

## Considerações Sobre Síndrome Asia (Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants) na Cirurgia Plástica

Luis Eduardo Andrade Salgado<sup>1</sup>, Vinicio Molino<sup>2</sup>

1. Médico, especialista em cirurgia plástica, Perito da PMRJ, membro titular CBCP.
2. Médico, especialista em cirurgia Geral -UNIRIO- Hospital Universitário Gaffre e Guinle, Mestrado Tecnologia da Saúde UNIRIO - em conclusão, Membro do CBCP (Colégio Brasileiro de Cirurgia Plástica)

### RESUMO

Uma recente síndrome foi descrita pela primeira vez por um médico israelense em 2011 e a partir desta, várias observações foram acrescentadas pela comunidade científica. A síndrome autoimune e inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA - Autoimmune and Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants), também conhecida como Síndrome de Shoenfeld, engloba várias condições ou fenômenos autoimunes que são induzidos após exposição a substâncias com atividade adjuvante. O espectro da doença é heterogêneo em relação à apresentação clínica, bem como à gravidade das manifestações clínicas. Os adjuvantes são incluídos nas formulações de vacinação por suas propriedades imunogênicas. Apesar de serem geralmente bem tolerados, seguros e eficazes, alguns indivíduos geneticamente predispostos podem desenvolver sintomas constitucionais generalizados e inespecíficos, produção de autoanticorpos, novo início ou agravamento da apresentação da doença. Nesta nova revisão, enfocamos o conhecimento atual apresentado na literatura sobre a síndrome, aumentando a conscientização do médico sobre os conceitos básicos da ASIA e destacando a quantidade devastadora de dados acumulados nos últimos anos sobre a relação entre os vários adjuvantes e a autoimunidade, além da relação com os implantes de silicone mamários.

**PALAVRAS-CHAVE:** ASIA, síndrome ASIA, autoimune, síndrome inflamatória induzida por adjuvantes, adjuvantes, vacina, autoanticorpos, silicone, autoimunidade, prótese, cirurgia plástica.

### ABSTRACT

A recent syndrome was first described by an Israeli doctor in 2011 and from this several observations were added by the scientific community. The autoimmune and inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), also known as Shoenfeld's Syndrome, encompasses several autoimmune conditions/phenomena that are induced following the exposure to substances with adjuvant activity. The disease spectrum is heterogeneous in respect to clinical presentation as well as severity of the clinical manifestations. Adjuvants are included in vaccination formulations for their immunogenic properties. Despite being generally well tolerated, safe and effective, some genetically predisposed individuals can develop generalized non-specific constitutional symptoms, autoantibody production, new onset, or worsening of disease presentation. In this new review, we focus on the current knowledge presented in the literature on ASIA syndrome, increasing physician awareness about the basic concepts of ASIA syndrome and highlight the devastating amount of data accumulated in the last few years concerning the

relationship between various adjuvants and autoimmunity, including the relation with silicone breast implants.

## INTRODUÇÃO

Síndrome Autoimune e Inflamatória Induzida por Adjuvantes (ASIA) é uma entidade de doença que foi introduzida pela primeira vez por Shoenfeld et al. em 2011<sup>1</sup>. Os autores propuseram Critérios Maiores e Menores que podem contribuir para o diagnóstico da ASIA (Tabela 1). Constitui um conjunto de doenças imunomediadas intimamente relacionadas que compartilham um quadro clínico comum, bem como uma história de pré-exposição viciosa a um agente adjuvante<sup>2</sup>. Estes denominadores comuns foram proeminentes em indivíduos que desenvolveram Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM/MMF), fenômeno de pós-vacinação, Síndrome da Guerra do Golfo (GWS) e siliconose<sup>1</sup>. Acredita-se

que os fenômenos pós-vacinação e o SAM/MMF desenvolvem-se, principalmente, após o uso de adjuvante alumínio<sup>2</sup>. Por outro lado, a incidência de GWS foi atribuído à exposição adjuvante escaleno<sup>4</sup>. O alumínio persiste por anos no local de aplicação.

