

Do ambulatório de Doenças Raras à Dermatologia

UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Luciana Magalhães Aiala Lima

Carolina Bello Santolia da Silva Matos

Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves

Elisa de Oliveira Barcaui

Pedro Guimarães Coscarelli

Ana Luisa Bittencourt Sampaio Jeunon Vargas



HISTÓRIA CLÍNICA

- Masculino, 51 anos
- Em **2019** apresentou **linfonodomegalia submandibular à direita** indolor e de consistência endurecida
- Foi encaminhado ao INCA devido a suspeita de **linfoma**, onde permaneceu em acompanhamento **durante 4 anos, sem diagnóstico conclusivo**



HISTÓRIA CLÍNICA

- Durante a investigação iniciou quadro sistêmico de:

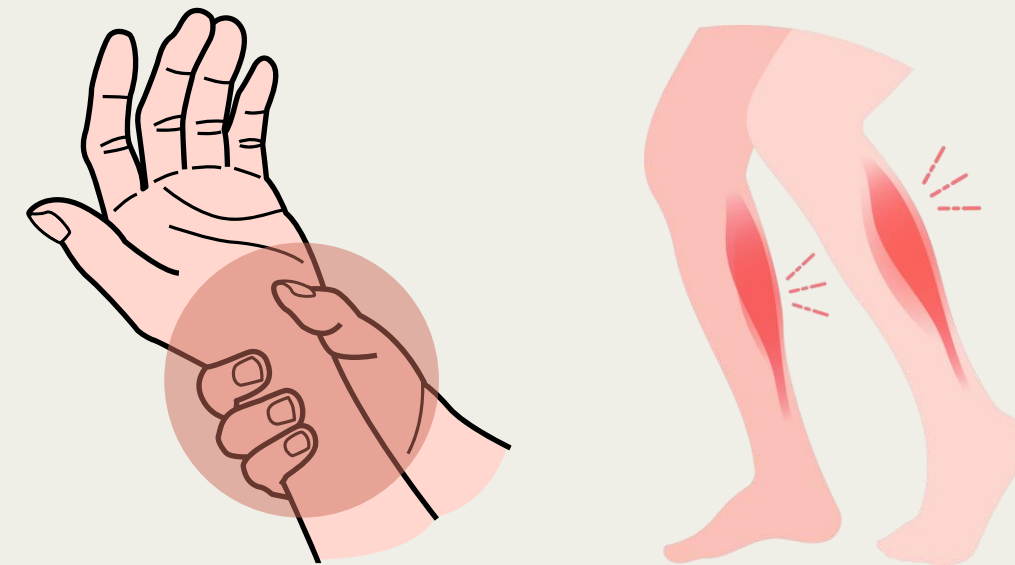
HISTÓRIA CLÍNICA

- Durante a investigação iniciou quadro sistêmico de:
 - **Poliartralgia de caráter inflamatório** nos punhos, tornozelos e joelhos



HISTÓRIA CLÍNICA

- Durante a investigação iniciou quadro sistêmico de:
 - **Poliartralgia de caráter inflamatório** nos punhos, tornozelos e joelhos
 - **Mialgia** principalmente nos membros inferiores.



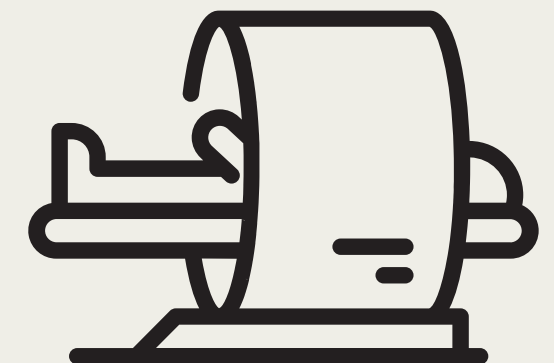
HISTÓRIA CLÍNICA

- Durante a investigação iniciou quadro sistêmico de:
 - **Poliartralgia de caráter inflamatório** nos punhos, tornozelos e joelhos
 - **Mialgia** principalmente nos membros inferiores.
 - Alterações psicológicas como **transtorno de ansiedade e alterações do sono**



EXAMES COMPLEMENTARES

- **Biópsias do linfonodo:** tecido fibro-conjuntivo com hialinização e infiltrado inflamatório crônico. BAAR negativo.
- **TC de tórax:** sem alterações
- **Pet-SCAN:** sem alterações



EXAMES COMPLEMENTARES

- Painel reumatológico e sorologias negativas
- Hemograma, função hepática, renal e eletrólitos dentro da normalidade
- **VHS 25**
- **PCR 12**



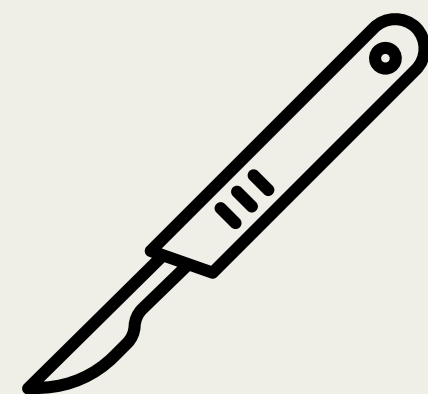
HISTÓRIA CLÍNICA

- Em 2023 foi transferido para o ambulatório de **doenças raras do HUPE**.
- Nesse mesmo ano, surgiram **nódulos nas regiões de cicatrizes prévias** secundárias a um acidente automobilístico ocorrido há 20 anos.
- Encaminhado ao ambulatório de **dermatologia**.

