

АТОИМУНЕН/ АВТОИНФЛАМАТОРЕН СИНДРОМ, ИНДУЦИРАН ОТ АДЮВАНТИ (ASIA)



Въведение

доц. д-р Любомир
Маринчев, гм.

Завеждащ Отделение
по ревматология,
УМБАЛ „Софиямед“,
гр. София

ASIA е описан и въведен за пръв път от *Shoenfeld* и сътр. през 2011 г.^[1,3]. Авторите са предложили няколко големи и малки критерии.

Големи критерии:

- Миалгия, миозит.
- Артралгия и/или артрит.
- Хронична умора, нарушение на съня.
- Неврологични прояви (гемиелинизации).
- Паметови нарушения.
- Пирексия, сухота в устата.

Премахването на отключващия фактор води до подобрение. Типична биопсия на засегнатия орган.

Малки критерии:

- Образуване на автоантитела.
- Други клинични прояви (i.e. синдром на гразното черво).
- HLA (HLA DRB1, HLA DQB1) асоциация.
- Отключване на аутоимунно заболяване (MS, SSc и др.).

Видове адюванти, роля и механизъм на действие

Адювантите могат да се класифицират в четири групи:

АВТОИМУННИЯТ/АВТОИНФЛАМАТОРНИЯТ СИНДРОМ ИНДУЦИРАН ОТ АДЮВАНТИ (ASIA), познат още като синдром на *Shoenfeld*, обхваща няколко аутоимунни състояния/феномени, които се отключват след излагане на вещества с адювантна активност. Заболяването е хетерогенно по отношение на клиничната картина, както и тежестта на клиничните прояви. Адювантите са включени във ваксините с оглед на техните имуногенни свойства. Въпреки добрата поносимост, безопасност и ефективност, някои генетично предразположени индивиди могат да развият генерализирани неспецифични симптоми, продукция на автоантитела, нововъзникнало аутоимунно заболяване или влошаване на съществуващо такова.

- **Алуминиеви соли** – aluminum hydroxide.
- **Масни емулсии** – MF59, AS03.
- **TLR (Toll-Like Receptor) агонисти** – CpG (TLR9), CpG ODN; monophosphoryl lipid A – MPL (TLR4).
- **Комбинация от алуминиеви соли и TCR агонисти** – CpG 1018 и aluminum hydroxide, AS04.

Основната характеристика на ASIA е дисрегулация на вродения и придобития имунитет. Синдромът включва макрофаго-миофасциитен синдром (MMF), следваксинен феномен, Gulf War синдром (GWS), силиконоза^[1,3]. Следваксинният синдром и MMF се развиват обикновено след употреба на ваксини, съдържащи алуминиеви адюванти и TLR агонисти^[2,3]. GWS е свързан с експозиция към сквален (squalene). От клинична

гледна точка тези четири заболявания имат класически общи прояви като миалгия, артралгия, хронична умора, суха уста и неврологични нарушения, като умствени, паметови и груги. Етиопатогенезата включва взаимодействие между фактори на околната среда и генетична предразположеност (различни HLA хаплотипове). Досега са документирани 4000 случая на ASIA синдром. Самостоятелно, адювантите не предизвикват имунен отговор, а той е резултат на включените в тях антигени. Адювантите намират често приложение при ваксините с цел повишаване на имуногенността им. Освен това те действат като депо за продължително антигенно представяне, както и за транспортиране на инокуираните антигени до лимфните възли^[3]. Заедно тези



НОВИНИ

механизми усилват имунния отговор, който при липса на адюванти не е достатъчен. Адювантите повлияват вродения и придобития имунитет чрез различни механизми – активиране на toll like рецепторите (TLR), NOD-like рецепторите (NOR), и C-type lectin рецепторите, известни общо като Pattern Recognition Receptors (PRR). Въпреки положителните ефекти адювантите могат да предизвикат неспецифични генерализирани мускулно-скелетни симптоми, както и да отключат продукция на автоантитела и автоимунни заболявания у генетично предразположени индивиди^[3].

