

# La sindrome autoimmune / infiammatoria indotta dagli adiuvanti (ASIA) / Sindrome di Shoenfeld: analisi descrittiva di 300 pazienti dal registro internazionale della sindrome di ASIA

Abdulla Watad<sup>1,2</sup> & Mariana Quaresma<sup>1,3</sup> & Nicola Luigi Bragazzi<sup>4</sup> & Ricard Cervera<sup>5</sup> & Jan Willem Cohen Tervaert<sup>6</sup> & Howard Amital<sup>1,2</sup> & Yehuda Shoenfeld<sup>1,2,7</sup>

Received: 5 June 2017 / Revised: 23 June 2017 / Accepted: 3 July 2017 / Published online: 25 July 2017  
# International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2017

\* Yehuda Shoenfeld

shoenfel@post.tau.ac.il

1 Zab Ludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center (Affiliated to Tel-Aviv University),  
5265601 Tel-Hashomer, Israel

2 Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

3 Department of Medicine A, Centro Hospitalar do Porto,  
Porto, Portugal

4 School of Public Health, Department of Health Sciences (DISSAL),  
University of Genoa, Genoa, Italy

5 Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic,  
Barcelona, Catalonia, Spain

6 Clinical and Experimental Immunology, Reinaert Clinic,  
Maastricht, The Netherlands

7 Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases,  
Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

**Estratto:** La sindrome autoimmune / infiammatoria indotta dagli adiuvanti (ASIA) è una condizione recentemente identificata in cui l'esposizione ad un adiuvante porta ad una risposta autoimmune aberrante. Abbiamo cercato di riassumere i risultati ottenuti dal registro della sindrome di ASIA fino a dicembre 2016, in un'analisi descrittiva di 300 casi di sindrome di ASIA, con particolare attenzione agli adiuvanti, alle manifestazioni cliniche e alla relazione con altre malattie autoimmuni. Un registro basato sul Web, basato su uno studio multicentrico internazionale, ha raccolto dati clinici e di laboratorio sotto forma di questionario applicato ai pazienti con sindrome di ASIA. Gli esperti nella malattia hanno convalidato tutti i casi in modo indipendente. È stato eseguito uno studio comparativo riguardante il tipo di adiuvanti e le differenze nei risultati clinici e di laboratorio. Sono stati analizzati trecento pazienti. L'età media all'esordio della malattia era di 37 anni e la durata media del tempo di latenza tra stimoli degli adiuvanti e sviluppo di patologie autoimmuni era di 16,8 mesi, oscillando tra 3 giorni e 5 anni. Artralgia, mialgia e stanchezza cronica sono stati i sintomi più frequentemente riportati. All'ottantanove per cento dei pazienti è stata diagnosticata anche un'altra condizione reumatica / autoimmune definita. La più frequente malattia autoimmune correlata alla sindrome di ASIA è stata la malattia del tessuto connettivo indifferenziata (UCTD). La sindrome di ASIA è associata ad un'alta incidenza di UCTD e test anticorpi anti-nucleari positivi (ANA). Le caratteristiche cliniche e di laboratorio differiscono dal tipo di adiuvante utilizzato. Questi risultati possono contribuire a una maggiore consapevolezza della sindrome di ASIA e aiutare i medici a identificare i pazienti a maggior rischio di malattie autoimmuni in seguito all'esposizione a vaccini e altri adiuvanti. Il registro della sindrome ASIA fornisce uno strumento utile per sistematizzare questa rara condizione.

## Introduzione

La sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti (ASIA) è stata definita nel 2011 da Shoenfeld et al. come una condizione in cui l'esposizione ad un adiuvante porta a una risposta autoimmune aberrante [1-4].

Gli autori hanno unificato sotto un denominatore comune il fenomeno autoimmunitario indotto da adiuvanti. Quattro principali condizioni sono state identificate come parte della sindrome di ASIA: siliconosi, sindrome della Guerra del Golfo (GWS), sindrome della miofascite macrofagica (MMF) e fenomeni di post-vaccinazione. Un adiuvante è definito come sostanza che migliora la risposta immunitaria antigene-specifica preferibilmente senza innescare una a sé stante. Tuttavia, diversi studi su modelli animali e umani hanno dimostrato la capacità degli adiuvanti di innescare fenomeni autoimmuni [5-7].

È stato dimostrato che i fattori ambientali giocano un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie immuno-mediate [8]. L'esposizione a sostanze con attività coadiuvante immunitaria, come silicone, sali di alluminio e adiuvante di Freund contenuti in vaccini, e altri, come oli minerali, collagene e acido ialuronico utilizzati in riempitivi cosmetici e protesi metalliche, è stata associata a malattie immuno-mediate definite e non-definite [9].

Anche la predisposizione genetica è stata implicata nello sviluppo di questa condizione [10] e sembra un prerequisito che predispone alla comparsa di tale sindrome autoimmune [11,12].

Nondimeno c'è un dibattito su questa condizione, date la scarsità dei casi riportati, la difficoltà di individuare una precisa associazione temporale-causale e la moltitudine di adiuvanti sospetti [13]. Pertanto rimangono le principali domande sulla diversità delle manifestazioni cliniche, sulla definizione di tale associazione temporale e sulla dose di adiuvante clinicamente rilevante.

