

# ASIA szindróma (autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvant)

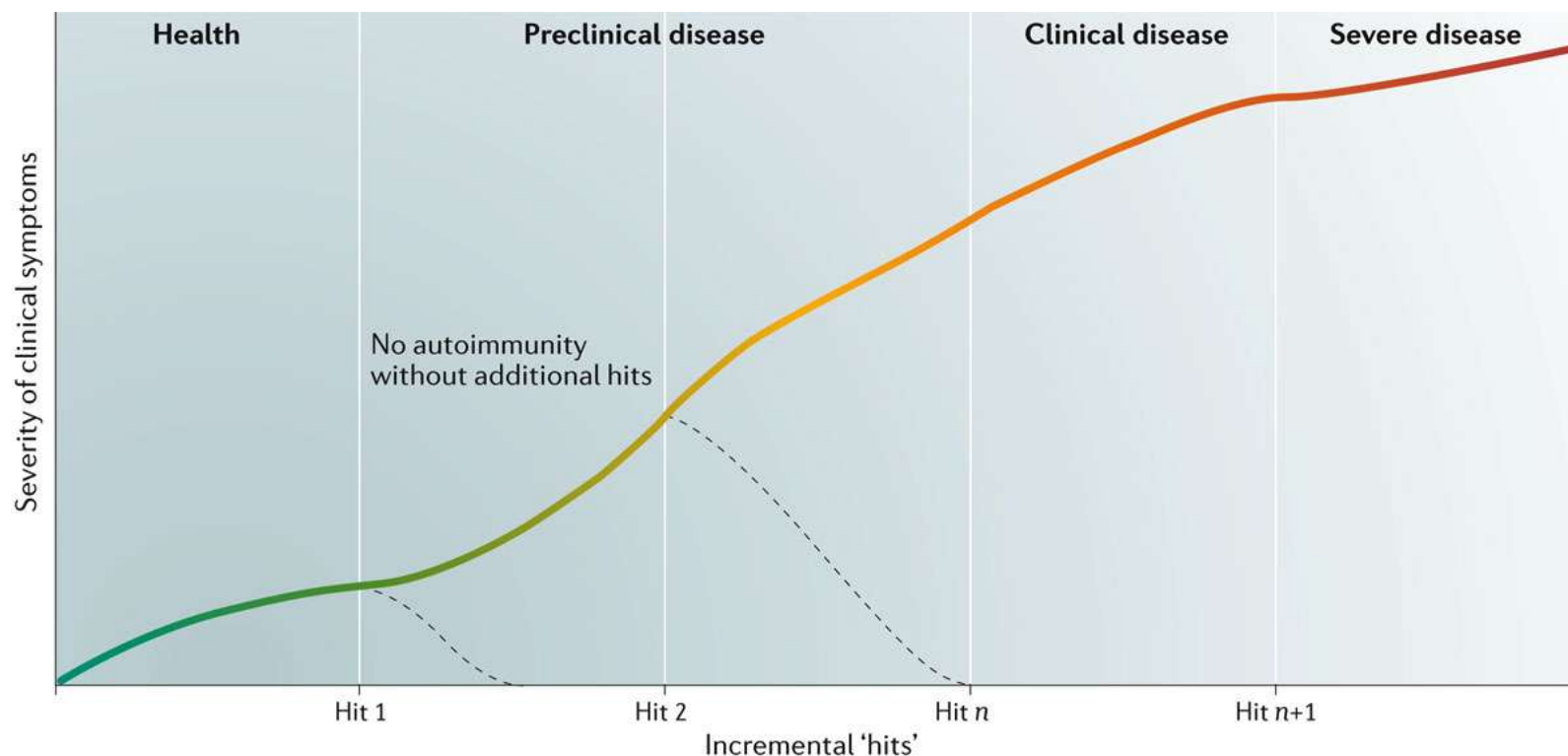
Polgár Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet



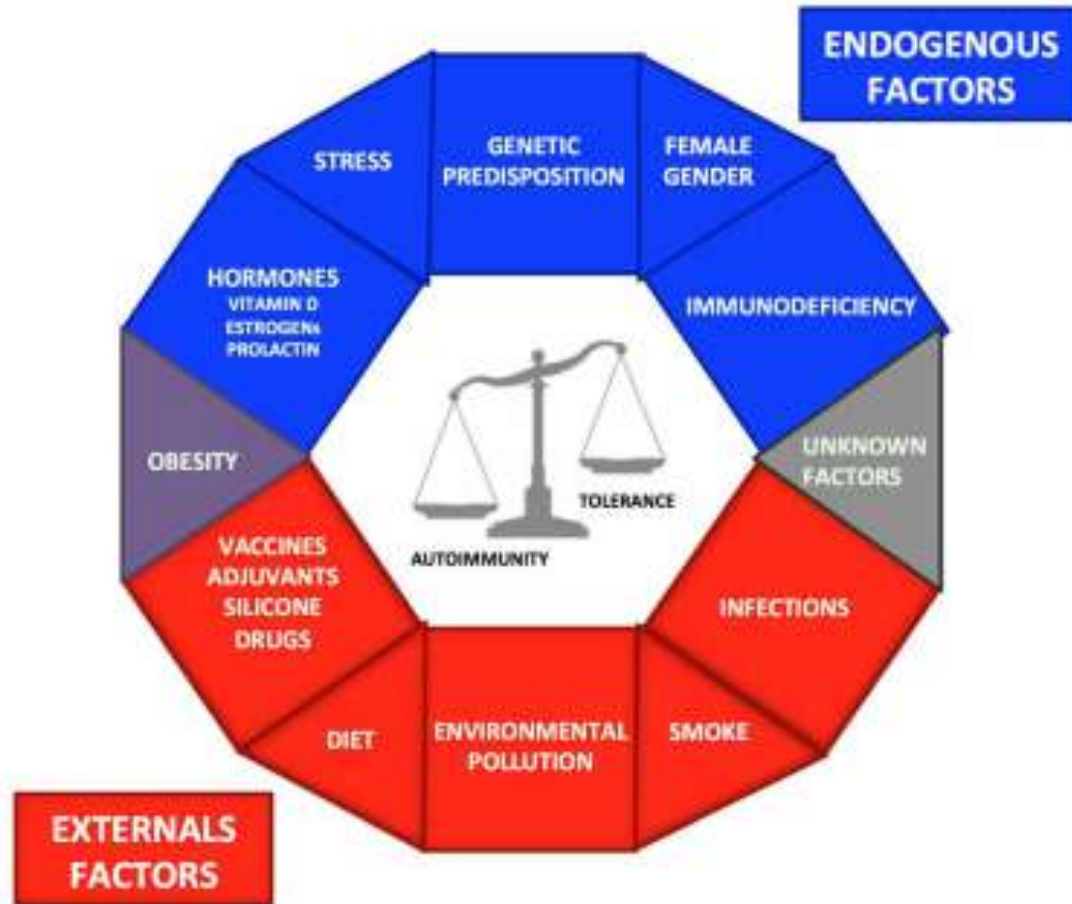
„Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén 2014-17”  
2017. április 20-21.

