

## SÍNDROME ASIA: PRÓTESIS MAMARIAS Y ENFERMEDAD DE STILL

CRISTHIAN ARMENTEROS<sup>1</sup>, ANDREA ODZAK<sup>1</sup>, FLORENCIA ARCONDO<sup>1</sup>, MARCELA DE DIOS SOLER<sup>2</sup>,  
TATIANA SINIGIER<sup>3</sup>, MARCELO ZYLBERMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División Clínica Médica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Marie Curie, <sup>3</sup>Cirugía Plástica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Las enfermedades del tejido conectivo vinculadas a implantes mamarios de siliconas han sido tema de discusión. En la última década, la siliconosis ha sido incluida dentro del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvante (ASIA) junto al síndrome de la guerra del Golfo, síndrome de miofascitis macrofágica y fenómenos post vacunales. El ASIA puede manifestarse como lupus, artritis reumatoidea, o más raramente como enfermedad de Still del adulto. Presentamos el caso de una paciente con fiebre prolongada y criterios clínicos compatibles con ASIA y enfermedad de Still. Se resecaron las prótesis y la anatomía patológica descartó linfoma anaplásico ALK (-) vinculado a prótesis. Los médicos debemos estar alertas ante la aparición de estas nuevas entidades asociadas a los implantes mamarios de siliconas

**Palabras clave:** síndrome ASIA, siliconosis, enfermedad de Still, adyuvante, implantes mamarios

**Abstract** *ASIA syndrome: breast implant and Still's disease.* Connective tissue diseases associated with silicone breast implants have been widely discussed. In the last decade, siliconosis has been included in the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) next to Gulf War syndrome, macrophage myofascitis and postvaccination phenomena. The ASIA syndrome may appear as lupus, rheumatoid arthritis, or more rarely, as adult Still's disease. We discuss the case of a patient with prolonged fever and clinical criteria for ASIA and Still's disease. The prostheses were resected and pathology showed absence of breast implant associated anaplastic lymphoma ALK (-). Physicians should be alert to these new entities linked to silicone breast implants

**Key words:** ASIA syndrome, silicone, Still's disease, adjuvant, breast implants

Desde su aprobación, la utilización de implantes mamarios de silicona (IMS) generó sospechas de asociación con enfermedades del tejido conectivo (ETC)<sup>1</sup>. A pesar de metaanálisis y revisiones recientes, estas sospechas no han logrado ser confirmadas<sup>2</sup>. La siliconosis fue una de las primeras enfermedades reconocida como "inducida por adyuvantes" y hoy se halla incluida junto a otras, dentro del síndrome de Shoenfeld o síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA: por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>. Presentamos el caso de una paciente con siliconosis que se manifestó como enfermedad de Still del adulto (SA).

### Caso clínico

Mujer de 61 años que fue admitida por fiebre (39 °C), artralgias, mialgias y dolor en cara anterior de hemitórax izquierdo de siete días de evolución.

Tuvo recambio de implante mamario con gel de silicona ocho años atrás por fuga protésica. Hubo dos internaciones

previas por síndrome febril; la primera, nueve meses atrás con resolución espontánea y la segunda tres meses antes de esta internación donde se indicó tratamiento corticoide con normalización de la curva térmica. Adjunta de esas internaciones los siguientes exámenes complementarios: Hto. 33%, VMC 89, GOT 84 U/l, GPT 144 U/l, FAL 115 U/l, PCR (proteína C-reactiva) 130 mg/dl, LDH 1350 U/l. Serologías virales, HIV, ASMA (anticuerpos anti-músculo liso), anti LKM (anti-microsomas de hígado-riñón), FAN (anticuerpos antinucleares) y anti DNA negativos. Complemento, CPK y aldolasa normales. Cultivos microbianos negativos. TAC: adenomegalias axilares bilaterales y supraclavicular izquierda > 10 mm. Esplenomegalia (148 mm). Prótesis mamaria bilateral con engrosamiento de partes blandas periprotésica en la mama izquierda. Ecografía mamaria izquierda: colección anecoica de 28 × 6 mm compatible con seroma.

Biopsia de ganglio axilar izquierdo: expansión marcada de la zona T y focos de necrosis. Tinciones de Ziehl-Neelsen, PAS y Giemsa negativaos.

Biopsia hepática: hepatopatía crónica activa leve. Video endoscopia alta y baja y ecocardiograma transesofágico normales.

Examen físico al ingreso: adenopatía axilar izquierda 2 × 2.5 cm no dolorosa; rash maculopapular en miembros inferiores y tronco que se exacerba con los picos febriles. Esplenomegalia.

Laboratorio: Hto. 34%, GB 15800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 85%, LDH 1581 U/l, PCR 223 mg/l, VSG 90 mm/h, ferritina > 2000 ng/ml, GOT 64 U/l, GPT 13 U/l. El resto, sin particularidades.

Recibido: 19-IX-2016

Aceptado: 15/II/17

Dirección postal: Cristhian Armenteros, Tte. Gral. Juan D. Perón 456  
3° C, 1038 Buenos Aires, Argentina

e-mail: cristhianarmenteros@gmail.com

TAC tórax: prótesis mamaria bilateral con engrosamiento y heterogeneidad de tejidos paraesternales izquierdos y líquido periprotésico. Múltiples adenomegalias cervicales, axilares y en cadena mamaria izquierda. Esplenomegalia 140 mm.

