



Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿Una nueva entidad clínica?

Belkis Ferrer-Cosme,^a Damiana Téllez-Martínez,^b Alexander Batista-Duharte^b

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. A new clinical entity?

Recently Shoenfeld and Agmon-Levin proposed a new clinical entity called autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), which includes four clinical entities called: 1) siliconosis, 2) Gulf War syndrome, 3) macrophage myofasciitis and 4) post-vaccination phenomenon associated with adjuvants. They all have a common denominator: a prior exposure to immunoadjuvants, and, in addition, they also share several clinical criteria associated to chronic inflammation and autoimmune reactions. This proposal still needs to be validated by the scientific community, but nowadays is a topic of hot discussion in the literature and in various international conferences. In this revision article, we analyze the characteristics of this syndrome, the current mechanisms possibly involved in the pathogenesis, and the more recent reports regarding ASIA associated to vaccine and some foreign substances.

El desarrollo de una enfermedad autoinmune depende de la confluencia de varios factores, como la susceptibilidad genética, los factores ambientales y los trastornos en la regulación de la respuesta inmune, entre otros.¹ Hoy se debate el papel de las vacunas como posible factor inductor de trastornos autoinmunes. Sin embargo, la baja frecuencia de los reportes de asociación, el escaso conocimiento de los posibles mecanismos involucrados, así como insuficiencias en los sistemas de vigilancia posterior a la vacunación, conllevan a que aún no exista una conclusión definitiva sobre una posible relación causal entre vacunas y autoinmunidad.²

En el año 2011, Shoenfeld y Agmon-Levin propusieron una nueva entidad denominada *síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes* o ASIA (del inglés *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*). Estos autores tomaron como base la observación de cuatro entidades clínicas directamente asociadas a la estimulación prolongada de la respuesta inmune por adyuvantes; esas entidades se acompañan de signos y síntomas característicos de enfermedades autoinmunes.³ Decenas de artículos en los que se debate este tema han sido publicados en los últimos años y aún existen criterios divididos sobre si se acepta o no esta propuesta. En el presente trabajo se realiza una actualización sobre este tema y se ofrecen consideraciones con el objetivo de estimular el debate y la reflexión entre los especialistas en esta área.

Adyuvantes inmunológicos. Clasificación y mecanismos de acción

Los adyuvantes (del latín *adjuvare*, ayudar) son substancias de estructura química muy diversa, usadas para reforzar la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente. Estos compuestos normalmente se utilizan con varios propósitos: 1) para formar parte de vacunas humanas o veterinarias, con el objetivo de potenciar una respuesta inmune y una memoria inmunológica más eficiente; b) para producir anticuerpos poli y monoclonales para diferentes usos; c) como herramientas para estudiar la respuesta inflamatoria y obtener biomodelos de autoinmunidad;

Keywords Palabras clave

Autoimmunity Autoinmunidad
Immunologic adjuvants Adyuvantes inmunológicos

^aDepartamento de Inmunología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Cuba

^bLaboratório de Imunología Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil

Comunicación con: Alexander Batista-Duharte
Correo electrónico: batistaduharte@gmail.com

Recientemente Shoenfeld y Agmon-Levin han propuesto una nueva entidad clínica denominada síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés), el cual incluye cuatro entidades denominadas: 1) siliconosis, 2) síndrome de la guerra del Golfo, 3) miofascitis macrofágica y 4) fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes. Todos ellos tienen un denominador común: una exposición previa a inmunoadyuvantes y además comparten varios

criterios clínicos asociados a inflamación crónica y reacciones autoinmunes. Esta propuesta aún debe ser validada por la comunidad científica, pero hoy en día es un tema de intenso debate en la literatura biomédica y en varias conferencias internacionales. En esta revisión, se analizan las características de este síndrome, los mecanismos actuales posiblemente implicados en la patogénesis y los más recientes informes sobre ASIA asociada a vacunas y a algunas sustancias extrañas.

Resumen

d) en ensayos toxicológicos como controles positivos de hipersensibilidad retardada.⁴

Los adyuvantes son capaces de estimular inicialmente la inmunidad innata por medio del reconocimiento de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés: *pattern recognition receptor*), proteínas presentes en las células del sistema inmunitario, como los fagocitos, para identificar moléculas asociadas con patógenos microbianos o estrés celular. Estas proteínas incluyen los receptores tipo Toll (con la familia TLR1-9), los receptores intracelulares Nod (que incluyen el conocido inflamasoma Nalp3), los receptores RIG y las lectinas tipo C.⁵

Varios autores han propuesto diferentes clasificaciones de los adyuvantes atendiendo a su origen; se trata de mecanismos de acción y propiedades físico-químicas. Sin embargo, las clasificaciones más utilizadas son la de Schijns y la de O'Hagan y Valiante, las cuales se basan en aspectos funcionales.⁵ Schijns categoriza estas moléculas como: 1) facilitadores de la señal 1 (presentación de antígenos a los linfocitos T a través de las células dendríticas, macrófagos o linfocitos B, denominadas células presentadoras de antígeno), 2) facilitadores de la señal 2 (coestimulación) y 3) facilitadores de la señal 3 (polarización hacia linfocitos Th1/Th2)⁶ y más recientemente se han mencionado otras poblaciones, que incluyen Th17 y Treg.⁵ Por su parte, O'Hagan y Valiante clasificaron los adyuvantes en: 1) inmunopotenciadores (IP) y 2) sistemas de liberación (SL).⁷

El hidróxido de aluminio ha sido el único adyuvante autorizado para uso en vacunas humanas desde 1926 y ha sido considerado por muchos años como seguro. Sin embargo, estudios más recientes han puesto en evidencia su toxicidad a corto, mediano y largo plazo, así como posibles vínculos con fenómenos autoinmunes.^{8,9} Esto ha motivado la búsqueda de nuevos adyuvantes para aumentar la eficacia de la inmunoestimulación, con menor toxicidad en las vacunas contemporáneas. En la actualidad existe un

gran número de adyuvantes en fase experimental, pero solo unos pocos han sido aceptados para su uso en vacunas humanas (cuadro I).^{5,10} El principal motivo de la gran resistencia de las entidades reguladoras para aceptar nuevos adyuvantes es la toxicidad. Estos componentes, a la vez que mejoran la respuesta inmune de las vacunas, también son los principales responsables de las reacciones locales y sistémicas posteriores a la vacunación.^{11,12} Más adelante analizaremos su papel en el desarrollo de eventos autoinmunes.

Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

El ASIA, incluye según Shoenfeld y Agmon-Levin, cuatro entidades clínicas denominadas: 1) siliconosis; 2) síndrome de la guerra del Golfo; 3) miofascitis macrofágica y 4) fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes. Estas entidades comparten varios criterios clínicos y tienen como denominador común la exposición previa a inmunoadyuvantes. Estos autores propusieron una guía con criterios mayores y menores para facilitar su diagnóstico (cuadros II y III).³

Siliconosis

La silicona se ha utilizado ampliamente para la elaboración de implantes médicos, fundamentalmente de mama. Este material era considerado inerte, pero en 1964, Miyoshi *et al.* reportaron una serie de pacientes con diversos síntomas asociados a trastornos inmuno-lógicos después de recibir tratamiento con silicona para mamoplastia. Ellos denominaron esta condición como “enfermedad adyuvante humana”.¹³ Desde entonces se han reportado numerosos casos y series de casos de trastornos autoinmunes granulomatosos y sistémicos relacionados con el uso de la silicona en implantes.^{14,15} La siliconosis se caracteriza clínicamente por dolores

Cuadro I Adyuvantes en vacunas actualmente licenciadas para uso en humanos

Adyuvante	Vacuna	Enfermedad	Productor
Alum	Varias	Varias	Varios
Ca3(PO4)2	DPT	Difteria, tétanos, pertusis	Sanofi
MF59	Afluov™ (H5N3) Focetria™ (H5N1)	Influenza	Novartis
MPL	Antialergica	Alergias	Allergy Therapeutics
AS03	Prepandrix™ (H5N1)	Influenza	GSK
AS04	Cervarix™	VHB	GSK
RC529	Supervax™	VHB	Berna Biotech
Virosome (VLP)	Epaxal™, Inflexal™ V	VHA Influenza	Berna Biotech
AF03	Anti-influenza	Influenza	Sanofi
AFPL1	VA-MENGOC-BC™	Enfermedad meningocócica	Instituto Finlay

MPL = Monofosforil Lipido A; AFPL1 = Adyuvante Finlay Proteoliposoma 1; DPT = antígenos de difteria, pertussis y tétanos combinados o formulados por separado; VHB = virus de hepatitis B; VHA = virus de hepatitis A; GSK = Glaxo Smith Kline

musculares, fatiga, depresión, resequedad ocular y bucal, parestesia, afecciones cutáneas diversas, adenomegalia axilar, fiebre, alopecia, cefalea, rigidez matinal y otros trastornos inespecíficos.^{16,17}

Un estudio realizado por O'Hanlon *et al.* evidenció que los pacientes que desarrollaron miopatía inflamatoria tras recibir implantes de silicona tuvieron mayor frecuencia de *HLA-DQ₁1*0102* (razón de momios [RM] = 9.895% intervalo de confianza al 95% [IC al 95%]: 1.77-96.79) y decrecida frecuencia del factor de riesgo asociado a miositis: *DRB1*0301* (RM 0.1, IC 95%: 0.002-0.63), así como a su alelo relacionado *DQ₁1*0501* (RM 0.2, IC 95%: 0.02-0.87).¹⁸ De igual modo, estos autores citan otro estudio en pacientes caucásicos con esclerodermia e implantes de silicona que mostraron asociaciones significativas con los genes *HLA-DQ2* y *HLA-DRw53*. Estos resultados evidencian que las personas susceptibles a desarrollar fenómenos autoinmunes por exposición a silicona difieren inmunogenéticamente del resto de la población.^{18,19}

Síndrome de la guerra del Golfo

También conocido como GWS (del inglés *Gulf war syndrome*), su nombre surge de la observación de varios casos de veteranos de la guerra del Golfo Pérsico que recibieron múltiples vacunaciones en un corto periodo de tiempo y manifestaron fatiga crónica asociada a otras manifestaciones clínicas, como fibromialgias y miofascitis macrofágica. El esquema de inmunización incluyó la vacuna contra el ántrax adyuvada con hidróxido de aluminio y escualeno, y se postularon como posibles mecanismos el desarrollo de anticuerpos contra escualeno, la exposición concomitante a sustancias tóxicas y el estrés.²⁰ También se ha planteado la posibilidad de un efecto adyuvante con una estimulación tipo Th2 prolongada.²¹ Hasta el momento, ningún mecanismo ha sido confirmado, por lo que la patogénesis del GWS continúa bajo escrutinio.

Un estudio realizado en veteranos que padecían GWS evidenció que tenían niveles bajos de la enzima

Cuadro II Criterios sugeridos para el diagnóstico de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

Criterios mayores
Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona, adyuvantes) previa a las manifestaciones clínicas
Manifestaciones clínicas típicas (ver cuadro III)
Criterios menores
Presencia de autoanticuerpos o anticuerpos contra el adyuvante sospechoso
Otras manifestaciones clínicas, como el síndrome del colon irritable
HLA específicos en el paciente (por ejemplo, <i>HLA-DRB1*01</i> , <i>HLA-DRw53</i> , <i>HLA-DQB1</i> , <i>HLA-DQ2</i> , <i>HLA-DQ₁1*0102</i>)

Adaptado de Shoenfeld *et al.*³

Cuadro III Espectro clínico del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. Adaptado de Vera-Lastra et al.¹⁹