# Környezeti hatások szerepe az autoimmun betegség kialakulásában (multi-hit elmélet)



Nature Reviews | Rheumatology

# Az autoimmunitás mozaikja



Versini M, Aljadeff G, Jeandel PY, Shoenfeld Y. Obesity: an additional piece in the mosaic of autoimmunity. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ.* 2014 Oct;16(10):619–21.

Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, Ottaviani R, Allegri F, Franceschini F, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Tincani A. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017 Mar 22. [Epub ahead of print]

- Az adjuvánsok
- Az ASIA szindróma fogalma, tünettana
- Járvékos faktorok
- Egyéb adjuvánssal összefüggésbe hozható kórképek
- Kérdések

# Adjuváns

- Növeli az oltóanyagok immunogenitását (a tisztított rekombináns oltóanyag nem annyira immunogén, mint az élőlt vagy attenuált kórokozó)
- Gyorsabbá, erősebbé, tartósabbá teszi az antigénspecifikus (adaptív) immunválaszt

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

- Arra hajlamos egyéneknél (pl HLA DRB1\*01) nem várt következmények

Arango M-T, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res* (2016):1–17.10.1007/s12026-016-8817-7

# A fontosabb adjuvánsok

Alumínium sók (Al hidroxid) – posztvakcinációs szindróma, macrophag myofasciitis . Erős humorális, gyenge cellularis választ indukál.

Olaj a vízben emulziók:

MF59 (szkvalénnal stabilizált olajcseppek),

AS03 (adjuvant system):  $\alpha$ -tocopherol és szkvalén olaj a vízben emulziója

Viroszómák: virális glikoproteinek liposzómában

MPL (monofoszforil lipid A), természetes LPS származék, TLR4 stimuláns

Pristane (arthritis modell)

Szkvalén (olíva-, búzacsíra- és rizsolajban, cápamájban, vegyi fegyverekben, oltóanyag adalék) – Öbölháború szindróma

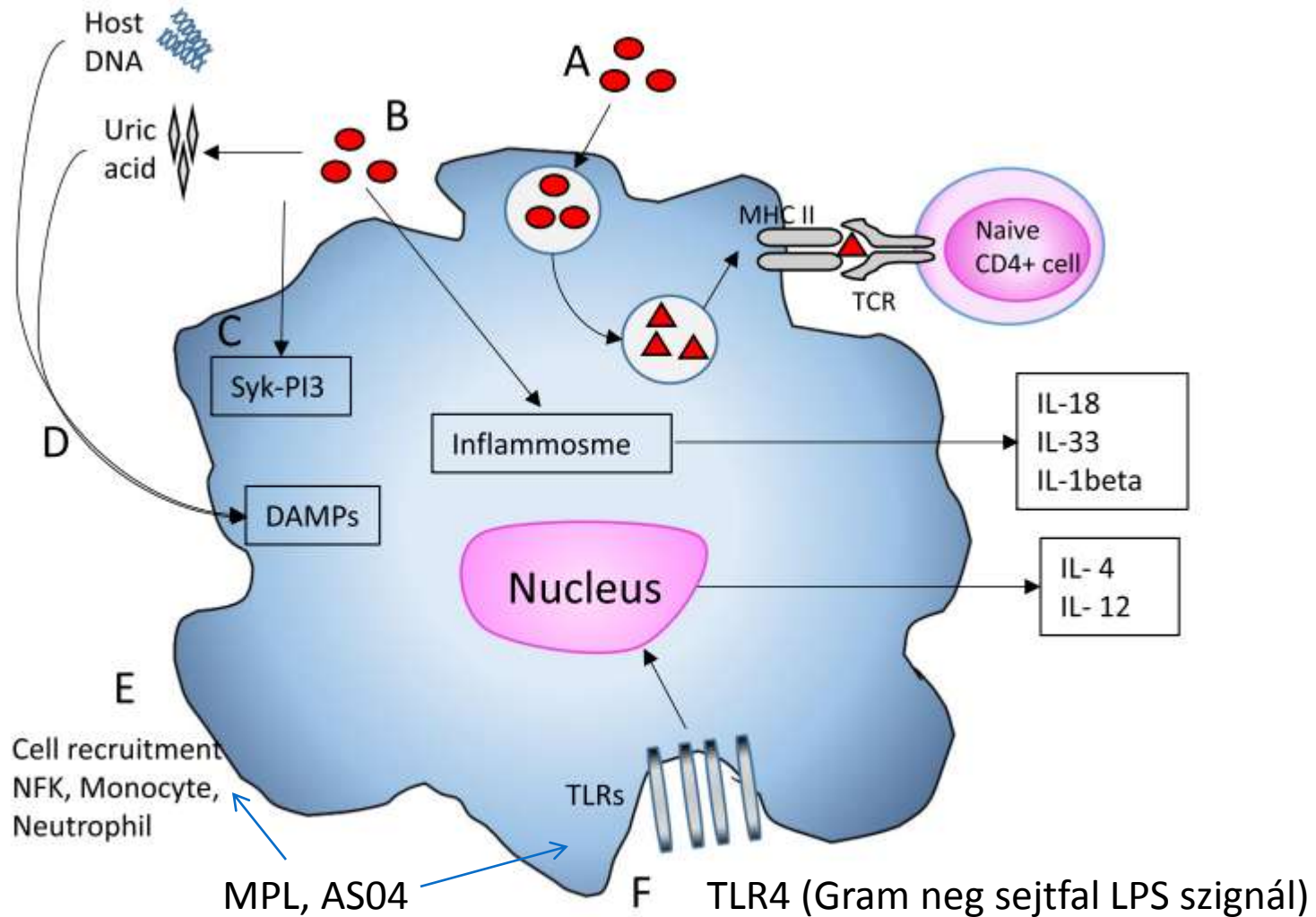
Gvajakol (szerves ételszínezék)

Szilikon

Aguilar JC, Rodriguez EG. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine* 2007;25:3752–62.

