

Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Torres-Ruiz José Jiram, Martín-Nares Eduardo y López-Íñiguez Alvaro.

Autor para correspondencia

José Jiram Torres Ruiz. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: jiram_torres@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome Autoinmune/inflamatorio Inducido por Adyuvantes, ASIA, adyuvante, vacunación, siliconosis.

Keywords: Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA, adjuvant, vaccination, siliconosis.

REVISTA MÉDICA MD, Año 7, número 3, febrero-abril 2016, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2016.





Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Torres-Ruiz JJ^a, Martín-Nares E^b, López-Íñiguez A^b.

Resumen

En 2011 Shoenfeld y Agmon-Levin acuñaron el término “Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés) para describir un conjunto de condiciones que son el resultado de una respuesta inmune a los adyuvantes. Dichas condiciones aparecen con un tiempo de latencia variable y ocurren como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Cinco condiciones se han englobado en dicho término: siliconosis, síndrome de la Guerra del Golfo, miofascitis macrofágica, síndrome del edificio enfermo y fenómenos post-vacunación. Además, diferentes biomateriales y metales se consideran actualmente factores desencadenantes de ASIA. En esta revisión se describen las diferentes condiciones englobadas en el término ASIA y los mecanismos fisiopatogénicos que ocasionan la autoinmunidad inducida por adyuvantes.

Palabras clave: *Síndrome Autoinmune/inflamatorio Inducido por Adyuvantes, ASIA, adyuvante, vacunación, siliconosis.*

Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)

Abstract

In 2011, Shoenfeld and Agmon-Levin coined the termed “Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants” (ASIA) to describe the spectrum of immune-mediated conditions triggered by adjuvants. Such conditions appear with a variable latency period and occur as a result of the interplay of genetic and environmental factors. Five conditions have been included under the term ASIA: siliconosis, Gulf War syndrome, macrophage myofasciitis, sick building syndrome and post-vaccination phenomena. In addition, different biomaterials and metals are now considered as triggering factors of ASIA. The following review will describe the different conditions included in ASIA and the suspected mechanism of adjuvant-induced autoimmunity.

Key words: *Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA, adjuvant, vaccination, siliconosis.*

- a. Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia
José Jiram Torres Ruiz. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
jiram_torres@hotmail.com

Introducción

La palabra adyuvante proviene del latín *adjuvare* que significa ayudar¹ y es una sustancia capaz de aumentar la inmunogenicidad de un antígeno sin despertar una respuesta inmune *per se*.² Los adyuvantes se utilizan frecuentemente para aumentar la inmunogenicidad de antígenos altamente purificados, reducir la cantidad de antígeno y el número de inmunizaciones necesarias para brindar protección y promover subtipos de respuesta inmune no efectivamente generada por antígenos sin adyuvantes.¹

Algunos adyuvantes contienen componentes microbianos y estimulan la respuesta inmune innata simulando una infección natural (adyuvante completo de Freund, lipopolisacárido, monofosforil-lípido A^{1,3}) mientras que otros se encuentran basados en aceites (adyuvante incompleto de Freund,⁴ pristano,⁵ escualeno⁶); sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las vacunas contienen adyuvantes basados en aluminio.⁷ A pesar de que el efecto adyuvante del aluminio no se encuentra completamente dilucidado, se sabe es capaz de aumentar la presentación de antígenos y la liberación de citocinas pro inflamatorias como IL-1 β a través del inflamasoma NALP3, además de inducir la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos y la activación del complemento.⁸

Independientemente de los beneficios de los adyuvantes utilizados en vacunas, no se encuentran exentos de efectos adversos, los cuales pueden ser clasificados como locales (dolor, inflamación local, necrosis del sitio de inyección, linfadenopatía, granulomas, úlceras y absceso estéril) y sistémicos (náusea, fiebre, artritis, uveítis, eosinofilia, alergia, anafilaxia e inmunotoxicidad,⁹ ésta última consiste en la liberación de citocinas e inducción de enfermedades autoinmunes mediante mimetismo molecular, activación de linfocitos espectadores y estimulación inmune no específica).^{2,3,9-11}

Por otra parte, existen otras sustancias con efecto adyuvante como el silicón.¹² El silicón se ha usado en muchos aparatos incluyendo prótesis articulares, mamarias, laringeas,¹³ de pene y testículos, bombas y catéteres de infusión implantables, expansores de tejidos, marcapasos y desfibriladores,¹⁴ válvulas cardíacas artificiales, válvulas ventrículo-peritoneales, lentes intraoculares¹⁵ además de, en la realización de procedimientos cosméticos con una tasa de eventos adversos de 2-5%.¹⁷

Los efectos adversos de los adyuvantes en humanos se relacionan en ocasiones con manifestaciones autoinmunes o autoinflamatorias, por lo que en 2011, Shoenfeld y Agmon-Levin describieron el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés) como un conjunto de condiciones que son el resultado de una respuesta inmune hiperactiva a los adyuvantes.¹² Dichas manifestaciones aparecen con un tiempo de latencia variable (tres semanas-años)¹⁸ y ocurren como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.¹⁶ Las condiciones consideradas parte del espectro de ASIA se muestran en el Cuadro 1.

Epidemiología

La descripción de los datos epidemiológicos del ASIA se

Cuadro 1. Condiciones consideradas parte de ASIA

- Siliconosis.
- Síndrome de la Guerra del Golfo.
- Miofascitis macrofágica.
- Síndrome del edificio enfermo.
- Fenómenos post-vacunación.

encuentra limitada por la rareza de las manifestaciones y la reciente descripción de la enfermedad. Una reacción autoinmune a vacunas debe ser consistente, fuerte, específica y tener relación temporal.¹⁹ Las reacciones post-vacunales que implican el desarrollo de una enfermedad autoinmune son raras y están limitadas a reportes y series de casos.^{2,19-24} En un estudio retrospectivo mexicano de 120 pacientes, se observó que 43 presentaron un evento adverso posterior al uso de vacunas que contienen adyuvantes, especialmente aluminio. Se documentó historia familiar de autoinmunidad, alergia o enfermedades neurológicas en 28% mientras que hubo historia personal de enfermedades alérgicas o neurológicas en 30%, lo cual enfatiza la predisposición genética como factor de riesgo. Las manifestaciones más frecuentes fueron constitucionales (70%), musculoesqueléticas (60%), neurológicas (49%), gastrointestinales (35%), mucocutáneas (33%). Todos los pacientes cumplieron al menos 2 criterios mayores y un menor para el diagnóstico de ASIA. Los hallazgos típicos de ASIA en este estudio fueron fiebre (68%), alteraciones neurológicas (48%), artralgia y/o artritis (47%), mialgia, miositis o debilidad muscular (30%), xerostomía (9.3%).²⁵

En México, el uso de aceites minerales de manera ilegal para fines cosméticos se ha asociado a manifestaciones autoinmunes. De hecho en un estudio, 20 pacientes de 50, cumplieron los criterios de clasificación de una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica, síndromes de sobreposición, anemia hemolítica, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune y colitis ulcerativa.²⁶

La vigilancia de dichas manifestaciones posterior al uso de adyuvantes en humanos es fundamental para que sean reconocidas dentro del espectro de ASIA.