Do ponto de vista clínico, essas quatro doenças se apresentam com as clássicas manifestações constitucionais que incluem mialgia, artralgia, fadiga crônica e boca seca, bem como manifestações neurológicas, tais como distúrbios cognitivos, perda de memória e deficiências neurológicas<sup>5</sup>. Lembrando outras entidades de doenças autoimunes, a etiopatogenia dessas condições envolve uma interação multifatorial ambiental e predisposições genéticas, como observado pela associação com certos alótipos<sup>6</sup>. Desde o seu surgimento como uma entidade de doença, mais de quatro mil casos documentados de ASIA foram notificados com várias gravidades clínicas.

## CRITÉRIO DIAGNÓSTICOS

Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA:

### CRITÉRIOS MAIORES e CRITÉRIOS MENORES

- Para o diagnóstico de ASIA: pelo menos a presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores.

## CRITÉRIOS MAIORES

Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas.

- Aparecimento de uma das manifestações clínicas abaixo:
  - Mialgia, miosite ou fraqueza muscular;
  - Artralgia e/ou artrite;
  - Fadiga crônica, sono não repousante ou distúrbios do sono;
  - Manifestações neurológicas (especialmente associadas com desmielinização);
  - Alteração cognitiva, perda de memória;
  - Febre, boca seca;
- A remoção do agente iniciador induz melhora.
- Biópsia típica dos órgãos envolvidos.

## CRITÉRIOS MENORES

Aparecimento de autoanticorpos dirigidos contra o adjuvante suspeito.

- Outras manifestações clínicas (ex.: síndrome do cólon irritável).
  - HLA específicos (ex.: HLA DRB1, HLA DQB1).
- Surgimento de uma doença autoimune (ex.: esclerose múltipla, esclerose sistêmica).

**Tabela 1 – Critérios de sugestão diagnóstica.**

## O PAPEL DOS ADJUVANTES

O adjuvante ideal deve proporcionar o mínimo de reações tóxicas locais e sistêmicas, além de biodegradável, econômico e simples fabricação. Os adjuvantes podem ser agrupados em substâncias que atuam como: causador da formação de depósito no local da injeção (adjuvantes a base de óleo, combinações minerais); atuando como carreador do antígeno até as células do sistema imune (lipossomas, adjuvantes a base de óleo); e, agindo diretamente como estimulador do sistema imune (Adjuvante Completo de Freund – FCA, Lipopolissacarídeo – LPS, Toxina de Pertussis – PT) (GUPTA & SIBAER, 1995).

## EFEITO PÓS-VACINAÇÃO E ASIA

O avanço no desenvolvimento da vacinação é um dos maiores movimentos de saúde pública do último século. As vacinas fornecem proteção a doenças infecciosas conhecidas que, em muitos casos, levaram a consequências incapacitantes, bem como alta morbidade e taxa de mortalidade<sup>18</sup>. Os fenômenos pós-vacinação têm sido postulados. Deve-se atribuir em grande parte a característica de adjuvantes que são administrados concomitantemente com a vacinação<sup>20</sup>. Formulações adjuvantes foram amplamente estudadas com a intenção de descobrir preparações com alta estabilidade, forte imunogenicidade e suficiente biodisponibilidade com boa tolerabilidade<sup>21</sup>. Alumínio, principalmente fosfato de alumínio ou hidróxido, são um dos adjuvantes mais utilizados que foram mostrados para melhorar a apresentação do antígeno, ativação do complemento, estimulação inata do sistema imunitário e *T-helper*. Ativação das células TH1 e