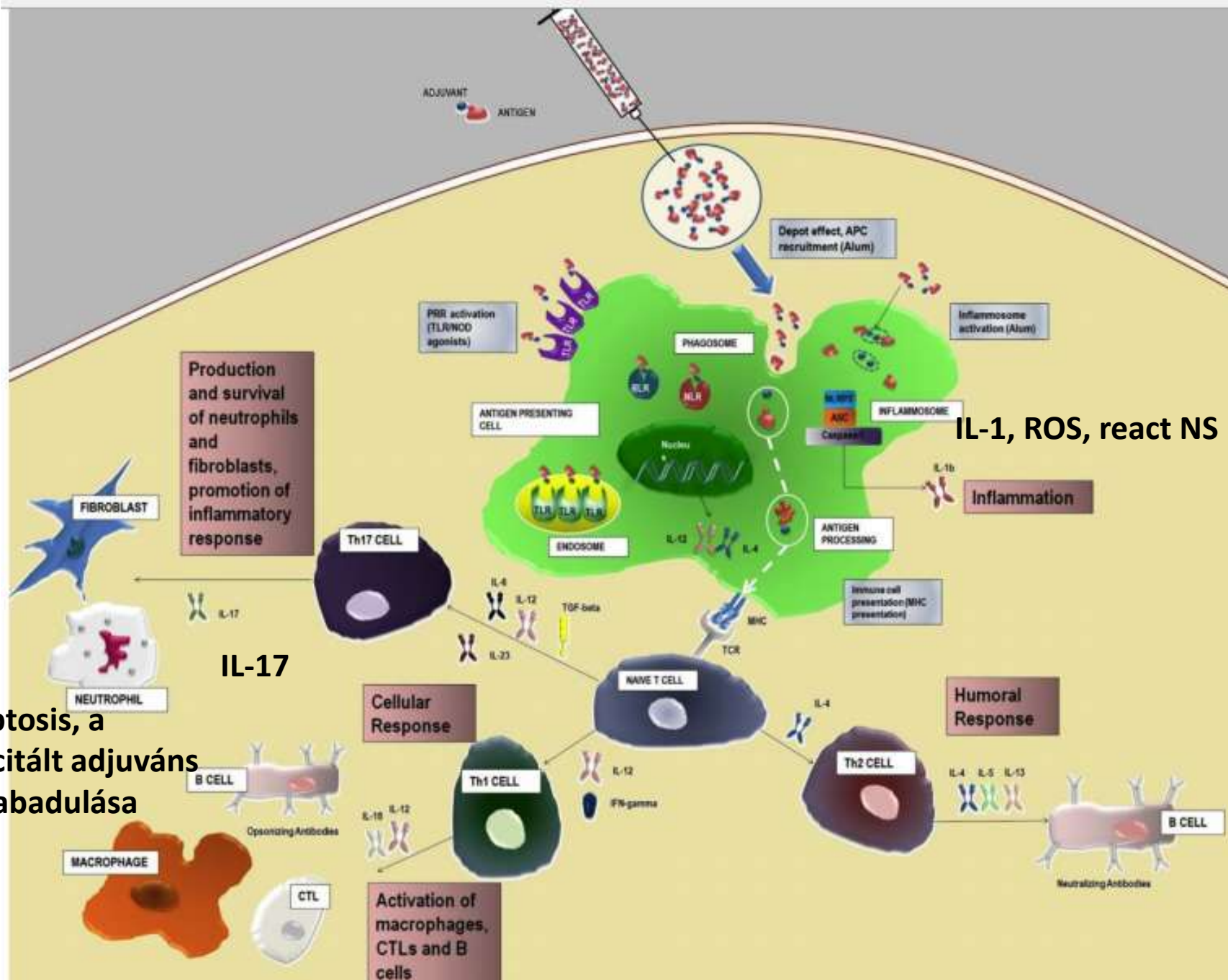
Garcia A, De Sanctis JB. An overview of adjuvant formulations and delivery systems. *APMIS* 2014;122:257–67.

# Az adjuvánások hatásmechanizmusa



**Fig. 1.** Mechanism of action of adjuvants. A variety of mechanisms has been proposed to explain the adjuvant effect of current available adjuvants: A) enhanced antigen uptake; B) activation of the inflammasome; C) activation of the Syk-PI3 kinase signalling by uric acid crystals and alum; D) uric acid and host DNA released by necrotic cells are recognized by damage-associated molecular patterns (DAMPs); E) increased cell recruitment at injection site; and F) activation of toll like receptors.





IL-1, ROS, react NS

IL-17

Apoptosis, a fagocitált adjuváns felszabadulása



# ASIA szindróma

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld szindróma)

- Posztvakcinációs szindróma
- Öbölháború szindróma (1992)
- Macrophag myofasciitis (Romain Gherardi, 2001)
- Sick building syndrome (SBS)
- Szilikonózis
  
- Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, 2011)

Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun (2011) 36:4–8. [10.1016/j.jaut.2010.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003)

Expert Rev Clin Immunol. 2013 Apr;9(4):361-73. doi: [10.1586/eci.13.2](https://doi.org/10.1586/eci.13.2).

# Posztvakcinációs szindróma

**Table 2** List of the vaccines which are reported to be associated with the development of autoimmune or immune-mediated disorders

Vaccine	Autoimmune or immune-mediated disorder
Hepatitis B virus	Polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, transverse myelitis, myasthenia gravis, uveitis, Henoch–Schönlein purpura, polyarteritis nodosa, erythema nodosum, lichen ruber planus, pemphigus, idiopathic thrombocytopenic purpura, reactive arthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, undifferentiated connective tissue disease, chronic fatigue syndrome
Hepatitis A virus	Henoch–Schönlein purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura
Anthrax	Systemic lupus erythematosus
Diphtheria, pertussis, and tetanus	Optic neuritis, Guillain–Barré syndrome, systemic lupus erythematosus
Influenza	Guillain–Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, narcolepsy, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Henoch–Schönlein purpura, vasculitis, reactive arthritis
Measles, mumps, and rubella	Henoch–Schönlein purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, acute disseminated encephalomyelitis
Mumps	Type 1 diabetes mellitus, Guillain–Barré syndrome
Rabies	Polyneuritis, Guillain–Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis
Poliomyelitis (oral vaccine)	Guillain–Barré syndrome
Swine flu	Multiple sclerosis
Yellow fever	Kawasaki syndrome
Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy (for urinary bladder carcinoma)	Reactive arthritis, Reiter’s syndrome, polymyositis/ dermatomyositis
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	Type 1 diabetes mellitus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Henoch–Schönlein purpura
<i>Neisseria meningitidis</i>	Henoch–Schönlein purpura
Human papilloma virus	Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, Sjögren’s syndrome, systemic sclerosis, dermatomyositis, vasculitis, acute disseminated encephalomyelitis, primary ovarian failure, secondary amenorrhea, postural tachycardia orthostatic syndrome

# Öbölháború szindróma



**Table 2. Symptom Domains Affecting Gulf War Veterans at Excess Rates**

Gulf War Veterans Studied	Method Used to Identify Domains	Symptom Domains Described				
		<i>Neuro/ Cognition/ Mood</i>	<i>Muscle/ Joint Pain</i>	<i>Respir- atory</i>	<i>Gastro- intestinal</i>	<i>Fatigue</i>
<u>U.S. Veterans, All Branches</u>						
10,423 veterans in national survey <sup>752</sup>	Factor analysis	+	+	+	+	+
1,548 Kansas veterans <sup>1476</sup>	Correlation analyses	+	+	+	+	+
1,161 veterans from 7 states <sup>*570</sup>	Factor analysis	+	+	+	+	±
867 veterans in Washington, Oregon <sup>*160</sup>	Factor analysis	+	+	+	±	±
1,896 Iowa veterans <sup>350</sup>	Factor analysis	±	+		±	
<u>Other Countries</u>						
9,588 U.K. veterans <sup>240</sup>	Factor analysis	+	+	+	+	±
3,454 U.K. veterans <sup>698,1125</sup>	Factor analysis	+	na	+	+	±
1,322 Australian veterans <sup>448</sup>	Factor analysis	+	+	±	+	±