Mecanismos fisiopatogénicos

El hecho de que los adyuvantes simulen una infección natural con el objeto de producir inmunidad protectora, implica la activación del sistema inmune innato. Algunos adyuvantes y componentes de vacunas pueden fungir como patrones moleculares asociados a patógeno, con la consecuente activación de receptores de reconocimiento de patrón y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ e IFN- α .²⁷⁻²⁹ ésta última induce la maduración de monocitos en células dendríticas, aumenta las moléculas co-estimuladoras y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y, junto con IL-6, favorece la secreción de anticuerpos.^{30,31} En este ambiente proinflamatorio, el daño tisular local promueve modificaciones en la estructura terciaria de las proteínas, lo que puede provocar que sean reconocidas como antígenos y promover una respuesta autoinmune patogénica mediante

diseminación del epítope.^{15,32} Dicha respuesta puede también ser mediada por linfocitos B y T auto-reactivos espectadores.^{32,34} Otro mecanismo fisiopatológico fundamental del ASIA es el mimetismo molecular, exemplificado en el modelo de síndrome antifosfolípidos inducido por toxoide tetánico (Figura 1).^{15,35}

En otros casos, el adyuvante per se (por ejemplo Al(OH)₃) puede ser captado por macrófagos, acumularse en el citoplasma en forma de nanocrstales y favorecer la activación de linfocitos T, B, células plasmáticas, inclusive la formación de folículos linfoides, dando origen a la miofascitis macrofágica.³⁶ Dichas células pueden alcanzar la circulación sistémica mediante su migración a órganos linfoides secundarios, lo que puede originar manifestaciones generalizadas de la enfermedad^{15,37} en un sujeto genéticamente predisposto (portador de HLA DRB1*01).⁸

Después de la colocación de implantes de silicona, se puede observar la formación de una cápsula que puede tener retracción en 50% de los casos como parte de una respuesta inflamatoria crónica. Además, el "sangrado" (salida de silicona a través de la envoltura) provoca inflamación crónica con el desarrollo de una respuesta local conocida como siliconoma que se observa principalmente en portadores de HLA-DQA1*0102, DQ2 y DRW53.³⁸ De hecho, el silicona puede actuar como adyuvante provocando respuesta inflamatoria local y sistémica Th1/Th17.¹⁴ Se ha descrito sarcoidosis después de la colocación de implantes mamarios; no obstante, el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune después de dicho procedimiento es 0.8% (similar a la población general). Aun así, el uso de silicona se ha asociado a síntomas como artralgias, mialgia y manifestaciones neurológicas difusas,¹³ además de la

producción de autoanticuerpos sin que se diagnostique una enfermedad autoinmune definida.¹⁵

Finalmente, otro padecimiento incluido en el espectro de ASIA, el síndrome de la Guerra del Golfo, parece estar relacionado con la exposición a piridostigmina, repelentes de insectos, vacunas, humo de pozos de petróleo, entre otros.¹⁵

Modelos animales

Un modelo animal de ASIA fue descrito en ovejas comerciales por Luján *et al.* después de exponerlas a adyuvantes contenidos en la vacuna contra la enfermedad de la lengua azul. El padecimiento es bifásico, con una etapa aguda que ocurre 2-6 días después de la exposición a adyuvantes ocasionada por el paso de aluminio hacia el sistema nervioso central con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias y que se caracteriza por manifestaciones neurológicas que inclusive pueden desembocar en convulsiones y postración. Histopatológicamente se correlaciona con pérdida de sustancia blanca y meningoencefalitis. La mayoría de las ovejas se recuperan; sin embargo, algunas pueden desarrollar la fase crónica que es dependiente de los estímulos ambientales (específicamente clima frío). En esta etapa, hay anormalidades neurológicas, caquexia, anasarca, coma y muerte acompañada de engrosamiento de nervio periférico por material mixoide y edema, perineuritis y glomerulonefritis membranosa.³⁹ Posteriormente, se indujeron manifestaciones neurológicas consistentes en excitación alternando con depresión y depleción de los depósitos de grasa con ligero incremento del diámetro de nervios periféricos al administrar vacunas que contenían aluminio y tiomersal como adyuvantes.³⁹

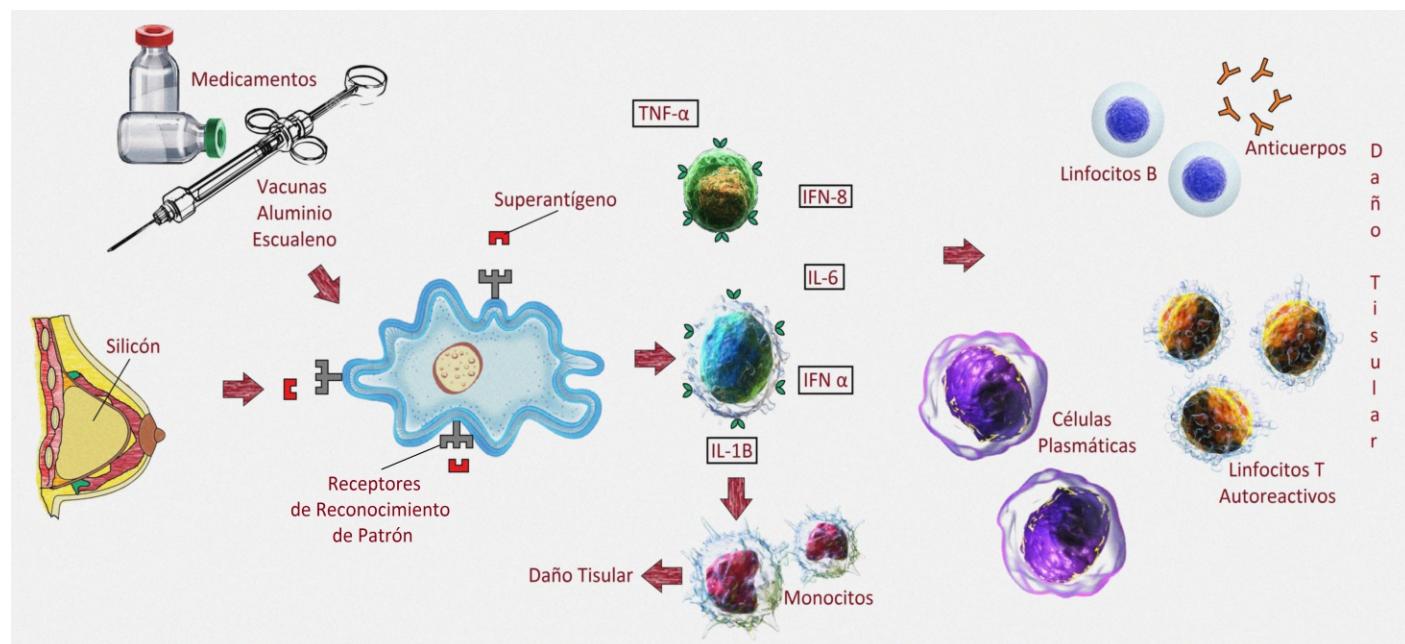


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de ASIA. Se presenta en esquema la interacción entre los adyuvantes como silicona, vacunas, aluminio y escualeno, los cuales pueden fungir como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), son reconocidos por receptores del sistema innato como receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo NOD (NLR). Favorecen la producción de citocinas como Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-α, interferón (IFN)-α, interleucina (IL)-6, la quimiotaxis y maduración de monocitos. Se ha demostrado además que la interacción con receptores del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y señales co-estimuladoras, junto con la secreción de IL-6 favorecen la producción de anticuerpos. El daño tisular producto de estos eventos inflamatorios lleva a la modificación de proteínas propias, exposición de epitopes y la subsiguiente activación de linfocitos autorreactivos, desencadenando una enfermedad autoinmune.

Diversas enfermedades autoinmunes pueden ser reproducidas con el uso de adyuvantes en modelos animales. Estos pueden clasificarse en espontáneos (cuando el animal desarrolla la enfermedad por una predisposición genética) o inducidos (cuando se desarrolla el padecimiento posterior a la exposición a determinados antígenos, adyuvantes o agentes experimentales).³

A continuación describimos los principales modelos animales de enfermedades autoinmunes inducidas por adyuvantes.

a. Artritis reumatoide (AR).

