

A propósito del síndrome ASIA

Enrique Santiago López-Loyo

Por definición el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), denominado también como Síndrome de Shoenfeld, abarca varias afecciones y fenómenos autoinmunes inducidos por exposición a elementos o sustancias con actividad adyuvante. Sus manifestaciones incluyen mialgias, artralgias, fatiga crónica y boca seca, así como manifestaciones neurológicas: alteraciones cognitivas, pérdida de memoria y discapacidades neurológicas. Esta actividad adyuvante está referida al efecto de una sustancia que, al ser combinada con un elemento antigénico, produce una potenciación, aceleración o prolongación de la respuesta inmune del organismo contra los antígenos inoculados o implantados sobre él. Considerando su naturaleza, la expresión clínica de la enfermedad es heterogénea, con variable nivel de gravedad. Los adyuvantes se incluyen en las formulaciones de vacunación por sus propiedades inmunogénicas. A pesar de ser generalmente bien tolerados, seguros y eficaces, algunos individuos genéticamente predispuestos pueden desarrollar síntomas constitucionales generalizados inespecíficos,

producción de autoanticuerpos, nueva aparición o empeoramiento de la presentación de la enfermedad (1).

Este síndrome se describió por primera vez en 2011 y esta denominación fue útil para organizar bajo un solo espectro la evidencia existente sobre un gran número de factores ambientales que presentan propiedades inmuno-estimulantes, con el fin de arrojar luces sobre una vía común de patogénesis autoinmune. Estos inmuno-estimulantes ambientales, o adyuvantes, incluyen entre otros a las sales de aluminio que están contenidas en vacunas, un variable número de implantes médicos, al igual que varios agentes infecciosos.

Existe evidencia que los síntomas autoinmunes son desencadenados por la exposición a factores inmunoestimulantes ambientales que actúan como adyuvantes en individuos genéticamente susceptibles. Muchos informes detallan una variedad de síntomas subjetivos y autonómicos inexplicables en pacientes con síndrome ASIA (2).

Se han descrito cinco afecciones enigmáticas que sirven de ejemplos clásicos de ASIA, que incluyen la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, el síndrome de incompatibilidad de implantes de silicona y los eventos adversos inmunorrelacionados. Estos trastornos se han descrito después de un estímulo adyuvante, entre ellos la implantación de silicona, el uso

ORCID 0000-0002-3455-5894

Editor en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas. Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

de ciertos fármacos, infecciones, contacto orgánico con metales y la aplicación de vacunas, entre individuos considerados genéticamente predispuestos, con activación principal de los genes HLA-DRB1 y PTPN22, como inductores de una hiperestimulación del sistema inmune resultando en la producción de autoanticuerpos, con un eventual desarrollo de enfermedades autoinmunes (3).

Un estudio describe efectos directos en trastornos endocrinos del mosaico de la autoinmunidad y del síndrome ASIA, encontrando 54 casos de tiroiditis subaguda, 2 casos de tiroiditis de Hashimoto, 11 casos de insuficiencia ovárica primaria con fallo ovárico primario, 13 casos de diabetes autoinmune tipo 1 y 1 caso de insuficiencia suprarrenal autoinmune ocurridos después de la exposición a adyuvantes. Estos hallazgos sugieren que los adyuvantes, como los que se encuentran en las vacunas o los implantes mamarios de silicona, pueden desencadenar o exacerbar respuestas autoinmunes en individuos susceptibles, afectando a múltiples glándulas endocrinas (4).

La silicona se ha utilizado para implantes mamarios rellenos de gel desde las décadas de 1950 y 1960, especialmente en el campo de la cirugía reconstructiva mamaria. La silicona siempre se ha concebido como un material biológicamente inerte, a pesar de que algunas publicaciones recientes han demostrado su potencial papel en la inducción de trastornos autoinmunes (4).