Notes: + multiple symptoms of this type were significantly correlated in a defined domain  
 ± multiple symptoms of this type were significantly elevated, but correlated with another defined domain  
 na the study did not assess multiple symptoms in this category  
 \* symptom domains assessed in Gulf War veterans only (no nondeployed comparison group)

# Öbölháború szindróma



**Table 3. Effects of Confounding by Multiple Exposures in Theater:  
Examples from Studies of Gulf War Veterans**

<i>Gulf War Veterans Studied</i>	<i>Number of Veterans</i>	<i>Health Outcome</i>	<i>Experience or Exposure Assessed</i>	<i>Association of Gulf War Illness with Experiences and Exposures in Theater</i>	
				<i>No Adjustment for Confounding by Multiple Exposures</i>	<i>Adjusted for Effects of Confounding by Multiple Exposures</i>
U.S. Air Force veterans <sup>1124</sup>	1,155	Severe CMI	Bagging/digging sand	sign* (OR = 3.1)	no association
			Came under attack	sign* (OR = 2.4)	no association
			Took pyridostigmine	sign* (OR = 3.0)	sign* (OR = 2.9)
U.S. Navy Seabees <sup>527</sup>	3,831	Gulf War Illness	Anthrax vaccine	sign* (OR = 3.7)	no association
			Saw dead bodies	sign* (OR = 2.6)	no association
			Pesticides	sign* (OR = 3.5)	sign* (OR = 1.9)
Army veterans in Northeastern U.S. <sup>1804</sup>	1,290	CMI	10+ chemical alerts	sign* (OR = 2.7)	no association
			Diesel fuel	sign* (OR = 2.7)	no association
			Oil fire smoke	sign* (OR = 2.9)	sign* (OR = 2.4)

Abbreviations: CMI = chronic multisymptom illness,<sup>464</sup> sign\* = statistically significant association, OR = odds ratio

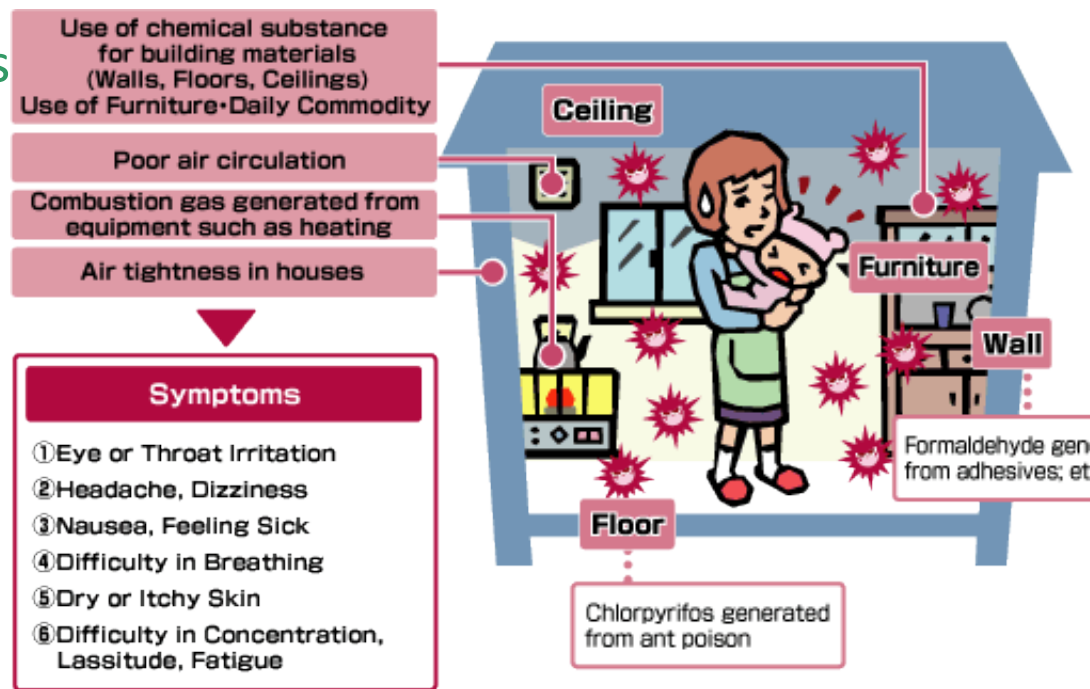


# Beteg épület szindróma (SBS)

- Bőr és nyálkahártya tünetek
  - bőrszárazság, viszketés, kiütések
  - szem, orr és garat nyálkahártya irritáció
- neuropszichiátriai zavarok
  - krónikus fáradtság,
  - csökkent koncentrációképesség
  - fejfájás
  - zavartság
  - szédülés;
- kellemetlen szag- és ízérzés
- asztma-szerű tünetek

# Beteg épület szindróma (SBS)

- Bőr és nyálkahártya tünetek
  - bőrszárazság, viszketés, kiütések
  - szem, orr és garat nyálkahártya irritáció
- neuropszichiátriai zavarok
  - krónikus fáradtság,
  - csökkent koncentrációképes
  - fejfájás
  - zavartság
  - szédülés;
- kellemetlen szag- és ízérzés
- asztma-szerű tünetek