Las características de la artritis inducida por adyuvantes son¹¹:

1. Es una enfermedad erosiva, estéril, crónica, específica de articulaciones, con algunas manifestaciones sistémicas.
2. La enfermedad se desarrolla en individuos predispuestos y su cronicidad y gravedad dependen de ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad.
3. Todos los modelos son dependientes de células T⁴⁰⁻⁴².

Algunos ejemplos de artritis inducida por adyuvantes son:

1. *Artritis inducida por pristano*. Fue descrita en 1974⁴ y es similar a AR por su carácter crónico, deformante, erosivo, simétrico con involucramiento de articulaciones periféricas, la presencia de factor reumatoide y destrucción ósea y cartilaginosa mediada por células T CD4+ a través de la liberación de IFN-γ y TNF-α. Habitualmente hay incremento de IL-6, 14 días después de la inyección de pristano, que corresponde al inicio de la artritis.⁴⁰

2. *Artritis inducida por adyuvante completo de Freund*. Fue descrita en 1956 por Carl Pearson⁴ y se caracteriza por ser grave y aguda. Los ratones predispuestos genéticamente e inmunizados muestran sinovitis, hiperplasia subsinovial, erosión cartilaginosa y destrucción ósea con títulos elevados de anticuerpos contra colágena tipo I y II, DNA, *Mycobacterium tuberculosis* y mayores cantidades de inmunoglobulinas.⁴³

3. *Artritis inducida por adyuvante incompleto de Freund*. Los aceites minerales pueden promover poliartritis erosiva cuando se administran intradérmicamente a ratas predispuestas. Ésta se caracteriza por sinovitis con degradación del cartílago articular y del hueso subcondral⁴⁴ acompañado de sobre-expresión de IFN-γ y TNF-α⁴⁵ y fue descrita por Sandra Kleinau en 1994⁴. Habitualmente dura 9 días y se caracteriza histológicamente por infiltración sinovial de células mononucleares, y polimorfonucleares con mínimas erosiones del hueso y cartílago.⁴⁶

4. *Artritis inducida por escualeno*. La administración intradérmica de este precursor de colesterol ($C_{30}H_{50}$) induce artritis simétrica en ratas predispuestas.⁴² Avanza afectando progresivamente la mayoría de las articulaciones y posteriormente cede, dejando mínimos datos de daño macroscópico. Histológicamente se encuentra osteolisis, condrolisis y sinovitis con pannus.⁴⁸ La inflamación limitada a las articulaciones en este modelo es resultado de la permanencia del escualeno en ganglios linfáticos.⁴²

b. Lupus eritematoso generalizado (LEG).

1. *LEG inducido por aluminio y vacuna contra virus de hepatitis B*

(VHB). Ratones NZBWF1 fueron inoculados con PBS o la vacuna contra virus B (Engerix-B) e hidróxido de aluminio por vía intra-muscular. Los que recibieron aluminio mostraron menor hematocrito y menores niveles de leucocitos y eritrocitos, mientras que los que fueron inoculados con la vacuna contra VHB mostraron mayores niveles de anti-DNA de doble cadena, mayor cantidad de proteínas urinarias y glomerulonefritis más grave con detección glomerular del antígeno de superficie de VHB. Los ratones inmunizados con la vacuna mostraron alteraciones de memoria y los que recibieron aluminio, mayor ansiedad, coincidiendo con mayor cantidad de astrocitos, microglia e inflamación cerebral, así como depósito de aluminio en el ventrículo.¹⁰

2. *LEG inducido por pristano*. Desde 1994, Satoh *et al.* describieron que los ratones BALB/c ByJmice producen anticuerpos anti Su y anti U1/RNP después de 5 meses de la administración de pristano.^{49,50} Este modelo es el único capaz de reproducir la firma de IFN del LEG.⁵¹

La capacidad del pristano para inducir autoinmunidad se relaciona con la neogénesis linfoide, que consiste en la formación de tejido linfoide ectópico que recuerda estrechamente a los órganos linfoideos secundarios. Dichos tejidos contienen monocitos Ly6C^{hi} que producen IFN tipo I.⁵ Los ratones deficientes de IFN tipo I no producen anticuerpos IgG anti-cromatina pero aún producen anti-Sm y RNP⁵ que son T dependientes⁵² en este modelo.

Además de IFN tipo I; IL-6, IFN-γ, e IL-12 inducen la producción de auto-anticuerpos en este modelo⁵³ y recientemente se ha demostrado que la presencia de IL-17 junto con IL-6, IFN-γ y IL-12p35 es fundamental para el desarrollo de ciertas manifestaciones de la enfermedad como glomerulonefritis proliferativa.⁵

Además, este modelo de lupus se caracteriza por capilaritis pulmonar hemorrágica mediada por IL-6 y 10⁵⁵ y artritis con hiperplasia sinovial y erosiones marginales progresivas dependiente de TNF-α.⁵⁵ Otras manifestaciones como serositis pueden ocurrir, pero se desconoce si son de origen autoinmune.

c. Síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren puede ser inducido en un individuo predispuesto después de la exposición a materiales exógenos,⁵⁶ por ejemplo adyuvante incompleto de Freund y aluminio. En este modelo la administración de aluminio al 50% en suspensión redujo el volumen salival medio, e indujo múltiples focos inflamatorios peri-vasculares y peri-ductales otros alrededor de los acinos de las glándulas salivales.⁵⁷

d. Tiroiditis autoinmune experimental.

La tiroiditis autoinmune experimental se caracteriza por una respuesta autoinmune celular y humoral después de la administración de tiroglobulina de ratón.⁵⁸ Cuando el antígeno se administra junto con adyuvante completo de Freund o lipopolisacárido se producen ambos tipos de respuesta inmune, mientras que su administración con adyuvante incompleto de Freund sólo promueve la formación de autoanticuerpos.^{59,60}

e. Síndrome antifosfolípidos.

1. *Síndrome antifosfolípidos inducido por toxoide tetánico.* R Bakimer *et al.* mostraron que se podía inducir síndrome antifosfolípidos en ratones mediante la transferencia de un anticuerpo IgM monoclonal generado por hibridoma (H3 mAb) proveniente de un sujeto inmunizado con la vacuna contra tétanos y difteria. Los ratones desarrollaron anticuerpos anticardiolipina, prolongación de TTP y disminución de la fecundidad, así como 100% de reabsorciones fetales. El anticuerpo reconoció al toxoide tetánico y a las cardiolipinas humanas de manera dependiente de β 2GPI.⁶¹

Posteriormente, se encontró que el anticuerpo monoclonal anti- β 2GPI originado de una paciente con múltiples pérdidas fetales reconocía un péptido específico (TLRVYK) con homología en diversas bacterias y el toxoide tetánico. Cuando se purificó dicho anticuerpo y se inmunizaron ratones vírgenes, se obtuvo la patología característica del SAF, concluyendo pérdidas fetales, prolongación de los tiempos de coagulación y trombocitopenia, dando uno de los mejores ejemplos de ASIA con mimetismo molecular.^{35,62} Otros estudios han demostrado que la administración de anticuerpos específicos contra toxoide tetánico promueven un incremento de las reabsorciones fetales y disminución del peso de las crías⁶³ y que dichos efectos son diferentes dependiendo del tipo de cepa de ratón usado y del adyuvante con el que se administre el toxoide tetánico.^{64,69}

f. Granuloma en salmones.