Un possibile strumento per chiarire la questione è l'utilizzo di un registro per raccogliere dati rilevanti sui modelli di malattia. I registri sono spesso il primo approccio a una nuova malattia o area di indagine [14]. Ad esempio, il primo rapporto sulla sindrome da immunodeficienza acquisita è stato il rapporto di una serie di casi di polmonite da *Pneumocystis* a Los Angeles [15]. Inoltre, specialmente considerando le malattie rare, i registri consentono la raccolta di dati sufficienti per studi di ricerca epidemiologica e/o clinica. Ad esempio, l'analisi del registro della sindrome antifosfolipidica catastrofica (CAPS) porta a stabilire i criteri preliminari per la sua classificazione e le linee guida per la sua gestione [16].

In questa prospettiva, la sindrome di ASIA potrebbe essere sottostimata a causa della non conoscenza e dell'incapacità di attribuire la sindrome all'esposizione [17]. Il registro della sindrome di ASIA è stato istituito nel 2011 e mira a raccogliere dati sull'epidemiologia, sulle caratteristiche cliniche e di laboratorio della sindrome di ASIA. Il registro è costituito da rapporti di casi multicentrici pubblicati a livello internazionale e da casi di nuove diagnosi della sindrome di ASIA segnalati principalmente da reumatologi e altri medici. I dati sono stati raccolti sotto forma di questionario, creato per lo scopo, e ulteriormente analizzato da tre esperti in materia (WA, QM, SY).

In questa sede, abbiamo cercato di riassumere i risultati ottenuti dal registro della sindrome di ASIA fino a dicembre 2016, in un'analisi descrittiva di 300 casi di sindrome di ASIA, con particolare attenzione agli adiuvanti, alle manifestazioni cliniche e al rapporto con altre malattie autoimmuni.

## Materiali e metodi

È stato sottoposto un questionario per i casi di ASIA ai medici di tutto il mondo (Appendice). Questo è stato formulato per raccogliere tutti gli aspetti rilevanti della sindrome di ASIA secondo i criteri preliminari pubblicati. Il database è stato esaminato da medici e reumatologi per la convalida dei casi segnalati e per assicurare che i pazienti soddisfacessero i criteri proposti per la sindrome di ASIA. I pazienti sono stati considerati affetti da sindrome di ASIA quando erano presenti due criteri principali o uno dei criteri principali e due criteri minori (Tabella 1). Abbiamo considerato plausibile solo l'esposizione all'adiuvante sospetto nei 10 anni precedenti la manifestazione della malattia.

**Tabella 1**                      **Criteria proposti per la diagnosi di “ASIA”**

---

**Criteria principali**

Esposizione a uno stimolo esterno (infezione, vaccino, silicone, adiuvante) prima delle manifestazioni cliniche

La comparsa di manifestazioni cliniche “tipiche”

- Mialgia, miosite o debolezza muscolare
- Artralgia e / o artrite
- Stanchezza cronica, sonno non ristoratore, o disturbi del sonno
- Manifestazioni neurologiche (specialmente associate alla demielinizzazione)
- Compromissione cognitiva, perdita di memoria
- Piressia, secchezza delle fauci
- La rimozione dell’agente scatenante induce miglioramenti
- Tipica biopsia degli organi coinvolti

**Criteria minori**

Comparsa di autoanticorpi o anticorpi diretti contro l’adiuvante sospeso

Altro manifestazioni cliniche (es. sindrome dell’intestino irritabile.)

HLA specifico (es. HLA DRB1, HLA DQB1)

Evoluzione di una malattia autoimmune (cioè sclerosi multipla, sclerosi sistemica)

---

341 pazienti sono stati segnalati nel registro ASIA; È stato necessario escludere 41 casi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione, per dati mancanti o quando si riteneva che l’adiuvante non avesse alcuna plausibilità biologica o che l’esposizione fosse stata segnalata come avvenuta da più di 5 anni dall’esordio della malattia. Pertanto, la coorte finale consisteva in 300 casi.

Sono state registrate informazioni sulla storia medica del paziente, inclusa la storia personale e familiare di malattie autoimmuni e allergie. Abbiamo quindi suddiviso la coorte in tre gruppi in base all’adiuvante sospettato suggerito per ciascun paziente. Il primo gruppo comprendeva 119 (39,7%) pazienti che hanno ricevuto solo vaccini, il secondo gruppo comprendeva 103 (34,3%) pazienti che erano stati esposti solo a materiali estranei - tra cui silicone, protesi metalliche, acido ialuronico e filler cosmetici - e il terzo gruppo consisteva in 78 (26%) pazienti che sono stati esposti sia ai vaccini che a materiali estranei.

Sono state prese in considerazione e confrontate tra i tre gruppi le preziose informazioni sulla latenza temporale tra esposizione all’adiuvante e sviluppo del primo sintomo di ASIA, principali manifestazioni cliniche, profilo anticorpale e malattie autoimmuni diagnosticate. Autoanticorpi e altri parametri di laboratorio sono stati riportati seguendo la politica, le tecniche e i riferimenti forniti dai centri da cui sono stati raccolti i campioni.

