

SÍNDROME AUTOINMUNE INDUCIDO POR ADYUVANTES (ASIA): ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN CON LAS PRÓTESIS MAMARIAS DE SILICONA?

¹ Génessis Maldonado, ¹ María Intriago, ^{1,2} Carlos Ríos

¹ Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ² Centro de Reumatología y Rehabilitación - CERER

Carta al editor

INTRODUCCIÓN

En el año 2000 un meta-análisis realizado por Janowsky y col. Reportaron que no existía una asociación entre los implantes mamarios y el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo¹, sin embargo, el síndrome autoinmune inducido por adyuvantes o ASIA por sus siglas en inglés, fue reconocido en el 2011 con el objetivo de estudiar la creciente aparición de trastornos caracterizados por una desregulación innata y adaptativa del sistema inmune posterior a la exposición de adyuvantes². Estos compuestos incluyen: parafina líquida, gel de silicona, acrilamidas, ácido hialurónico, aluminio y derivados de metacrilato.

Debido a la creciente tendencia de procedimientos cosméticos, es importante, reconocer esta asociación. Se realizó una búsqueda sistemática de los posibles casos reportados en el país, hasta el momento no existe reportes del síndrome de ASIA; parecería que este sería uno de los primeros reportes realizados en el país. Además, no existen registros nacionales oficiales de síndrome ASIA desencadenado por prótesis de silicona.

REPORTE DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 32 años de edad, presenta un cuadro clínico de poliartralgias de 5 meses de evolución. La paciente fue evaluada por el servicio de traumatología debido a lesión meniscal y fue derivada al servicio de reumatología por la presencia de anticuerpos antinucleares positivos. Al examen físico presentó poliartralgias a predominio de metacarpofalanges proximales sin tumefacción. Como antecedente relevante, la paciente refiere una abdominoplastia y aumento de mamas con implantes de silicona realizado hace aproximadamente 5 años. Los exámenes de laboratorio reflejaron un anticuerpo antinuclear positivo 1:640, anticuerpo anti-centrómero 87.60/30 y un Sclero-70 de 96.67/40-80 moderado (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a que se trata de una condición recientemente descrita, esta debe ser un diagnóstico de exclusión, Watad y col. Propusieron los criterios diagnósticos de ASIA⁴, para realizar el diagnóstico establecido el paciente debe cumplir con al menos dos de los criterios mayores o uno mayor y dos criterios menores (Tabla 2).

La paciente cuenta con dos criterios mayores y uno menor, confirmando la presencia del síndrome ASIA. Con respecto al estudio

de alguna collagenopatía, se realizó una video capilaroscopia, en la cual se observó un patrón de características normales (Figura 1).



Figura 1 Capilaroscopia con un patrón normal, densidad adecuada sin presencia de megacapilares, zonas avasculares ni microhemorragias.

DISCUSIÓN

Los implantes de silicona han sido utilizados desde la década de los 60, como dispositivos médicos, ya sean: lentes intraoculares, válvulas cardíacas, prótesis testiculares, articulares y/o mamarios. A pesar de que su seguridad a sido comprobada por varios estudios e instituciones de salud pública a lo largo de los años, la presencia del síndrome de ASIA es posible, en aquellos pacientes genéticamente propensos.

La asociación que existe entre los implantes mamarios y el sistema inmune radica en la producción y activación de células B y T, aumento de anticuerpos IgG y células Th1/Th17 en la cápsula de silicona⁵. Además este material puede inducir una respuesta inmunogénica a través de reacciones cruzadas con glucosaminoglicanos naturales y moléculas que contienen silicona en el tejido conectivo⁵.

Debido a esto se creó el registro internacional del síndrome de ASIA⁴ y al momento se han registrado aproximadamente 500 casos estudiados en su totalidad³, en su mayoría fueron mujeres, de las cuales el 69% desarrollaron enfermedades autoinmunes definidas (enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia, entre otras). El 12.5% estuvieron expuestos a implantes de silicona. Las dos enfermedades más comunes reportadas después de la exposición, fueron enfermedad mixta