Los adyuvantes utilizados para la inmunización de salmones están basados en aceite o contienen pristano y escualeno y se ha demostrado que promueven anticuerpos anti nucleares, anti cromatina, anti DNA de cadena simple y doble, anti tiroglobulina, anti- β 2GPI, anti ferritina y factor reumatoide como resultado de activación policlonal de células B.⁷⁰ Además, algunos de los hallazgos histopatológicos incluyen inflamación granulomatosa con adherencias en órganos internos, granulomas hepáticos, trombosis de porta, infiltración periarterial por células mononucleares en hígado y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes.⁷⁰

Condiciones distintivas de ASIA

Síndrome de la Guerra del Golfo

La guerra del Golfo ocurrió en 1991, fue un conflicto internacional en respuesta a la invasión de Iraq a Kuwait en 1990. Este conflicto se caracterizó por el uso de armas químicas (sarín), exposición a pesticidas, humo de pozos petroleros incendiados, vacunación extensa y uso de medicamentos profilácticos contra dichas armas. Un año posterior a la finalización del conflicto, los soldados que participaron en el conflicto comenzaron a reportar síntomas inespecíficos que repercutían en su calidad de vida y dificultaban su incorporación a la sociedad después de la guerra.^{71,72}

En la valoración médica, no se objetivó patología orgánica específica que explicara esos síntomas, por lo que en el transcurso del tiempo recibió denominaciones como

enfermedad crónica multi-síntomas, condición multi-síntomas, síndrome de fatiga crónica y hasta el acuñado término Síndrome de la Guerra del Golfo (SGG).

A pesar de que su etiología no es conocida, existen varios agentes cuyas asociaciones han sido documentadas en distintos reportes en la literatura, sin determinar la causalidad de uno. Se han postulado: la exposición a las armas químicas utilizadas como el gas sarín, cuya exposición se ha relacionado a mayor incidencia de deterioro cognitivo, ataxia y cáncer cerebral. Exposición a pesticidas, uso de medicamentos profilácticos como el bromuro de piridostigmina, los adyuvantes presentes en vacunas (escualeno) ampliamente extendidas en personal efectivo durante el conflicto, inhalación de humo proveniente de pozos petroleros, partículas inhaladas de polvo de desierto,⁷¹ rocas, cuerpos en descomposición y municiones con uranio.⁷⁴

Se ha demostrado una predisposición genética para este síndrome; Steele *et al.* demostraron que en veteranos con el SGG que fueron expuestos al bromuro de piridostigmina había una menor actividad de la enzima butirilcolinesterasa, situación que favoreció los efectos deletéreos de este fármaco.⁷³

Este síndrome comprende un complejo conjunto de síntomas y signos como son: fatiga, cansancio, mialgias, ataxia, deterioro cognitivo, diarrea, dolor abdominal inespecífico, disfunción vesical, sudoraciones, cefalea, fiebre, dermatosis inespecífica, artralgias, depresión, ansiedad y alteraciones en el ciclo vigilia-sueño. La prevalencia promedio reportada en distintas investigaciones de los países que participaron en el conflicto bélico es de 25-32%.

Se han comparado a los veteranos de la guerra del Golfo con otros veteranos demostrando mayor prevalencia en los primeros de depresión (RM de 6.3), estrés post traumático (RM 9.7), fatiga crónica (RM 13.3), hipertensión y obesidad. Los trastornos del sueño documentados en el personal activo de la guerra del Golfo son interrupciones del sueño profundo (despertares), apneas, hipopneas y limitaciones en el flujo aéreo durante el sueño.^{71,73,75} En estudios de resonancia magnética de cráneo con espectroscopia, se han encontrado disminución en la concentración de colina, creatina y N-acetil aspartato en tallo cerebral y ganglios basales. Sin embargo, estos hallazgos no siempre se traducen en un espectro clínico específico.⁷⁶ No existe tratamiento específico para esta patología.

Síndrome del edificio enfermo

Término introducido en 1970 para nombrar al conjunto de manifestaciones asociadas a la exposición que tiene una persona en su ambiente de trabajo o domicilio. Los síntomas son múltiples y variados causando cefalea, mareos, dermatosis inespecíficas, fatiga, neumonitis, hipereactividad bronquial y rinitis. No se ha determinado una causa específica, sin embargo se han asociado factores de riesgo personales y factores ambientales.^{77,78}

Factores personales: Este síndrome se reporta más comúnmente en mujeres, en trabajadores quienes tienen un ambiente laboral con mayor exigencia y donde el trabajo individual es poco reconocido así como en personas que

padecen trastorno depresivo o de ansiedad, llevando en muchas ocasiones al retraso en el reconocimiento de esta entidad por considerar que se trata de somatización.⁷⁹

Factores ambientales: Muchos agentes ambientales han sido considerados como posibles causales de este síndrome, sin embargo la evidencia científica es contradictoria entre los distintos reportes. La temperatura ha sido postulada debido a que en edificios donde la temperatura es distinta a la del ambiente, la prevalencia de cefalea, irritación nasal, mareos y fatiga es mayor. De igual manera, en ambientes con baja humedad relativa del aire existe mayor irritación ocular y dermatosis, mientras un exceso de humedad propicia el sobrecrecimiento bacteriano llevando a infecciones cutáneas.^{77,80,81}

La ventilación es importante debido a que el acúmulo de partículas por millón de CO₂ por mala ventilación, disfunción del sistema de purificación y hacinamiento se han relacionado a síndrome de fatiga crónica, cefalea y alteraciones conductuales. De igual manera, en edificios que padecen de humedad en la estructura y de infestación por moho, la presencia de compuestos orgánicos volátiles (micotoxinas) y los productos químicos utilizados para su erradicación (compuestos que liberan formaldehido y ozono) son tóxicos e irritantes para los ojos y vías respiratorias superiores.^{81,82}

Miofascitis macrofágica (MM)

Patología descrita inicialmente en Francia en 1993, posterior a una campaña nacional de vacunación en el año 1990 contra la Hepatitis B para adultos. Este síndrome se caracteriza por un cuadro inespecífico de artralgias, mialgias, deterioro cognitivo y fatiga crónica que responden al tratamiento con esteroide y en el que el estudio histopatológico de músculo presenta infiltración perimuscular por macrófagos con inclusiones granulares PAS positivo entremezclado con linfocitos y daño en la fibra muscular.^{36,83,84}

Históricamente, este padecimiento se clasificó como respuesta ante un proceso infeccioso por *Tropheryma whipplei* y/o tuberculosis, sin embargo estas asociaciones se han desestimado con estudios moleculares en pacientes que padecen MM. En 1998, Gherardi documentó la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas osmiofilicas en los macrófagos en pacientes que habían sido vacunados contra virus de Hepatitis B.^{36,83,85} Esta vacuna contenía aluminio como adyuvante, sin embargo, no se ha documentado que se trate de una intoxicación por aluminio *per se*, debido a que en pacientes con MM no se han documentado manifestaciones clásicas de esta intoxicación como anemia, osteopenia u osteomalacia, además de que los niveles de aluminio séricos son normales. Por lo que la reacción inmune autoinflamatoria a este compuesto es más razonable.^{83,84}

Es un cuadro insidioso e inespecífico que tiene repercusión en la calidad de vida de quienes lo padecen. Las mialgias inicialmente están localizadas en extremidades inferiores y posteriormente se generalizan; mientras las artralgias son inespecíficas, periféricas y no erosivas. La fatiga crónica y el deterioro cognitivo son los síntomas menos reconocidos por los médicos y son atribuidas a otros padecimientos, retrasando el diagnóstico. Pese a tener daño muscular

histológico, solo 42% de ellos tienen electromiografía con daño miopático y sólo la mitad presenta elevación de enzimas musculares.⁸³⁻⁸⁵

Enfermedad por infiltración de sustancias modelantes: Siliconosis

El uso de infiltración de ciertas sustancias para modificar las características físicas con fines reconstructivos y estéticos, ha llevado en años recientes a la identificación de complicaciones inflamatorias e inmunes desarrolladas por las sustancias aplicadas. Desde 1899 el uso de parafina como prótesis y tratamiento de padecimientos como labio y paladar hendido demostraron la aparición de reacciones granulomatosas y fibrosas en respuesta al contacto con dicha sustancia. Posteriormente, a partir de 1940 con el crecimiento de la medicina estética y el uso extendido del silicón líquido como sustancia modelante, condujo a la aparición de respuestas similares a las reportadas con el uso de parafina, aumentó la incidencia de casos de enfermedades autoinmunes (esclerosis sistémica, AR, LEG) y manifestaciones sistémicas inespecíficas, hasta acuñarse el término: Siliconosis.⁸⁶⁻⁸⁸