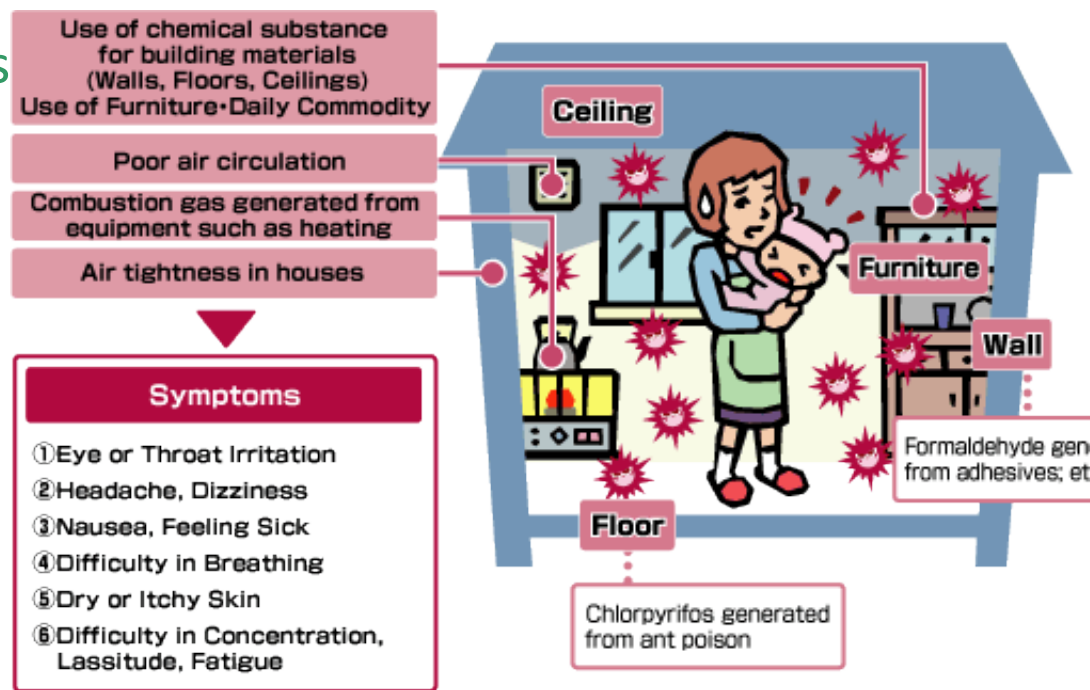


# Beteg épület szindróma (SBS)

- Bőr és nyálkahártya tünetek
  - bőrszárazság, viszketés, kiütések
  - szem, orr és garat nyálkahártya irritáció
- neuropszichiátriai zavarok
  - krónikus fáradtság,
  - csökkent koncentrációképes
  - fejfájás
  - zavartság
  - szédülés;
- kellemetlen szag- és ízérzés
- asztma-szerű tünetek

Az épületek 30 %-a érintett

WHO. Indoor air quality research. EURO Rep Stud. 1986;103:1-64.





# Makrophag myofasciitis (MMF)

- Alum (alumínium-hydroxid) nanokristály agglomeratum adjuváns injekciót követő
- Klinikai tünetek
  - Myalgia
  - Krónikus fáradtság
  - Cognitiv dysfunctio
- Az i.m. oltás helyén az izomban Alum részecskéket fagocitáló machrophagok granulomát képeznek
- Magas a keringő CCL2 /chemokine (C-C motif) ligand 2/ szint

Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*. 2012;21:184–9.

Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:163–8.A

# Szilikon implantátum - szilikonózis

- Szintetikus szilikon és oxigén polimer (elasztomer, folyadék, gél)
- Inert anyagként elvileg nem okoz immunválaszt
- Műbillentyű, ízületi prothesis, ventriculoperitonealis shunt, műlencse, emlő implantatum
- Az első emlő implantátumok 1962-ben
- Már 1 év múlva beszámoltak szokatlan tünetekről
- Fiziológiásan a MF-ok kapszulát képeznek a szilikon implantatum körül
- Patológiás: capsula contractura, fibrosis, helyi gyulladás, lymphadenopathia, granuloma, szisztémás autoimmun betegségek
- Bleeding ép implantatum esetén is zajlik, a szilikonrészecskék szóródnak
- Az implantátum eltávolítását követően javulás

Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res* (2016).10.1007/s12026-016-8821-y

Maijers MC, de Blok CJM, Niessen FB, van der Veldt AAM, Ritt MJPF, Winters HAH, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* (2013) 71:534–40.

# ASIA szindróma

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld szindróma)

- Posztvakcinációs szindróma
- Öbölháború szindróma (1992)
- Macrophag myofasciitis (Romain Gherardi, 2001)
- Sick building syndrome (SBS)
- Szilikonózis
  
- Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, 2011)

Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* (2011) 36:4–8. [10.1016/j.jaut.2010.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003)

*Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Apr;9(4):361-73. doi: [10.1586/eci.13.2](https://doi.org/10.1586/eci.13.2).

# Az ASIA szindróma diagnosztikus kritériumai

## (2 major vagy 1 major és 2 minor)

### **Major kritériumok:**

Külső stimulust (infectio, oltás, szilikon, adjuváns) követő klinikai manifesztációk

- Myalgia, myositis, izomgyengeség
- Arthralgia, arthritis
- Chr fáradtság, alvászavar
- Neurológiai tünetek (főként demyelinisatioval kapcsolatosak)
- Kognitív károsodás, memóriazavar
- Szájszárazság
- Láz

A kiváltó ok megszüntetésével a tünetek javulnak

Az érintett szervek típusos biopsziás lelete

### **Minor kritériumok:**

- Autoantitestek vagy adjuváns elleni antitestek
- Jellemző HLA DRB1 és HLA DQB1 hordozás
- Autoimmun betegség kifejlődése

# Az ASIA szindróma előfordulása

2011-es leírásától 2016 végéig

- 4479 eset
- 305 súlyos
- Főként HPV, HBV és szezonális influenza oltást követően
- Alumínium hydroxid tartalmú adjuváns

# Szisztémás autoimmun kórképek ASIA szindróma részeként

- NDC
- SLE
- Sjögren
- RA
- MCTD
- Scleroderma
- Autoimmun myopathiák

Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al.

Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* (2013) 32:1301–7.

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 Jun;51:10-6

Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, Ottaviani R, Allegri F, Franceschini F, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Tincani A. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other?

A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017 Mar 22. [Epub ahead of print]

# Az ORFI-ban észlelt betegek

Név	Szül	Dg	Tünet	Antitest
BE	1970	SpA	Oligoarthritis, sacroileitis	-
BK	1964	RA	Polyarthritis	RF, a-CCP
FBB	1974	DM	DM, ujjbegynecr, ILD	ANA, a-citopl, a-PL12, a-SRP
FA	1958	GPA	Maxillaris, intracranialis granuloma	-
GB	1973	SS/AI thyr	Magzati szívblokk, sicca	ANA, a-ENA, a-SSA, a-SSB, a-TG, a-TPO
KÉ	1959	NDC	Raynaud, mononeuritis mplex	Atípusos ANCA (MPO, PR3 neg)
MA	1985	RA/SS	Polyarthritis, KCS, Nyálmirigy infiltr, Raynaud	a-CCP, ANA, a-ENA, a-SSA, a-SSB, a-DNS, a-CL, a-beta2GPI



# Szervspecifikus autoimmun kórképek

- Szisztémás vasculitisek
- ITP
- Guillain-Barré szindróma
- Demyelinisációs kórképek
- Ovarium elégtelenség
- Autoimmun thyreoiditis

Gomes SM, Glover M, Malone M, Brogan P. Vasculitis following HPV immunization. *Rheumatology (Oxford)* (2013) 52:581–2.

Pugnet G, Ysebaert L, Bagheri H, Montastruc J-L, Laurent G. Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. *Vaccine* (2009) 27:3690.

Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* (2011) 29:886–9

Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* (2009) 15:116–9

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 Oct;70(4):309-16.

Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Thyroid Autoimmunity. *Front Endocrinol*. 2017 Jan 24;7:150

# Adjuváns-specifikus kórkép: $\alpha$ -tocopherol indukált narcolepsia

A 2009-2010 H1N1 skandináv vakcinációs kampányt követően jelentősen megnőtt a narcolepsia incidenciája

Narcolepsia: a perifornicalis hypothalamus hypocretin termelő neuronjainak destrukciója → hypocretin hiány a cerebrospinalis folyadékban

A vakcina kétféle adjuvánszal került forgalomba (AS03 és MF59), de **csak az AS03** adjuvált vakcinát kapókban okozott tünetet

A betegek **>99%-a HLA DQB1\*602** hordozó

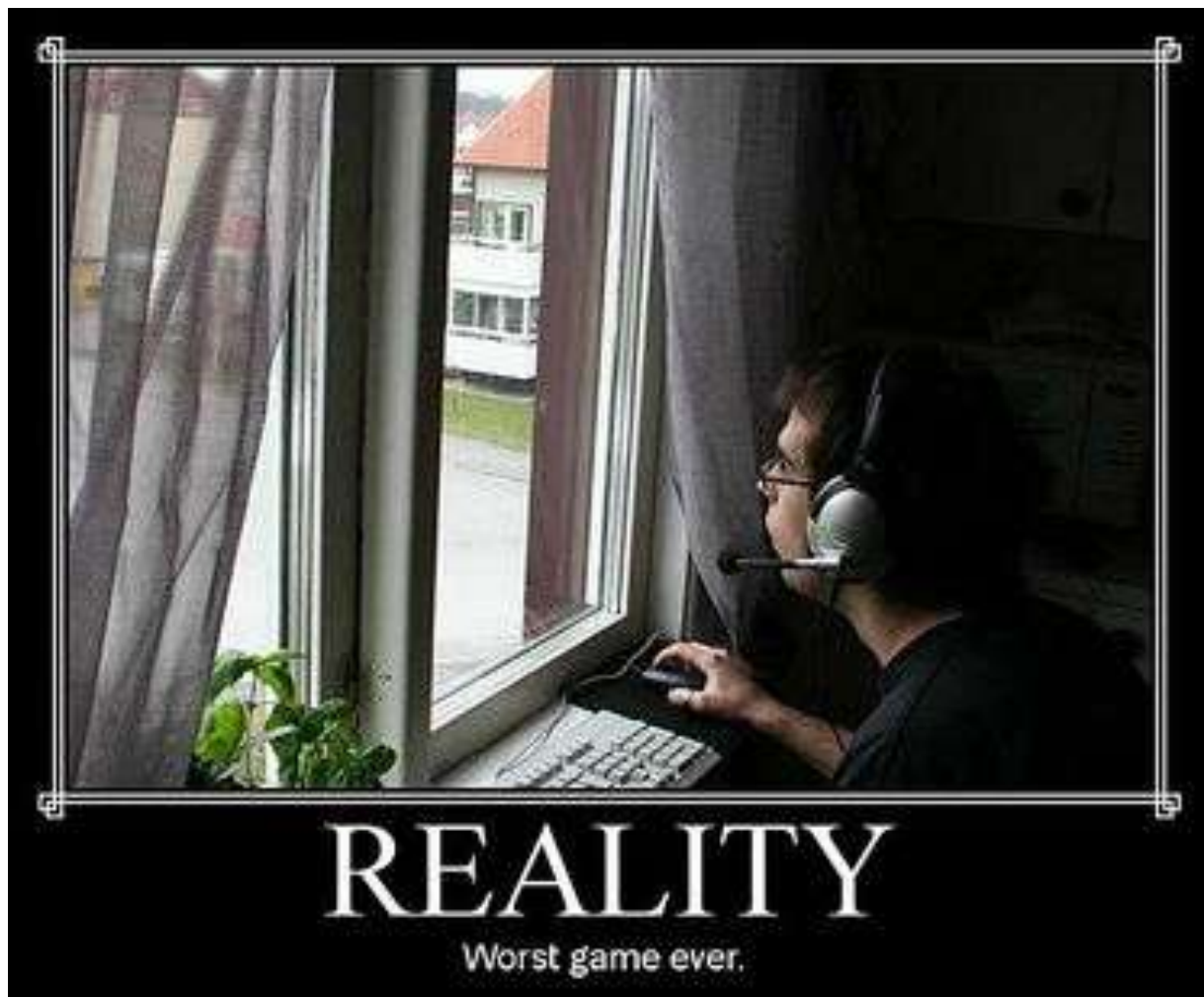
Ez az allél a hypocretin erős és tartós kötését eredményezi → erős immunválasz ellene

**Jellemző genetikai háttér és az AS03-ban jelen lévő tocopherol mint környezeti trigger**

Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:897–903.

Singh AK, Mahlios J, Mignot E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun* 2013;43:26–31.

Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600–13.



REALITY

Worst game ever.

# Emlő implantátumot viselő nők tisztázatlan szisztémás tünetekkel. Holland kohorsz vizsgálat.

- 2012.03- 2013.03. között média felhívásos toborzás
- emlő implantatumos asszonyok szokatlan tünetekkel
- 84 nő és 2 férfi jelentkezett, 80-at választottak be
- Átlagosan 4-5 panaszmentes év után kezdődtek a tünetek ( 1 hónap-30 év)
- 11 nőnél akutan

Maijers MC1, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, Kramer MH, Nanayakkara PW.  
Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study.  
Neth J Med. 2013 Dec;71(10):534-40.

**Table 2. Characteristics of 80 women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms**

	n	%
<b>Age (years)</b>		
<30	4	5
30-40	11	14
40-50	29	36
50-60	21	26
60-70	14	18
>70	1	1
<b>Intoxications</b>		
Nicotine	25	31
Alcohol	45	56
Other drugs	1	1
<b>Known allergy</b>		
None	20	25
Metals	3	4
Food	2	2
Atopic constitution*	19	24
Medicines	14	17
Latex/rubber/plasters	3	4
Multiple	19	24
<b>Silicone exposure (years)</b>		
<5	4	5
5-10	15	19
10-15	21	26
15-20	13	16
20-25	8	10
>25	19	24
<b>Implant replacements</b>		
None	35	44
1-2	31	39
3-5	13	16
>5	1	1
<b>Reason for implantation</b>		
Augmentation	71	89
Reconstruction	9	11

n = number of women; % = percentage of women; \*eczema, hay fever, pollen and dust mites allergy.

**Table 3. Local symptoms in 80 women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms**

	n	%
None	17	21
Pain	41	51
Capsular contraction	40	50
Lymphadenopathy*	28	35
Changed size, form or consistence	20	25
Lost sensibility	9	11
Infection	5	6
Local skin disorders	3	4
Rotation	1	1

n = number of women affected; % = percentage of women affected  
\*axillary (n= 16), neck (n = 10), thoracic wall (n= 2).



**Table 4.** Pattern of unexplained systemic symptoms in 80 women with silicone breast implants

	n	%
Fatigue	71	89
Neurasthenia of the extremities*	59	74
Arthralgia**	55	69
Myalgia	52	65
Morning stiffness***	52	65
Night sweats	50	63
Dyspnoea	36	45
Cognitive problems†	28	35
Dermatological symptoms‡	25	31
Disorders of digestive tract	24	30
Alopecia	18	23

n = number of women affected; % = percentage of women; \*patients described pins and needles, tingling, feeling of numbness, a heavy feeling in the extremities; \*\*mostly in the small joints of the hands and feet; \*\*\*severe stiffness for more than 30 minutes; †word finding problems, concentration and coordination problems and memory loss; ‡rash, eczema, urticaria and itch.

