

ASIA-heilkenni – tengsl við silíkon

Sigurveig Þ. Sigurðardóttir^{1,2} lækni

Hannes Sigurjónsson^{3,4} lækni

Andri Már Þórarinnsson⁴ lækni

Kristján Erlendsson^{1,5} lækni

¹Ónæmisfræðideild Landspítala, ²læknadeild Háskóla Íslands, ³Læknahúsið Dea Medica, ⁴lytálækningadeild Landspítala, ⁵lyflækningadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Sigurveig Þ. Sigurðardóttir, veiga@landspitali.is

Greinin barst til blaðsins 2. nóvember 2022,
samþykkt til birtingar 17. mars 2023.

Inngangur

ASIA-heilkenni hefur í gegnum árin verið nefnt mismunandi heitum, svo sem *human adjuvant disease*, *siliconosis*, *silicon incompatibility syndrome*, en síðastliðinn áratug *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* (ASIA-heilkenni).¹ ASIA-heilkennið samanstendur af rófi af ónæmismiðluðum sjúkdómum sem geta komist af stað fyrir áhrif ónæmisglæða (*adjuvants*) hjá einstaklingum sem eru með sérstakan erfðafræðilegan bakgrunn.² Það sem meðal annars getur sett slíkan sjúkdómsferil af stað er silíkon, olía eða aðrir aðskotahlutir í líkamanum.

Einkennum ASIA-heilkennis var nokkuð snemma lýst meðal kvenna sem fengu silíkonpúða í brjóst, það er fyrir meira en 50 árum. Í gegnum árin hafa milljónir kvenna um allan heim fengið silíkonpúða ígrædda í líkamann. Yfirgnæfandi meirihluti einstaklinga með silíkonpúða þola þá vel, þeir geta bætt útlit og líðan viðkomandi sjúklings.

Einn af algengari fylgikvillum silíkonpúða er rof á púðunum. Samkvæmt danskri rannsókn á 271 einstaklingi eru 98% púða heilir eftir 5 ár en rof eykst með tíma og um 15% púðanna geta rofnað 3-10 árum eftir að þeir eru græddir í.³

Þróun hefur átt sér stað í silíkonísetningum púða, bæði hvað varðar efni og aðferðir. Þrátt fyrir það hafa einkenni ASIA-heilkennis haldist mikið til óbreytt.² Um 60-80% þessara sjúklinga lagast af einkennum sínum þegar púðarnir eru

ÁGRIP

Áratugum saman hafa ýmsir möguleikar verið nýttir til að bæta líðan, starfsemi og útlit manna með ihlutum, ígræddum með skurðaðgerðum. Silíkonpúðar hafa verið notaðir frá miðri síðustu öld til enduruppbyggingar á brjóstum, til dæmis eftir brjóstakrabbamein, við fæðingargalla, kynstaðfestandi aðgerðir eða einfaldlega til stækkunar á brjóstum. Árlega eru gerðar hérlendis nokkur hundruð brjóstapúðaísetningar til enduruppbyggingar og stækkunar brjósta, en engin miðlæg opinber skráning er viðhöfð. Ef litið er til landa þar sem allar silíkonpúðaísetningar eru skráðar má áætla að 1000-3000 konur hið minnsta séu með silíkonpúða á Íslandi og að settir séu púðar í 300 einstaklinga árlega.

Í þessari yfirlitsgrein er fjallað um hið svonefnda ASIA-heilkenni, ónæmisfræðileg áhrif silíkons, og hugsanleg tengsl silíkonpúða við sjálfsónæmissjúkdóma, einkenni og greiningu.

Ekki var um kerfisbundna heimildaleit að ræða samkvæmt ströngustu skilyrðum þeirrar aðferðafræði (*systematic review*), en höfundar studdust eingöngu við ritrýndar heimildir í gegnum PubMed, UpToDate og Scopus.

Leitarorðin sem notuð voru (*MeSH terms in the PubMed database*) voru *silicon*, *silicon implant*, *silicon particles*, *immune response*, *autoimmunity*, *autoinflammation*, *Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*, *ASIA*, *ASIA syndrome*, *breast implant illness*. Eingöngu voru notaðar greinar sem birtu niðurstöður sem leyfðu tölfræðilegan útreikning.

Í greininni er farið yfir þekktar staðreyndir um sjúkdóminn, eiginleika hans og tölfræðilega þætti.

fjarlægðir.^{2,4} Í rannsókn á 300 tilfellum af ASIA-heilkenni í alþjóðlegri fjölsetrarannsókn var meðalaldur sjúklinga með ASIA-heilkennið 37 ár og meðaltími frá ísetningu brjóstapúða til sjúkdómsmyndar um 31 mánuður (spann 1 vika – 5 ár).⁵

Hugtakið ónæmisglæðir er skilgreint sem efni sem eflir sértækt ónæmissvar án þess að ræsa sértækt svar gegn sjálfu sér. Ræsing ónæmiskerfisins fyrir áhrif ónæmisglæðis er sjálfstakmarkað (*self limited*) en sumir einstaklingar geta fengið ótakmarkað svar með tilkomu sjálfsonæmismótefna og jafnvel sjálfsonæmissjúkdóma.⁶

Silíkon er fjölskylda af *polymerum* sem deila með sér silíkon-súrefniskeðju með mismunandi hliðarkeðjum.⁷ Silíkon er í lækningum notað í þrenns konar formi: sem elastómer (*silastic*), vökvi eða gel.