TH2<sup>22</sup>. Vacinas com adjuvantes a base alumínio são associados a fenômenos pós-vacinação e sintomas relacionados a ASIA<sup>23</sup>. Cobaias animais apresentaram maior soroconversão e níveis de anticorpos para lúpus eritematoso sistêmico (LES) após vacinação contra o vírus da Hepatite B (VHB) em animais geneticamente suscetíveis (ratos)<sup>24</sup>. Além disso, a administração de adjuvantes baseada em camundongos levou ao desenvolvimento da doença de *Sjögren-like* resultando no desenvolvimento de níveis mais elevados de anticorpos, diminuição do volume de saliva e histologia documentada com resposta inflamatória. Comparando os resultados testemunhados nas cobaias, vários estudos foram realizados com o objetivo de documentar os efeitos dos padrões adversos autoimunes associados com a administração de vacinal<sup>26,27</sup>. Estes basearam-se em dados de vigilância da segurança disponibilizados por sistema de banco de dados nos Estados Unidos da América, que é conhecido como Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS). Um estudo de caso-controle revelou que ao longo de um período de seis anos de vacinação Quadrivalente contra o HPV, um relatório com aumento do risco de artrite, vasculite, LES e neuropatia. As condições foram documentadas comparando com a população em geral<sup>26</sup>. Esses efeitos ocorreram, principalmente, em média de 1 a 7 semanas após a vacinação. A vacina contra o HPV é preparada por inoculação de vírus semelhantes as partículas dos quatro sorotipos constituintes HPV tipo 6,11,16 e 18 em adjuvante a base de alumínio<sup>26</sup>. Numerosas associações entre vacinação e fenômenos autoimunes sido documentado dos quais incluem: Surto de Síndrome de *Guillain-Barré* após vacina contra H1N1 e vacinação contra o VHB, com trombocitopenia idiopática, púrpura

(PTI); em subsequência a vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR), difteria tétano-coqueluche (DTP) varicela zoster ou artrites<sup>27</sup>, e vacina contra gripe (influenza) com Tireoidite de Hashimoto<sup>28,29,30</sup>.

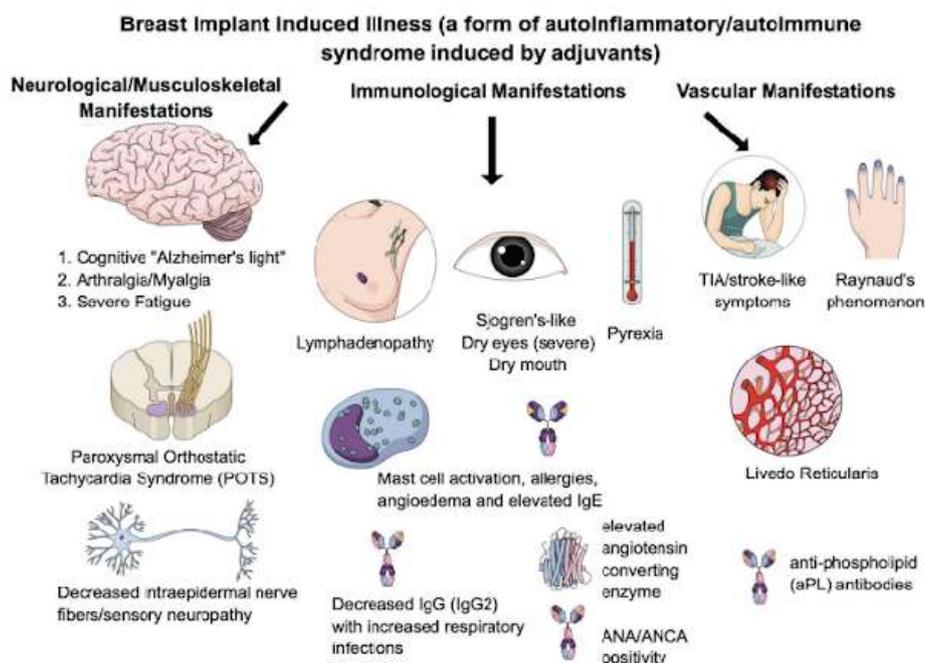
Vários mecanismos têm sido sugeridos pelos quais infecções podem induzir doenças autoimunes. Um destes mecanismos é o mimetismo molecular que requer ambos antígeno e adjuvante imunológico. Esse fenômeno normalmente induz doenças autoimunes em pessoas com predisposição genética para a autoimunidade. A desmielinização como doença induzida pela vacina contra o VHB é uma boa ilustração para esclarecer esses efeitos<sup>31</sup>. Quando existe uma semelhança estrutural entre alguns antígenos virais (ou outro componente da

vacina) e um autoantígeno, essa semelhança pode ser o gatilho para a reação. Outro mecanismo pelo qual as vacinas podem induzir autoimunidade é o aumento dos complexos imunes que podem, por sua vez, causar a vasculite observada em vários casos, ou a exacerbação dos sintomas autoimunes existentes<sup>17</sup>.