## **Analisi statistiche**

È stata utilizzata l’analisi statistica SPSS versione 20.0 (Chicago, IL, USA). Le variabili normalmente distribuite sono state riepilogate utilizzando la deviazione media e standard (SD). Sono stati eseguiti il test di coppie corrispondenti e il t test accoppiato di Wilcoxon. I confronti univarianti tra le variabili

nominali sono stati calcolati utilizzando il test chi quadrato ( $\chi^2$ ) o il test esatto di Fisher, ove appropriato. I test di Pearson e di Spearman sono stati utilizzati per eseguire l'analisi di correlazione, ove appropriato. ANOVA unidirezionale è stato utilizzato per confronti multipli. Sono stati riportati valori P a due code; Valori P inferiori a 0,05 sono stati considerati significativi.

## Risultati

### Caratteristiche demografiche dei pazienti

Nella coorte di registro della sindrome di ASIA, l'86,7% (N = 260) dei pazienti era di sesso femminile e il 13,3% (N = 40) era di sesso maschile. L'età media alla diagnosi era di 37,6 anni, variando da 4 a 82 anni. Il periodo medio di latenza dal momento dell'impianto fino alla comparsa dei sintomi clinici era di 31 mesi (intervallo, 1 settimana - 60 mesi).

La suscettibilità autoimmune, definita come storia personale o familiare di malattie autoimmuni, è stata documentata nel 20,3% della coorte, di cui 23 (7,7%) pazienti avevano una storia personale e 40 (13,3%) avevano una storia familiare di autoimmunità. Quarantasette (15,7%) pazienti avevano una storia di allergia o un profilo atopico. Di questi pazienti, il 25% aveva un'allergia documentata al nichel e ad altri metalli. Materiali estranei adiuvanti sono stati identificati in 105 pazienti prima dello sviluppo della sindrome di ASIA. I filler cosmetici sono stati riconosciuti come adiuvanti in 40 pazienti (38,8%) e consistevano in olio minerale (Mo), acido ialuronico (HA), polialchilimide (PAL), gel di poliacrilammide (PAC) e collagene. Gli impianti metallici sono stati il coadiuvante sospettato in 45 (43,7%) pazienti e le protesi mammarie al silicone in 18 pazienti (17,5%). I pazienti hanno ricevuto vari tipi di impianti da diversi produttori. Per quanto riguarda gli impianti, tutti erano protesi mammarie riempite di gel di silicone. Complicanze locali di filler cosmetici erano presenti nel 15,4% dei pazienti e consistevano principalmente in noduli infiammatori, pannicolite e sarcoidosi cutanea.

**Tabella 2** Prevalenza dei risultati clinici rilevanti nella coorte del registro ASIA

Risultati clinici	Frequenza	Prevalenza (%)
Artralgia	184	61
Stanchezza cronica	178	59
Mialgia	147	49
Disturbi del sonno	112	37
Febbre	101	34
Debolezza generale	100	33
Artrite	88	29
Manifestazioni neurologiche	78	26
Compromissione cognitiva	63	21
Sintomi di Sicca	55	18
Fenomeno di Raynaud	48	16
Rash cronico	47	16
Linfoadenopatia	43	14
Fotosensibilità	33	11
Ulcere della bocca	18	6
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale	13	4
Miosite	7	2

230 (76,7%) pazienti che hanno sviluppato la sindrome di ASIA hanno ricevuto vaccini negli ultimi 10 anni. I vaccini sono stati l'unico adiuvante identificato in 119 pazienti che hanno preceduto lo sviluppo di manifestazioni cliniche. 126 pazienti (54,8%) hanno ricevuto il vaccino contro il virus

dell'epatite B (HBVv), 48 (20,8%) hanno ricevuto il vaccino contro il papillomavirus umano (HPVv), 32 (13,9%) hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale e 24 hanno ricevuto altri vaccini (virus dell'epatite A differite, tetano e pertosse (DTP) e morbillo, parotite e rosolia (MPR). I produttori dei diversi vaccini non sono stati identificati.

Considerando l'HBVv, 16 pazienti hanno sviluppato le manifestazioni cliniche dopo la prima dose, 45 dopo la seconda dose e 64 dopo la terza dose. Considerando l'HPVv, 8 pazienti hanno ricevuto solo una dose, 17 hanno ricevuto due dosi e 23 hanno ricevuto tre somministrazioni. Il 5,9% dei pazienti ha riportato eventi avversi precoci post-vaccinazione come febbre, rash, angioedema, sintomi parainfluenzali e malore da siero.

## **Risultati clinici**

Varie manifestazioni sistemiche e locali sono state descritte e riportate nella nostra coorte (Tabella 2). I reclami più comuni riportati dai pazienti sono stati i seguenti: artralgia, 61 % (N =184); affaticamento cronico, 59% (N =178); mialgia, 49% (N = 147); disturbi del sonno, 37% (N =112); debolezza generale, 33% (N =100); e sintomi di sicca, 18% (N = 55). La febbre era presente nel 34% (N = 101) dei pazienti, l'artrite nel 29% (N =88) e manifestazioni neurologiche nel 26% (N = 78).