Silíkonbrjóstapúðar og bandvefssjúkdómar

Fjöldi rannsókna hefur verið birtur um hugsanleg áhrif silíkonbrjóstapúða á heilsu einstaklinga. Erfitt er að bera rannsóknirnar saman til að fá heildstæðar niðurstöður, þar sem margar uppfylla ekki tölfraðileg skilyrði sem geta gefið áreiðanlegar niðurstöður. Að auki eru flestar byggðar á skráningu sjúklinganna sjálfrá en ekki fagfólks.⁸

Maccabi Healthcare Services (MHS) í Ísrael framkvæmdi þverskurðarrannsókn á tölvutækum gögnum sem innihéldu 20 ára gögn frá tveimur milljónum sjúklinga og var birt 2018.⁹ Í gögnunum voru 24.651 konur með silíkonpúða (1,2%). Til sam- anburðar voru 98.604 konur á sambærilegum aldri og í sömu þjóðfélagsstöðu, sem ekki voru með silíkonpúða. Hlutfallsleg áhættuaukning þess að konur með púða væru greindar með sjálfsonæmis- eða gigtjúkdóm var 1,22 (95% CI 1,18-1,26). Hæsta líkindahlutfallið af sjúkdómunum var fyrir sarklíki OR=1,98 (CI 1,5-2,60), herslismein, OR=1,63 (1,26-2,11), Sjögrens- sjúkdóm, OR=1,58 (1,26-1,97), heila- og mænuisigg, 1,41 (1,11-1,80), vefjagigt/sípreyru, 1,37 (1,29-1,45). Einnig voru marktæk tengsl við ofstarfsemi skjaldkirtils ($p<0,001$), vanstarfsemi skjaldkirtils ($p<0,001$), sóra ($p=0,001$) og iktsýki ($p=0,018$).⁹

Aukin hættu á Sjögrens-sjúkdómi (Effect size (ES) = 1,38 (CI, 1,06-1,80)) og iktsýki (ES = 2,92 (CI: 1,01-8,47)) hjá konum með silíkonpúða hefur einnig verið lýst í kerfisbundinni safngreiningarrannsókn með 32 birtum rannsóknum.⁸ Aðeins tvær af 11 rannsóknum sem rannsökuðu iktsýki og tvær af 7 rannsóknum á Sjögrens-sjúkdómi tóku þó fullnægjandi tillit til truflandi þátta (*confounding factors*).

Stór, afturskyggn fjölsetra- og eftirfylgnirannsókn birtist í janúar 2019.¹⁰ Skoðuð var tíðni almennra aukaverkana, sjálfsskaða og barneigna eftir brjóstapúðasetningar hjá 99.993 konum sem fengið höfðu brjóstapúða frá tveimur framleiðendum (Mentor og Allergan). Þær voru bornar saman við áður birtar tíðnitölur í Bandaríkjunum. Fimmtíu og sex prósent höfðu silíkonbrjóstapúða eftir brjóstastækkun. Þeim sem fengu Mentor-brjóstapúða var fylgt eftir í 7 ár með sjálfskráðum upplýsingum um heilsubresti. Á þeim tíma höfðu þær aukna hættu á ákveðnum sjúkdómum borið saman við almennar tíðnitölur í Bandaríkjunum (tafla I). Í þessari rannsókn voru vefjagigt og lungnakrabbamein þó fátíðari hjá konum með silíkonpúða en hjá almenningi. Ástæðan fyrir þessu er óþekkt. Allergan-

Tafla I. Tíðni sjúkdóma og andvana fæðinga hjá konum með silíkonpúða í samanburði við birtar upplýsingar meðal kvenna í Bandaríkjunum (tíðni miðað við 10.000 æviár). Sjálfskráðar upplýsingar kvenna með Mentor-silíkonpúða á 7 ára tímabili.

Sjúkdómur	SIR	(95% CI)	P-gildi
Scleroderma	7,00	(5,12-9,34)	<0,001
Sjögrens-sjúkdómur	8,14	(6,24-10,44)	<0,001
Sortuæxli	3,71	(2,87-4,73)	<0,001
Iktsýki	5,96	(5,35-6,62)	<0,001
Krabbamein	1,54	(1,42 – 1,68)	<0,001
Taugasjúkdómur	1,59	(1,44 – 1,76)	<0,001
Andvana fæðing	4,50	(3,59-5,56)	<0,001

(SIR=Standardized incidence ratio, CI=confidence interval, öryggisbil)
Heimild: US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. Ann Surg 2019; 269: 30-6.

Tafla II. Sjúklingur er talinn vera með ASIA-heilkennið ef hann er með tvö af meiriháttar einkennum eða eitt meiriháttar einkenni og tvö minniháttar einkenni.

Meiriháttar einkenni

Útsetning fyrir utanaðkomandi ræsandi efni (sýkingu, silíkoni, ónæmisglæði, bóluferni) áður en klínísk einkenni komu fram
Tilkoma dæmigerðra klínískra einkenna:
Vöðvaverkir, vöðvabólga eða vöðvapróttleysi
Liðverkir og/eða liðbólga
Sípreyta, svefntruflanir og svefn sem ekki gefur næga hvíld
Taugaeinkenni
Vitsmunaleg afturför, minnisleysi
Hækkaður líkamshiti, munþurrkur
Brottnám þessa ræsandi efnis leiðir til bata
Dæmigerð vefjasýni frá þeim líffærum sem eru með einkenni

Minniháttar einkenni

Sjálfsonæmismótefni eða mótefni sem beinast að hinu ræsandi efni
Önnur klínísk einkenni (til dæmis órólegur ristill)
Ákveðinn HLA-flokkur (til dæmis HLA DRB1, HLA DQB1)
Tilkoma sjálfsonæmissjúkdóms (til dæmis MS, scleroderma)

Heimild: Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. Mediterr J Rheumatol 2017; 28: 64-9.

brjóstapúðunum var eingöngu fylgt eftir í tvö ár, sem ekki leyfði sambærilega útreikninga. Mat höfunda er það að rannsóknir þessara stóru fyrirtækja á vöru sinni geti á margan hátt verið betri að gæðum svo hægt sé að draga af þeim ályktanir.