Síndrome post-vacunación	Miofascitis macrofágica
Vasculitis	Miopatía inflamatoria
Poliangitis microscópica	Manifestaciones autoinmunes no específicas
Vasculitis leucocitoclástica	Síndrome de la Guerra del Golfo
Púrpura de Henoch-Schonlein	Síndrome de fatiga crónica
Arteritis de células gigantes	Manifestaciones autoinmunes no específicas
Poliarteritis nodosa	Siliconosis (y otras sustancias, como algunos aceites)
Lupus eritematoso sistémico	Esclerosis múltiple
Miopatía inflamatoria	Artritis reumatoidea
Artritis reumatoidea	Enfermedad de Still
Síndromes neurológicos	Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Guillain-Barré	Fibromialgia
Narcolepsia	Manifestaciones autoinmunes no específicas
Esclerosis múltiple	
Encefalomielitis aguda diseminada	
Mielitis transversa	
Enfermedad intestinal inflamatoria	
Trompocitopenia autoinmune	
Alopecia areata	
Manifestaciones autoinmunes no específicas	

paraoxonasa-1 (PON1).²² El gen que regula la PON1 hace que algunas personas sean más sensibles a los insecticidas y posiblemente a agentes neurotóxicos. Coincidentemente, los efectos de neurotoxicidad de los pesticidas son similares a los descritos en el GWS. En este sentido, el polimorfismo PON1 podría contribuir de manera importante a la susceptibilidad genética para padecer este síndrome.^{19,22}

Miofascitis macrofágica

La miofascitis macrofágica es una reacción rara que fue reportada por primera vez en Francia en 1998 por Gherardi.²³ Posteriormente, este mismo autor determinó que este cuadro clínico era causado por vacunas adyuvadas con hidróxido de aluminio.²⁴ Esta reacción se describe como un infiltrado de macrófagos que contienen acumulaciones citoplasmáticas de cristales de aluminio entre las fibras del músculo deltoides y se asocia a otras manifestaciones sistémicas, como fatiga crónica y dolores musculares, en personas que han sido inmunizadas repetidamente con vacunas que contienen hidróxido de aluminio, tales como antihepatitis A (VHA), antihepatitis B (VHB) y toxoide tetánico.^{25,26} La rareza de esta reacción puede estar condicionada por una susceptibilidad genética que se ha asociado a personas que portan el gen *HLA-DRB1*01*.²⁷

Fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes

Existen numerosos informes de sospechas de asociación entre manifestaciones autoinmunes postvacu-

nales. En ellos se propone una relación causal, pero varios estudios epidemiológicos no han confirmado esta asociación, lo cual ha generado un intenso debate sobre este tema.² Existen diversos modelos de enfermedades autoinmunes, inducidos en animales de laboratorio, por inmunización con antígenos obtenidos de sus propios tejidos formulados con adyuvantes.²⁸ De igual modo, se ha descrito la expresión de enfermedades autoinmunes o de autoanticuerpos en animales genéticamente sensibles, luego de la aplicación de determinadas vacunas.²⁹ Es interesante notar que es posible la inducción de reacciones y enfermedades autoinmunes, con la inoculación en animales susceptibles de adyuvantes sin la presencia de antígenos, como ocurre con los biomodelos clásicos de lupus inducido por pristane y artritis inducida por medio del adyuvante completo de Freund.^{30,31} Estos y otros modelos han sido propuestos como pruebas de concepto para el estudio de los mecanismos involucrados en el ASIA.³¹

Nuevas evidencias de inducción de ASIA por vacunas específicas

Son innumerables los reportes de sospechas o casos confirmados de inducción de fenómenos autoinmunes asociados a vacunas que abundan en la literatura, así como de estudios epidemiológicos que niegan esta relación. Todo esto ha generado una gran polémica en la comunidad científica que también se extiende a los productores y las agencias regulatorias.^{2,9}

No es el objetivo de este trabajo analizar cada una de estas sospechas de asociaciones reportadas, pues ya

existen otras revisiones que lo abordan.^{2,9} En este caso solo analizaremos algunas de las nuevas sospechas de asociaciones reportadas que están recibiendo mayor atención en los últimos años.

Vacuna contra influenza y su relación con la narcolepsia

En 2009, más de 1300 personas que recibieron una vacuna llamada Pandemrix, para prevenir la influenza por el virus H1N1, desarrollaron como evento adverso narcolepsia, una condición debilitante incurable que causa somnolencia diurna abrumadora, a veces acompañada de una debilidad muscular súbita en respuesta a emociones fuertes como la risa o la ira.^{32,33} Esta vacuna tiene en su composición virus de la gripe fraccionados, inactivados, emulsionados en el adyuvante AS03, compuesto por escualeno, DL-alfa-tocoferol y polisorbato 80, además de timerosal como preservante, entre otros componentes.³²

Varios estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre la aplicación de Pandemrix y narcolepsia. Por ejemplo, en Suecia se encontró que el riesgo de narcolepsia en niños y adolescentes vacunados con Pandemrix aumenta de tres a cuatro veces.³⁴ A pesar de esto, hay estudios que no lograron evidenciar esta asociación, como el caso de una investigación realizada en 2014 por el Center for Disease Control and Prevention (Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos). El análisis incluyó más de 650 000 personas que recibieron la vacuna en 2009 y cerca de 870 000 que recibieron la vacuna antiinfluenza estacional en 2010/2011 en Estados Unidos. En este estudio no se detectó un aumento del riesgo de sufrir narcolepsia por la aplicación de ambas vacunas en la población estudiada.³⁵ Sin embargo, el fabricante, GlaxoSmithKline, ha reconocido la relación, y algunos pacientes y sus familias en Europa ya han sido indemnizados.³³

Recientemente fue identificado un péptido presente en una región expuesta de la nucleoproteína del virus usado en Pandemrix. Ese péptido comparte residuos proteicos con un fragmento del primer dominio extracelular del receptor de hipocretina 2 que participa en la regulación del sueño. Una proporción significativa de personas vacunadas con Pandemrix que desarrollaron narcolepsia tenían el haplotipo *HLA-DQB1*0602*, que está asociado a este trastorno del sueño y los sueños procedentes de estos pacientes reconocieron el receptor de hipocretina 2, a diferencia de aquellos que no sufrieron narcolepsia posvacunal. Estos anticuerpos también se unieron al fragmento mimético de la proteína viral.^{36,37}

Este estudio es una sólida evidencia de que la vacuna adyuvada Pandemrix, administrada a más de

30 millones de europeos, pudo haber provocado una reacción autoinmune que dio lugar a la narcolepsia en algunas personas genéticamente susceptibles y sirve de referencia para la comprensión de posibles mecanismos de inducción de ASIA por vacunas.