## **Malattie autoimmuni**

Una diagnosi clinicamente ben definita è stata riportata in 267 pazienti (89%), la malattia del tessuto connettivo indifferenziato (UCTD) è la malattia segnalata più comunemente nel 26% (N=78) dei pazienti, a seguito di fibromialgia e/o sindrome da stanchezza cronica nel 15,6%, LES (Lupus Eritematoso Sistemico) e altre malattie del tessuto connettivo nel 13% e malattie neurologiche autoinfiammatorie nel 12%.

16 (5,3%) pazienti avevano la diagnosi di vasculite, principalmente arterite a cellule giganti (GCA), due casi di vasculite ANCA associata, un caso di Behçet, un caso di porpora di Henoch-Schonlein e un caso di poliarterite nodosa. La sarcoidosi cutanea è stata diagnosticata in 2 pazienti a cui sono stati iniettati rispettivamente acido polilattico (PAL) e acido metacrilato di acido ialuronico (HA). Secondo malattie autoimmuni organo-specifiche, 12 pazienti hanno presentato una diagnosi di diabete mellito di tipo 1 (DM1), tutti correlati all'esposizione al vaccino contro l'HBV, ad eccezione di un caso, che era associato all'HPVv. 5 pazienti hanno avuto diagnosi di malattie autoimmuni del fegato, tutte dopo l'HBVv.

Nel gruppo HBV, la diagnosi più frequente era UCTD (N = 24); nell'HPV, fibromialgia (N = 14); e nell'influenza, UCTD (N = 15) o GCA (N =8) (Tabella 3).

## **Risultati di laboratorio**

Gli anticorpi anti-nucleari (ANA) sono risultati positivi nel 51,7% (N=155) dei pazienti, 14 sono risultati positivi per anti-Sm e per anti-dsDNA, 18 per anti-SSA e 5 pazienti con anti-SSB. 4 pazienti erano positivi per gli anticorpi antifosfolipidi. Il fattore reumatoide (RF) è stato trovato nell'8% (N=24) e solo un paziente è risultato positivo per anti-CCP. In otto pazienti è stato rilevato sia anti-TPO che anti-RNP e due pazienti con diagnosi di sclerosi sistemica sono risultati positivi per anti-Sc170.

## **Trattamento**

Nel complesso, 107 pazienti sono stati trattati con glucocorticoidi, 57 con DMARD (farmaci antireumatici modificanti la malattia), ma i dati sullo specifico DMARD non erano disponibili per tutti i pazienti. 4 pazienti sono stati sottoposti a trattamento biologico, 3 con etanercept e 1 con infliximab, tutto a causa dell'artrite reumatoide. 15 pazienti con LES o vasculite sono stati trattati con IVIg.

## Statistiche

Le donne hanno avuto febbre significativamente più frequente ( $P = 0,007$ ), artralgia ( $P < 0,001$ ), mialgia ( $P = 0,011$ ), dolore cronico ( $P = 0,002$ ), deterioramento cognitivo ( $P = 0,004$ ) e debolezza generale ( $P < 0,001$ ). Nel confronto tra il gruppo che ha ricevuto vaccini a quelli che sono stati esposti a materiale estraneo, febbre ( $P = 0,004$ ), perdita di peso ( $P = 0,02$ ), disturbi del sonno ( $P = 0,034$ ), mal di testa ( $P = 0,006$ ) e coinvolgimento neurologico ( $P < 0,001$ ) erano più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto un qualsiasi vaccino, mentre il deterioramento cognitivo ( $P = 0,001$ ) era più frequente in quei pazienti esposti a materiali estranei.

Per quanto riguarda i vaccini, la mialgia era più frequente nei soggetti vaccinati contro l'influenza ( $P < 0,05$ ); l'artrite nei pazienti che hanno ricevuto vaccini diversi da HBVv, HPVv o influenza ( $P < 0,05$ ); e il coinvolgimento neurologico in coloro che hanno ricevuto HBVv ( $P < 0,05$ ). I pazienti che sono stati esposti a materiali estranei erano più frequentemente fumatori ( $P < 0,001$ ), e il sintomo più frequente riferito era l'artralgia, 82 pazienti (79,6%).

## Discussione

La sindrome ASIA è una condizione identificata recentemente che collega la presenza di un adiuvante al verificarsi di uno scenario clinico proteiforme rappresentato dal criterio diagnostico suggerito da Shoenfeld et al. Nel 2011 [1]. Data la relativa rarità di questa condizione e la sua recente scoperta, è stato creato un archivio per incrementare l'attuale conoscenza su come si presenta a livello clinico e di laboratorio. La sindrome ASIA è stata finora descritta in numerosi casi clinici, serie di casi, e studi epidemiologici e supportata da modelli animali ed esperimenti in vitro [6, 18-21]. I 300 casi raccolti nell'archivio della sindrome ASIA potrebbero aiutare i medici a riconoscere meglio la sindrome di Shoenfeld come una entità distinta.