Skilgreining á ASIA-heilkenni

Autoimmune/Inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) er sjúkdómsástand sem fyrst var lýst af Shoenfeld og Agmon-Levin árið 2011.¹ Höfundarnir settu þá fram töflu II með nokkrum meiriháttar og nokkrum minniháttar einkennum til að hjálpa til við að skilgreina sjúkdómsgreininguna ASIA-heilkenni. Í töflunni eru tilgreindir nokkrir ónæmismiðlaðir sjúkdómar sem deila með sér klínískri sýnd ásamt sögu um fyrri útsetningu fyrir ónæmisglæði. Tilgangur höfundanna var að vekja athygli á þeim grunnþáttum sem einkenna ASIA-heilkennið, að auka vitund lækna og um leið að stuðla að því að sjúklingar greindust fyrr, auk þess sem forða mætti þeim sem væru í áhættu fyrir sjálfsonæmissjúkdómum frá því að

útsetja sig fyrir ónæmisglæði. Þessi greiningarskilmerki hafa síðan verið notuð með litlum breytingum (sjá töflu II). Sjúklingur er talinn vera með ASIA-heilkennið ef hann er með tvö af meiriháttar einkennum eða eitt meiriháttar plús tvö minniháttar einkenni.¹¹ Þessi skilgreining á ASIA er vissulega nokkuð almenn og gæti passað við fleiri sjúkdóma, en útsetning fyrir ónæmisglæði gerir hana sérstaka.

Einkenni ASIA-heilkennis

Nýlega hafa verið birtar samantektir á einkennum ASIA-heilkennis.^{4,12} Algengt er að einkennin byrji með þreytu sem ekki hverfur við hvíld, minnkaðri líkamlegri og andlegri getu í vinnu, félags- og einkalífi. Sjúklingarnir líða svefntruflanir og minnkaða vitsmunagetu sem felur í sér minnisskerðingu, erfiðleika við einbeitingu, erfiðleika við að finna orð og að vera utan við sig, sem stundum er kallað „heilapoka“ á íslensku. Einnig lýsa þeir liðverkjum, vöðvaverkjum, hækkuðum líkamshita, augn- og munnþurrki. Lýst hefur verið einkennum sem uppfylla greiningarskilmerki vefjagigtar og jafnvel iktsýki.⁴ Minnkaður vöðvakraftur eða máttleysi getur verið þannig að sjúklingurinn getur vart farið fram úr rúmi. Rannsókn sýndi fram á óeðlilegt vöðvarit hjá 53% slíkra sjúklinga.¹³

Þurrki í augum hefur verið lýst hjá allt að 75% einstaklinga með ASIA-heilkenni og getur valdið minnkaðri sjón ef ekki er meðhöndlað.⁴ Mörg þessara einkenna koma heim og saman við Sjögrens-sjúkdóm, en ekki fylgja alltaf sértækar mótefnahækkanir á anti-SSA/SSB eins og í Sjögrens-sjúkdómi.

Verkir í brjóstum, viðkvæmni og brunatilfinning á brjóstasvæði hefur verið lýst, sem og breytingum á lögun brjósta, ósamhverfu, þéttleika og jafnvel stærð. Lýst hefur verið stækkuðum og aumum eitlum í holhönd, á hálsi og í jafnvel í nárnum (70-80%).⁴ Einnig hefur öðrum einkennum verið lýst, meðal annars frá hjarta og æðakerfi, svo sem yfirliðatilfinningu, jafnvægisleysi, hjartsláttaróreglu og stundum brjóstverkjum. Að auki hefur verið lýst einkennum frá meltingarvegi (24%): kvíðverkjum, breytingum á hægðum og kyngingarerfiðleikum.¹²

Meðal þeirra sem uppfylla greiningarskilmerki ASIA-heilkennis koma fram húðbreytingar með bólgu hjá 20-30% af sjúklingum. Þar er húðin aum með brunatilfinningu eða náladofa sem talið er að geti stafað af bólgu í smátaugum (*small fibre neuropathy*).¹⁴

Áberandi netmunstur í húð sést hjá 20-30% en vægara hjá öðrum 30-40%. Stundum finnast aumir hnútar undir húðinni og hafa rannsóknir sýnt fram á hnúðagersbólgu (*migratory silicón granuloma*).¹⁵ Hjá 20-40% sjást óskilgreind húðútbrot, kláði og stundum hármisssir.¹²

Viðbrögð við utanaðkomandi efni og ónæmisfræðileg áhrif silíkons

Lengi var því haldið fram að silíkon væri líffræðilega hlutlaust og skaðlaust efni. Undanfarin ár hafa rannsóknir hins vegar sýnt fram á að þetta er ekki að öllu leyti sannleikanum samkvæmt og að silíkon getur haft ýmis ónæmisfræðileg áhrif, meðal annars sem ónæmisglæðir. Í árdaga notkunar silíkons var því sprautað beint inn í brjóstvefinn. Fljótlega kom