ESTUDIO	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
• Marcadores inflamatorios		
Proteína C reactiva	10.73mg/dL	0.00-5.00 mg/dl
• Inmunológicos		
Anticuerpos anti-nucleares (ANA) HEp-2-IF	Positivo 1:640, patrón centromérico	Positivo $\geq$ 1:40
Anti DNA ds, IF	Negativo	Positivo $\geq$ 1:10
Anticuerpos Anti-microsomales (TPO)	0.44 IU/ml	0.00-4.61
Interleucina 6 (IL-6)	4.30 pg/ml	0-6.50 pg/ml
Anticuerpos Sclero-70	46.67 U	< 20: negativo 20-39: positivo débil 40-80: positivo moderado >80: positivo fuerte
Anti-SSB (LA) (ELISA)	1.86 U	< 16: negativo 16-20: equivoco >20: positivo
Anti-SM (ELISA)	7.06 U	< 20: negativo 20-39: positivo débil 40-80: positivo moderado >80: positivo fuerte
Anti-RNP (ELISA)	5.00 U	< 20: negativo 20-39: positivo débil 40-80: positivo moderado >80: positivo fuerte
Anti-JO	3.60 U	< 20: negativo 20-39: positivo débil 40-80: positivo moderado >80: positivo fuerte
Factor reumatoide – Nefelometría	< 20.0 IU/mg	0.00-20.0 IU.mg
Anticuerpo Péptido Cíclico Citrulinado	0.60 U/mL	Positivo: <5.0 U/mL
Vitamina D Total	25.80 ng/ml	$\geq$ 30 ng/dl
Anticuerpos Anti-tiroglobulina	5.48 IU/ml	<4.5 UI/mL
Complemento C3 Nefelometría	115.00 mg/dL	79.00-152.00 mg/dL
Complemento. C4 Nefelometría	21.60 mg/dL	16.00-38.00 mg/dL
• Perfil hormonal		
Paratohormona intacta	80 pg/mL	18-116 pg/mL
TSH Hormona tiroestimulante	0.7273 uUI/mL	Adultos: 0.35-4.95
T4 – Tiroxina total	7.57 μ g/dL	Adultos: 4.90-11.70
T3 – Triyodotironina total	1.19 nmol/L	Adultos: 0.89-2.44
• Virología		
Hepatitis Delta IgM (EIA)	Negativo	
Antígeno HBsAg	No reactivo	
HBcAc, Hepatitis B, Anti-core IgG/IgM	No reactivo	
Hepatitis C, anticuerpos	0.03	Reactivo > 1

Tabla 1. Laboratorios

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Exposición a un estímulo externo (adyuvantes) antes de las manifestaciones clínicas	La aparición de auto-anticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso
Aparición de las manifestaciones clínicas "típicas" - Mialgias, miositis, o fatiga muscular - Artralgias y/o artritis - Fatiga crónica, alteración del sueño - Manifestaciones neurológicas asociadas a desmielinización - Declive cognitivo, pérdida de memoria - Pirexia, boca seca - Mejora de los síntomas posterior a la extracción del agente inductor - Biopsia positiva de los tejidos afectados	- Otras manifestaciones clínicas (Síndrome de Colón Irritable) - Presencia de HLA (HLA DRB1, HLA DQB1) - Evolución de una enfermedad autoinmune (Esclerosis múltiple, esclerosis sistémica)

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de ASIA

del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica/morfea³. Además, la presencia de anticuerpos positivos se vio evidenciada en un 54.4% de los casos.

El conjunto de síntomas que se desarrollan posterior a la exposición a implantes de silicona se conoce como siliconosis, y según los reportes de Boer y col. Los síntomas mejoran una vez retirados los implantes⁶, sin embargo, datos de Colaris y col. demostraron que el retiro de la prótesis aliviaron temporalmente los síntomas⁷. En cuanto a la presencia de los anticuerpos, el retiro de las prótesis no genera cambios, los pacientes continúan siendo seropositivos, incluso según los anticuerpos que presenten pueden desarrollar enfermedades autoinmunes definidas, como fue el caso reportado por Wronski y col. donde una mujer de 48 años con antecedentes de implantes mamarios y síntomas de ASIA posterior a la exposición, con presencia de anticuerpos antinucleares, anti-citrulinado y fenómeno de Raynaud, es sometida a la escisión de los implantes, los síntomas mejoraron, sin embargo, el fenómeno de Raynaud continuó presente y desarrollo tiroiditis de Hashimoto, debido a eso, la paciente recibió hidroxycloquina⁸.

El manejo de nuestra paciente dependerá de la evolución posterior al retiro de las prótesis, debido a la presencia de anticuerpos anti-nucleares, anti-centrómero y sclero-70, es importante, evaluar el posible desarrollo de esclerosis sistémica. De aquí radica la importancia de conocer la relación entre los implantes de silicona y el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

PUNTOS CLAVES DE APRENDIZAJE

- La aparición de síntomas como mialgias, fatiga, rigidez matinal, síntomas constitucionales posterior a la exposición de implantes mamarios debe ser evaluada con el fin de descartar un síndrome ASIA.
- Aquellas pacientes con ruptura de implante mamario suelen tener una presentación más agresiva en comparación a aquellas con implantes sin alteraciones.
- El manejo adecuado es la extracción de los implantes y si los síntomas persisten, el uso de drogas modificadoras de la enfermedad, hidroxycloquina y glucocorticoides, pueden ser utilizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janowsky E, Kupper L, Hulka B. Meta-Analyses of the Relation between Silicone Breast Implants and the Risk of Connective-Tissue Diseases. *N Engl J Med*. 2007;342(11):781–90.
2. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* [Internet]. 2011;36(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>
3. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8.
4. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):483–93.
5. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus*. 2017;26(7):675–81.
6. de Boer M, Colaris M, van der Hulst R, Cohen Tervaert J. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res*. 2017;65:25–36.
7. 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*. 2017;65(1):120–8.
8. Wroński J, Bonek K, Stanisławska-Biernat E. Scleroderma-like syndrome in a woman with silicone breast implants – case report and critical review of the literature. *Reumatologia*. 2019;57(1):55–8.