De um modo geral, independente de cada situação, a conclusão ainda está para ser elucidada, mas dados emergentes apoiam a noção da existência de doenças autoimunes após a administração da vacinação.

Embora a maioria dos estudos epidemiológicos não indiquem aparentes preocupações com a segurança da vacina, há o crescimento sobre conscientização de atribuir a síndrome (ASIA), a certos riscos que podem prevenir tais reações adversas.

## MANIFESTAÇÕES RELACIONADAS



**Figure 1.** Breast Implant Illness (a form of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants) presents with neurological/musculoskeletal, immunological, and/or vascular manifestations.

ANA, antinuclear antibodies; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; SBI-ASIA, silicone breast implant-related autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants.

Figura 1- Manifestações relacionadas.

- Dores nas articulações e músculos
- Fadiga crônica
- Problemas de memória e concentração
- Problemas respiratórios
- Distúrbios do sono
- Erupções cutâneas e problemas de pele
- Boca seca e olhos secos
- Ansiedade
- Depressão
- Dor de cabeça
- Perda de cabelo
- Problemas gastrointestinais

## GUERRA DO GOLFO

A Guerra do Golfo foi um conflito militar em 1990 e 1991 o qual levou a um estudo em 1998 da Síndrome da Guerra do Golfo (SGG/GWS) onde veteranos do conflito que não sofriam de doenças reumáticas clássicas, apresentaram sintomas próprios destas entidades, além da falta d'água e calor intenso, adoeciam por utilizar adjuvante oleoso como imunoprotetor.

Estudo de coorte duplo-cego realizado há mais de dez anos, por um grupo de *New Orleans* comparou a dosagem de anticorpos antiescaleno séricos<sup>12</sup> em 114 veteranos da Guerra do Golfo e funcionários militares que não chegaram perto da frente de batalha, doentes e sadios, com controles formados por:

- 48 doadores de sangue
- 40 pacientes com LES (Lupus Eritematoso Sistêmico)
- 34 pacientes assintomáticas que haviam implantado silicone nas mamas
  - 30 pacientes com síndrome da fadiga crônica

### Resultado do estudo:

- Nenhum dos pacientes do grupo controle, mesmo aqueles com doença autoimune ativa, apresentou Ac antiescaleno positivos.

- 95% dos militares apresentaram Ac positivos.
- Dos 95%, todos que apresentavam SGG, tendo ou não pisado no teatro de operações, tinham Ac positivos.
- No grupo dos veteranos assintomáticos não foi detectado Ac.

### Conclusão do estudo:

- A SGG não foi resultado da exposição de armas químicas, biológicas ou estresse pós-traumático, mas sim pelo desequilíbrio imune causado por regime vacinal intenso<sup>1</sup>.

## SÍNDROME DO SILICONE E ASIA

O silicone como material adjuvante tem sido pensado, por muito tempo, ser um material inerte e tem sido usado há mais de cinco décadas em implantes médicos, incluindo válvulas cardíacas, próteses testiculares, lentes intraoculares e implantes mamários<sup>39</sup>. Embora considerado seguro, estão a surgir relatórios sobre o desenvolvimento de fenômenos semelhantes ao sistema imunológico em pacientes e animais de laboratório expostos ao silicone<sup>40</sup>. Silicone como adjuvante potencializa a resposta imune, promovendo a proliferação de células imunes e liberação de citocinas levando à proliferação e polarização das células T<sup>41</sup>. Além disso, silicone é notável por aumentar a imunorreatividade por sua reação com componentes do tecido