í ljós að silíkonið hélt ekki á staðnum, heldur dreifði sér og framkallaði bólguhnúðager (*granulomatous inflammation*), sjálfsonæmisbólgu og bólguástand í líkamanum. Einnig er þekkt að silíkon getur blætt út um órofna skel ásamt því að geta færst frá lekum púða víðs vegar um líkamann, til lungna og jafnvel heila.¹⁶⁻¹⁸ Þetta er staðfest með vefjafræðilegum greiningum.⁴

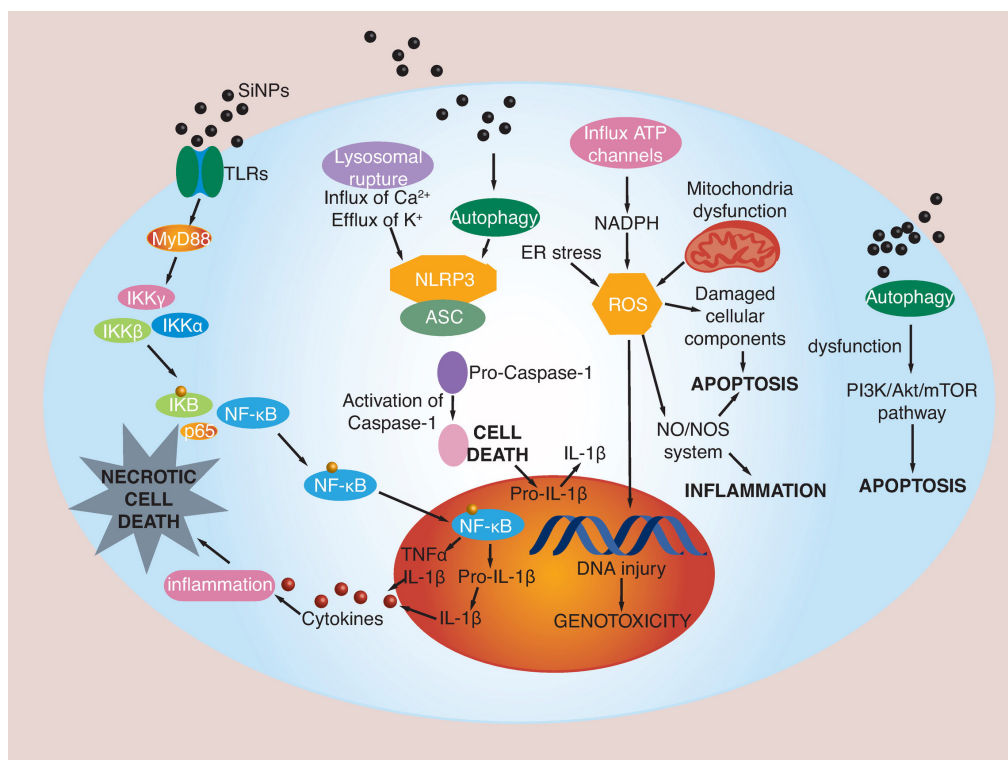
Viðbrögð líkamans við utanaðkomandi efni er að umlykja það bandvef (*foreign body response*). Sýnt hefur verið fram á að ónæmiskerfið tekur þátt í slíkri bandvefsmýndun kringum brjóstapúða. Í bandvefshimnunni sem umlykur púðann reynist vera aukinn fjöldi CD4+ T-verkfrumna og Foxp3/CD25+ stýrifrumna. Rannsóknir á þessum stýrifrumum sýna að þær eru í öfugu hlutfalli við magn bandvefs í himnunni. Boðefni sem mæld eru í floti eitilfruma sem finnast í örvefshimnunni eru að mestum styrk IL-6, IL-8, IL-17 og γ -interferon sem bendir til yfirgnæfandi virkni TH1 og TH17 eitilfruma.^{19,20} Músatilraunir hafa sýnt að IL-17 framleiðslan kemur fyrst, og síðan verður sérhæft svar CD4+ frumna en T-stýrifrumur sem eiga að dempa bólgu virðist skorta.¹⁹ Þetta óeðlilega hlutfall Th1 og Th17 frumna annars vegar og stýrifrumna hins vegar, getur svo orðið til þess að sjálfsonæmissjúkdómar myndast.

Einnig hefur verið sýnt fram á að ónæmiskerfið bregst við silíkonögnum í líkamanum með áti átfrumna (*macrophaga*) í nálægð við ígræddan snigil (*cochlea*) í innra eyra, sem mögulega getur skýrt að snigillinn skemmist.⁶

Í nýlegu yfirliti yfir möguleg áhrif silíkonagna á ónæmiskerfið er sýnt hvernig silíkon er háð lífefna- og lífeðlisfræðilegum eiginleikum, sem og tegundum frumna sem bregðast við.^{21,22} Viðbrögð ónæmiskerfisins við silíkonögnum eru að átfrumur taka upp agnirnar, og silíkonið lokast inni í leysikornum (*lysosomes*) átfrumunnar (mynd 1). Átfruman ræsir í þessum tilfellum ósértækt bólguvar (*innate immune response*) sem myndar bólguumhverfi. Það leiðir svo til framleiðslu frumuboða (*cytokines*), svo sem interleukín 1 β , auk þess sem fram koma hvarfgjörn súrefnissambönd og hvarfgjörn nitursambönd. Þetta leiðir til sjálfstýrðs frumudauða átfrumunnar (*apoptosis*) sem þá rofnar. Það veldur því að silíkonögnin losnar út í umhverfið og er tekin upp af annarri átfrumu. Útsetning fyrir silíkonögnum leiðir að auki til umfangsmikillar myndunar á IL-17 sem veldur svo innflæði daufkyrninga (*neutrophils*) sem ræsast og mynda hvarfgjörn súrefnissambönd og losa efni, svo sem myeloperoxidasa. Til viðbótar eru silíkonagnirnar fluttar með átfrumum til staðbundinna eitla, þar sem þær geta valdið enn frekari örvun ósérhæfðs ónæmissvars.

