ontstaan 2 tot 15 jaar na injecties met siliconen. Deze siliconen granulomen kenmerken zich histopathologisch door gevacuoliseerde histiocyten met een spaarzaam lymfocytair infiltraat en meerkernige reuscellen. Daarbij kunnen siliconen zichtbaar worden gemaakt door gebruik te maken van een 'modified oil red O' kleuring of een Energy-Dispersive X-ray spectroscopy (EDX) analyse. [4] Behalve granulomen kunnen ook uitgebreidere huidafwijkingen gezien worden, zoals erytheem, teleangiëctasieën en huidnecrose. Daarnaast is vorming van abscessen en fistels

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

beschreven. [5] In een retrospectief onderzoek tussen 2001 en 2016 van 79 patiënten met histologisch bewezen siliconen granulomen was in 90% van de gevallen sprake van lokale klachten en in 16 patiënten (20%) van migratie op afstand zoals de axillaire lymfklieren en de longen. De klachten in de axillae bestonden voornamelijk uit pijn, maar ook cystes en abcesvorming werden beschreven. [6]

## SYSTEMISCHE COMPLICATIES VAN SILICONEN

### Auto-inflammatie en auto-immuniteit

Er zijn meerdere studies verschenen die een relatie met siliconen borstimplantaten en systemische klachten impliceren. Al vrij snel na de introductie van siliconen is het borstprothesesyndroom beschreven, gekenmerkt door een scala aan klachten zoals chronische vermoeidheid, artralgieën, spierpijn en huidafwijkingen. In 2011 werd voor het eerst de term ASIA-syndroom (*Auto-immune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*) geïntroduceerd door Shoenfeld et al. Dit syndroom manifesteert zich enkele weken tot jaren na blootstelling aan adjuvantia (waaronder siliconen) en wordt geassocieerd met verschillende auto-immuunziekten. Het borstprothesesyndroom en het ASIA-syndroom worden inmiddels als spectrum gezien. [7-9] De criteria voor de diagnose ASIA-syndroom worden in tabel 1 samengevat. Hierbij dient te worden opgemerkt dat klassieke uitingen van auto-immuunlijden worden beschouwd als 'minor criteria' voor het stellen van de diagnose.

Een studie uit 2018 toonde aan dat vrouwen met siliconen borstimplantaten vaker auto-immuunziekten ontwikkelden dan vrouwen zonder deze borstimplantaten. In deze studie werden een kleine 25.000 vrouwen met siliconen borstimplantaten vergeleken met bijna 100.000 vrouwen gematcht voor leeftijd en socio-economische status, waarbij het risico op een auto-immuunziekte bijna 1,5 keer verhoogd bleek in de groep van vrouwen met siliconen borstimplantaten vergeleken met de controlegroep (hazard ratio 1.45 (95% CI 1.21-1.73)).

[10] Onder de auto-immuunbeelden worden verscheidene aandoeningen gezien zoals het Raynaud fenomeen, systemische sclerose, vasculitis, mixed connective tissue disease, het syndroom van Sjögren en ook sarcoidose en morfea. [11]

De exacte pathogenese van het ASIA-syndroom is vooralsnog onopgehelderd. Vermoed wordt dat naast klassieke vreemdlichaamsreacties ook auto-immuun of auto-inflammatoire mechanismen een rol spelen. Triggers zijn mogelijk niet alleen het lichaamsvreemd materiaal zelf, maar mogelijk ook de microbiële biofilm die aanwezig is op het implantaat. [12] Auto-immuniteit zou daarbij vooral worden gezien bij vrouwen met een bepaalde genetische predispositie. [13] De waargenomen immuunrespons kenmerkt zich door onderdrukking van regulatoire T-cellen en stimulatie van Th1/Th17 cellen, en een inflammatoir milieu met IL-17, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$  en interferon-gamma. [7,13] Naast deze inflammatoire respons wordt gedacht dat mogelijk ook allergologische mechanismen ten grondslag liggen aan de huidafwijkingen ten gevolge van siliconen. Een review uit 2018 beschrijft 10 casestudies naar mogelijke overgevoeligheidsreacties op siliconen borstimplantaten, waarbij in 4 casestudies een sensibilisatie voor prothesemateriaal werd gevonden bij epicutaan contactallergologisch onderzoek. De relevantie van deze bevindingen is niet duidelijk, gezien het ontbreken van objectieve data, zoals specifieke histopathologische bevindingen. [14]

### Lymfoom

In 2008 verscheen de eerste epidemiologische studie waarin een verhoogd risico werd gezien op BIA-ALCL bij patiënten met siliconen borstprothesen. Dit zeldzame lymfoom ontwikkelt zich rondom het borstimplantaat en lijkt vaker gezien te worden bij implantaten met een afwijkende textuur. Het is nog onduidelijk hoe het BIA-ALCL ontstaat. Vermoed wordt dat borstimplantaten een selectieve immuunrespons

Tabel 1. Diagnostische criteria voor ASIA-syndroom. Ten minste 2 major criteria of 1 major criteria en 2 minor criteria.