conjuntivo que incluem mucopolissacarídeos e silicone<sup>42</sup>. Tal como acontece com as doenças mencionadas anteriormente, a exposição a adjuvantes de silicone levou a respostas imune que se manifestaram como artralgia, artrite, mal-estar e pirexia, dores de cabeça, fadiga e fraqueza generalizada<sup>40</sup>. Vários grupos de pesquisa investigam a relação de silicone e o aparecimento da manifestação clínica autoimune. Vasey et al<sup>43</sup> documentaram um aumento estatisticamente significativo dos sintomas subjacentes, incluindo dor e fadiga em doentes com implantes de silicone e rupturas de implantes. De acordo com este grande estudo realizado por Fryzek et al.<sup>43</sup> mostraram relatos estatisticamente significativos de sintomas reumatológicos em 1546 doentes em comparação com 2496 controle que foram submetidos a cirurgias de redução de mama. Em outro estudo, 69% das mulheres tiveram melhora dos sintomas constitucional após a extração do implante de silicone<sup>45</sup>. Todos estes achados estão de acordo com as possíveis relações entre o silicone e o agrupamento desses sintomas.

Outros fatores também foram observados e desempenham um papel no desenvolvimento de autoanticorpos. Em um estudo de coorte, níveis de vitamina D em pacientes implantadas com prótese de silicone demonstraram estar inversamente relacionados aos níveis de anticorpo (risco relativo 3,14, IC95%: 1,24-7,59)<sup>46</sup>. Este resultado sugere o possível papel benéfico e imunomodulatório da ação da vitamina D na prevenção da subsequente formação de anticorpos em pacientes implantados em silicone. Como observado com outras doenças autoimunes, uma certa predisposição genética parece desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Pacientes com ASIA com implantes de silicone foram mais provavelmente possuindo certos alótipos genéticos, incluindo HLA-DR5 e HLA DQ2 quando comparados a mulheres com implantes mamários que estavam livres de sintomas<sup>47</sup>. Quanto ao aumento da probabilidade e predisposição dos implantes de silicone deve justificar a sua extração quando os pacientes apresentam esta manifestação (figura 2).

### DOENÇA DO SILICONE

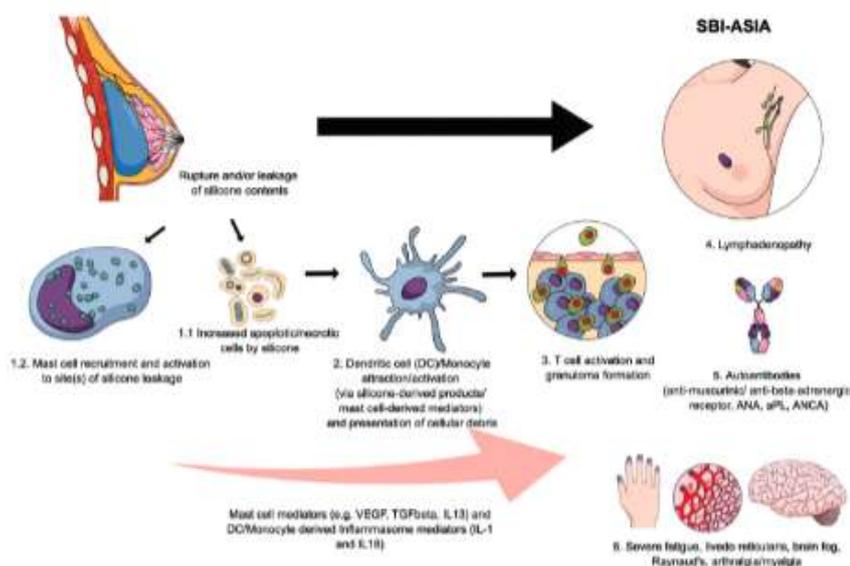


Figure 2. Pathophysiology of breast implant illness (a form of autoimmune/inflammatory/autoimmunity/inflammatory syndrome induced by adjuvants). Implantation results in attraction of proteins and phagocytes, a process that is critically dependent on mast cell recruitment (1.2). Leakage and/or rupture of silicones from the breast implant results in increased apoptosis/necrosis of cells (1.1). Subsequently, antigen-presenting cells are activated (2), resulting in T cell activation and granuloma formation (3). These cellular mechanisms result in lymphadenopathy (4), autoantibody production (5) and clinical manifestations such as fatigue and arthralgia/myalgia (6). SBI-ASIA, silicone breast implant-related autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants.