Otros eventos neurológicos ya conocidos y que están asociados a vacunaciones contra influenza son el síndrome de Guillain-Barre, la meningoencefalitis/encefalitis, la neuritis óptica, la mielitis transversa, la neuritis braquial y la parálisis de Bell, además de trastornos autoinmunes reumatólogicos y en otros sistemas.²

Vacuna contra VPH, fenómenos autoinmunes e insuficiencia ovárica

Los ovarios humanos son frecuentemente blanco de ataques de naturaleza autoinmune que conducen a disfunción ovárica e infertilidad.^{38,39} Diversos trastornos de la inmunidad han sido descritos en pacientes con insuficiencia ovárica autoinmune, especialmente en macrófagos y células dendríticas, en la proporción entre linfocitos *T CD4 + /CD8 +*, así como en la expresión inapropiada de antígenos MHC de clase II por células del sistema inmune y en la producción de autoanticuerpos contra antígenos en ovarios.^{40,41} Estos fenómenos pueden estar asociados a factores genéticos todavía en estudio.⁴² De igual modo, se han detectado anticuerpos antiováricos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, síndrome poliglandular, entre otras enfermedades autoinmunes.^{39,43} En 2012 Little y Ward publicaron un reporte de una adolescente de 16 años que sufrió fallo ovárico prematuro luego de ser vacunada contra el virus del papiloma humano (VPH), con la vacuna cuatrvivalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, adyuvada con hidróxido de aluminio.⁴⁴ Dos años después, estos mismos autores publicaron otros dos casos similares.⁴⁵ En 2013, Colafrancesco *et al.* reportaron tres casos clínicos de mujeres que también desarrollaron insuficiencia ovárica prematura después de la administración de la misma vacuna y sugirieron una relación causal.⁴⁶ En un reciente análisis de Gruber y Shoenfeld se puntualiza que las evidencias sugieren que la vacuna cuatrvivalente contra VPH pudiera ser un factor desencadenante de este cuadro autoinmune, pero que se requieren nuevos estudios para conformar esta hipótesis, así como establecer los mecanismos y factores involucrados.⁴⁷

En relación con otros procesos autoinmunes, además del fallo ovárico, Pellegrino *et al.* publicaron en 2015 un trabajo en el que analizan, con base en datos obtenidos de la VAERS (Sistema de reporte de eventos adversos post-vacunales de la Food and Drug Administration y la CDC de los Estados Unidos), todos los casos sospechosos de ASIA, según los

criterios diagnósticos de Shoenfeld y Agmon-Levin, en personas vacunadas contra VPH. En este estudio se registraron 2207 casos de sospechas de ASIA posiblemente relacionados con la vacunación. Las manifestaciones clínicas más frecuentes observadas fueron pirexia (58%), mialgias (27%) y artralgia o artritis (19%), y la tasa de notificación estimada fue de 3.6 casos por cada 100 000 dosis de la vacuna.⁴⁸

Vacuna contra viruela y miocarditis

La viruela es una enfermedad viral devastadora que fue erradicada después de una campaña intensa de vacunación generalizada. Las vacunaciones rutinarias dejaron de realizarse, pero desde que ocurrieron los ataques terroristas en Estados Unidos a las torres gemelas, la posibilidad del uso del virus activo como forma de bioterrorismo ha reactivado el interés en esta vacuna. Entre 2003 y 2008 hubo varios reportes de eventos adversos cardiovasculares asociados a la vacunación antivariólica en militares estadounidenses.^{49,50,51,52} En uno de estos reportes se informó que de un total de 540 824 militares vacunados entre diciembre de 2002 y diciembre de 2003, 67 desarrollaron miopericarditis en las primeras dos semanas después de la vacunación.⁵¹ Estos reportes generaron polémicas referentes a una relación causal con la vacuna.⁵³

Recientemente se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó sujetos sanos que recibieron la vacuna antivariólica o una vacuna trivalente contra influenza. De los 1081 immunizados con vacuna antivariólica, cuatro caucásicos fueron diagnosticados con miocarditis y una del sexo femenino con una posible pericarditis posterior a la vacunación. Otros 31 vacunados con esa misma vacuna desarrollaron signos subclínicos electrocardiográficos de miocarditis y elevación de troponina cardiaca, un biomarcador de daño miocárdico. Por el contrario, en los individuos vacunados con la vacuna de influenza, no se detectaron síntomas o signos sugestivos de trastornos cardíacos.⁵⁴ Estos resultados constituyen una evidencia a favor de esta posible relación causal y ayudan en el diseño de nuevos estudios que permitan un mayor esclarecimiento de este fenómeno.

Vacunas y síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), los cuales se unen a fosfolípidos cargados negativamente en plaquetas y células endoteliales por medio de la proteína plasmática *beta-2-glycoprotein-I* (b2GPI), y causan, además de los cuadros tromboembólicos y los abor-

tos, trombocitopenia y trastornos multiorgánicos.^{55,56} Aún se desconoce la prevalencia de la enfermedad, debido en parte a múltiples cambios en los criterios diagnósticos.⁵⁵ Blank *et al.* revisaron los reportes de desarrollo de SAF después de la aplicación de vacunas como toxoide tetánico, anti-hepatitis *B* e influenza y destacan un posible papel de los adyuvantes utilizados en estas vacunas como elementos involucrados en el desarrollo de este síndrome.⁵⁶ Otros reportes, con posible asociación entre determinadas vacunas y el desarrollo del SAF, han propiciado que recientemente se haya propuesto incorporar a este como un componente más del ASIA.^{56,57}