La prima evidenza che emerge dall'archivio è che una diagnosi inequivocabile di malattia autoimmune in piena regola si raggiunge nella vasta maggioranza dei pazienti affetti da ASIA (89%), con UCTD che risulta essere la più frequente [22]. Abbiamo escluso quei casi nei quali (A) non esisteva letteratura riportante altri casi clinici o case series che collegavano gli adiuvanti sospetti con lo sviluppo della malattia autoimmune in piena regola e (b) non c'era una plausibilità biologica, cioè non esisteva letteratura sui modelli sperimentali riguardanti il collegamento tra gli adiuvanti sospettati con lo sviluppo della malattia autoimmune in piena regola. Inoltre, siamo stati più rigorosi nel ridurre il tempo di esposizione ai 10 anni precedenti l'insorgere dei sintomi. Comunque l'11% dei casi non ha potuto essere definito, mentre i pazienti sperimentavano varie manifestazioni cliniche non specifiche, come una febbre persistente, stanchezza, mal di testa, e decadimento cognitivo. La restrizione del tempo di esposizione ha anche causato l'esclusione di svariati casi ed è stata decisa nonostante questo tema non fosse menzionato nei criteri proposti per ASIA. Tuttavia questo resta un aspetto critico e controverso della sindrome ASIA, dato che è ben noto che lo sviluppo di una condizione autoimmune può richiedere fino a 20 anni dal comparire di specifici auto-anticorpi [23]. Per quanto concerne le manifestazioni cliniche, esistono alcune differenze tra i pazienti esposti a materiali estranei e quelli esposti ai vaccini, mentre non abbiamo potuto cogliere differenze intra-gruppo, probabilmente a causa del ridotto numero di analisi sotto-gruppo. In particolare l'artralgia era la manifestazione più comune in tutti i gruppi, mentre i pazienti sospetti di sviluppo di un fenomeno autoimmune post vaccinazione sono stati più frequentemente coinvolti in sintomatologie generali come febbre e perdita di peso, disturbi del sonno, e mal di testa. Si sono riscontrate differenze significative nelle manifestazioni cliniche tra uomini e donne, probabilmente a causa dei differenti adiuvanti a cui erano stati esposti. Le manifestazioni neurologiche sono state relativamente comuni, spaziando dalla sclerosi multipla a sintomi meno specifici che includono disfunzioni cognitive e disturbi della memoria. Anche il dolore cronico e la stanchezza sono risultati diffusi e sono stati spesso descritti nel contesto della fibromialgia o della sindrome da fatica cronica.



**Tabella 3** Diagnosi clinica definita raggiunta nella coorte del registro ASIA

Diagnosi clinica	Età	Genere	Esposizione agli adiuvanti dei vaccini	Esposizione agli adiuvanti di materiale estraneo
<b>Vasculite</b>				
Artrite a cellule giganti / PMR	11 64-80 anni, 72,3±6,2	11 femmine, 1 maschio	Influenza	-
Vasculite ANCA associata	2 53-54 anni, 53,5±0,7	2 femmine	HA (1), Influenza (1)	-
Poliarterite nodosa	1 32 anni	Femmina	HBV	-
Porpora purpurea	1 12 anni	Femmina	HBV	-
La malattia di Behçet	1 18 anni	Femmina	HBV	-
<b>SLE e CTD</b>				
<b>UCTD</b>				
	78 15-82 anni, 47,8±15,8	71 femmine, 7 maschi	HBV (25), Influenza (22), DTP (13), TD(12), Vaiolo (7), Antipolio (5), DTP (3), HAV (3), HPV (3), Pneumococcico (1), Febbre gialla (1), MMR (1), Morbillo (1)	Impianto metallico (34), amalgama per denti (13), IUD (9), silicone (3), PAL e HA (1)
Lupus eritematoso sistemico	18	16 femmine, 2 maschi	HBV (12), MMR (3), Influenza (3), HPV (3), TD (2), DTP (1), DTD (1), HAV (1), Tifo orale (1), JE (1)	Mo (2), silicone (1)
Sindrome di Sjogren	11 25-56 anni, 39,9±10,5	9 femmine, 2 maschi	HBV (6), HAV (1), Tifo orale (1), JE (1), MMR (1), Influenza (1)	HA (3), PAC (2), PAL (1)
Artrite reumatoide	10 16-47 anni, 29,7±9,9	10 femmine	HBV (9), HPV (1)	-
Sclerosi sistemica / Morfea	5 31-55 anni, 44,8±11,4	5 femmine	HBV (2)	Silicone (2), PAC (1), impianto metallico (1), riempitivo pelle (1), IUD (1)
Artrite reumatoide giovanile	2 4-15 anni, 9,5±7,8	1 femmina, 1 maschio	HBV (2)	-
dermatomiosite	2 6 anni	1 femmina, 1 maschio	HBV (2)	-
Polychondrytis ricorrente	1 39 anni	Femmina	DTP	Silicone
APS	1 40 anni	Femmina	HBV	-
MCTD	1 62 anni	Femmina	HBV	-
<b>Organo-specifiche</b>				
Sclerosi multipla / neurite ottica / neuromielite ottica	20 15-55 anni, 31,2±8,9	18 femmine, 2 maschi	HBV (18), HPV (2)	-
Diabete mellito	12 4-18 anni, 11,0±3,3	5 femmine, 7 maschi	HBV (10), HPV (2)	-