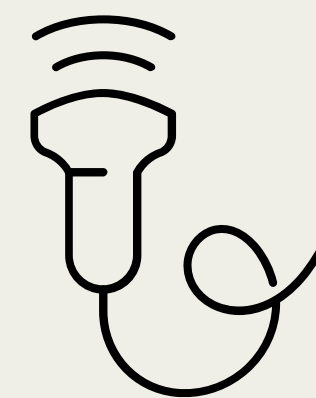




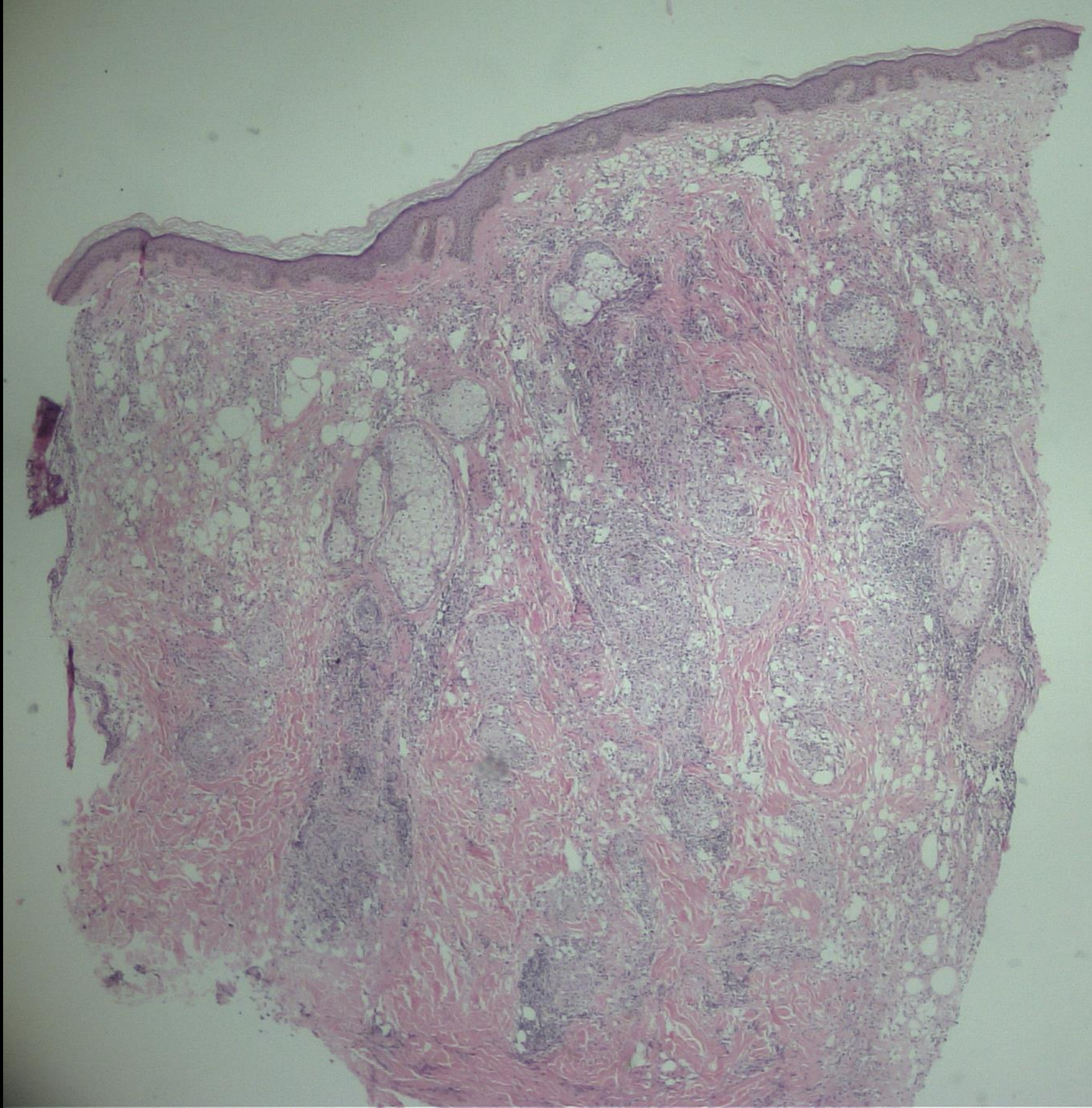
INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA



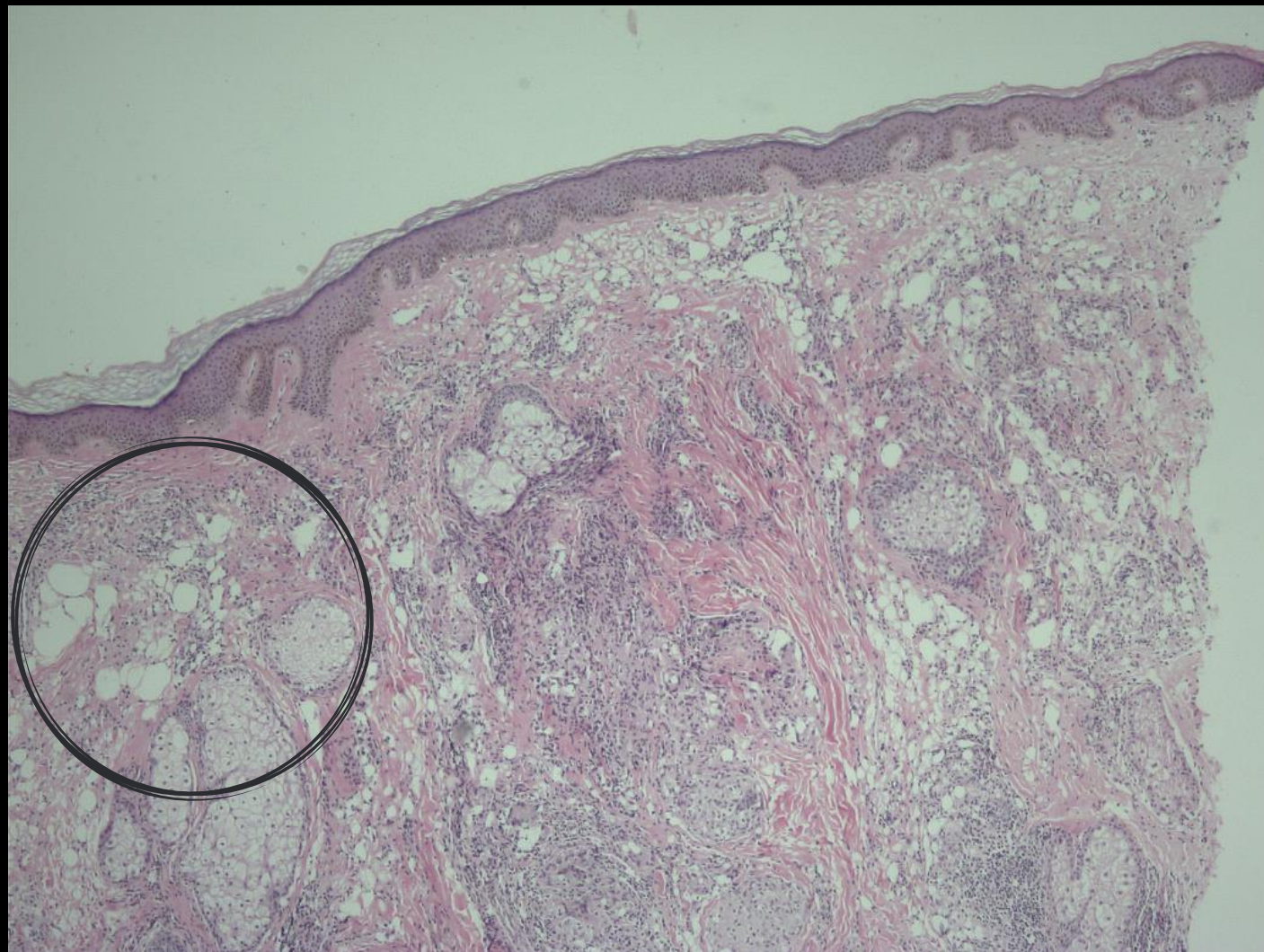
Biópsia das lesões
cutâneas



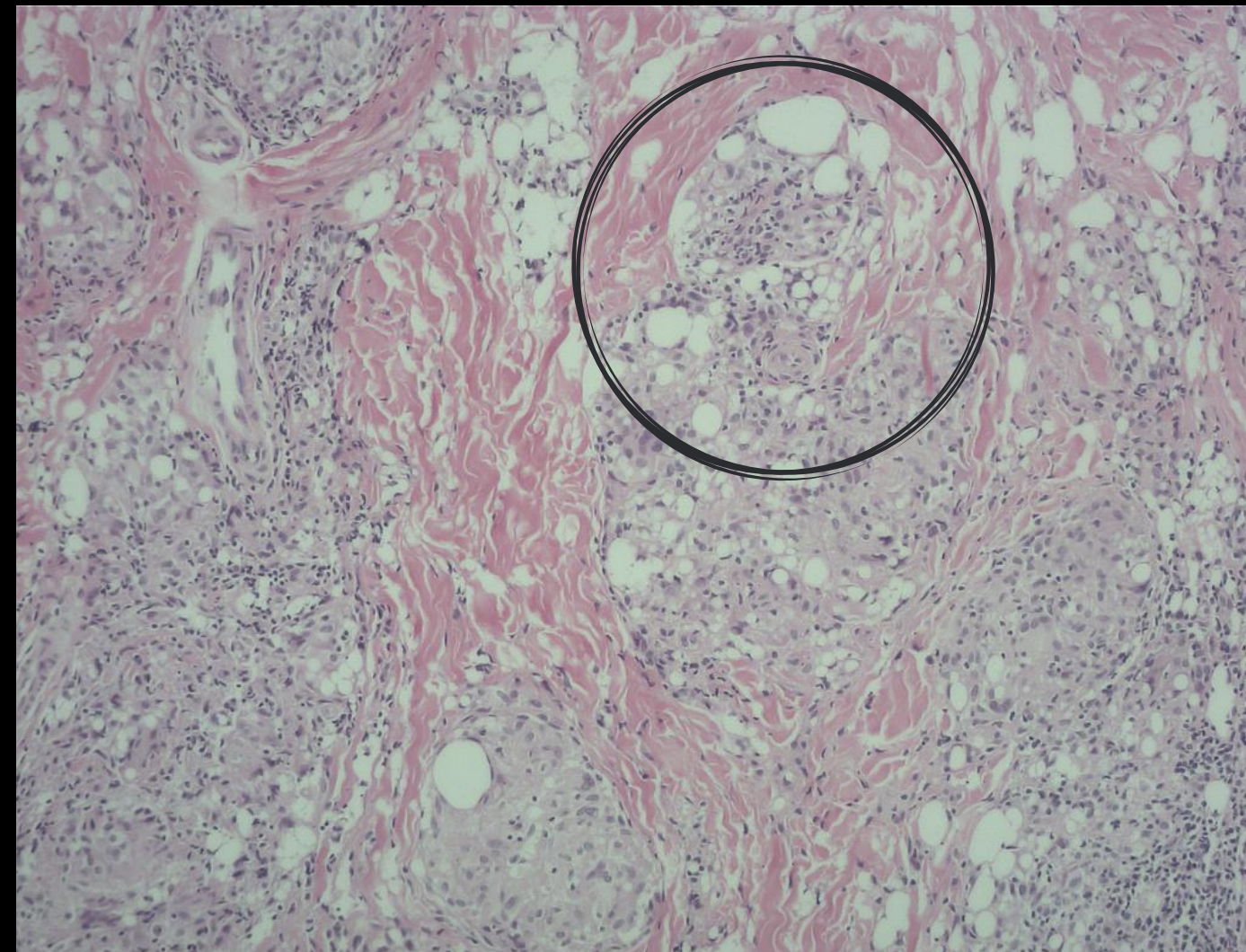
USG
Dermatológico com
Doppler



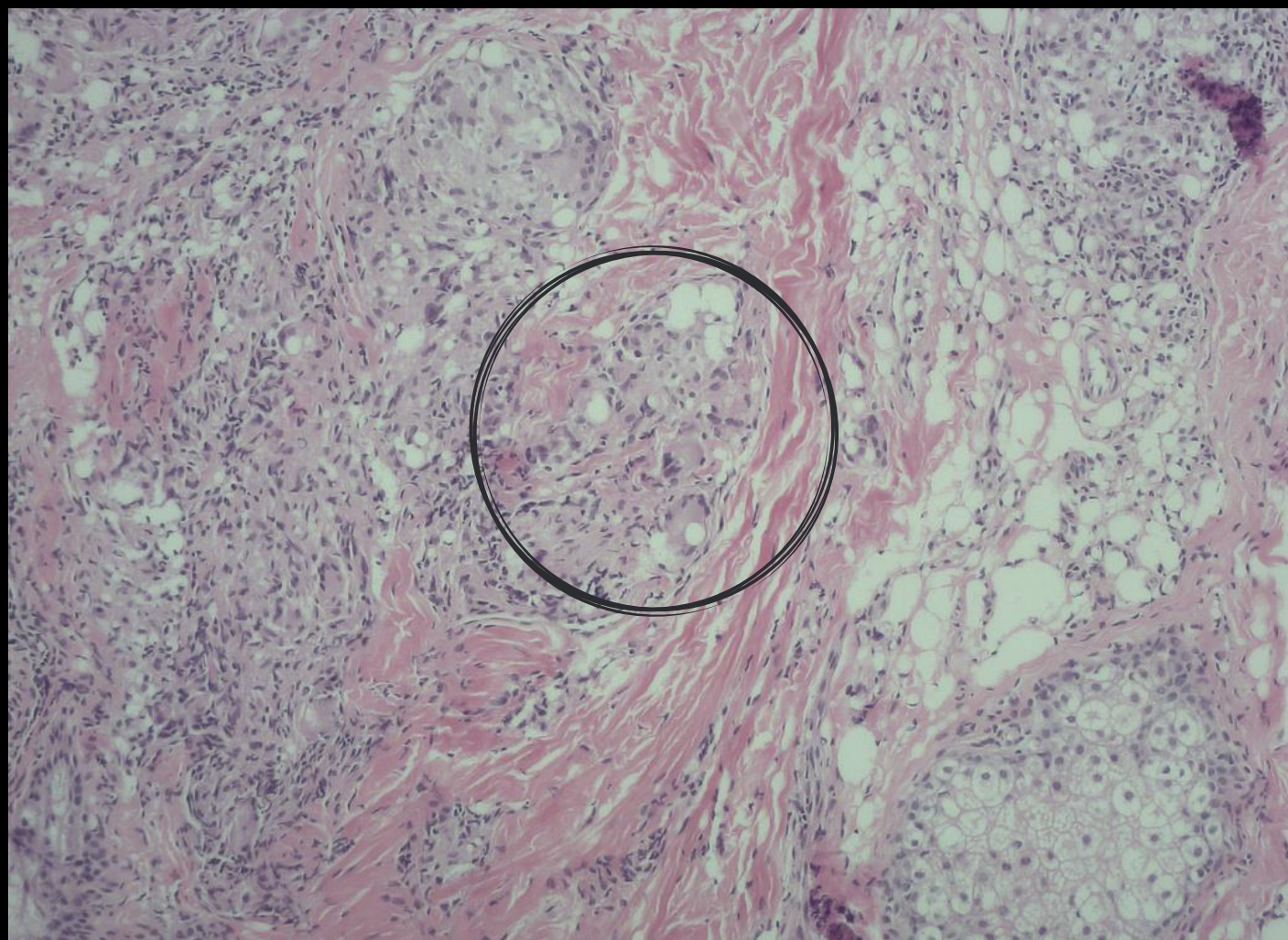
Na derme, por toda sua extensão, há um **infiltrado granulomatoso** constituído por células epitelioides e **vacúolos de tamanho variado**.