Mecanismos propuestos en la inmunopatogenia del ASIA

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar cómo una vacuna es capaz de inducir o exacerbar una respuesta autoinmune. En general, estos eventos propuestos tienen muchos aspectos coincidentes con los mecanismos asociados a agentes infecciosos y también parecen estar involucrados en la inmunopatogenia del ASIA (figura 1).^{1,2,4,5,9,12}

Susceptibilidad genética

Uno de los factores más relevantes en la susceptibilidad a desarrollar un fenómeno autoinmune es el factor genético.¹ Entre los genes que están mayormente implicados en fenómenos autoinmunes están los pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad.⁵⁸ Existen reportes de asociación de ciertos haplotipos *HLA* con enfermedades autoinmunes, por ejemplo el *HLA-B27* con enfermedades como la espondilitis anquilosante y, en el caso del ASIA, como ya se explicó antes, se han observado mayores riesgos en personas portadoras de *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRw53*, *HLA-DQBI*, *HLA-DQ2*, *HLA-DQAI*0102*.^{3,18,19} También se han descrito asociaciones de fenómenos autoinmunes con polimorfismos en el gen que codifica el *CTLA-4* (del inglés *cytolytic T lymphocyte-associated antigen*), un regulador negativo en la activación de linfocitos *T*, en la familia de proteínas *TIM* (del inglés *T cell immunoglobulin and mucin-domain-containing*) y en el gen *AIRE* (del inglés *autoimmune regulator*), que participa en la presentación de autoantígenos durante el proceso de tolerancia central en el timo para la deleción de linfocitos *T* autorreactivos, cuyo defecto puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes multisistémicas, asociadas a trastornos en el funcionamiento de linfocitos con función supresora del fenotipo *CD4 + CD25 + FoxP3* o células *T* reguladoras (*Treg*).^{59,60,61}

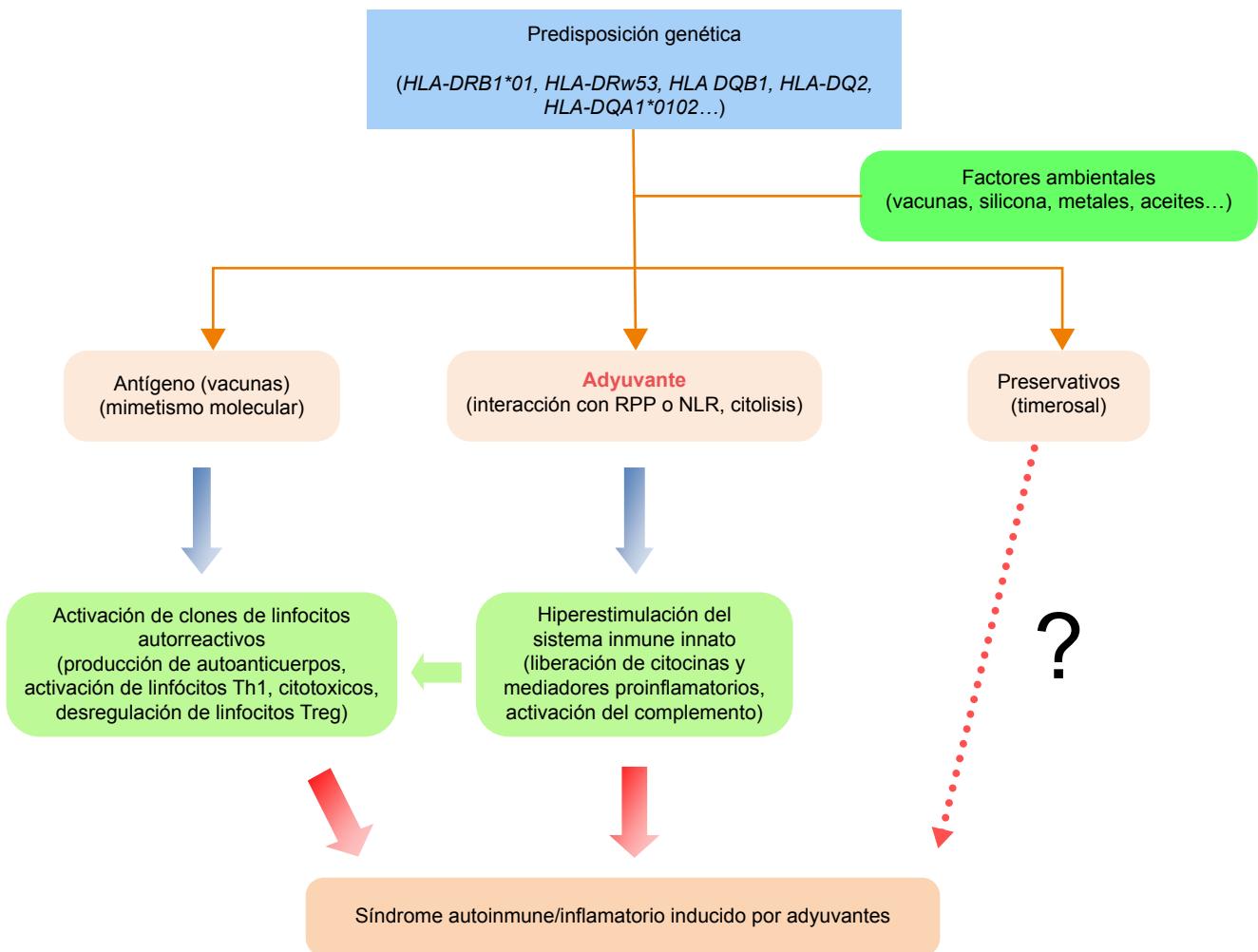


Figura 1 Esquema simplificado con los principales mecanismos propuestos que pueden estar involucrados en el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