Sindrome di Guillain Barre	8	11-66 anni, 36,4±24,2	6 femmine, 2 maschi	HBV (4), Influenza (2) DTP (1), HAV(1), HPV (1)	-
Neuropatia disautonomica	7	12-20 anni, 15,3±3,2	7 femmine	HPV (7)	-
POTS	6	12-22 anni, 16,8±3,8	6 femmine	HPV (6)	-
Malattie epatiche autoimmuni	5	11-39 anni, 26,53±9,2	5 femmine	HBV (5),MMR (1), Influenza (1)	-
Malattia infiammatoria intestinale	6	11-23 anni, 13,8±5,2	4 femmine, 2 maschi	HBV (5), Influenza (1)	-
Malattia polmonare interstiziale	2	59-65 anni, 62,0±4,2	1 femmina, 1 maschio	-	PAL (1), impianto metallico (1)
Mielite trasversa	4	14-67 anni, 33,0±23,7	3 femmine, 1 maschio	HAV(1), HBV(3), HPV(1), DPT(1), MCV4 (1)	-
Encefalite autoimmune	2	17-37 anni, 27,0±14,1	2 maschi	HBV (2)	-
Anemia emolitica	1	14 anni	maschio	HBV	-
Tiroidite autoimmune	1	14 anni	femmina	HPV	-
Insufficienza surrenalica	1	9 anni	femmina	HBV	-
Poliradicolopatia infiammatoria	1	53 anni	maschio	Influenza	-
Cirrosi biliare primitiva	1	56 anni	femmina	-	PAC e HA
CIDP	1	52 anni	femmina	HBV	-
Altre malattie autoimmuni / reumatiche					
Fibromialgia	36	28,0±14,2	34 femmine, 2 maschi	HPV (16), HBV (14), HAV (1), Influenza (1)	Silicone (6)
Sindrome dell'affaticamento cronico	11	12-54 anni, 29,7±17,9	7 femmine, 4 maschi	HPV (8), HPV (2), Influenza intranasale, DTD (1), HAV (1), JE (1), Tifo orale	Silicone (1)
Sarcoidosi (2 pelle)	3	50-53 anni, 51,5±2,1	femmine (2)	HBV (1)	PLA (1), HAM (1)
Miofascite macrofagica	1	13 anni	femmina	HPV	-
Spondilite anchilosante	1	35 anni	femmina	HAV	-
Malattia di Still negli adulti	1	27 anni	femmina	-	Silicone

Mo Olio minerale, HA acido ialuronico, PAL gel polialchilimmide, PAC gel poliacrilammide, SLE lupus eritematoso sistemico, CTD malattia del tessuto connettivo, MCTD patologia mista del tessuto connettivo, UCTD malattia del tessuto connettivo differenziato, CIDP polineuropatia infiammatoria demielinizzante, POTS sindrome da tachicardia ortostatica posturale, HAV Virus dell'epatite B, HB virus dell'epatite B, HPV virus del papilloma umano, DTP difterite / tetano / pertosse, MMR parotite / parotite / rosolia, MCV4 4vaccino coniugato meningococco, JE encefalite giapponese, IUD dispositivo intrauterino