Por otra parte se ha determinado el efecto inductor de los implantes de malla de polipropileno como un desencadenante del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). La implantación de mallas sintéticas para reparar tejidos débiles comenzó en la década de 1940, sin embargo, fue en 1963 que la malla de polipropileno se utilizó inicialmente para realizar reparaciones herniarias sin tensión en defectos de la pared abdominal. De acuerdo a estimaciones, se realizan más de 20 millones de procedimientos de reparación de hernias cada año en todo el mundo, y la reparación con malla de polipropileno se utiliza para la mayoría de ellos. Desde 1990, la implantación transvaginal de este tipo de material también se utilizó para reforzar el suelo muscular pélvico débil secundario de la

incontinencia urinaria de esfuerzo y al prolapso de órganos pélvicos. La mayoría de estos casos de implantes inician con una reacción inflamatoria crónica local que luego se hace sistémica, lo que sugiere que los síntomas sistémicos podrían reflejar reacciones inflamatorias persistentes a la implantación de la malla (5).

En los últimos tiempos se describieron una serie de factores ambientales capaces de inducir autoinmunidad en individuos predispuestos con antecedentes genéticos también de predisposición. Existen múltiples mecanismos por los cuales estos adyuvantes pueden inducir la aparición de fenómenos autoinmunes e incluyen el mimetismo molecular, la activación de linfocitos B y T autorreactivos y la generación de respuestas anti-idiotípicas (6).

Sin duda alguna que la autoinmunidad tiene como sello distintivo a los autoanticuerpos, estos no son por sí solos un signo de enfermedad porque pueden estar presentes en personas sanas. Se identifica la aparición transitoria de autoanticuerpos relacionados con diversos desencadenantes ambientales, que incluyen las vacunas. Uno de los anticuerpos más inducibles tras la vacunación es el anticuerpo antifosfolípido. No existe una evidencia sólida de que la inducción de autoanticuerpos tras la vacunación traiga consigo consecuencias clínicas en personas consideradas aparentemente sanas ni tampoco en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es posible que las personas con predisposición genética desarrollen autoanticuerpos y expresen efectos adversos autoinmunes tras la vacunación, los cuales en la mayor parte de los casos serán transitorios. Se estudia aún las consecuencias clínicas a largo plazo de los autoanticuerpos inducidos por la vacunación. Lo más aproximado es que confluyen diversos factores ambientales sobre el sistema inmunitario con impacto directo en el envejecimiento (7).

Los fenómenos autoinmunes posvacunales representan una faceta muy destacada del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) y se han identificado diferentes vacunas, incluida la del Virus del Papiloma Humano (VPH), como posibles causas. Con el uso de esta vacuna, en un estudio se han reportado 3 casos de amenorrea secundaria que

no han respondido al tratamiento con terapias de reemplazo hormonal, sin antecedentes previos de alteraciones del desarrollo sexual ni de anomalías genéticas. En estos casos las pruebas serológicas mostraron bajos niveles de estradiol y aumento de FSH y LH y, en dos casos, se detectaron presencia de autoanticuerpos específicos antiováricos y antitiroideos, lo que sugirió que la vacuna contra el VPH desencadenó una respuesta autoinmune. Estas pacientes experimentaron una serie de síntomas comunes inespecíficos, luego de la aplicación de la vacuna, incluyendo náuseas, cefalea, alteraciones del sueño, artralgia y una variedad de alteraciones cognitivas y psiquiátricas. Estos casos fueron tipificados como insuficiencia ovárica primaria, la cual cumplió con los criterios requeridos para el síndrome ASIA (8).

Al analizar la patogénesis de las enfermedades autoinmunes las identificamos como un grupo diverso de afecciones caracterizadas por una reactividad aberrante de las células B y T dirigida a los componentes normales del huésped. Presentan predilección por las pacientes femeninas y la manifestación inmunológica más destacada es la producción de autoanticuerpos. En general, las enfermedades autoinmunes resultan de la interacción entre la predisposición genética y factores ambientales. Las infecciones actúan como desencadenantes comunes de esta patología. Por otra parte, la expresión de autoanticuerpos muchos años antes de la aparición de signos clínicos o de laboratorio de la enfermedad, definen un período conocido como “autoinmunidad preclínica”. Este aspecto podría ayudar en la detección temprana de estos fenómenos y a su orientación terapéutica, a fin de prevenir o atenuar daños. En los últimos años se han desarrollado terapias de inmuno-regulación que pueden lograr la remisión de la patología (9).