Mimetismo molecular

Otro de los factores a los que se le ha brindado atención es el mimetismo molecular (similitud estructural) entre los antígenos microbianos contenidos en las vacunas y las estructuras propias como elemento esencial en la patogenia de la autoinmunidad post-vacunal.⁶² El papel del mimetismo molecular en la inducción de reacciones de autoinmunidad se ha puesto de manifiesto en diversos modelos animales, esto debido a la inmunización con un péptido mimético procedente de un microorganismo asociado o no a un adyuvante en animales susceptibles.^{63,64,65} Anteriormente analizamos los resultados del mimetismo molecular detectado en antígenos virales de la vacuna Pandemrix y el receptor cerebral de hipocretina 2, así como su posible asociación con la inducción de narcolepsia.^{36,37} Hoy en día, los estudios de semejanza entre antígenos, vacunas y componentes estructurales humanos constituyen herramientas que contribuyen a

detectar precozmente posibles reacciones autoinmunes secundarias a la inmunización.^{66,67}

El componente adyuvante

El hecho de la palabra *adyuvante* esté presente en la denominación del ASIA denota la importancia de este elemento como factor desencadenante del síndrome. Este componente, esencial en las vacunas, puede estimular una potente reacción inflamatoria que es capaz de liberar citocinas proinflamatorias, las cuales activan linfocitos autorreactivos silentes. En condiciones fisiológicas, estos linfocitos no reconocen antígenos propios por estar bajo la presión de la tolerancia periférica o lo hacen con muy baja afinidad (antígenos crípticos). Sin embargo, ante estas nuevas condiciones de un microambiente proinflamatorio, pueden perder su estado energético e incrementar su afinidad de reconocimiento, activándose y desarrollando una respuesta autorreactiva significativa.^{2,9,68} Esta respuesta

inflamatoria autoinmune es capaz de causar daño celular, pues libera una mayor cantidad de autoantígenos que contribuyen a expandir esta respuesta deletérea, efecto conocido como *antigen spreading* o propagación de antígenos. De manera paralela e inespecífica, algunos linfocitos autorreactivos inertes que están en la vecindad de la zona inflamada pueden activarse al entrar en contacto con los mediadores inflamatorios secretados bajo la influencia del adyuvante (efecto *bystander* o espectador).^{2,9,68}

Preservativos de las vacunas

Una de las mayores controversias en las últimas dos décadas ha sido la de una posible relación entre el mercurio contenido en el timerosal y el autismo como una manifestación de neuroautoinmunidad. El timerosal es el producto resultante de la combinación de etilmercurio y tiosalicilato y ha sido ampliamente usado como preservativo en vacunas. En 1999 la Food and Drug Administration (de los Estados Unidos) sugirió que los niños podrían haber recibido una dosis de hasta 187.5 µg de mercurio a partir del timerosal de las vacunas e indicó que se eliminara este componente de las formulaciones vacunales, lo cual generó una gran alarma a nivel mundial. Dos años después se publicó un artículo en *Medical Hypotheses*, en el que sus autores proponen una asociación entre el autismo y el mercurio, a partir de analizar la semejanza entre los síntomas del autismo y los de la intoxicación por mercurio; en ese artículo los autores incluyen trastornos del movimiento y del lenguaje, así como alteraciones psiquiátricas.⁶⁹ Esta polémica tomó mayor relevancia cuando Geier y Geier publicaron en 2003 sus resultados de un estudio en el que demostraron que la incidencia de autismo, los trastornos del lenguaje y el retraso mental era significativamente más alta luego de la administración de vacunas que contenían timerosal en comparación con aquellas que no lo usan.⁷⁰ Sin embargo, después de esto se han realizado numerosos estudios (revisados por Gerber y Offit) que no han podido confirmar esta asociación.⁷¹ Una reciente investigación realizada en primates tampoco demostró tal asociación.⁷² A pesar de que estos estudios refutan esa asociación postulada, todavía se mantiene la polémica, lo cual obliga a realizar estudios adicionales.

Otras sustancias con efecto adyuvante

Existen en la literatura médica varios registros de sustancias diversas que han sido utilizadas con diferentes fines y que han conllevado a la aparición de trastornos

inflamatorios crónicos y manifestaciones autoinmunes. Ya analizamos anteriormente la siliconosis, que es causada por el uso de silicona en implantes, principalmente de mamas. En referencia a otras sustancias, uno de los más recientes y más detallados registros fue reportado por Vera-Lastra *et al.*⁷³ En dicho reporte, fruto de la colaboración entre el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (del Instituto Mexicano del Seguro Social) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), se analizan los cuadros clínicos que desarrollaron cincuenta mujeres que utilizaron diferentes sustancias, como aceite mineral en 44 casos y guayacol (metoxifenol), gadi-tal yódico (una mezcla de guaifenesina, proxifilina y maleato de clorfenamina y algunas formulaciones que contenían silicona y colágeno). Todos los casos tuvieron manifestaciones inflamatorias locales y sistémicas, mientras que el 60 % de los casos desarrollaron enfermedades autoinmunes bien definidas, entre las que se incluían afecciones reumáticas, lupus eritematoso sistémico (LES), fibromialgias, vasculitis, entre otras, con confirmación por laboratorio de la presencia de marcadores de autoinmunidad, como anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiDNA, factor reumatoide, entre otros. La mayoría de las pacientes necesitaron intervención quirúrgica para la exéresis de las graves lesiones inflamatorias locales, las cuales estuvieron acompañadas de necrosis y de la reconstrucción de los tejidos.