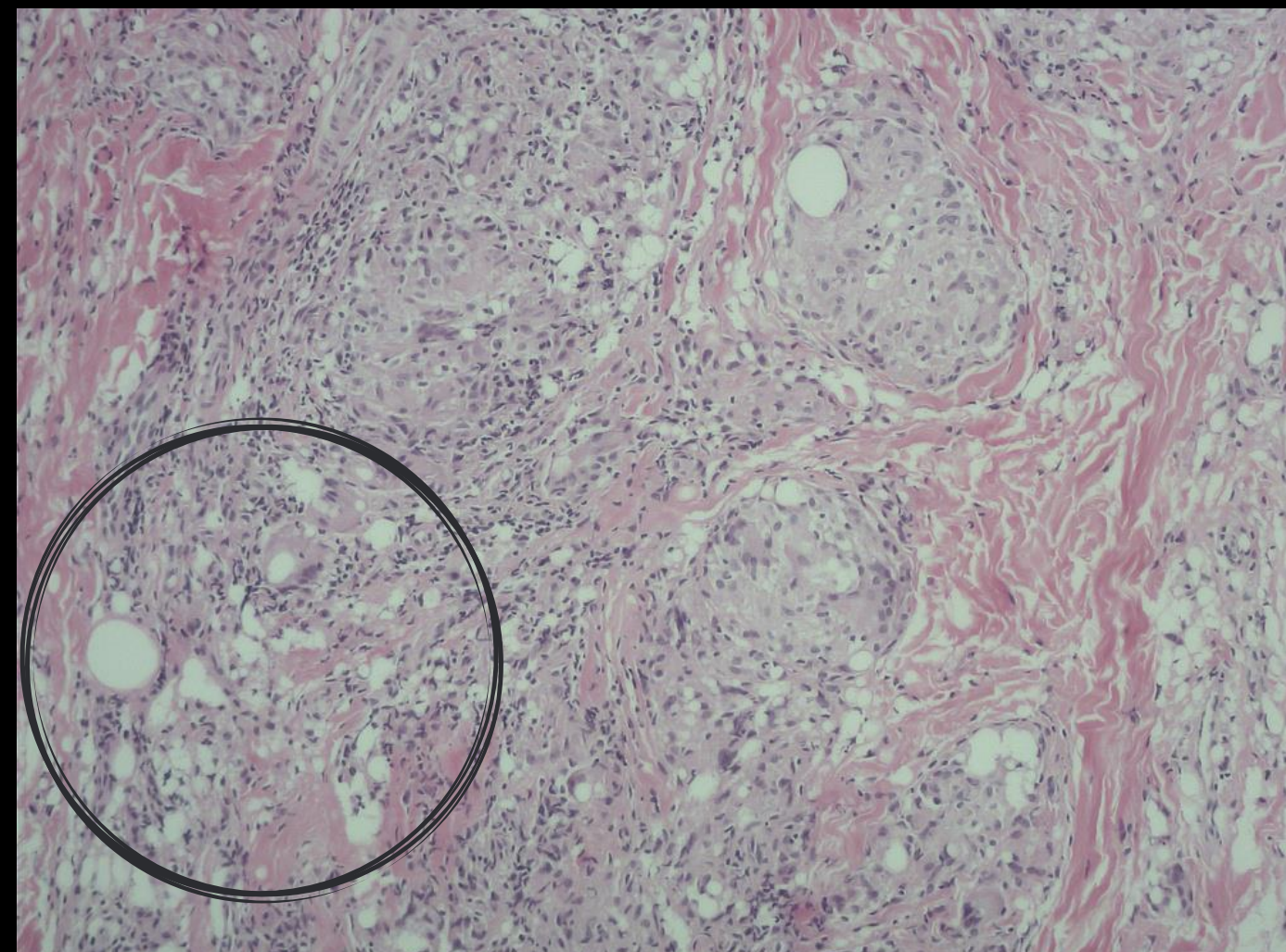
HE, 10x



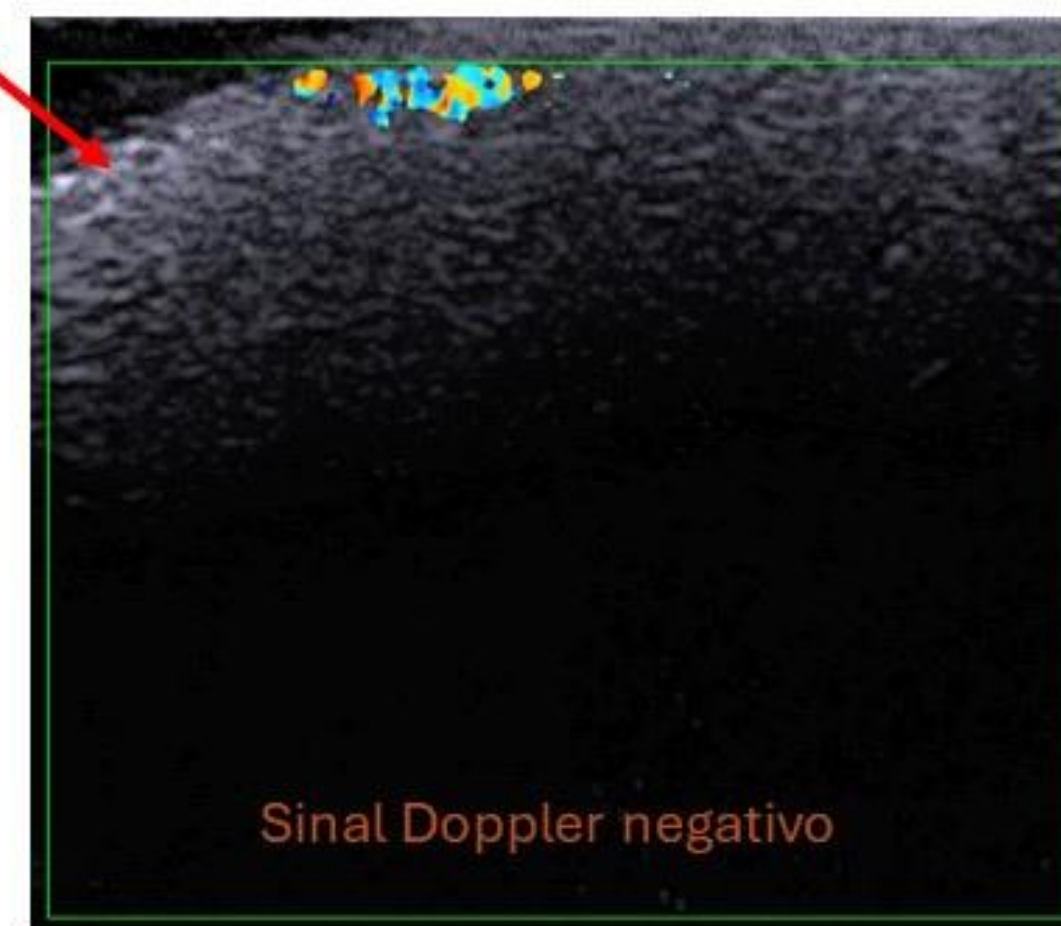