**Table 5.** Confirmed autoimmune disease in 11 women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms

Confirmed disease*	n
Antiphospholipid syndrome	1
Scleroderma	1
Systemic lupus erythematosus	1
Sjögren's disease	2
Ulcerative colitis	1
Crohn's disease	1
Psoriatic arthritis	2
Autoimmune hepatitis	1
Perniciosa	2
Lichen sclerosis	2

n = number of women; \*some women have more than one confirmed diagnosis.

**Table 6.** Eighty women with silicone breast implants and a pattern of unexplained systemic symptoms according to ASIA criteria

	n	%
<b>MAJOR CRITERIA OF ASIA</b>		
1. Exposure to external stimuli	80	100
2. Typical clinical manifestations		
Chronic fatigue or sleep disturbances	72	90
Neurological manifestations (demyelination)*	59	74
Arthralgia and/or arthritis	55	69
Myalgia	52	65
Cognitive impairment, memory loss**	28	35
Pyrexia, dry mouth	25	31
3. Removal of stimuli leads to improvement		
Explantation or replacement not yet done	30	38
No improvement yet***	17	21
Significant improvement	33	41
4. Typical biopsy		
Pathology not done	62	77
Silicone in lymph node	3	4
Silicone found in capsular tissue	12	15
Histiocytic reaction	3	4
<b>MINOR CRITERIA OF ASIA</b>		
1. The appearance of autoantibodies: ANF serology		
Unknown	10	12
Weak positive	16	20
Doubtful	11	14
Negative	43	54
2. Other clinical manifestations†	-	-
3. Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1) ‡	-	-
4. Evolution of an autoimmune disease	11	14

ASIA = autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants; n = number of women affected; % = percentage of women; \*neurasthenia was included; \*\*memory loss, word finding disorders, coordination and concentration problems; \*\*\*limited follow-up; ANF = antinuclear factor; †to the authors it remains unclear which manifestations can be included; HLA = human leukocyte antigen; ‡not done.

# Az ASIA rizikófaktorai

- Autoimmun betegségekre hajlamosító gének (HLA DR4, DR53, DQA\*0102, HLA DQB1\*602 , *IL1A,IL1B,IL1R1, IL18*) jelenléte
- Egyéb genetikai predispositio
- Dokumentált autoimmun reakció adjuvánssal szemben (vakcina, egyéb implantátum)
- Már fennálló autoimmun betegség
- Allergiás állapotok
- Egyéb környezeti tényezők pl. D-vitamin hiány, dohányzás

Stanley Jr SL, Frey SE, Taillon-Miller P, Guo J, Miller RD, Koboldt DC, et al. The immunogenetics of smallpox vaccination. *J Infect Dis* 2007;196:212–9.

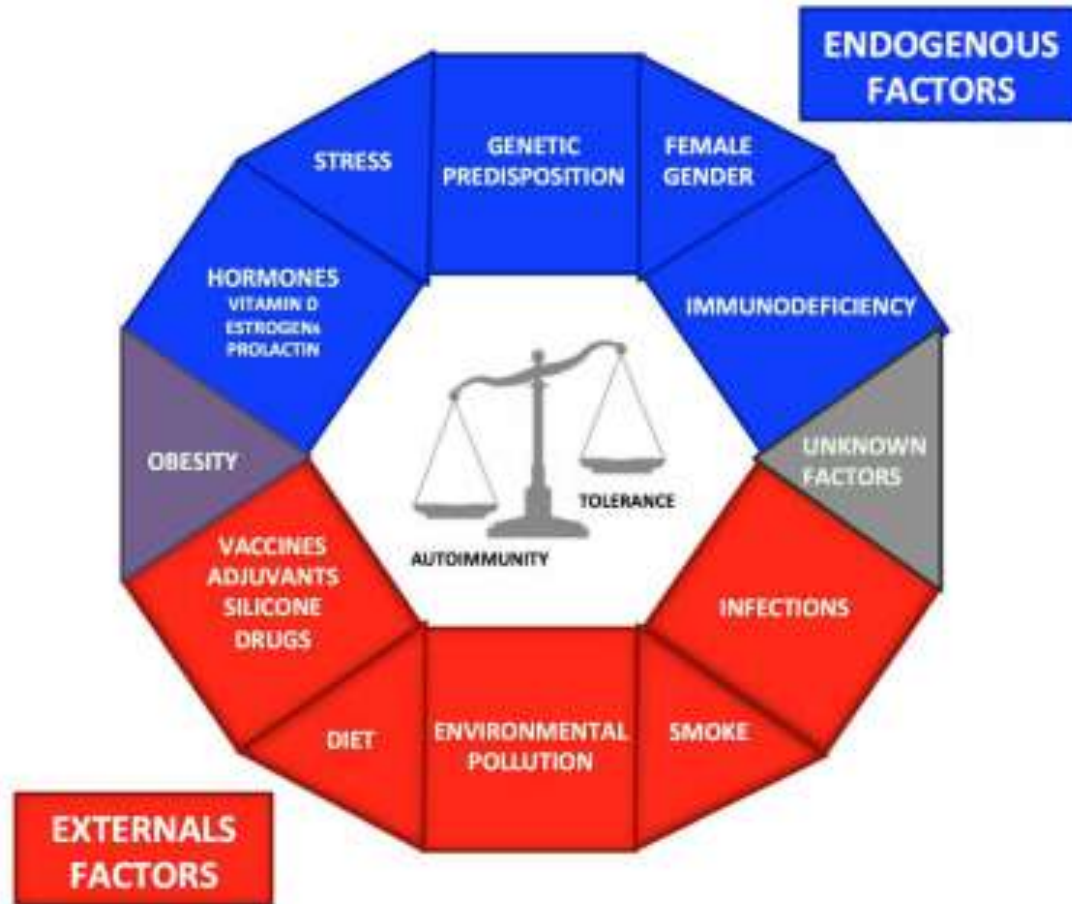
Mitchell LA, Tingle AJ, MacWilliam L, Horne C, Keown P, Gaur LK, et al. HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint manifestations. *J Infect Dis* 1998;177:5–12.

Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr 16.

Colaris MJ, van der Hulst RR, Tervaert JW. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar 17. doi: 10.1007/s10067-017-3589-6. [Epub ahead of print]



# Az autoimmunitás mozaikja



Versini M, Aljadeff G, Jeandel PY, Shoenfeld Y. Obesity: an additional piece in the mosaic of autoimmunity. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ.* 2014 Oct;16(10):619–21.

Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, Ottaviani R, Allegri F, Franceschini F, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y, Tincani A. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017 Mar 22. [Epub ahead of print]

# Az emlő implantátumok további kedvezőtlen hatásai

- Anaplasztikus nagysejtes limfóma (ALCL) a mellimplantátumokkal összefüggő daganat, vs a chr gyulladás következménye
- Az FDA regiszterben 359 eset, kilenc halállal végződött 186 szilikon, 126 sóoldatos betét, a többi esetben nem ismert az implantátum anyaga
- Ausztráliában 46 eset, 3 halál
- A Francia Gyógyszerügyi Hivatal (ANSM) 2011 és 2016 júniusa között 29 anaplasztikus nagysejtes limfómás esetet regisztrált



de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300:2030–2035.

Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: the role of inflammation. *J Autoimmun* 2015; 65:64–73.



Silicone Versus Saline Breast Implants Surgery

# Kezelés

## A hajlamosító körülmények eliminálása

- D-vitamin szubsztitúció
- A dohányzás elhagyása
- Az allergiák (rhinitis stb) kezelése

## Immunmoduláns kezelés

- Minocyclin, doxycyclin
- Antimaláriás szerek
- Kortikoszteroidok

## A fibromyalgia szerű tünetek kezelése

- Kognitív viselkedés terápia
- Aerob tréning



# Az ASIA szindróma kritikus megközelítése

Nem összetartozó betegségeket von egy csoportba

Nem pontosan meghatározott a kiváltó tényező

A kritériumok pontosításra szorulnak

- Az 1. major kritérium túl széles (külső stimulus: infekció, oltás stb), mindenki beleesik
- A 2. major kritérium (tipikus tünet) minden autoimmun betegségre érvényes
- A minor kritériumok (antitestek, klinikai tünetek, HLA, autoimmun betegség) az autoimmun betegségekre jellemzőek

Nincs szerológiai eltérés – kivéve MMF CCL2 szint

Az állatkísérletek kis számúak, túl magas adjuváns koncentráció kell a tünetek kiváltásához, nem reprodukálhatóak

# Az ASIA szindróma kritikus megközelítése

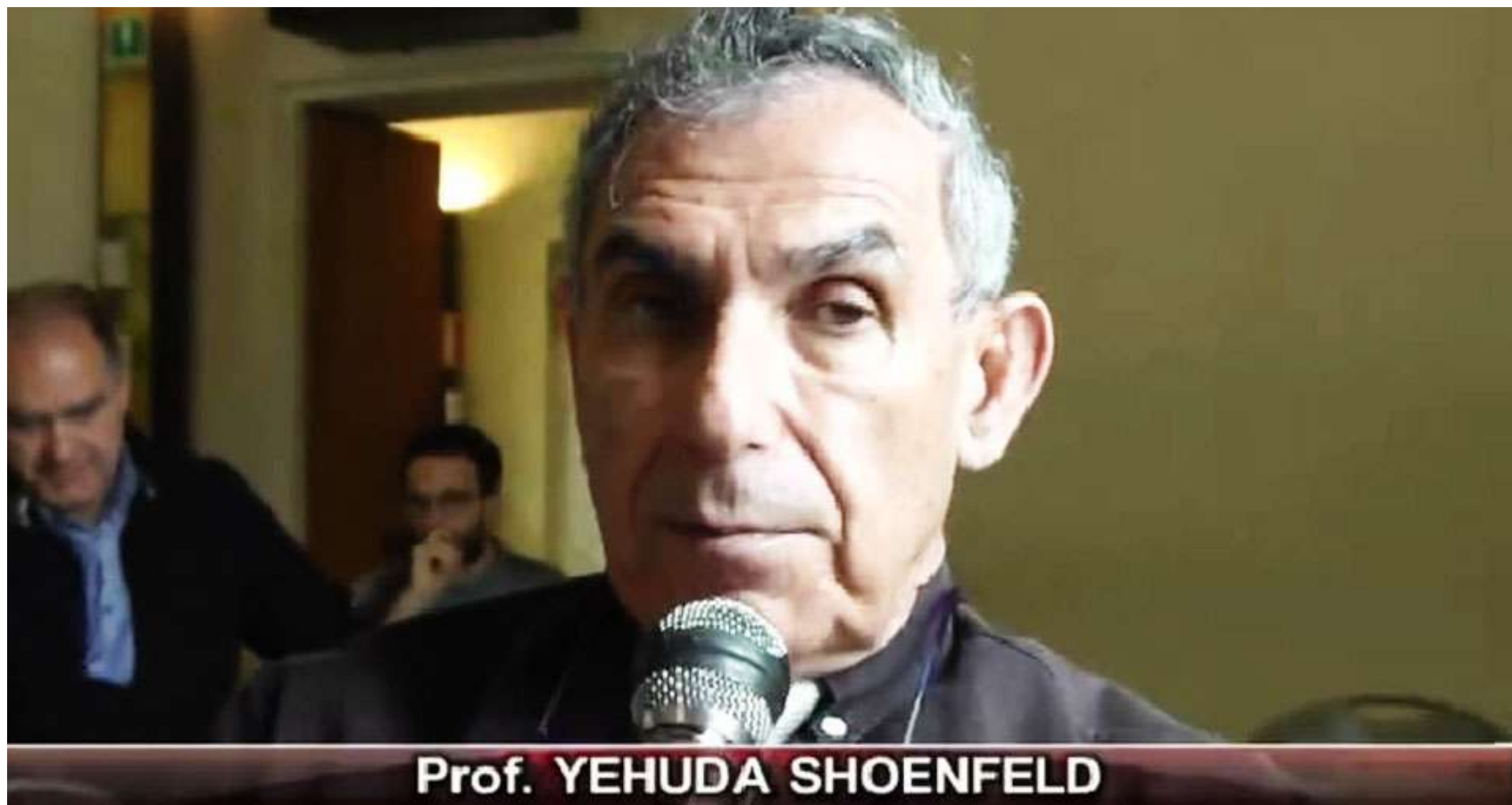
## Humán megfigyelések

- Kis esetszámú esetismertetések
- Fém toxicitás (Ni, Hg), nem ASIA – pl tetoválás
- 64-80 éves emberek influenza oltást követő GCA (évenként változó oltóanyag)
- 43 mexikói oltott egyén (11 féle oltás)
- Brazil Sjögren kóros és egészséges egyének influenza oltását követően nem volt különbség a tünetek gyakoriságában

# Összefoglalás

- Az adjuvánsok az oltóanyagok szükséges alkotórészei
- Adjuvánsként számos egyéb környezeti anyag (szilikon, épületek alkotóelemei) is szerepelhet
- Hajlamos egyéneknél szokatlan tünetek jelentkezhetnek
- Az esetek egy részében klasszikus autoimmun kórkép fejlődhet ki
- Egyéb belső és külső hajlamosító tényezők: genetikai háttér, allergia hajlam, dohányzás, D-vitamin hiány
- Az autoimmun betegek oltása különös körültekintést igényel, implantátum nem javasolt
- A betegség standard kezelése mellett az implantátum eltávolítása javasolt (A betegek sokszor nehezen fogadják el az összefüggést)
- Több tényező, fokozott kockázat (implantátum, oltás, dohányzás) – multi-hit
- Viszonylag új kórkép, a kritériumok pontosításra szorulnak





**Prof. YEHUDA SHOENFELD**





Transform the shape  
of your **BREAST**.....

Transform Your Life !