Otros casos conocidos de enfermedades autoinmunes asociadas a contaminantes ambientales son el síndrome del aceite tóxico, descrito en España,⁷⁴ y el síndrome de Ardstyl, el cual está asociado a la exposición a colorantes textiles.⁷⁵ Ambas entidades han sido propuestas como parte del ASIA.^{19,76}

Consideración final

Desde que en 2011 Shoenfeld y Agmon-Levin hicieron la propuesta de ASIA como un nuevo síndrome vinculado a la inmunoestimulación por adyuvantes, mucho se ha debatido sobre el tema. Varios autores ya aceptan esta propuesta como una nueva entidad clínica, mientras que otros plantean que todavía no hay estudios suficientes para que sea considerada como tal. Ciertamente, aún existen varios aspectos que deben ser esclarecidos para aceptar definitivamente esta propuesta como un nuevo síndrome. Existen evidencias clínicas y experimentales de que los adyuvantes pueden inducir un ASIA. Sin embargo, todavía faltan más estudios que permitan dilucidar con mayor claridad los mecanismos celulares y moleculares que puedan explicar este fenómeno. Importantes avances se han logrado en la reproducción a nivel de labora-

torio de cuadros autoinmunes asociados a la administración de adyuvantes. Recientemente se reportó el primer estudio de ASIA en ovejas comerciales sometidas a vacunaciones repetidas para la prevención de enfermedades infecciosas del ganado ovino. El cuadro clínico desarrollado por estos animales fue muy similar al de los humanos; además, pudo ser reproducido experimentalmente y estudiado en detalle desde el punto de vista clínico y por anatomía patológica. Asimismo, se detectaron niveles elevados del aluminio empleado en las vacunas tanto en sangre como en diferentes tejidos.⁷⁷ Este trabajo constituye, sin dudas, un avance en la comprensión de este posible síndrome y puede servir como otro biomodelo extrapolable a humanos.

Por otro lado, muchos de los estudios epidemiológicos en humanos no han podido confirmar la asociación entre determinadas vacunas y procesos autoinmunes. Sin embargo, existen diversos factores que dificultan estas investigaciones, por lo que estos resultados negativos deben ser interpretados con cautela. Entre estos factores se encuentran el reducido número de casos reportados en comparación con la población total vacunada (lo cual apoya la influencia de la susceptibilidad genética de ciertos individuos, que raramente son estudiados e identificados), el largo periodo de tiempo que con mucha frecuencia ocurre entre la exposición y la aparición de síntomas clínicos, la escasez de métodos suficientemente validados y ampliamente disponibles para la detección temprana (subclínica) de estas lesiones, el empleo de la vigilancia pasiva de eventos adversos posteriores a la vacunación (que propicia que muchos eventos adversos no

sean reportados), la existencia de factores ambientales y epigenéticos aún no identificados, y el ajuste de criterios diagnósticos en niños, entre otros.^{68,76,78}

Estas dificultades deben servir como estímulo para perfeccionar los sistemas de vigilancia de vacunas, la búsqueda y validación de biomarcadores específicos para el estudio de eventos adversos posteriores a la vacuna (marcadores genéticos y epigenéticos incluidos), así como el desarrollo de nuevos programas para el procesamiento de datos complejos y el mayor uso de la vigilancia activa.

En conclusión, la identificación del ASIA como una posible nueva entidad clínica no justifica la eliminación del uso de las vacunas como poderosa herramienta preventiva y terapéutica contra diversas enfermedades. Al contrario, es un paso que ayuda a realizar mejores diseños de los futuros candidatos vacunales, así como a llevar a cabo mejores evaluaciones en las diferentes fases de desarrollo, desde la etapa preclínica y los ensayos clínicos, hasta la vigilancia post-comercialización del producto final. Paralelamente, constituye un soporte científico que contraindica el uso indebido de aceites minerales y otros productos no validados para uso inyectable con fines cosméticos, por el riesgo de desarrollo de lesiones inflamatorias y autoinmunes graves.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya JM. What is next after the genes for autoimmunity? *BMC Med.* 2013 Sep 4;11:197.
2. Batista-Duharte A. [Vaccines and autoimmunity: a strange association under debate]. [Article in Spanish] *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012 Jun;29 (2):265-71.
3. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):4-8.
4. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett.* 2011 Jun 10;203(2):97-105.
5. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. [Immunological adjuvants. Determinant factors in the efficacy-toxicity ratio of the contemporary vaccines]. [Article in Spanish] *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2014 Feb; 32(2):106-14.
6. Schijns VE. Immunological concepts of vaccine adjuvant activity. *Curr Opin Immunol.* 2000 Aug;12(4): 456-63.
7. O'Hagan DT, Valiante NM. Recent advances in the discovery and delivery of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Sep;2(9):727-35.
8. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem.* 2011;18(17): 2630-7.
9. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2015 Oct;14 (10):880-8.
10. Pérez O, Batista-Duharte A, González E, Zayas C, Balboa J, Cuello M, et al. Human prophylactic vaccine adjuvants and their determinant role in new vaccine formulations. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(8): 681-92.
11. Batista-Duharte A, Portuondo D, Zeppone Carlos I, Pérez O. An approach to local immunotoxicity induced by adjuvanted vaccines. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov;17(3):526-36.
12. Batista-Duharte A, Portuondo D, Pérez O, Carlos IZ. Systemic immunotoxicity reactions induced by adjuvanted vaccines. *Int Immunopharmacol.* 2014;20(1): 170-80.

13. Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itakura T, Saijo K, Higashihara M, et al. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man. Disorders developed after augmentation mammoplasty. *Nippon Iji Shimpo*. 1964;2122: 9-14.
14. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000;342(11):781-90.
15. Kappel RM, Cohen Tervaert JW, Pruijn GJ. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) due to silicone implant incompatibility syndrome in three sisters. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr;32(2):256-8.
16. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J*. 2012;14(2):137-8.
17. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(2):203-11.
18. O'Hanlon T, Koneru B, Bayat E, Love L, Targoff I, Malley J, et al. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3646-50.
19. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Apr;9(4):361-73.
20. Asa PM, Cao Y, Garry RF. Antibodies to Squalene in Gulf War Syndrome. *Exp Mol Pathol*. 2000;68:55-64.
21. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence? *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:600-9.
22. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol*. 1997;122(2):265-8.
23. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet*. 1998;352:347-52.
24. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001; 124:1821-31.
25. Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, Capel F, Grigoriev VB, Porcheray F, et al. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. *Vaccine*. 2004; 22:3127-35.
26. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*. 2012; 21:184-218.
27. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2535-7.
28. Burkhardt H, Kalden JR. Animal models of autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 1997;17(3):91-9.
29. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccines induced autoimmunity in dogs. *Adv Vet Med*. 1999;41:733-47.
30. Xu Y, Zeumer L, Reeves WH, Morel L. Induced murine models of systemic lupus erythematosus. *Methods Mol Biol*. 2014;1134:103-30.
31. Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y. Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA)--animal models as a proof of concept. *Curr Med Chem*. 2013;20(32): 4030-6.
32. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*. 2014;50:1-11.
33. Vogel G. INFLUENZA. Narcolepsy link to pandemic flu vaccine becomes clearer. *Science*. 2015 Jul 3; 349(6243):17.
34. Feltelius N, Persson I, Ahlvist-Rastad J, Andersson M, Arneheim-Dahlström L, Bergman P, et al. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med*. 2015;278(4):335-53.
35. Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F. Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology*. 2014;83(20):1823-30.
36. Ahmed SS, Volkmar W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al.. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015;7(294):294ra105.
37. Ahmed SS, Steinman L. Mechanistic insights into influenza vaccine-associated narcolepsy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;31:1-6.
38. Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP, Hauer C, Brucker C, Penumatsa K, et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2010;94 (7):2636-41.
39. Zhen X, Qiao J, Li R, Wang L, Liu P. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. *BMC Immunol*. 2014 Mar 10; 15:11.
40. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(8):461-72.
41. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):163-75.
42. Shamilova NN, Marchenko LA, Dolgushina NV, Zaitseva DV, Sukhikh GT. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(5):617-22.
43. Oktem O, Guzel Y, Aksoy S, Aydin E, Urman B. Ovarian function and reproductive outcomes of female patients with systemic lupus erythematosus and the strategies to preserve their fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(3):196-210.
44. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep*. 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006879.

45. Little DT, Ward HR. Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014;2(4):2324709614556129.
46. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309-16.
47. Gruber N, Shoenfeld Y. A link between human papilloma virus vaccination and primary ovarian insufficiency: current analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(4):265-70.
48. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015;61(1-2):90-6.
49. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA.* 2003;289(24):3283-9.
50. Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN. Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1503-10.
51. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Arness MK, Cassimatis DC, Campbell CL, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):201-5.
52. Morgan J, Roper MH, Sperling L, Schieber RA, Heffelfinger JD, Casey CG, et al. Myocarditis, pericarditis, and dilated cardiomyopathy after smallpox vaccination among civilians in the United States, January–October 2003. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 3:S242-50.
53. Gami AS, Murphy J, Cooper LT Jr. Cautious interpretation of data regarding myopericarditis associated with smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):160-1.
54. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118283.
55. Ibáñez S, Iruretagoyena M, Gutiérrez MA. New alternatives for the treatment of antiphospholipid syndrome. A literature review. *Rev Med Chil.* 2013;141(8):1041-8.
56. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Lupus.* 2012;21(7):711-4.
57. Poddighe D, Castelli L, Marseglia GL, Bruni P. A sudden onset of a pseudo-neurological syndrome after HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: might it be an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) presenting as a somatoform disorder? *Immunol Res.* 2014;60(2-3):236-46.
58. Smigoc SD, Mendez A, Kunilo JS, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, et al. High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease. *Autoimmunity.* 2016;20:1-8.
59. Anderson AC, Anderson DE. TIM-3 in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(6):665-9.
60. Pitkanen J, Peterson P. Autoimmune regulator: from loss of function to autoimmunity. *Genes Immun.* 2003;4(1):12-21.
61. Li S, Wan J, Anderson W, Sun H, Zhang H, Peng X, et al. Downregulation of IL-10 secretion by Treg cells in osteoarthritis is associated with a reduction in Tim-3 expression. *Biomed Pharmacother.* 2016;79:159-65.
62. Waisbren BA. Acquired autoimmunity after viral vaccination is caused by molecular mimicry and antigen complementarity in the presence of an immunologic adjuvant and specific HLA patterns. *Medical Hypotheses.* 2008;70:346-8.
63. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985 Nov 29;230(4729):1043-5.
64. Zheng MM, Zhang XH. Cross-reactivity between human cytomegalovirus peptide 981-1003 and myelin oligodendroglia glycoprotein peptide 35-55 in experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;443(3):1118-23.
65. Massilamany C, Asojo OA, Gangaplara A, Steffen D, Reddy J. Identification of a second mimicry epitope from Acanthamoeba castellanii that induces CNS autoimmunity by generating cross-reactive T cells for MBP 89-101 in SJL mice. *Int Immunol.* 2011;23(12):729-39.
66. Batista-Duharte A, Téllez B, Tamayo M, Portuondo D, Cabrera O, Sierra G, et al. In silico identification of molecular mimicry between T-cell epitopes of *Neisseria meningitidis* B and the human proteome. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(3):441-5.
67. Stanfield RL, de Castro C, Marzaioli AM, Wilson IA, Pantophlet R. Crystal structure of the HIV neutralizing antibody 2G12 in complex with a bacterial oligosaccharide analog of mammalian oligomannose. *Glycobiology.* 2015;25(4):412-9.
68. Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015;100:190-209.
69. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses.* 2001;56:462-7.
70. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med.* 2003;228:660-4.
71. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 15;48(4):456-61.
72. Gadad BS, Li W, Yazdani U, Grady S, Johnson T, Hammond J, et al. Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:12498-503.
73. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Domin-

- guez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012;21(2):128-35.
74. Rodríguez PC, Calvo MS, Molina ZC, Durán J M, Martínez NS. Toxic oil syndrome: 30 years after. *Rev Esp Med Legal*. 2011;37(4):155-61.
75. Clottens FL, Verbeken EK, Demedts M, Nemery B. Pulmonary toxicity of components of textile paint linked to the Ardystil syndrome: intratracheal administration in hamsters. *Occup Environ Med*. 1997;54(6):376-87.
76. Aljotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015;24(10):1012-8.
77. Luján L, Pérez M, Salazar E, Álvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res*. 2013;56(2-3): 317-24.
78. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, Tarantino G, Codicà C, Rigante D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. *Immunol Res*. 2014; 60(2-3):366-75.
79. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun*. 2013;47:1-16.