Sono state dichiarate numerose limitazioni intrinseche dei dati raccolti attraverso il sistema di report spontaneo, tutti i sistemi di registrazione, anche quelli in possesso dei servizi di sanità pubblica, per i quali il reporting è obbligatorio, sono sottostimati [24]. E' probabile che il registro ASIA sia rappresentativo solo di una piccola quantità di casi data la novità della identificazione della condizione e la mancanza di conoscenza della condizione da parte di svariati medici che erano in realtà i soli ai quali era permesso inviare i dati. Questo è ulteriormente confermato dall'evidenza che la maggior parte delle informazioni è stata reperita dai reumatologi. Ciò nonostante, i report dei casi inviati al registro non sono campioni random di casi trovati nella popolazione generale e quindi potrebbe esserci qualche bias. Come in ogni studio ci sono state informazioni raccolte retrospettivamente, e i report sono raramente dettagliati. Nel miglior modo la qualità dipende dalle informazioni registrate nei verbali clinici, che non sono sempre completi, oppure nell'altro scenario, dipende dalla memoria di quelli che hanno riempito il questionario. Dato che è il clinico o il ricercatore che ha auto-selezionato, i casi registrati potrebbero essere soggetti a bias di selezione ostacolando le conclusioni, perché la mancanza di casi potrebbe aver avuto risultati molto diversi [24]. Ciò nonostante, abbiamo fornito dati su una larga coorte di pazienti con diagnosi di sindrome ASIA. Svariati adiuvanti potrebbero essere collegati con lo sviluppo della sindrome ASIA, e si è osservata una ampia diversità nelle manifestazioni cliniche e nei parametri di laboratorio. Date le limitazioni dello studio, è necessaria cautela nell'estrapolare conclusioni dal registro ASIA dei dati per generalizzarle all'intera popolazione. Comunque, la sindrome ASIA dovrebbe essere considerata in una diagnosi differenziale da tenere presente ogni volta che pazienti esposti ad adiuvanti sviluppano sintomi generali suggerendo un processo autoimmune. Il ruolo dannoso degli adiuvanti è già stato riconosciuto dalla comunità scientifica, ed è il caso ad esempio del -polyalkylimide- al cui utilizzo si è opposto ad esempio la Dutch Society of Cosmetic Medicine (società olandese di medicina estetica) [25]. Esistono dati che suggeriscono che il silicone possa essere relato ad ASIA e 200 casi sono stati recentemente segnalati da Cohen-Tervaert et al. [18]. Per quel che riguarda i vaccini, la loro importanza per la comunità dovrebbe essere ancora una volta sottolineata, il principio fondamentale secondo cui i vaccini devono essere somministrati seguendo le leggi nazionali e le linee guida internazionali e le raccomandazioni. Infatti, la rarità delle manifestazioni avverse suggerisce fortemente che i benefici dei vaccini superano largamente i rischi connessi. L'evidenza del manifestarsi di fenomeni autoimmuni post-vaccinazione, necessita di essere pienamente chiarita come coincidenza o causa, potrebbe essere uno stimolo allo sviluppo di vaccini sicuri e personalizzati. I medici sono incoraggiati a contribuire al registro ASIA e alla conoscenza di questa non più rara condizione, al fine di definire i meccanismi patologici e perfezionare gli aspetti clinici.

## **Conformità agli standard etici**

**Conflitto di interessi** YS appare nella corte Speciale per compensazione vaccini in Washington US.

# Appendice 1/3



**COSTAISA**

**ASIA REGISTRY FORM**

Date form completed

<http://ontocrfdes.costaisa.com/web/asia>

E-mail: [ASIASyndromeRegistry@gmail.com](mailto:ASIASyndromeRegistry@gmail.com)

**Reporting doctor information:**

Name of the Physician:

Speciality:

Affiliation:

Country:  E-mail:

**Patient information:**

Patient code:

Age:  years Date of birth:  Gender:

Smoking:  Years giving up:  years Pack/year<sup>1</sup>:

<sup>1</sup> Defined as the number of packets/day x number of years smoking

**Clinical manifestations:**

Date of symptoms onset:  Date of diagnosis:

Length of disease from symptoms onset to diagnosis (number):

Did the patient had fever as a presenting sign?

Did the patient complain of weight loss associated with the disease?

Does your patient suffer from:

General weakness	<input type="text"/>	Myositis	<input type="text"/>	Maximal CPK titer	<input type="text"/>	U/L
Myalgia	<input type="text"/>	Arthritis	<input type="text"/>			
Arthralgia	<input type="text"/>	Chronic rash	<input type="text"/>			
Pruritus	<input type="text"/>	Chronic fatigue	<input type="text"/>			
Lymphadenopathy	<input type="text"/>	Sleep disturbance	<input type="text"/>			
Chronic pain	<input type="text"/>	Memory disturbances	<input type="text"/>			
Cognitive impairment	<input type="text"/>					
Irritable bowel disease	<input type="text"/>	Postural tachycardia	<input type="text"/>			
Postural hypotension	<input type="text"/>					
Non-infectious cystitis	<input type="text"/>					
Neurological manifestation	<input type="text"/>	Specify:	<input type="text"/>			

Other clinical manifestations:

Other diagnosis:

**History of foreign material exposure?**

Kind of foreign material	Date of implant	Removed	Date removed	Clinical improvement
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Previous clinical history:**

Does the patient have any other autoimmune disease?  Specify

Does the patient have family history of autoimmune disease?  Specify

# Appendice 2/3



**COSTAISA**

## Vaccination history in the past 10 years:

	First dose (date)	Second dose (date)	Third dose (date)
Hepatitis B Virus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Human Papilloma Virus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hepatitis A Virus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Influenza	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H1N1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pneumococcal	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diphtheria-tetanus-pertussis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diphtheria-tetanus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MMR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BCG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Yellow fever	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Typhus	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Other vaccines:	<input type="text"/>		

How many times in the last 10 years?

How many times in the last 10 years?

Last administration:

Last administration:

Last administration:

Last administration:

Last administration:

Last administration:

Date of administration:

## Does your patient have any allergic disease?

Allergic disease	Known allergen?	Allergen
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## Was any of the following serological test performed in the patient? :

ANA	<input type="text"/>	dsDNA	<input type="text"/>
RF	<input type="text"/>	RNP	<input type="text"/>
Sc170	<input type="text"/>	Sm	<input type="text"/>
SS-A/Ro	<input type="text"/>	SS-B/La	<input type="text"/>
Centromer	<input type="text"/>	TPO	<input type="text"/>
CCP/ACPA	<input type="text"/>	Low C4	<input type="text"/>
ASCA	<input type="text"/>	Low C3	<input type="text"/>
Lupic anticoag.	<input type="text"/>	Anticardiolipin	<input type="text"/>
Anti-B2GPI	<input type="text"/>	Anti-TTG	<input type="text"/>
ANCA	<input type="text"/>		
Other:	<input type="text"/>		

## Was a biopsy related to the ASIA syndrome performed?

Place biopsied	Date of biopsy	Acute inflammation	Chronic inflammation	Thrombosis	Granulomas
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## Was the MHC determined?