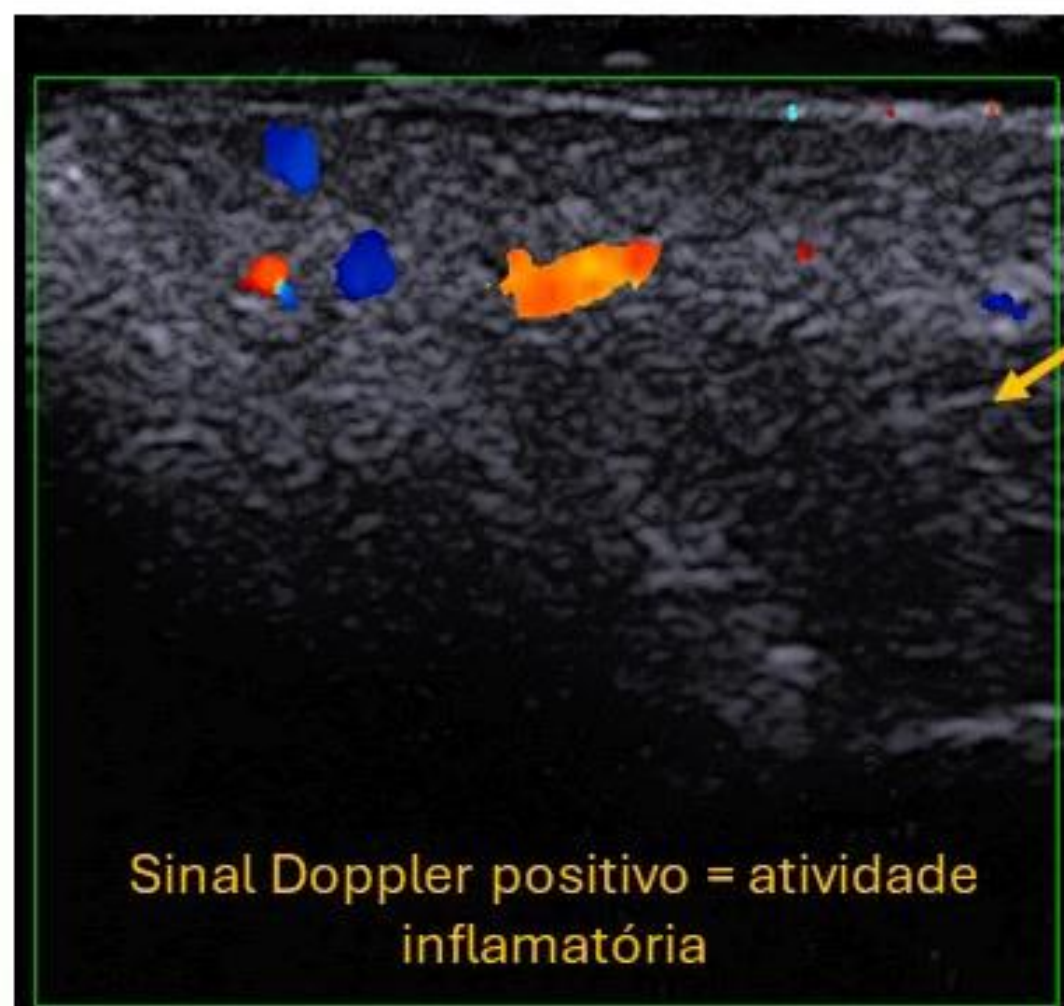
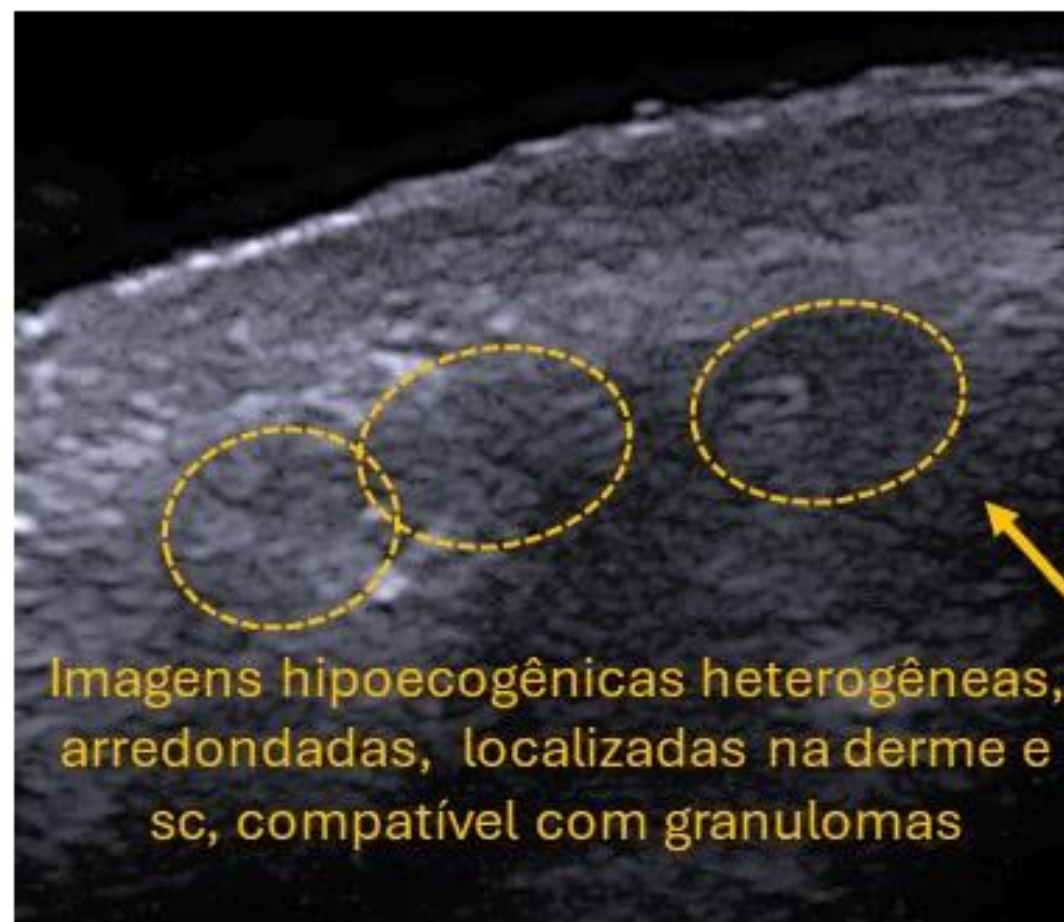
HE, 25x