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að ef dýrin eru með vissa áhættuafgerð, geti silíkon valdið þróun á sjálfsonæmissjúkdómi eða versnun hans.²³ Að auki hefur verið fram sýnt fram á að konur sem eru með ofnæmissjúkdóm eða sjálfsonæmissjúkdóm eru líklegri til að þróa með sér ASIA-heilkenni eftir silíkonpúðasetningu, sem og konur sem eru með sterka fjölskyldusögu um sjálfsonæmissjúkdóma.²⁴ Einnig er líklegt að umhverfisþættir, svo sem reykingar og offita, geti verið hvetjandi þættir.^{25,26}

Margir sjúklingar með ASIA-heilkenni hafa verið greindir með vissa ónæmisgalla eða D-vítamínskort, en þessir tveir þættir geta ýtt undir myndun sjálfsonæmis. Talið er að krónísk



Mynd 1. Myndin sýnir hvernig smáar silíkon agnir geta haft áhrif á ónæmiskerfið. Þrjár meginleiðir:

- 1) Viðbrögð ósérhæfða ónæmiskerfisins (meðal annars TNF α , IL-1 β og fleiri bóðefni ósérhæfða ónæmissvarans og bólgustöðlumhverfi.
- 2) Hvarfgjörn súrefnissambönd (reactive oxygen substances (ROS)) sem skemma frumur, valda stýrðum frumudaða (apoptosis) og bólgu.
- 3) Sjálfsát (autophagy) sem leiðir til stýrðs frumudaða, silíkon losnar, aðrar átfrumur koma síðan og hreinsa svæðið og hringrásin heldur áfram.

Heimild: Chen L, Liu J, Zhang Y, et al. The toxicity of silica nanoparticles to the immune system. *Nanomaterials* 2018; 13: 1939-62.

ræsing með ónæmivaka örvi fjölgun eitilfrumna, mögulega vegna bakteríuáhrifa.²⁷ Krónísk bólga sem leiðir til margstofna eitilfrumufjölgunar getur með tímanum þróast í einstofna fjölgun og á endanum í eitilfrumkrabbamein. Hjá konum með silíkonpúða með grófu yfirborði hefur verið sýnt fram á aukna áhættu á *anaplastic large cell* T-frumu krabbameini (ALCL), jafnvel þó ekki sé enn þekkt tilfelli af þessu hér á landi.²⁶ Það virðist sem áferð yfirborðs silíkonpúðanna skipti máli. Nýleg rannsókn á músum og kanínum sýndi að viss tegund af ósléttu yfirborði tengist frekar ónæmismíðluðum aukaverkunum, jafnvel ALCL.²⁸ Þessi rannsókn sýndi fram á að yfirborð með mynsturdýpt yfir 4 μ m ræsti á öflugri hátt ónæmissvar gegn silíkoni. Örvefshimnan var minni í kringum slétta púða, sem innihélt meira af FOXP3+ ónæmisbælandi T-stýrifrumum.²⁸

Klínískar rannsóknir í ASIA-heilkenni

Þegar silíkonpúðar eru fjarlægðir vegna leka greinist oft frítt silíkon í vefjum. Jafnframt geta fundist með segulómun merki um frítt silíkon í eitlum, jafnvel svokallað *silíkonoma*.²⁹ Óm-skoðun á eitlum á hálsi eða í holhönd geta sýnt svokallaðan *snowstorm effect* sem endurspeglar silíkonagnir innan um eðlilegan vef.³⁰ Eitlar sem teknir eru til smásjárskoðunar sýna gjarnan ósértækar bólgubreytingar, oft með „götum“ eftir að skotahluti (silíkon).^{29,30}

Blóðrannsóknir hjá þessum sjúklingum sýna yfirleitt ósértækar niðurstöður. CRP (*C-reactive protein*), sem vísar til bólgu, er oftast eðlilegt. Samkvæmt nýrri yfirlitgrein finnst hækkað frítt inerleukín-2 gildi í allt að 50%. ANA (*anti nuclear body*) er til staðar hjá 20% og stundum finnst önnur sjálfs-

ónæmismótefni, svo sem SSA/SSB, anti-dsDNA, anti-Scl-70, anticardiolipín, anti-CCP, IgM-RE, ANCA og eða Cryoglobulín og 20-50% hafa lækkuð gildi á IgG eða IgG undirflokkum.^{4,31} D-vítamínskortur eða lækun er algengur og gæti verið áhættuþáttur fyrir ASIA.³²

Brottnám silíkonpúða

Um 60-80% kvenna með ASIA-heilkenni sem láta fjarlægja silíkonpúða lagast af einkennum sínum. Því styttri tíma sem silíkonpúðar voru til staðar, því líklegri er konan til að losna við einkenni ASIA.^{26,31} Ef sjúklingar eru hins vegar þegar komnir með sjálfsónæmissjúkdóm, ná aðeins um 16% bata án frekari ónæmisbælingar og sumar konur halda áfram að vera með einkenni ASIA-heilkennis til langs tíma, væntanlega vegna þess að silíkon er enn þá til staðar í líkamum þeirra.²² Þegar silíkonpúðar hafa rofnað getur silíkonið dreifst um vefi líkamans en þá er og ómögulegt að hreinsa það allt í burtu. Sýnt hefur verið fram á að því meira silíkon sem dreifist um líkamann, því meira bólguástand getur skapast.²³ Lýtalæknar segja að nær ómögulegt sé að fjarlægja allt silíkon úr líkamanum er púðar hafa rofnað. Þrátt fyrir afar nákvæma aðgerðatekni verður ávallt eftir nokkuð af silíkoni á brjóstasvæði og jafnvel annars staðar í líkamanum.