Figura 2- Doença do Silicone.

- Também chamada de Doença do Implante de Silicone ou BII (*Breast Implant Illness*).
- Não é uma doença autoimune, mas é exclusivamente provocada por substâncias tóxicas presentes no gel de silicone.
- Assim como a ASIA, faltam evidências científicas e dados que comprovem a sua ocorrência.
- Não sendo reconhecida, ainda, pela OMS.

## DISCUSSÃO

- Existe um grande aumento de influenciadores, da rede social, para retirada ou não implantação das próteses de silicone mamário, mas seriam realmente os implantes, ou outros produtos similares, os responsáveis por essas ativações?
- Será que o organismo da paciente já estaria em estado inflamatório e, ao receber um corpo estranho, entenderia como uma agressão?
- Será que a melhor resposta é evitar o uso de próteses ou recorrer ao explante?
- Será que a melhora após o explante não foi psicoemocional?
- Podemos minimizar os riscos de uma ASIA/BII, através do manejo clínico correto da paciente, muito antes do procedimento:
- Protocolo de preparo da paciente, com ajustes hormonais, metabólicos e nutricionais, atuando na inflamação, estresse oxidativo e agindo na inflamação crônica subclínica.
- Desta forma, conseguimos também resultados melhores no pré, per e pós-cirúrgico, com pacientes desinflamados, saudáveis e emocionalmente mais seguras com menor risco de ASIA/BII.

## CONCLUSÃO

A síndrome denominada ASIA, também conhecida como Síndrome de Shoenfeld, tem sido bastante reportada desde seu surgimento como doença. Pela presença crescente de casos severos, maior dedicação deve ser prestada para esclarecer e entender a administração de adjuvantes com a autoimunidade. A atenção com as doenças e suas manifestações é essencial para prevenção e tratamento dos casos desenvolvidos por exposição a adjuvantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4-8.
2. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert J W, Rodriguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus* 2017;961203316686406.
3. Gherardi R K, Authier F. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012;21:184-9.
4. Whitehouse M. Oily adjuvants and autoimmunity: now time for reconsideration? *Lupus* 2012;21:217-22.
5. Cojocar M, Chicos B. ASIA or Shoenfeld's syndrome--an autoimmune syndrome induced by adjuvants. *Rom J Intern Med* 2013;51:131-4.

6. Shoenfeld Y. Video Q&A: what is ASIA? An interview with Yehuda Shoenfeld. *BMC Med* 2013;11:118.
7. Jara L J, Garcia-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez M D, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* 2016;1-9.
8. Bomford R. Will adjuvants be needed for vaccines of the future? *Dev Biol Stand* 1998;92:13-7.
9. McElrath M J. Selection of potent immunological adjuvants for vaccine construction. *Semin Cancer Biol* 1995;6:375-85.
10. Awate S, Babiuk L A, Mutwiri G. Mechanisms of Action of Adjuvants. *Front Immunol* 2013;4.
11. Coman R L, Sher A, Seder R A. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33:492-503.
12. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18:1217-25.
13. Edelman R. Vaccine adjuvants. *Rev Infect Dis* 1980;2:370-83.
14. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2015;14:880-8.
15. Guimaraes L E, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015;100:190-209.
16. Ruiz J T, Lujan L, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and vaccines induced autoimmunity: animal models. *Immunol Res* 2017;65(1):55-65.
17. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-vaccinosis: a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000;14:1-10.
18. Folb P I, Bernatowska E, Chen R, Clemens J, Dadoo A N O, Ellenberg S S, et al. A Global Perspective on Vaccine Safety and Public Health: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;94:1926-31.
19. Toplak N, Avčin T. Autoantibodies Induced by Vaccine. *Vaccines and Autoimmunity*: John Wiley & Sons, Inc 2015;93-102.
20. Israeli E, Blank M, Shoenfeld Y. Role of Adjuvants in Infection and Autoimmunity. *Vaccines and Autoimmunity*: John Wiley & Sons, Inc 2015;9-24.
21. Petrovsky N, Aguilar J C. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunol Cell Biol* 2004;82:488-96.
22. Walls R S. Eosinophil response to alum adjuvants: involvement of T cells in non-antigen-dependent mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med (New York, NY)* 1977;156:431-5.
23. Tomljenovic L, Shaw C A. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* 2012;21:223-30.
24. Hanslik T, Vaillant J N, Audrain L, Jubault V, Prinseau J, Baglin A, et al. [Systemic lupus erythematosus and risk of hepatitis B vaccination: from level of evidence to prescription]. *Rev Med Interne* 2000;21:785-90.
25. Bagavant H, Nandula S R, Kaplonek P, Rybakowska P D, Deshmukh U S. Alum, an aluminum-based adjuvant, induces Sjogren's syndrome-like disorder in mice. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:251-5.
26. Geier D A, Geier M R. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol* 2015;34:1225-31.
27. McGarvey P B, Suzek B E, Baraniuk J N, Rao S, Conkright B, Lababidi S, et al. In silico analysis of autoimmune diseases and genetic relationships to vaccination against infectious diseases. *BMC Immunol* 2014;15:61.