Este padecimiento poco reconocido en países en desarrollo ha aumentado su prevalencia debido a que el número de intervenciones estéticas ha ido en aumento. El silicón desarrolla una respuesta inflamatoria en el huésped condicionando la formación de una reacción contra cuerpo extraño y una modulación inmune que concluye en las manifestaciones específicas. El cuadro clínico se caracteriza por artralgias periféricas, no erosivas, mialgias, fatiga crónica, desarrollo de lesiones granulomatosas en el sitio inoculado, formación de "tumoraciones" de silicón con una respuesta inflamatoria en sitios a distancia, modificaciones en la anatomía del paciente y manifestaciones neurológicas que van desde deterioro cognitivo hasta cuadros de focalización y pérdida del estado de conciencia.⁸⁸⁻⁹⁰

La participación del silicón como superantígeno y causal de la respuesta inmune ha sido demostrado en casos donde al retirar el silicón existe una mejoría e incluso resolución del cuadro. Sin embargo, en algunos casos la infiltración del mismo y su diseminación por el organismo no permite que se logre dicho cometido. Se ha demostrado que pacientes que desarrollan este síndrome tienen mayor prevalencia de los alelos del HLA-DQ2 y DRW53 demostrando una predisposición genética.^{87,91,92}

El diagnóstico es complicado y de exclusión. La historia clínica y los antecedentes sirven para la sospecha, no existe un estudio sérico que sea específico para este padecimiento. Por otro lado, la resonancia magnética ha demostrado ser útil para la localización del silicón a distancia, la presencia de granulomas y su distribución en tejido celular subcutáneo y músculos.^{86-88,90}

Fenómenos post-vacunación

La mayoría de los eventos adversos posteriores a la aplicación de vacunas entran dentro del espectro de ASIA.²⁵ Además, varias enfermedades autoinmunes tanto sistémicas como órgano-específicas se han reportado posterior a la administración de vacunas (Tabla 1). Es evidente que las

Tabla 1. Lista de vacunas y las enfermedades autoinmunes asociadas

Vacuna	Enfermedad autoinmune
VHB	Poliarteritis nodosa, liquen plano, penfigoide buloso, vasculitis por IgA, eritema nodoso, ITP, miastenia gravis, EM, uveítis, artritis reactiva, AR, LEG, ADEM, MT, pénfigo, EITC, SFC, enfermedad de Takayasu
Antráx	LEG
DTP/Dtap/TT	Neuritis óptica, mielitis, SGB, LEG, encefalitis por anticuerpos anti-NMDA
Influenza	LEG, SAF, AR, arteritis de células gigantes, vasculitis asociada a ANCA, artritis reactiva, SGB, ADEM
MMR	ITP, ADEM
Rabia	Neuritis óptica, SGB, ADEM
VHA	ITP, vasculitis por IgA
Polio oral	SGB
Gripe porcina	EM
BCG	Artritis reactiva, polimiositis/dermatomiositis
HiB	DM 1
VPH	LEG, vasculitis, vasculitis SNC, falla ovárica primaria, EMDA.
Fiebre amarilla	Enfermedad de Kawasaki

VHB, vacuna contra hepatitis B; DTP/Dtap/TT, Anti *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* y *Bordetella pertussis*, toxido tetánico; BCG, *Bacillus de Calmette y Guérin*; HiB, *Haemophilus influenzae* tipo b; VPH, anti-virus de papiloma humano; ITP, trombocitopenia inmune; EM, esclerosis múltiple; AR, artritis reumatoide; LEG, lupus eritematoso generalizado; EMDA, encefalomielitis diseminada aguda; MT, mielitis transversa; EITC, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; SFC, síndrome de fatiga crónica; SGB, síndrome de Guillain-Barré; SNC, sistema nervioso central; SAF, síndrome antifosfolípido.

vacunas vivas atenuadas son más propensas que las vacunas muertas para provocar activación de la respuesta inmune y el desarrollo de enfermedades autoinmunes.¹⁵

Algunas enfermedades desmielinizantes neurológicas de fisiopatología autoinmune se han descrito posterior a la administración de vacunas. El síndrome de Guillain Barré se ha reportado posterior a la aplicación de vacunas contra influenza, toxoide tetánico, BCG, rabia, viruela, sarampión, rubéola, polio, difteria y virus de hepatitis B (VHB).¹⁵ Se ha reportado que el riesgo relativo del síndrome de Guillain Barré asociado a vacuna de influenza es de 1.70 y 1.80 y que el número de casos de síndrome de Guillain Barré atribuibles a vacunación es aproximadamente 2 por cada millón de dosis, concluyendo que el riesgo es bajo pero significativo.^{93,94}

Otra enfermedad neurológica autoinmune asociada a vacunación es la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)

(Figura 2); Los casos de EMDA post-vacuna conforman el 5-10% de todos los casos, mientras que los post-infecciosos conforman el 66%.⁹⁵ Algunas de las vacunas que se han implicado son: rabia, difteria-tétanos-polio, viruela, sarampión, rubéola, pertussis, encefalitis japonesa B, influenza, VHB y virus del papiloma humano (VPH).¹⁵ El uso extendido de la vacuna trivalente contra la influenza H1N1 posterior a la pandemia de 2009, se acompañó de un aumento del reporte de casos de EMDA, sugiriendo que un componente de dicha vacuna era la responsable de desencadenar la enfermedad.⁹⁶ La incidencia de EMDA post-vacuna se estima en 0.1-0.2 por 100,000.⁹⁵ También se ha reportado la aparición de mielitis transversa y neuritis óptica posterior a varias vacunas.¹⁵

Se ha reportado la aparición de LEG (Figura 2) y síndrome de lupus-like posterior a la aplicación de vacunas, tales como: MMR (Sarampión, paperas, rubeola), VHB, dTdT (difteria, tétanos, pertussis), VPH, influenza, BCG y neumococo. La vacunación en paciente con LEG se ha asociado con exacerbación de la enfermedad. La asociación temporal entre LEG y vacunación contra VHB es la única relación que se ha demostrado a la fecha.^{95,97}

Se han reportado 18 casos de vasculitis de grandes vasos posterior a vacunación. Quince casos corresponden a arteritis de células gigantes por vacuna de influenza, y 2 casos de enfermedad de Takayasu y uno de arteritis de las arterias subclavias y renales posterior a vacuna contra VHB. En cuanto a vasculitis de medianos vasos, se han reportado casos de poliarteritis nodosa posterior a la administración de vacunas contra tétanos, VHB y BCG. Algunos casos de vasculitis asociadas a ANCA también se han reportado posterior a vacuna contra tétanos, VHB e influenza. En niños se ha reportado aparición de vasculitis por IgA posterior a vacunas contra influenza A H1N1, VHB, VPH fiebre amarilla, entre otras. Casos de vasculitis leucocitoclástica limitada a piel (Figura 2) se han asociado a vacunación contra influenza, VHA, VHB, varicela, neumococo, entre otras.⁹⁵

La aparición de miopatías inflamatoria idiopáticas

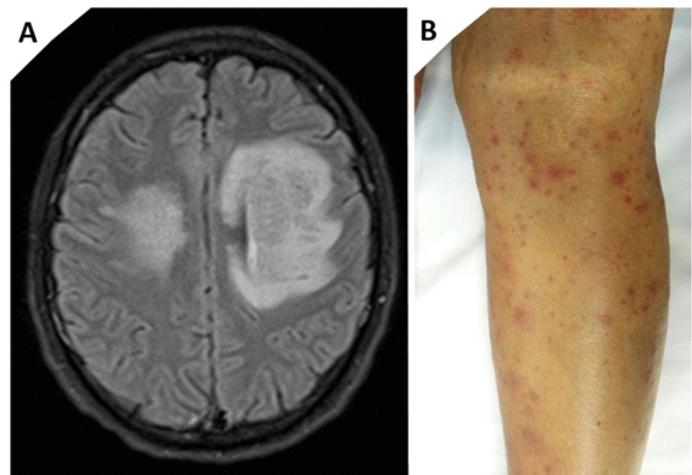


Figura 2. (A) Paciente masculino de 18 años de edad con espondilitis anquilosante que 2 semanas posteriores a vacunación contra VHB desarrolló LEG con manifestaciones neurológicas; la RMN de encéfalo en secuencia FLAIR mostró hallazgos compatibles con EMDA. (B) Paciente femenino de 65 años de edad que presentó vasculitis limitada a piel (vasculitis leucocitoclástica) dos semanas posteriores a vacunación contra influenza (Cortesía de la Dra. Adriana Valle Rodríguez).