HE, 25x



HE, 25x



Entramos em contato com o paciente, **questionando ativamente** sobre a realização de **preenchimento facial prévio**.



Relatou que em 2008 realizou “**procedimento estético para disfarçar as cicatrizes**”

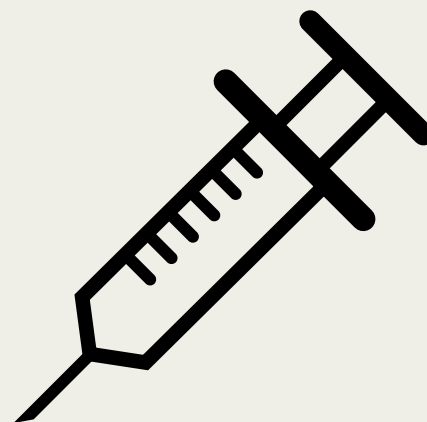
Não sabia informar qual tipo de preenchedor tinha sido utilizado, mas recordava de ter ouvido a palavra “**silicone**”



Sintomas sistêmicos:
Poliartralgia
Mialgia
Linfonodomegalia



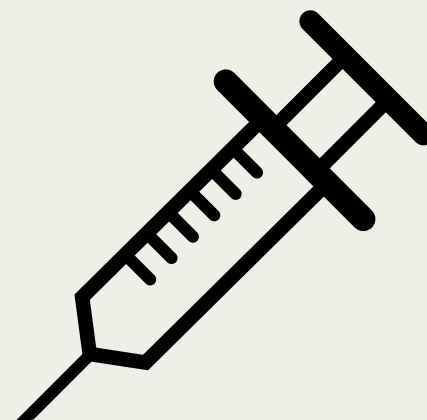
Sintomas sistêmicos:
Poliartralgia
Mialgia
Linfonodomegalia