MHC:

## What was the treatment prescribed since the diagnosis?

Corticosteroids:	<input type="text"/>	Dose: <input type="text"/> mg
HCO	<input type="text"/>	Leflunomide <input type="text"/>
Methotrexate	<input type="text"/>	Tacrolimus <input type="text"/>
Azathioprine	<input type="text"/>	Cyclosporine <input type="text"/>
Other immunosuppressed	<input type="text"/>	Specify: <input type="text"/>
Biologics	<input type="text"/>	Specify: <input type="text"/>
Other treatment	<input type="text"/>	Specify: <input type="text"/>

## Appendice 3/3



COSTAISA

What the patient followed?

Date:	Evolution:	Treatment:
Date:	Evolution:	Treatment:
Date:	Evolution:	Treatment:

Was the patient's case published?  If yes, please give us the reference.

Title: \_\_\_\_\_

Journal: \_\_\_\_\_ Number: \_\_\_\_\_ Vol.: \_\_\_\_\_ First page: \_\_\_\_\_

PMID: \_\_\_\_\_ DOI: \_\_\_\_\_

## References

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N (2011) 'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 36(1):4–8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003
2. Meroni PL (2011) Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun* 36(1):1–3. doi:10.1016/j.jaut.2010.10.004
3. Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y (2012) The spectrum of ASIA: 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by Adjuvants'. *Lupus* 21(2):118–120. doi:10.1177/0961203311429316
4. Watad A, Quresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodriguez-Pint I, Cervera R, Perricone C, Shoenfeld Y (2017) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome)—an update. *Lupus* 26(7):675–681. doi:10.1177/0961203316686406
5. Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, Katzav A, Gilburd B, Blank M, Tomer N, Volkov A, Barshack I, Chapman J, Shoenfeld Y (2014) Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLElike disease in a murine model. *J Autoimmun* 54:21–32. doi:10.1016/j.jaut.2014.06.006
6. Ruiz JT, Lujan L, Blank M, Shoenfeld Y (2017) Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. *Immunol Res* 65(1):55–65. doi:10.1007/s12026-016-8819-5
7. Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y (2013) Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA)—animal models as a proof of concept. *Curr Med Chem* 20(32):4030–4036
8. Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, David P, Katz I, Aljadef G, Quresma M, Tanay G, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y (2017) Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun*. doi:10.1016/j.jaut.2017.06.001
9. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y (2009) Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 18(13):1217–1225. doi:10.1177/0961203309345724
10. Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y (2015) Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 100:190–209. doi:10.1016/j.phrs.2015.08.003
11. Jara LJ, Garcia-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, Saavedra MA (2017) Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* 65(1):8–16. doi:10.1007/s12026-016-8811-0
12. Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, Shoenfeld Y (2017) HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res* 65(1):82–98. doi:10.1007/s12026-016-8817-7
13. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R, Dunlop RA (2015) Revisiting adverse reactions to vaccines: a critical appraisal of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 59:77–84. doi:10.1016/j.jaut.2015.02.005
14. Schulz KF, Grimes DA (2002) Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet (London, England)* 359(9308):781–785. doi:10.1016/s0140-6736(02)07882-0
15. Auerbach DM, Darrow WW, Jaffe HW, Curran JW (1984) Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. Patients linked by sexual contact. *Am J Med* 76(3):487–492
16. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, Cervera R (2016) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 15(12):1120–1124. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.010
17. Dahan S, Shoenfeld Y (2017) Letter to the editor—HPV vaccine and autoimmunity incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 281(3):313–315. doi:10.1111/joim.12575

18. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW (2017) Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res* 65(1):120–128. doi:10.1007/s12026-016-8821-y
19. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, Shaw CA, Chapman J, Blank M, Shoenfeld Y (2017) Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res* 65(1):136–149. doi:10.1007/s12026-016-8826-6
20. Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J (2012) Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. *Lupus* 21(2):210–216. doi:10.1177/0961203311429550
21. Colafrancesco S, Perricone C, Shoenfeld Y (2016) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and Sjogren's syndrome. *Israel Med Assoc J : IMAJ* 18(3–4):150–153
22. 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 (2017) 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* 65(1):150–156. doi:10.1007/s12026-017-8912-4
23. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB (2003) Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349(16):1526–1533. doi:10.1056/NEJMoa021933
24. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, Geborek P, Ioannidis JP, Jayne DR, Kallenberg CG, Muller-Ladner U, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Valesini G, Wulffraat NM, Bijl M (2011) EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70(3):414–422. doi:10.1136/ard.2010.137216
25. Schelke LW, van den Elzen HJ, Canninga M, NeumannMH (2009) Complications after treatment with polyalkylimide. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 35 Suppl 2:1625-1628. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01340.x