REFERENCIAS

1. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. El síndrome de ASIA: conceptos básicos. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69.
2. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103287.
3. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules*. 2020;10:1436.
4. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101412.
5. Cohen Tervaert JW, Osman M. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA or Shoenfeld's Syndrome) Due to Polypropylene Mesh Implants. In: *Autoimmune Disorders: Adjuvants and Other Risk Factors in Pathogenesis*. Chapter 7. Book Editor(s): Watad A, Bragazzi NL, Shoenfeld Y. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781119858430.ch7>.
6. Perricone C, Bartoloni Bocci E, Gerli R. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA): Genetics, Immunization, and Autoimmunity. In: *Autoimmune Disorders: Adjuvants and Other Risk Factors in Pathogenesis*. Chapter 2. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781119858430.ch2>.
7. Toplak N, Avčin T. Autoantibodies Induced by Vaccine. In: *Vaccines and Autoimmunity*. Chapter 9. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781118663721.ch9>.
8. 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):309-316.
9. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:509-524.

About ASIA syndrome

Enrique Santiago Lopez-Loyo

By definition, adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA), also known as Shoenfeld syndrome, includes various autoimmune conditions and phenomena triggered by exposure to elements or substances with adjuvant activity. Its manifestations include myalgia, arthralgia, chronic fatigue, and dry mouth, as well as neurological manifestations: cognitive impairment, memory loss, and neurological disabilities.

This adjuvant activity refers to the effect of a substance that, when combined with an antigenic element, produces a potentiation, acceleration, or prolongation of the body's immune response against the antigens inoculated or implanted into it. Considering its nature, the clinical expression of the disease is heterogeneous, with varying levels of severity. Adjuvants are included in vaccination formulations for their immunogenic properties. Despite being generally well tolerated, safe, and effective, some genetically predisposed individuals may develop nonspecific generalized constitutional symptoms,

autoantibody production, new onset, or worsening of the disease presentation (1). This syndrome was first described in 2011, and this designation was useful for organizing the existing evidence on a large number of environmental factors that exhibit immunostimulatory properties under a single umbrella, thereby shedding light on a common pathway of autoimmune pathogenesis. These environmental immunostimulants, or adjuvants, include, among others, aluminum salts contained in vaccines, a variable number of medical implants, and various infectious agents.

There is evidence that autoimmune symptoms are triggered by exposure to environmental immunostimulatory factors that act as adjuvants in genetically susceptible individuals. Many reports detail a variety of unexplained subjective and autonomic symptoms in patients with ASIA syndrome (2). Five enigmatic conditions have been described as classic examples of ASIA, including sarcoidosis, Sjögren's syndrome, undifferentiated connective tissue disease, silicone implant incompatibility syndrome, and immune-related adverse events. These disorders have been described after adjuvant stimulation, including silicone implantation, the use of certain medications, infections, organic contact with metals, and vaccinations, among individuals considered genetically predisposed. These disorders primarily involve activation of the HLA-DRB1 and PTPN22 genes, which induce hyperstimulation of the immune system, producing autoantibodies and eventually

ORCID 0000-0002-3455-5894

Chief Editor of the Gaceta Médica de Caracas. Chair Number Individual XXXI of the National Academy of Medicine of Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

developing autoimmune diseases (3). A study describes direct effects on endocrine disorders of autoimmune mosaicism and ASIA syndrome, finding 54 cases of subacute thyroiditis, 2 cases of Hashimoto's thyroiditis, 11 cases of primary ovarian insufficiency with primary ovarian failure, 13 cases of autoimmune type 1 diabetes, and 1 case of autoimmune adrenal insufficiency occurring after exposure to adjuvants. These findings suggest that adjuvants, like those in vaccines or silicone breast implants, can trigger or exacerbate autoimmune responses in susceptible individuals, affecting multiple endocrine glands (4).

Silicone has been used for gel-filled breast implants since the 1950s and 1960s, particularly in the field of breast reconstructive surgery. Silicone has always been conceived as a biologically inert material, although some recent publications have demonstrated its potential role in inducing autoimmune disorders (4).