Major criteria	Voorbeelden
Blootstelling aan adjuvant voorafgaand aan ontstaan van 'typerende' symptomen*	Vaccinatie, siliconen, metalen implantaat
Ontstaan van 'typerende' symptomen	Myalgie, myositis, spierkrachtverlies Artralgie en/of artritis Chronische vermoeidheid, slaapproblematiek Neurologische symptomen geassocieerd met demyelinisatie Cognitieve achteruitgang, geheugenverlies Sicca klachten Verwijdering van veroorzakend adjuvant geeft verbetering Histologische bevestiging van adjuvant in betrokken orgaan
Minor criteria	
Adjuvant specifieke antistoffen	
Specifieke HLA subtypes (HLA DRB1, HLA DQB1)	
Andere symptomen	Bijv. prikkelbare darm syndroom
Verergering van een reeds bestaande autoimmuunziekte	

\* blootstelling niet langer dan 10 jaar geleden

kunnen activeren, waarbij een cascade van cytokinen zorgt voor productie van onder andere Th1/Th17 cellen en verscheidene interleukinen (IL17, IL-6, IL-8). Deze chronische inflammatie leidt in sommige gevallen tot monoclonale lymfocytair activatie van waaruit de CD30-positieve tumorcellen van BIA-ALCL ontstaan. Daarnaast zouden toxische producten van siliconen mogelijk een direct mutageen effect kunnen veroorzaken. Over het algemeen wordt BIA-ALCL als een indolent lymfoom beschouwd, maar er zijn enkele fatale casus beschreven. Klinisch wordt in de meeste gevallen verlate seroomvorming of zwelling (meer dan 1 jaar na implantatie) of asymmetrie en pijn gezien, maar ook metastasen op afstand en B-symptomen worden gerapporteerd. Behandeling van BIA-ALCL bestaat uit het verwijderen van de borstimplantaten en het omringende weefsel. In sommige gevallen is aanvullende chemotherapie nodig. [15]

## CONCLUSIE

Siliconen borstimplantaten worden veelvuldig in verband gebracht met klachten van de huid zoals granulomen, huidnecrose, abscessen en fistels, die zowel op lokaal niveau als op afstand gezien kunnen worden. Daarnaast kan een scala aan specifieke en minder specifieke lichamelijke klachten worden gezien, inclusief auto-immuunziekten.

Bij patiënten met siliconen borstprothesen en onbegrepen lichamelijke klachten moet gedacht worden aan een reactie van het lichaam op siliconen. De dermatoloog kan daarbij een rol hebben in het objectief vaststellen van siliconenpartikels in de huid door middel van gericht histopathologisch onderzoek.

## TREFWOORDEN

Borstimplantaat – silicone – complicaties - BIA-ALCL - ASIA-syndroom

## BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstremgeling.

## LITERATUUR

1. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Safety of silicone breast implants. *The National Academics*. 1999.
2. Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual report 2020. October 2021.
3. Update on the safety of silicone gel-filled breast implants (2011) - Executive Summary [Internet]. 2011. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/update-safety-silicone-gel-filled-breast-implants-2011-executive-summary>.
4. Kappel R, Boer L, Dijkman H. Gel bleed and rupture of silicone breast implants investigated by light-, electron microscopy and energy dispersive x-ray analysis of internal organs and nervous tissue. *Clinical Medical Rev Case Reports*. 2016;3(1).
5. Chopra S, Marucci D. Cutaneous complications associated with breast augmentation: A review. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018;5(1):73-7.
6. Ryu A, Glazebrook K, Samreen N, Bauer P, Yi E, Ryu J. Spectrum of chronic complications related to silicone leakage and migration. *Am J Med*. 2018;131(11):1383-6.
7. Suh L, Khan I, Kelley-Patteson C, Mohan G, Hassanein A, Sinha M. Breast implant-associated immunological disorders. *J Immunol Res*. 2022;4(2022):8536149.
8. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4-8.
9. Spit KA, Scharff M, de Blok CJ, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057159.
10. Wataad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert J, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1846-54.
11. Wataad A, Quaresma M, Bragazzi N, Cervera R, Tervaert J, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37:483-93.
12. Crowe SA, Simister RL, Spence JS, Kenward PA, Van Slyke AC, Lennox P, et al. Microbial community compositions in breast implant biofilms associated with contracted capsules. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249261.
13. Caravantes-Cortes M, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez R, Salazar-Ruiz S, Carballo-Zarate A. Breast prosthesis syndrome: pathophysiology and management. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(5):1423-37.
14. Labadie J, Korta D, Barton N, Mesinkovska N. Cutaneous hypersensitivity-like reactions associated with breast implants: a review. *Dermatologic Surgery*. 2018;44(3):323-9.
15. de Boer M, van Leeuwen F, Hauptmann M, Overbeek L, de Boer J, Hijmering N, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncology*. 2017;4(3):335-41.

## CORRESPONDENTIEADRES

Daniel van Hezik

E-mail: [daniel.vanhezik@radboudumc.nl](mailto:daniel.vanhezik@radboudumc.nl)