Rannsóknir sem ekki hafa sýnt fylgni á milli silíkonpúða og ASIA-heilkennis

Rannsóknir á tengslum silíkons og ýmissa sjúkdóma vísa ekki allar í sömu átt. Talsvert margar sýna alls ekki fram á tengsl

á milli silíkonpúða og sjálfsónæmissjúkdóma eða gigtsjúkdóma. Dæmi um slíka rannsókn er afturskyggn rannsókn frá 1994 á 749 konum með silíkonpúðar og 1498 konum án púða til samanburðar. Þátttakendum í rannsókninni var fylgt eftir í 7,8 ár. Á þeim tíma fannst ekki marktækt aukin hætta á fyrir bandvefssjúkdómum, en á sama tíma reyndist aukin hætta á morgunstirðleika í liðum hjá þeim sem fengið höfðu púða.³⁴ Önnur rannsókn, sem þó byggir á sjálfskráðum upplýsingum 80.000 kvenna annað hvert ár, sýndi enga fylgni milli silíkonpúða og bandvefssjúkdóma.³⁵ Safngreining frá árinu 2000 tók til 9 hóprannsóknna, 9 tilfelliáðra rannsókna og tveggja þversniðsrannsókna frá 5 löndum. Allar byggðu þær á skráðum sjúkdómsgreiningum, nema ein sem notaði spurningalista sem sjúklingar svöruðu sjálfir.³⁶ Þessi rannsókn skar sig úr varðandi hærri tíðni bandvefssjúkdóma í konum með silíkonpúða, þó án þess að hafa áhrif á heildar tölfræðiniðurstöður rannsóknarinnar.³⁷

Yfirlýsing frá Matvæla- og lyfjaöryggisstofnun Bandaríkjanna

Vegna vaxandi umræðu um öryggi silíkonpúðar hefur Matvæla- og lyfjaöryggisstofnunin (FDA) í Bandaríkjunum sent frá sér yfirlýsingu þar sem athygli kvenna er vakin á mögulegum aukaverkunum silíkonpúða, meðal annars sjaldgæfri tegund eitilfrumukrabbameins, ALCL, sem virðist tengjast ákveðnum tegundum púðanna. Í yfirlýsingunni segir einnig að þær konur sem finna fyrir almennum einkennum sem rekja má til ónæmisviðbragða: síþreytu, minnkaðrar vitsmunagetu og verkja frá vöðvum og liðum, geti lagast séu brjóstapúðarnir fjarlægðir. Segir í yfirlýsingunni að FDA telji að konur sem eru að íhuga að fá sér silíkonpúða þurfi að fá staðgóða fræðslu um þessa áhættu.³⁸

Umræður og niðurlag

Þegar Shoenfeld skilgreindi ASIA-heilkennið árið 2011¹ tók það til þessara fjögurra orsakabátta: silíkons, heilkenni kennt við Persaflóastríðið (*The Gulf War Syndrome*), átfrumubólguheilkenni (*macrophagic myofasciitis syndrome*) og heilkenni eftir bólusetningar (*post-vaccination syndrome*). Þegar skilmerki sem lögð eru til grundvallar greiningu ASIA-heilkennis eru skoðuð er ljóst að þau geta átt við aðra sjúkdóma eða annað sjúkdómsástand sem gætu átt sér aðrar ástæður eða meingerð.

Slíkum vandamálum eru gerð söguleg skil hvað varðar síþreytu í fróðlegri yfirlitsgrein í *Clinical Rheumatology* 2018.³⁹ Þar eru meðal annars nefnd til sögunnar Akureyrarveikin og *myalgic encephalomyelitis*. Margir þessara sjúkdóma eiga ýmislegt sameiginlegt. Kenningar finnast um að orsökini geti falist í óeðlilegri stjórnun ónæmissvars, til dæmis eftir sýkingu eða af völdum utanaðkomandi efnis sem valdið hefur ræsingum þess. Eitt af þessum eignum gæti verið silíkon. Einnig hafa birst greinar um veikindi eftir COVID-19, sem gætu stutt slíkar ályktanir.^{40,41}

Athuganir á ónæmissvari við silíkoni, rannsóknir á ávaxtaflugum við útsetningu á myglupáttum⁴² og klínískar rannsóknir á konum með silíkonpúða, sem og einstaklingum

með post-COVID-heilkenni, hafa hjálpað til við að skilja betur fjölefnanæmi (*multiple chemical sensitivity*) og þolmissi (*break of tolerance*) hjá einstaklingum sem hafa ákveðna arfgerð. Þá hefur verið lýst framleiðslu sjálfsónæmismótefna sem meðal annars geta beinst að viðtökum ósjálfráða taugakerfisins í miðtaugakerfi eða öðrum líffærum.^{40,41,44} Sýnt hefur verið fram á að áhrif þessara mótefna geta verið ýmist örvandi eða jafnvel dempanði.