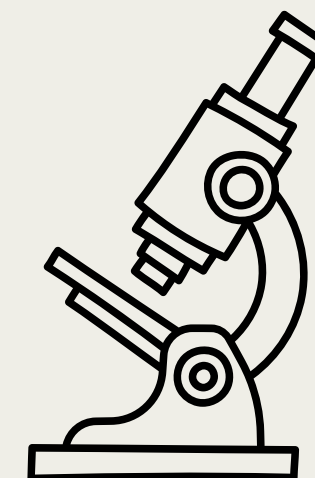
**Nódulos na região do
preenchedor**



Sintomas sistêmicos:
Poliartralgia
Mialgia
Linfonodomegalia



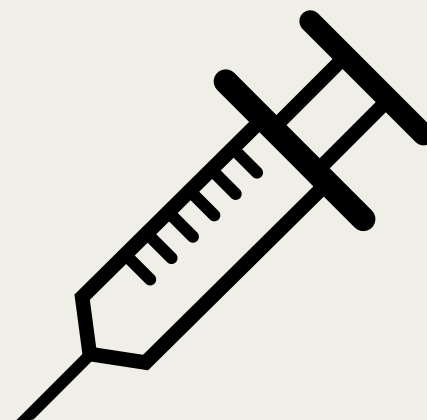
**Nódulos na região do
preenchedor**



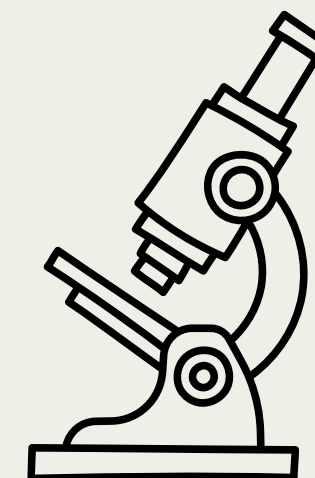
**Histopatologia
compatível com
preenchimento por
silicone**



Sintomas sistêmicos:
Poliartralgia
Mialgia
Linfonodomegalia



**Nódulos na região do
preenchedor**



**Histopatologia
compatível com
preenchimento por
silicone**

SÍNDROME ASIA

SÍNDROME ASIA

SÍNDROME AUTOIMUNE/INFLAMATÓRIA INDUZIDA POR ADJUVANTE

Journal of Autoimmunity 36 (2011) 4–8



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Review

‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Yehuda Shoenfeld ^{a,b,*}, Nancy Agmon-Levin ^a

^a The Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B^{*} Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
^b Incumbent of the Laura Schwarz-kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

A R T I C L E I N F O

Article history:
Received 16 June 2010
Received in revised form 15 July 2010
Accepted 20 July 2010

Keywords:
Autoimmunity
Adjuvant
Vaccine
Gulf war syndrome (GWS)
Macrophagic myofasciitis syndrome (MMF)
Silicone

A B S T R A C T

The role of various environmental factors in the pathogenesis of immune mediated diseases is well established. Of which, factors entailing an immune adjuvant activity such as infectious agents, silicone, aluminium salts and others were associated with defined and non-defined immune mediated diseases both in animal models and in humans. In recent years, four conditions: siliconosis, the Gulf war syndrome (GWS), the macrophagic myofasciitis syndrome (MMF) and post-vaccination phenomena were linked with previous exposure to an adjuvant. Furthermore, these four diseases share a similar complex of signs and symptoms which further support a common denominator. Thus, we review herein the current data regarding the role of adjuvants in the pathogenesis of immune mediated diseases as well as the amassed data regarding each of these four conditions. Relating to the current knowledge we would like to suggest to include these comparable conditions under a common syndrome entitled **ASIA**, “Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants”.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Autoimmune/inflammatory
Syndrome
Induced by
Adjuvants



SÍNDROME ASIA

Pacientes com susceptibilidade genética podem desenvolver uma resposta autoimune/inflamatória após a exposição a determinado fator desencadeante



Adjuvantes

Exemplos; silicone, hidróxido de alumínio utilizado em vacinas, infecções...

SÍNDROME ASIA: DIAGNÓSTICO

Tabela 1. Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA

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)

DIAGNÓSTICO:

2 CRITÉRIOS MAIORES
OU
1 CRITÉRIO MAIOR E 2 MENORES

SÍNDROME ASIA: DIAGNÓSTICO

Tabela 1. Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA

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.