Furthermore, the inducing effect of polypropylene mesh implants has been determined as a trigger for adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA). The implantation of synthetic mesh to repair weak tissues began in the 1940s. However, it was not until 1963 that polypropylene mesh was initially used to perform tension-free hernia repairs in abdominal wall defects. According to estimates, more than 20 million hernia repair procedures are performed each year worldwide, and most of them use polypropylene mesh repair. Since 1990, transvaginal implantation of this type of material has also been used to reinforce weak pelvic floor muscles secondary to stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Most of these implant cases begin with a chronic local inflammatory reaction that later becomes systemic, suggesting that systemic symptoms may reflect persistent inflammatory reactions to mesh implantation (5).

Recently, several environmental factors have been described that can induce autoimmunity in predisposed individuals with a genetic history of predisposition. Multiple mechanisms by which these adjuvants can induce the onset of autoimmune phenomena, including molecular mimicry, the activation of autoreactive B and T lymphocytes, and the generation of anti-idiotypic responses (6).

There is no doubt that autoantibodies characterize autoimmunity, but these are not in themselves a sign of disease because they can be present in healthy individuals. The transient appearance of autoantibodies related to various environmental triggers, including vaccines, has been identified. One of the most inducible antibodies after vaccination is the antiphospholipid antibody. There is no solid evidence that the induction of autoantibodies after vaccination leads to clinical consequences in apparently healthy individuals or patients with autoimmune diseases. However, it is possible that genetically predisposed individuals may develop autoantibodies and experience autoimmune adverse effects after vaccination, which in most cases will be transient. The long-term clinical consequences of vaccine-induced autoantibodies are still being studied. The best estimate is that various environmental factors influence the immune system and directly impact aging (7). Postvaccination autoimmune phenomena represent a prominent facet of adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome (AIAS), and several vaccines, including the Human Papillomavirus (HPV) vaccine, have been identified as possible causes. With the use of this vaccine, a study reported three cases of secondary amenorrhea that did not respond to treatment with hormone replacement therapy, with no prior history of altered sexual development or genetic abnormalities. In these cases, serological tests showed low estradiol levels and increased FSH and LH, and in two cases, specific antiovarian and antithyroid autoantibodies were detected, suggesting that the HPV vaccine triggered an autoimmune response. These patients experienced a series of common nonspecific symptoms after vaccination, including nausea, headache, sleep disturbances, arthralgia, and a variety of cognitive and psychiatric disorders. These cases were classified as primary ovarian failure, which met the criteria for ASIA syndrome (8).

Analyzing the pathogenesis of autoimmune diseases, we identified them as a diverse group of conditions characterized by aberrant B and T cell reactivity directed toward normal host components. They have a predilection for female patients, and the most prominent immunological manifestation is the production of autoantibodies.

In general, autoimmune diseases result from the interaction between genetic predisposition and environmental factors. Infections act as common triggers for this pathology. Furthermore, the expression of autoantibodies many years before the onset of clinical or laboratory signs of the disease defines a period known as “preclinical autoimmunity.” This aspect could aid in the early detection of these phenomena and in guiding their therapeutic approach, aiming to prevent or mitigate damage. In recent years, immunoregulatory therapies have been developed that can achieve remission of the disease (9).

REFERENCES

1. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. El síndrome de ASIA: conceptos básicos. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69.
2. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103287.
3. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules*. 2020;10:1436.
4. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101412.
5. Cohen Tervaert JW, Osman M. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA or Shoenfeld's Syndrome) Due to Polypropylene Mesh Implants. In: *Autoimmune Disorders: Adjuvants and Other Risk Factors in Pathogenesis*. Chapter 7. Book Editor(s): Watad A, Bragazzi NL, Shoenfeld Y. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781119858430.ch7>.
6. Perricone C, Bartoloni Bocci E, Gerli R. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA): Genetics, Immunization, and Autoimmunity. In: *Autoimmune Disorders: Adjuvants and Other Risk Factors in Pathogenesis*. Chapter 2. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781119858430.ch2>.
7. Toplak N, Avčin T. Autoantibodies Induced by Vaccine. In: *Vaccines and Autoimmunity*. Chapter 9. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781118663721.ch9>.
8. 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):309-316.
9. Pisetsky, D.S. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:509-524.