Þar sem það fá ekki allir fullan bata þótt silíkonpúðar séu fjarlægðir og sumir glíma áfram við erfið veikindi, er nauðsynlegt að leita fjölbreyttra meðferðamöguleika fyrir þessa sjúklinga. Ónæmiskerfi mannsins svarar ekki eins í öllum tilfellum, en líkindi milli ákveðinna sjúkdóma gefa tilefni til að slíkir þættir verði skoðaðir betur. Á Íslandi eru hópar sjúklinga sem eiga við vanheilsu að stríða, sjúklingar sem oft er erfitt að hjálpa. Sumir hafa einkenni sem svara til ákveðinna sjúkdóma, til dæmis bólgusjúkdóma þar sem beita má hefðbundinni meðferð, þar með talið líftæknilýfjum. Aðrir hafa torkennileg einkenni sem erfitt er að greina eða meðhöndla, þar sem gruna má sérstaka eða blandaða boðefnalosun (*interleukin, cytokin*). Oft finnast aðeins merki ósértækra bólguferla eða ofnæmis (hækkun á komplementum eða IgE). Notkun boðefnamælinga getur hugsanlega hjálpað við greiningu, sérstaklega þegar þekking eykst. Þeir sem til dæmis eru með kláða svara oft andhistamínnum. Það gefur ákveðna vísbendingu um hvaða boðefni valdi einkennum og hvaðan þau koma. Steralyf og önnur hefðbundin bólguhemjandi lyf hafa í þessum tilfellum verið reynd, en með óljósum árangri. Til eru skráð sjúkratilfelli þar sem líftæknilýf hafa skilað vissum árangri en vegna skorts á rannsóknum er ekki til formleg ábending fyrir notkun þeirra við þessum sjúkdómi. Þar sem óþekkt er hvaða boðefni losna er mikilvægt að gerðar verði frekari rannsóknir á eðli þessara ónæmisviðbragða þannig að grípa megi til meðferðar með markvissum hætti.

Þrátt fyrir allt er ljóst að af öllum þeim fjölda einstaklinga sem fá silíkonpúða eru sem betur fer fáir sem fá ASIA-heilkenni. Að því sögðu er þó ljóst að vísbendingar eru um að sjúkdómsástandið fyrirfinnst og geti valdið þjáningum, og jafnvel örorku. Það er álit höfunda að þótt margt sé enn óljóst sé mikilvægt að þessi vitneskja sé til staðar og að lækna séu vakandi fyrir einkennum ASIA ef þau gera vart við sig. Líkur á fullum bata minnka eftir því sem vandamálið stendur lengur. Í þessum tilfellum er nauðsynlegt að vísa sjúklingnum án tafar til lýtalæknis sem þá getur fjarlægt púðana ef nauðsyn krefur. Konur sem íhuga innsetningu silíkonpúða þurfa að fá fræðslu um tilvist sjúkdómsins, og þá sérstaklega sjúklingar með sterka sögu eða fjölskyldusögu um ofnæmis- eða sjálfsónæmissjúkdóma. Vaxandi skilningur er fyrir hendi á ASIA sem vandamáli í tengslum við silíkonpúða, sem án efa leiðir til frekari rannsókna og nýrra meðferðarmöguleika fyrir sjúklinga sem líða vegna ASIA-heilkennis. Samvinna ónæmislækna og lýtaskurðlækna er því afar mikilvæg í framtíðinni, bæði hvað varðar rannsóknir og meðferð á ASIA-heilkenni. Þessari samvinnu hefur nú verið komið á fót á Landspítala, sem gefur vonir um bætta þjónustu fyrir sjúklinga sem fá einkenni ASIA-heilkennis.