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de ASIA propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin.**Criterios mayores:**

- Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas.
- Aparición de manifestaciones clínicas típicas:
 - Mialgias, miositis o debilidad muscular.
 - Artralgias y/o artritis.
 - Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño.
 - Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización).
 - Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria.
 - Pirexia, boca seca.
- La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
- Biopsia típica de los órganos involucrados.

Criterios menores:

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado.
- Otras manifestaciones clínicas (e.j. síndrome de intestino irritable).
- HLA específicos (e.j. HLA DRB1, HLA DQB1).
- Evolución a alguna enfermedad autoinmune (e.j. esclerosis múltiple, esclerosis sistémica).

Se requiere la presencia de 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores para diagnóstico de ASIA.

posterior a vacunación se ha documentado con prácticamente cualquier vacuna, por ejemplo: MMR, viruela, polio, difteria, toxoide tetánico, influenza, VHB, BCG.⁹⁸

La enfermedad indiferenciada de tejido conectivo (EITC) es aquella caracterizada por signos, síntomas y hallazgos paraclinicos que sugieren una enfermedad autoinmune pero que no cumplen criterios para ninguna enfermedad definida. Se ha sugerido que la EITC podría caer en el espectro de ASIA debido a la similitud de las manifestaciones y que un gran porcentaje de los pacientes con EITC tienen historia de vacunación reciente.⁹⁵

Otras enfermedades autoinmunes reportadas como eventos post-vacunación incluyen: AR, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Still del adulto, trombocitopenia inmune, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca, polimialgia reumática y dermatosis bulosas. Además de narcolepsia, fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica, cuyas etiologías no están completamente dilucidadas.^{25,62,95,99}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de ASIA son numerosas e inespecíficas e incluyen mialgias, miositis, debilidad muscular, artralgias y/o artritis, fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, pérdida de memoria, pirexia y boca seca, *livedo reticularis*, eritema palmar. Algunas manifestaciones que ocurren localmente en el área de exposición al adyuvante incluyen nódulos inflamatorios, edema cutáneo o angioedema, induración cutánea pseudoabscesos, linfadenopatía, paniculitis, morfea y lesiones sarcoide-like. Otras manifestaciones son resultado de la enfermedad autoinmune/autoinflamatoria que se desarrolló secundaria al ASIA, por ejemplo, crisis convulsivas en EMDA, rash

Cuadro 3. Nuevos criterios diagnósticos para enfermedad por adyuvantes humanos o ASIA propuestos por Alijotas-Reig.**Criterios mayores:**

1. Exposición a un estímulo externo: biomateriales^a, vacunas, anilinas u otros materiales orgánico/inorgánicos previo a las manifestaciones clínicas.
2. Tiempo de latencia mínimo de días (1-2 semanas) en lo que respecta a vacunas y un mes cuando el desencadenante implicado no se trata de vacunas, e.j. biomateriales^b.
3. Manifestaciones clínicas:
 - *Local/regional*: nódulos inflamatorios; edema cutáneo o angioedema, induración cutánea; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis, morfea, lesiones sarcoide-like, o
 - *Sistémicas*: nódulos inflamatorios a distancia; artritis; complejo sicca o síndrome de Sjögren^c; miositis^d o debilidad muscular^e; paniculitis extensa; síndromes neurológicos desmielinizantes, o
 - Evolución a enfermedad autoinmune sistémica u órgano-específica.
4. Biopsia del área involucrada o de ganglios linfáticos^f con características de "cuerpo extraño", o hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedades autoinmunes/granulomatosas.
5. La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
6. HLA compatibles (e.j. HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o combinación de haplotipos).

Criterios menores:

1. Historia reciente de factores desencadenantes previo al inicio de las manifestaciones clínicas^g.
 2. *Livedo reticularis* de reciente inicio y/o eritema palmar apareciendo al inicio de las manifestaciones clínicas^h.
 3. Presencia de cualquier autoanticuerpo y/o hipergamaglobulinemia y/o elevación de ACE y/o elevación de DHL y/o hipocomplementemia.
- Se requiere la presencia de 3 criterios mayores, o 2 mayores y 2 menores para diagnóstico de ASIA.**

- a. Parafina, silicón de grado médico, metacrilato, ácido poli-K-láctico, poliacrilamida, polialquil-imida, colágeno, hidroxil-apatita, ácido hialurónico, ácido hialurónico estabilizado no animal, alginato.
- b. Cuando las reacciones adversas ocurren después de un segundo estímulo, un período de tiempo más corto se puede aceptar.
- c. Demostrado por pruebas objetivas: producción salival, gammagrama salival, prueba de Schirmer.
- d. Documentado por elevación de enzimas musculares y/o electromiografía y/o biopsia de músculo.
- e. La fuerza muscular se debe evaluar por medio de la escala MRC (*Medical Research Council*) o similares.
- f. Especificar el tipo de patrón histopatológico identificado (ej. sarcoide, en palizada, necrobiótico, parafinoma, siliconoma).
- g. Procesos infecciosos, trauma o manipulación de áreas llenas/implantadas/vacunadas.
- h. Aparición de novo de coloración eritematosa indolora, simétrica, rojiza, azulada o púrpura en palmas y en ocasiones en superficie palmar de dedos, similar a lo observado en LEG, hiperestrogenismo o vasculitis.

malar en LEG, púrpura palpable en vasculitis leucocitoclástica, esclerosis cutánea en esclerosis sistémica, etc.^{12,56}

Diagnóstico

El diagnóstico de ASIA se lleva a cabo mediante los criterios propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011¹² (Cuadro 2). La presencia de 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores es suficiente para el diagnóstico de ASIA.

Se ha indicado que dichos criterios son poco específicos, algunos de sus componentes no están suficientemente definidos o son muy subjetivos para ser medidos eficientemente, y que en la práctica clínica habría muy pocos casos de enfermedades autoinmunes que no pudieran diagnosticarse como ASIA basándose en ellos.^{56,100} Recientemente, Alijotas-Reig propuso nuevos criterios diagnósticos para ASIA basándose solo en datos clínicos y

laboratoriales objetivos (Cuadro 3). Sin embargo, ambos criterios diagnósticos necesitan ser validados.⁵⁶

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de ASIA se basa en la eliminación del estímulo externo (ejem. implantes de silicones, metálicos) y en la mayoría de los casos se observa una respuesta a largo plazo favorable sin necesidad de iniciar tratamiento inmunomodulador.¹⁰¹⁻¹⁰³ Sin embargo, en casos de evolución a enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias definidas (ejem. LES, enfermedad de Still del adulto, síndrome de Guillain Barré) por lo general es necesario iniciar tratamiento inmunomodulador.