Постваксинални ефекти и ASIA

Ваксините, включително mRNA, сами по себе си са слабо имуногенни. Адювантите усилват имуногенността на ваксините, като създават депозит за продължително антигенно представяне, транспортират инокулираните в тях антигени до лимфните възли, активират TLR (Toll-Like Receptors), NOD-like рецепторите (NOR) и C-type лектин рецепторите, спомагат за хемотаксиса на дендритните клетки и активиране на антиген-представящите клетки (APC). Въпреки положителните ефекти адювантите могат да индуцират неспецифични генерализирани мускулно-скелетни симптоми, както и да индуцират продукция на автоантитела и автоимунни заболявания у генетично предразположени индивиди. Въпреки добрата поносимост ваксините могат да доведат до продукция на автоантитела и автоимунни прояви; пациентите с подлежащи имуномедицирани ревматични заболявания могат да се вло-

шат вследствие на ваксините. Постваксинационните феномени се дължат главно на адювантите във ваксините. Алуминиевите соли, предимно алуминиев хидроксид, усилват антигенното представяне, активиране на комплемента, стимулиране на вродения имунитет и активиране на Т-хелперните лимфоцити (Th1 и Th2). Животински модели са показали висока сероконверсия и високи нива на антителата при системен лупус след хепатит В вирусна ваксина (HBV), както и развитие на Sjogren синдром. Данните от VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) в САЩ са показали, че за наг 6-годишен ваксинационен период с четиривалентната ваксина за HPV съществува повишен риск от артрит, ваксулит, системен лупус и неврологични усложнения в сравнение с общата популация^[5]. Тези усложнения са се появили 1 до 7 седмици след ваксиниране. Вирусоподобните частици на HPV (серотип 6, 11, 16 и 18) са били инокулирани в алуминиев адювант. Подобни усложнения при други ваксини включват: Guillain-Barre синдром след противогрипна ваксина H1N1 и HBV ваксина, идиопатична тромбозитопенична пурпура (ITP) след ваксинация срещу MMR (морбили-заушка-рубеола) и Varicella Zoster ваксинация, артрит след DTP (дифтерия-тетанус-коклюш) и MMR, тиреоидит на Hashimoto след противогрипна ваксина. Множество случаи на гиганто-клетъчен артерит (GCA) след противогрипна ваксина. Един от механизмите на автоимунната реакция е молекулярната мимикрия между вирусния антиген и имунологичния адювант, и собствените антигени. Друг механизъм е образуването на имунни комплекси, които предизвикват различни васкулити.

Връзката между КОВИД-19 и АВТОИМУННИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

„Вирусните агенти са замесени в патогенезата на ревматологичните заболявания, но информацията относно развитието на автоимунно заболяване след инфекция със SARS-CoV-2 е все още ограничена“, съобщава Холкомб, главен резидент в Харвардската комбинирана вътрешна медицина-дерматология в Бостън. Екипът на Холкомб проследява кохорта от пациенти между 18 и 65-годишна възраст, преболедували тежък Ковид-19.

„Имайки предвид тромбовъзпалителна патогенеза, ние предположихме, че инфекцията със SARS-CoV-2 увеличава риска от развитие на автоимунно заболяване с кожни прояви и се опитахме да определим честотата на новодиагностицирани автоимунни заболявания след инфекция със SARS-CoV-2“. Прозорецът на проучването е между 1 април 2020 г. и 1 октомври 2020 г. В сферата на съединителната тъкан и свързаните с нея заболявания, се открива, че честотата е нараснала сред групата, заразена с COVID-19 в сравнение с контролите за дерматомиозит, склеродермия и системен лупус еритематозус. Също така се отбелязва значително намаляване на честотата на алопеция ареата в групата, заразена с COVID-19. Не са наблюдавани значими разлики в честотата на булозните и папулосквамозните заболявания между двете групи. Саркоидозата е значително по-честа в групата, заразена с COVID-19. *„Това е интересно проучване, което трябва да бъде проследено. Известно е, че вирусните агенти предшестват автоимунните заболявания, така че ще бъде много важно да се разбере дали COVID-19 също влияе върху системните автоимунни ревматични заболявания“*, заключи той.