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

29. Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Giovinale M, Fonnesu C, Landol R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus* 2012;21:153-7.

30. Cantrell H F, Lombardy E E, Duncanson F P, Katz E, Barone JS. Declining susceptibility to neomycin and polymyxin B of pathogens recovered in otitis externa clinical trials. *South Med J* 2004;97:465-71.

31. Waisbren B A, Sr. Acquired autoimmunity after viral vaccination is caused by molecular mimicry and antigen complementarity in the presence of an immunologic adjuvant and specific HLA patterns. *Med Hypotheses* 2008;70:346-8.

32. Gherardi R K, Authier F J. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:699-712.

THE ASIA SYNDROME: BASIC CONCEPTS

33. Gherardi R K, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus P A, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821-31.

34. Guis S, Pellissier J F, Nicoli F, Reviron D, Mattei J P, Gherardi R K, et al. HLA-DRB1\*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2535-7.

35. Gulf War illness and the health of Gulf War veterans, scientific findings and recommendations. *US Department of Veterans Affairs* 2008:50.

36. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010;29:247-69.

37. Holm B C, Svelander L, Bucht A, Lorentzen J C. The arthritogenic adjuvant squalene does not accumulate in joints, but gives rise to pathogenic cells in both draining and non-draining lymph nodes. *Clin Exp Immunol* 2002;127:430-5.

38. Asa P B, Cao Y, Garry R F. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol* 2000;68:55-64.

39. Barilaro G, Spaziani Testa C, Cacciani A, Donato G, Dimko M, Mariotti A. ASIA syndrome, calcinosis cutis and chronic kidney disease following silicone injections. A case-based review. *Immunol Res* 2016;64:1142-9.

40. Baldwin C M, Jr., Kaplan E N. Silicone-induced human adjuvant disease? *Ann Plast Surg* 1983;10:270-3.

41. Sun H H, Sachanandani N S, Jordan B, Myckatyn T M. Sarcoidosis of the Breasts following Silicone Implant Placement. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:939e-40e.

42. Teuber S S, Rowley M J, Yoshida S H, Ansari A A, Gershwin M E. Anti-collagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993;6:367-77.

43. Vasey F B, Zarabadi S A, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to sicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol* 2003;30:2092-4.

44. Fryzek J P, Signorello L B, Hakelius L, Feltelius N, Ringberg A, Blot W J, et al. Self-reported symptoms among women after cosmetic breast implant and breast reduction surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:206-13.

45. Maijers M C, de Blok C J, Niessen F B, van der Veldt A A, Ritt M J, Winters

H A, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* 2013;71:534-40.

46. Colaris M J, van der Hulst R R, Tervaert J W. 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* 2017:1-3.

47. Young V L, Nemecek J R, Schwartz B D, Phelan D L, Schorr M W. HLA typing in women with breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:1497-519; discussion 520.

48. L Das, S K Bhadada, A Sood. Post COVID-vaccine autoimmune/inflammatory syndrome in response to adjuvantes manifesting as subacute thyroiditis. *Italian Society of Endocrinology* 2021.