El pronóstico a largo plazo de pacientes con diagnóstico de ASIA no se ha evaluado. Sin embargo, la recomendación existente es la de evitar una nueva exposición al adyuvante involucrado por el riesgo teórico de volver a desencadenar o exacerbar la respuesta inmune. Esto se ha observado sobre todo en lo que respecta a los fenómenos post-vacunación. Se han reportado recurrencias y exacerbaciones de enfermedades autoinmunes (EMDA, LEG, vasculitis sistémicas) posterior a diversas vacunas, principalmente contra influenza y VHB.¹⁵ Es por esto que Soriano y colaboradores propusieron que cuatro distintos grupos de individuos podrían estar en riesgo de desarrollar ASIA post-vacunación: individuos con historias de fenómenos autoinmunes post-vacunación, individuos con historia de

enfermedad autoinmune, individuos con historia de reacciones alérgicas (especialmente relacionadas a vacunas), y personas con predisposición a desarrollar autoinmunidad (historia familiar de autoinmunidad, portadores asintomáticos de autoanticuerpos, ciertos perfiles genéticos, etc). En dichos individuos, la decisión de aplicar la vacuna debe tomar en cuenta los riesgos y beneficios, individualizando cada caso, y en individuos en los cuales la aplicación de la vacuna es de suma importancia y se lleva a cabo, un seguimiento estrecho es recomendable.¹⁰⁴

Conclusiones

El concepto de enfermedad inducida por adyuvantes es viejo, pero la propuesta de englobar a varias condiciones en un solo espectro de enfermedades bajo el término de ASIA es reciente. Sin embargo, aún se considera un concepto en evolución. Muchos avances se han hecho en la investigación de los mecanismos biológicos que subyacen a esta condición, sobre todo mediante los modelos animales que apoyan el concepto de ASIA. Es preciso validar los criterios diagnósticos existentes y determinar cuál de ellos es el más específico para poder ser utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación. Así mismo, es necesario la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de fenómenos autoinmunes en individuos que recibirán algún tipo de adyuvante (vacuna, implantes de silicona) para prevenir casos de ASIA.

Referencias bibliográficas

- Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33(4):492-503.
- 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.
- 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;20:4030-6.
- Whitehouse M. Oily adjuvants and autoimmunity: now time for reconsideration? *Lupus* 2012;21:6.
- Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol* 2009;30(9):455-64.
- van Der Laan JW, Gould S, Tanir JY, Vaccines IISI Hesi, Adjuvants Safety Project Committee. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine* 2015;33(13):1507-14.
- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunol Cell Biol* 2004;82:488-96.
- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofascitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(2):163-8.
- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology Cell Biology* 2004;82:9.
- Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, et al. Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. *J Autoimmun* 2014;54:21-32.
- Holmdahl R, Lorentzen JC, Lu S, Olofsson P, Wester L, Holmberg J, Pettersson U. Arthritis induced in rats with non-immunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunological reviews* 2001;184:19.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA' Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8.
- Caldeira M, Caldeira Ferrerira A. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):137-8.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015;65:64-73.
- 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.
- Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. *Lupus* 2012;21(2):118-20.
- Aljotias-Reig J, Garcia-Gimenez V, Llurba E, Vilardell-Tarrés M. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. *Lupus* 2012;21(12):1326-34.
- Cervera R. 'ASIA': a new systemic autoimmune syndrome? *Lupus* 2011;20(7):665-6.
- Salemone S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination?. *Int Rev Immunol* 2010;29:247-69.
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994;271(20):1602-5.
- Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996;9(6):699-703.
- Ropper AH, Victor M. Influenza vaccination and the Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1998;339(25):1845-6.
- Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2004;6(7):430-2.
- Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies—the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):52-5.
- Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Gutierrez-Urena S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res* 2013;56(2-3):299-303.
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012;21(2):128-35.
- Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence* 2014;5(1):213-8.
- Boele LC, Bajramovic JJ, De Vries AM, Voskamp-Visser IA, Kaman WE, Van Der Kleij D. Activation of Toll-like receptors and dendritic cells by a broad range of bacterial molecules. *Cell Immunol* 2009;255(1-2):17-25.
- Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol* 2010;5(1):59-74.
- Bekeretdjan-Ding I, Greil J, Ammann S, Parcina M. Plasmacytoid Dendritic Cells: Neglected Regulators of the Immune Response to Staphylococcus aureus. *Front Immunol* 2014;5:238.
- Elkon KB, Stone VV. Type I interferon and systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(11):803-12.
- Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):1-4.
- Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease.

- Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(1):102-11.
34. Fournau JM, Bach JM, van Endert PM, Bach JF. The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. *Mol Immunol* 2004;40:1095-102.
35. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to β -glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 2002;109(6):797-804.
36. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pelliessier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821-31.
37. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012;21:184-9.
38. 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;9(4):361-73.
39. Lujan L, Perez M, Salazar E, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res* 2013;56(2-3):317-24.
40. Hoffmann MH, Tuncel J, Skriner K, et al. The Rheumatoid Arthritis-Associated Autoantigen hnRNP-A2 (RA33) Is a Major Stimulator of Autoimmunity in Rats with Pristane-Induced Arthritis. *J Immunol* 2007;179(11):7568-76.
41. Wester L, Olofsson P, Ibrahim SM, Holmdahl R. Chronicity of pristane-induced arthritis in rats is controlled by genes on chromosome 14. *J Autoimmun* 2003;21(4):305-13.
42. Holm BC, Lorentzen JC, Bucht A. Adjuvant oil induces waves of arthritogenic lymph node cells prior to arthritis onset. *Clin Exp Immunol* 2004;137(1):59-64.
43. Ratkay LG, Zhang L, Tonzetich J, Waterfield JD. Complete Freund's Adjuvant Induces an Earlier and More Severe Arthritis in MRL-ipr Mice. *J Immunol* 1993;151:7.
44. Svelander L, Mussener A, Erlandsson-Harris H, Kleinau S. Polyclonal Th1 cells transfer oil-induced arthritis. *Immunology* 1997;91:6.
45. Lorentzen JC, Glaser A, Jacobsson L, Galli J, Fakhrai-Rad H, Klareskog L, Luthman H. Identification of rat susceptibility loci for adjuvant-oil-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5.
46. Kleinau S, Erlandsson H, Klareskog L. Percutaneous exposure of adjuvant oil causes arthritis in DA rats. *Clin Exp Immunol* 1994;96:5.
47. Holm Bc Xu HW, Jacobsson L, Larsson A, Luthman H, Lorentzen JC. Rats made congenic for Oia3 on chromosome 10 become susceptible to squalene-induced arthritis. *Hum Mol Gen* 2001;10(6):8.
48. Carlson BC, Jansson AM, Larsson A, Bucht A, Lorentzen JC. The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic T-Cell-Mediated Arthritis in Rats. *Am J Pathol* 2000;156:2057-65.
49. Satoh M, Reeves WH. Induction of Lupus-associated Autoantibodies in BALB/c Mice by Intraperitoneal Injection of Pristane. *J Exp Med* 1994;180:6.
50. Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH. Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10934-8.
51. Feng D, Yang L, Bi X, Stone RC, Patel P, Barnes BJ. Protection of Ifn γ -deficient mice from pristane-induced lupus involves altered cytokine production and class switching. *Eur J Immunol* 2012;42(6):1477-87.
52. Richards HB, Satoh M, Jennette JC, Okano T, Kanwar YS, Reeves WH. Disparate T cell requirements of two subsets of lupus-specific autoantibodies in pristane-treated mice. *Clin Exp Immunol* 1999;115:547-53.
53. Richards HB, Satoh M, Shaw M, Libert C, Poli V, Reeves WH. Interleukin 6 Dependence of Anti-DNA Antibody Production: Evidence for Two Pathways of Autoantibody Formation in Pristane-induced Lupus. *J Exp Med* 1998;188(5):6.
54. Summers SA, Odobasic D, Khouri MB, Steinmentz OM, Yang Y, Holdsworth SR, Kitching AR. Endogenous interleukin (IL)-17A promotes pristane-induced systemic autoimmunity and lupus nephritis induced by pristane. *Clin Exp Immunol* 2014;176:342-50.
55. Perry D, Sang A, Yin Y, Zheng YY, Morel L. Murine Models of Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:1-19.
56. Alijotas-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* 2012;21:190-194.
57. Bagavanti H, Nandula SR, Kaploniek P, Rybakowska PD, Deshmukh US. Alum, an aluminium based adjuvant, induces Sjögren's syndrome-like disorder in mice. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2):251-5.
58. Kong YCM, Audibert F, Giraldo AA, Rose NR, Chedid L. Effects of Natural or Synthetic Microbial Adjuvants on Induction of Autoimmune Thyroiditis. *Infect Immun* 1985;40:5.
59. Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34(3):279-82.
60. Vladutiu AO, Rose NR. Autoimmune murine thyroiditis relation to histocompatibility (H-2) type. *Science* 1971;174(4014):1137-9.
61. Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992;89:1558-63.
62. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughe syndrome meets the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)). *Lupus* 2012;21:711-4.
63. Inic-Kanada A, Stojanovic M, Sivkovic I, Kosec D, Micic M, Petrusic V, et al. Murine monoclonal antibody 26 raised against tetanus toxoid cross-reacts with b2-Glycoprotein I: Its characteristics and role in molecular mimicry. *Am J Reprod Immunol* 2009;61:39-51.
64. Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Inic-Kanada A, Dimitrijević L. Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:492-502.
65. Dimitrijević L, Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Ivančević-Simonović S. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine. *Lupus* 2012;21:195-202.
66. Živković I, Petrušić V, Stojanović M, Inic-Kanada A, Stojanović I, Dimitrijević L. Induction of decreased fecundity by tetanus toxoid hyperimmunization in C57BL/6 mice depends on the applied adjuvant. *Innate Immunity* 2011;18(2):333-42.
67. Živković I, Petrušić V, Dimitrijević R, Stojanović M, Dimitrijević L. Adjuvant dependence of APS pathology-related low affinity antibodies during secondary immune response to tetanus toxoid in BALB/c mice. *Immunol Res* 2013;56:143-9.
68. Petrušić V, Živković I, Muhandes L, Dimitrijević R, Stojanović M, Dimitrijević L. Infection-induced autoantibodies and pregnancy related pathology: An animal model. *Rep Fert Dev* 2014;26:578-86.
69. Petrušić V, Todorović I, Živković I, Dimitrijević R, Muhandes L, Rajnpreet I, et al. Autoantibody response and pregnancy-related pathology induced by combined LPS and tetanus toxoid hyperimmunization in BALB/c and C57BL/6 mice. *Autoimmunity* 2015;48(2):87-99.
70. Koppang EO, Bjerkas I, Haugavoll E, et al. Vaccination-Induced Systemic Autoimmunity in Farmed Atlantic Salmon. *J Immunol* 2008;181(7):4807-14.
71. White R.F, Steele L., O'Callaghan J.P., Sullivan K., Binns J.H., Golomb B.A., Bloom F.E., Bunker J.A., et al. Recent research on Gulf War illness and other health problems in veterans of the 1991 Gulf War: Effects of toxicant exposures during deployment. *Cortex* 2016;74:449-475.
72. Israeli E. Gulf war syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA). *Lupus* 2012;21:190-194.
73. Steele L, Lockridge O, Gerkovich MM, Cook MR, Sastre A. Butyrylcholinesterase genotype and enzyme activity in relation to Gulf War illness: preliminary evidence of gene-exposure interaction from a case-control study of 1991 Gulf War veterans. *Environmental Health* 2015;14:4.
74. Steele L, Sastre A, Gerkovich MM, Cook MR. Complex factors in the etiology of Gulf War illness: wartime exposures and risk factors in veteran subgroups. *Environmental Health Perspectives*. 2012; 120(1):112-118.
75. Kang HK, Mahan CM, Lee KY, Magee CA, Murphy FM. Illnesses among United States veterans of the Gulf War: a population-based survey of 30,000 veterans. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2000; 42(5):491-501.
76. Haley RW, Marshall WW, McDonald GG, Daugherty MA, Petty F, Fleckenstein JL. Brain abnormalities in Gulf War syndrome: evaluation with 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2000; 215(3):807-817.
77. Norbäck D. An update on sick building syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9:55-59.
78. Thörn Å. The sick building syndrome: a diagnostic dilemma. *Soc Sci Med* 1998; 47:1307-1312.
79. Runeson R, Wahlstedt K, Wieslander G, Norbäck D. Personal and psychosocial factors and symptoms compatible with sick building syndrome in the Swedish workforce. *Indoor Air* 2006; 16:445-453.
80. Bakke JV, Norbäck D, Wieslander G, et al. Symptoms, complaints, ocular and nasal physiological signs in university staff in relation to indoor environment-temperature and gender interactions. *Indoor Air* 2008; 18:131-143.
81. Seppänen OA, Fisk WJ. Summary of human responses to ventilation. *Indoor Air* 2004; 14(7):102-118.
82. Buchanan ISH, Mendell MJ, Mirer AG, Apte MG. Air filter materials, outdoor ozone and building related symptoms in the BASE study. *Indoor Air* 2008;18:144-155.
83. Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P., Authier F.J., Laforêt P., Belec L. et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998;32:347-52.
84. Authier F.J., Cherin P., Creange A., Bonnotte B., Ferrer X., Abdelmoumni A., et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001;124:974-983.
85. Misbah S.A., Ozols B., Franks A., Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. *QJM* 1997;17:516-24.
86. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández-Domínguez L, Alarcón-Segovia D. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev. Invest. Clin.* 1994;46(4):257-266.
87. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18(13):1217-1225.
88. Cooper C, Dennison E. Do silicone breast implants

- cause connective tissue disease? *BMJ* 1998;316:403-4.
89. O'Hanlon T, Koneru B, Bayat E et al.; Environmental Myositis Study Group. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3646-3650.
 90. Janowsky E.C., Kupper L.L., Hulka B.S. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *New Eng J Med* 2000;342:781-90.
 91. Hennekens CH, Lee I-M, Cook NR, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals: a retrospective cohort study. *JAMA* 1996;275:616-21.
 92. Lewin SL, Miller TA. A review of epidemiologic studies analyzing the relationship between breast implants and connective tissue diseases. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1309-13.
 93. Lasky, T., Terraciano, G., Magder, L., Koski, C., Ballesteros, M., Nash, D., Clark, S., Haber, P., Stolley, P., Schonberger, L., & Chen R. The guillain-barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
 94. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher R-M, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA*. 2012;308(2):175-81.
 95. Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190-209.
 96. Maeda K, Idehara R. Acute disseminated encephalomyelitis following 2009 H1N1 influenza vaccination. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012. p. 1931-3.
 97. Agmon-Levin N, Zafrir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*. 2009;18(13):1192-7.
 98. Stübing JP. A review on the association between inflammatory myopathies and vaccination. *Autoimmunity Reviews*. 2014. p. 31-9.
 99. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun*. 2014. p. 10-6.
 100. Hawken D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R, Dunlop RA. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun*. 2015;59:77-84.
 101. Dagan A, Kogan M, Shoenfeld Y, Segal G. When uncommon and common coalesce: adult onset Still's disease associated with breast augmentation as part of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Rheumatol*. 2015;
 102. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: Diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(12):753-8.
 103. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013;56(2-3):293-8.
 104. Soriano A, Nesher G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacol Res*. 2015;92:18-22.