Macrophagic Myofasciitis Syndrome (MMF) при приложение на адюванти

Друго, свързано заболяване с ASIA, е MMF (макрофагелен миофасциитен синдром). Синдромът се изразява в образуване на конгломерати от алуминиеви нанокристали в макрофагите между мускулните влакна, което води до автоимунно възпаление, предизвикващо миалгия, отпадналост и прояви от страна на ЦНС; намалена паметова функция, променливо поведение и дефицит на вниманието. В допълнение към тези симптоми, една пета от пациентите с MMF развиват типично автоимунно заболяване; тиреоидит на Hashimoto, дерматомиозит, миастения гравис, Inclusion Body Myositis (IBM), демиелинизиращи състояния^[4]. Хистологията разкрива PAS положителни макрофаги, изразена инфилтрация от CD8 (+) T-ly и хематоксилин позитивни алуминиеви кристали. Околните миофибри са интактни. *Gerhadi и сътр.* съобщават за наличие на MMF в 85% от ваксинираните срещу HBV пациенти, около 7 месеца след имунизацията. Едно проучване, включващо 9 MMF пациенти и 230 контроли, показва наличие на HLA-DRB1*01 хаплотип при болните с MMF спрямо здравите контроли.

Gulf War Syndrome (GWS) и ASIA

Този синдром е наблюдаван у военни ветерани и цивилни по време на войната в Залива, вследствие на излагане на пиродостигмин, радиоактивни

муниции и антраксна ваксина според военния ваксинационен протокол; ветераните е трябвало да бъдат ваксинирани 6-кратно за антракс. Ваксината е сържала сквален и алуминиев хидроксид^[3,6]. Скваленът е адювант на маслена основа, който усилва антигенното представяне на антиген-представящите клетки (АПК) и води до засилен придобит имунитет^[3,7]. Въпреки че е сравнително безопасен, експозицията към сквален провокира синдром на хроничната умора, който се опосредствва от ТН2-клетъчни имунен отговор. У мишки скваленът води до развитие на артрит^[3,7,8].

Силикон и ASIA синдром

Силиконът дълго време е смятан за инертен материал и поради това е използван повече от 50 години за медицински импланти; сърдечни клапи, тестикуларни протези, очни лещи и гърдни импланти. Въпреки че е смятан за безопасен, силиконът като адювант засилва имунния отговор посредством Т-клетъчна пролиферация на придобития имунитет и засилена цитокинова продукция^[3,9]. В допълнение, той засилва имунореактивността чрез реакция към съставки на съединителната тъкан (мукополизахариди). Експозицията на силиконови адюванти води до артралгия, артрит, втрисане, пирексия, главоболие, умора и генерализирана слабост, симптоми подобни на фибромиалгия и синдрома на хроничната умора.

За образуването на автоантитела при използване на силиконови адюванти играят роля и други фактори. Кохортно проучване е показало,

че нивото на вит. Д у индивиди със силиконови гърдни импланти, е реципрочо на нивата на антителата. Това показва възможната положителна роля на витамин Д за предпазване от последваща антитяло-продукция при пациенти със силиконови импланти^[3,9]. Генетичното предразположение играе роля за отключване на автоимунитета от адювантите, както е при повечето автоимунни заболявания. ASIA пациентите със силиконови имланти притежават генетични хаплотип, включващ HLA-DR5 и HLA DQ2 спрямо жени с гърдни импланти без ASIA. ■

Книгопис:

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4-8.
2. Watad A, Quresma 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. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol* 2017;28(2):64-9.
4. Gherardi R K, Authier F. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012;21:184-9.
5. Whitehouse M. Oily adjuvants and autoimmunity: now time for reconsideration? *Lupus* 2012;21:217-22.
6. Gulf War illness and the health of Gulf War veterans, scientific findings and recommendations. US Department of Veterans Affairs 2008:50.
7. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010;29:247-69.
8. 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.
9. 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.