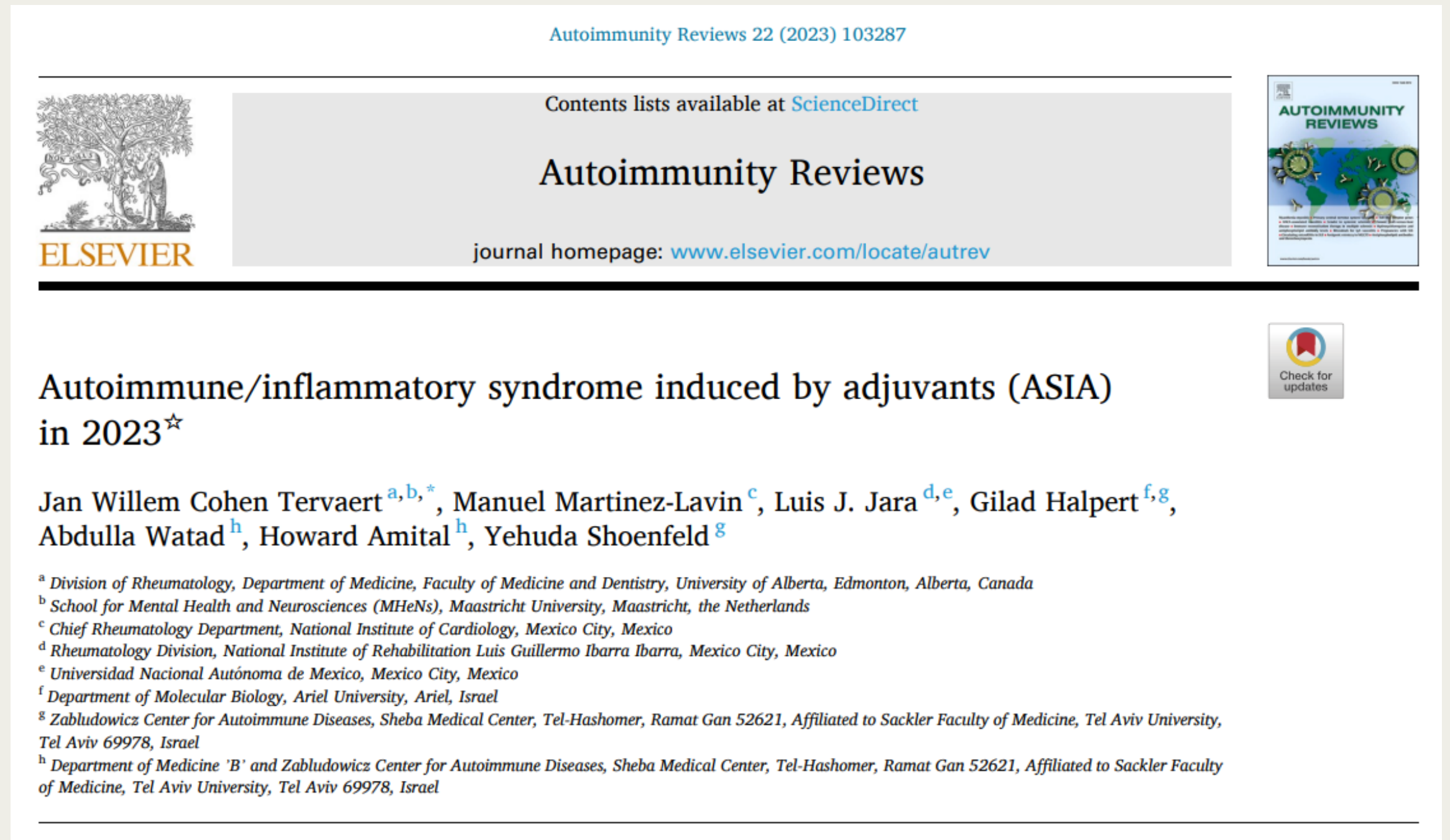
Critérios menores:

- 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)

DIAGNÓSTICO:

2 CRITÉRIOS MAIORES
OU
1 CRITÉRIO MAIOR E 2 MENORES

E de 2011 até hoje: o que mudou?



- Mais de **4000 casos** de ASIA foram publicados entre **2011 e 2016**
- Patogênese ainda não está muito bem definida
- Parece ter um risco maior em pacientes com **histórico de alergias e doenças autoimunes**
- **Novas substâncias** relacionadas à síndrome foram descritas:
 - **Ácido hialurônico**
 - **Metacrilato**
 - **Telas para correção de hérnias**



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS/MUSCULOESQUELÉTICAS

- Artralgia
- Artrite
- Fadiga crônica

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS/MUSCULOESQUELÉTICAS

- Artralgia
- Artrite
- Fadiga crônica

MANIFESTAÇÕES IMUNOLÓGICAS

- Linfadenopatia
- Febre

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS/MUSCULOESQUELÉTICAS

- Artralgia
- Artrite
- Fadiga crônica

MANIFESTAÇÕES IMUNOLÓGICAS

- Linfadenopatia
- Febre

MANIFESTAÇÕES VASCULARES

- Fenômeno de Raynaud
- Livedo reticular

SILICONE

- Inicialmente era considerado um material inerte e bem tolerado.
- Entretanto, nos últimos anos, foi comprovado que ele é capaz de promover uma **reação inflamatória crônica**
- Principalmente na sua fórmula **líquida**, tem a capacidade **invadir tecidos adjacentes, desencadear fibrose, formação de granuloma e linfadenopatia.**



TRATAMENTO CLÍNICO

- Não há ensaios clínicos randomizados realizados e **não existem diretrizes formuladas.**
- Algumas terapêuticas podem ser utilizadas, como:
 - Doxiciclina
 - Hidroxicloroquina
 - Corticosteroides



TRATAMENTO CIRÚRGICO

- Há uma associação clara entre a **remoção do adjuvante seguida de alívio/desaparecimento dos sintomas**
- Essa melhora está intimamente ligada ao **tempo de contato com o adjuvante**
- **Sendo o maior tempo em contato** relacionado a uma **menor resposta** após a retirada da substância



MOTIVOS DA APRESENTAÇÃO

- Relatar um caso de uma síndrome que está cada vez mais em evidência
- Demonstrar a importância do questionamento ativo sobre a utilização de substâncias injetáveis quando há suspeita clínica de ASIA
- Reforçar a importância da cautela na utilização dessas substâncias, especialmente em pessoas com histórico de alergias e doença autoimune já estabelecidas

REFERÊNCIAS

- Shoenfeld, Yehuda, and Nancy Agmon-Levin. "'ASIA'–autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants." *Journal of autoimmunity* 36.1 (2011): 4-8.
- Tervaert, Jan Willem Cohen, et al. "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023." *Autoimmunity Reviews* 22.5 (2023): 103287.
- Vera-Lastra, Olga, et al. "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum." *Expert review of clinical immunology* 9.4 (2013): 361-373.
- Cohen Tervaert, J. W., et al. "Breast implant illness: scientific evidence of its existence." *Expert review of clinical immunology* 18.1 (2022): 15-29.
- Nesher, G., et al. "Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases." *Lupus* 24.4-5 (2015): 463-468.
- Tervaert, Jan Willem Cohen. "Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame." *Autoimmunity reviews* 17.12 (2018): 1259-1264.
- Balbi, G. G. M., Montes, R. A., Vilela, V. S., Andrade, M. A. B., Nóbrega, M. M., Azulay-Abulafia, L., ... & Levy, R. A. (2017). Rapidly progressive diffuse systemic sclerosis after local vitamins A, D and E complex injections: literature review and report of two cases. *Immunologic research*, 65, 285-292.

Obrigada!



→ Yehuda Shoenfeld,
autor da Síndrome ASIA