Heimildir

- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4-8.
- Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, et al. 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: 120-8.
- Hölmich LR, Friis S, Fryzek JP, et al. Incidence of silicone breast implant rupture. *Arch Surg* 2003; 138: 801-6.
- Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, et al. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: Myth or reality. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 348-54.
- Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, 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: 483-93.
- O'Malley JT, Burgess BJ, Galler D, et al. Foreign body response to silicone in cochlear implant electrodes in the human. *Otol Neurotol* 2017; 38: 970-7.
- Institute of Medicine Committee on the Safety of Silicone Breast I. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Bondurant S, Ernster V, Herdman R, editors. *Safety of Silicone Breast Implants*. National Academies Press, Washington 1999.
- Balk EM, Earley A, Avendano EA, et al. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants. *Ann Intern Med* 2016; 164: 164-75.
- Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: A real-world analysis. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1846-54.
- Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC, et al. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann Surg* 2019; 269: 30-6.
- Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol* 2017; 28: 64-9.
- Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1259-64.
- Shoab BO, Patten BM, Calkins DS. Adjuvant Breast Disease: An Evaluation of 100 Symptomatic Women with Breast Implants or Silicone Fluid Injections. *Keio J Med* 1994; 43: 79-87.
- Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 553-9.
- Cawrse NH, Pickford MA. Cutaneous manifestation of silicone dissemination from a PIP implant - a case for prophylactic explantation? *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2011; 64: e208-e9.
- Dijkman HBPM, Slaats I, Bult P. Assessment of Silicone Particle Migration Among Women Undergoing Removal or Revision of Silicone Breast Implants in the Netherlands. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2125381-e.
- Errico V, Perroni G, Milana F, et al. Internal mammary lymph node silicoma in absence of prosthesis rupture: a case series that raises concern for potential risk of overdiagnosis. *Gland Surg* 2021; 10: 2123-9.
- Dragu A, Theegarten D, Bach AD, et al. Intrapulmonary and cutaneous silicomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J* 2009; 15: 496-9.
- Chung L, Maestas D, Lebid A, et al. Interleukin-17 and senescence regulate the foreign body response. *bioRxiv*; 2019.
- Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 327e-337e.
- Liangjiao C, Yiyuan K, Hongbing G, et al. The current understanding of immunotoxicity induced by silica nanoparticles. *Nanomedicine* 2019; 14: 1227-9.
- Chen L, Liu J, Zhang Y, et al. The toxicity of silica nanoparticles to the immune system. *Nanomedicine* 2018; 13: 1939-62.
- Schaefer CJ, Wooley PH. The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr/lpr mice. *J Rheumatol* 1999; 26: 2215-21.
- Majers MC, de Blok CJM, Niessen FB, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study. *Neth J Med* 2014; 71: 534-40.
- Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1661-6.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015; 65: 64-73.
- Lajevardi SS, Rastogi P, Isacson D, et al. What are the likely causes of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)? *JPRAS Open* 2022; 32: 34-42.
- Doloff JC, Veishe O, de Mezerville R, et al. The surface topography of silicone breast implants mediates the foreign body response in mice, rabbits and humans. *Nature Biomed Engineer* 2021; 5: 1115-30.
- Steinke K, Brook P, Ramuz O. Radiological pitfall: Silicoma in internal mammary lymph node mimics breast cancer recurrence. *Radiol Case Rep* 2011; 6: 601.
- Juanpere S, Perez E, Huc O, et al. Imaging of breast implants-a pictorial review. *Insights Imaging* 2011; 2: 653-70.
- Cohen Tervaert JW, Mohazab N, Redmond D, et al. Breast implant illness: scientific evidence of its existence. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18: 15-29.
- Colaris MJL, van der Hulst RR, Tervaert JWC. 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; 36: 981-93.
- Brawer AE. Amelioration of systemic disease after removal of silicone gel-filled breast implants. *J Nutr Environm Med* 2000; 10: 125-32.
- Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, et al. Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1697-702.
- Sánchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, et al. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med* 1995; 332: 1666-70.
- Hennekens CH, Lee I-M, Cook NR, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals: a retrospective cohort study. *JAMA* 1996; 275: 616-21.
- Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-Analyses of the Relation between Silicone Breast Implants and the Risk of Connective-Tissue Diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781-90.
- Statement from FDA Principal Deputy Commissioner Amy Abernethy M:D., Ph.D. and Jeff Shuren, M.D., J.D., director of the FDA's Center for Devices and Radiological Health on FDA's new efforts to protect women's health and help to ensure the safety of breast implants. 2019. [fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-principal-deputy-commissioner-amy-abernethy-md-phd-and-jeff-shuren-md-jd-director-fdas-januar-2023](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-principal-deputy-commissioner-amy-abernethy-md-phd-and-jeff-shuren-md-jd-director-fdas-januar-2023).
- Kassem S, Watad A, Bragazzi NL, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1161-70.
- Dotan A, David P, Arnheim D, et al. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimm Rev* 2022; 21: 103071.
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100100.
- Macedo GE, de Brum Vieira P, Rodrigues NR, et al. Fungal compound 1-octen-3-ol induces mitochondrial morphological alterations and respiration dysfunctions in *Drosophila melanogaster*. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 206: 111232.
- Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol* 2020; 214: 108384.
- Halpert G, Watad A, Tsur AM, et al. Autoimmune dysautonomia in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* 2021; 120: 102631.

ENGLISH SUMMARY

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Sigurveig Þ. Sigurðardóttir^{1,2}Hannes Sigurjónsson^{3,4}Andri Már Þórarinnsson⁴Kristján Erlendsson^{1,5}

¹Department of Immunology, Landspítali University Hospital, Reykjavík, ²University of Iceland, Faculty of Medicine, ³Reykjavík Plastic Surgery Clinic, ⁴Department of Reconstructive Plastic Surgery, Landspítali National University Hospital, ⁵Department of Internal Medicine, Landspítali University Hospital

Correspondence: Sigurveig Þ. Sigurðardóttir, veiga@landspitali.is

Key words: silicon, breast implant, ASIA syndrome, autoinflammatory, autoimmunity.

For decades, breast implants have been available for breast reconstructions and breast augmentations to improve the patients' health-related quality of life. Silicone implants (SI) have been used since the middle of the last century for breast reconstruction, for example after breast cancer, for birth defects, gender confirmation procedures, or for breast augmentation. Every year, several hundred SI are performed in Iceland for these purposes, but no central register is maintained. It can be estimated that at least 1000 - 3000 women have SI in Iceland and that around 300 Icelandic patients get SI every year.

This informal review article discusses the so-called ASIA syndrome, the immunological effects of silicone and the possible relationship of SI to autoimmune diseases, symptoms, and diagnosis.

In the methodology, this paper does not rely on the strict conditions of systematic reviews, but the authors relied only on peer-reviewed sources through PubMed, UpToDate and Scopus.

The keywords used are silicon, silicon implant, silicon particles, immune response, autoimmunity, autoinflammation, Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA, ASIA syndrome, breast implant illness.

The paper reviews known facts about the disease, its characteristics, and statistical aspects.

doi 10.17992/ibl.2023.04.739