Se decidió remoción protésica bilateral. Citometría de flujo de líquidos de seroma: sin evidencia de clonalidad. Anatomía patológica: cápsula mamaria con granulomas por siliconas.

Comenzó tratamiento con meprednisona 1mg/kg/día por dos semanas y descenso paulatino. Permanece afebril y normalizó la ferritina y PCR.

## Discusión

En el año 2000, un metaanálisis no evidenció mayor frecuencia de LES, AR, esclerodermia, Sjögren o ETC combinadas en mujeres con implantes mamarios en general o IMS<sup>4</sup> y la FDA elaboró en 2011 un informe de seguridad concluyendo que no existen estudios de asociación entre IMS y ETC<sup>5</sup>; a pesar de ello, recientemente Balk y col. hallaron un aumento del riesgo de AR, síndrome de Sjögren y Raynaud en pacientes con IMS<sup>2</sup>.

En la última década se han descrito síndromes definidos por una respuesta hiperinmune, en personas genéticamente susceptibles, luego de exposición a factores ambientales que actúan como adyuvantes<sup>3</sup>. Los implantes de silicona son biocompatibles en la mayoría de los pacientes, pero no son inmunológicamente inertes. La fuga de silicona desde la prótesis puede ocasionar con cierta frecuencia inflamación cutánea, linfadenopatía regional y reacción granulomatosa alrededor de la silicona (siliconoma), pero la respuesta inmune con síntomas sistémicos definida como siliconosis es más rara<sup>3</sup>.

Las enfermedades por adyuvantes como siliconosis, síndrome de la guerra del Golfo, síndrome de miofascitis macrofágica y fenómenos post vacunación, han sido agrupadas por Shoenfeld y Agmon-Levine en 2010 como síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Sus síntomas incluyen mialgias, artralgias, miositis, fiebre, xerostomía y síntomas neurológicos<sup>6</sup>. Sus criterios diagnósticos se describen en la Tabla 1. En nuestro caso el antecedente de fuga del IMS, la presencia de artralgias, mialgias, fiebre y el hallazgo de siliconomas confirman síndrome de ASIA.

La SA de inicio en el adulto se halla, junto al lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y fibromialgia, dentro del espectro clínico de los síndromes asociados a adyuvantes. Según los criterios diagnósticos de Yamaguchi, la presencia de fiebre, artralgias, adenopatías, esplenomegalia, rash cutáneo y leucocitosis en ausencia de FAN y factor reumatoide, permite diagnosticar en nuestro caso SA (Tabla 2)<sup>7</sup>. Hemos hallado en la literatura siete casos de SA secundarios a la IMS. El tiempo entre la colocación del implante y la aparición de los síntomas es variable. Los pacientes con SA presentan típicamente fiebre elevada intermitente, artralgias, máculas rosadas, adenopatías cervicales y elevación de

TABLA 1.– Síndrome ASIA: criterios diagnósticos

<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición a un estímulo externo (infección, vacunas, silicona, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas.</li> <li>Aparición de manifestaciones clínicas "típicas":               <ul style="list-style-type: none"> <li>Mialgias, miositis o debilidad muscular</li> <li>Artralgia y/o artritis</li> <li>Fatiga crónica, sueño no recomponedor y trastornos del sueño.</li> <li>Manifestaciones neurológicas (desmielinización).</li> <li>Deterioro cognitivo, pérdida de memoria.</li> <li>Fiebre, xerostomía.</li> </ul> </li> <li>La remoción del agente iniciador produce mejoría.</li> <li>Biopsia típica con compromiso de órganos.</li> </ul> <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos contra el adyuvante sospechado.</li> <li>Otras manifestaciones clínicas</li> <li>HLA específico</li> <li>Compromiso de una enfermedad autoinmune</li> </ul>
--

*Síndrome ASIA: síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvante*

TABLA 2.– Criterios diagnósticos de enfermedad de Still del adulto\*

<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre <math>\geq</math> a 39 °C de más de una semana de duración</li> <li>Artralgias en las últimas 2 semanas</li> <li>Lesiones maculares o maculopapulares no pruriginosas de color rosado durante la fiebre.</li> <li>Leucocitosis &gt; 10 000 mm<sup>3</sup>, neutrófilos &gt; 80%.</li> </ul> <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odinofagia</li> <li>Linfadenopatías y/o esplenomegalia.</li> <li>Alteración hepática: aumento de enzimas hepáticas luego de exclusión de otras causas.</li> <li>Ausencias de Factor Reumatoide, IgM y FAN.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infección (sepsis y mononucleosis)</li> <li>Neoplasias (especialmente linfoma)</li> <li>Otras enfermedades reumatológicas.</li> </ul>
--

\*: Se requieren 5 criterios, incluyendo 2 mayores

la ferritina y PCR<sup>8-13</sup>. Los tratamientos utilizados fueron principalmente AINES y esteroides según la gravedad. La remoción protésica no fue necesaria en todos los casos. En nuestra paciente, la presencia de seroma pericapsular nos inclinó a la remoción de la prótesis para descartar linfoma anaplásico de grandes células ALK(-) asociado a prótesis mamaria. Esta entidad, descrita por de Jong

en 2008<sup>14</sup>, motivó una alerta de la FDA en el año 2011<sup>15</sup>. La anatomía patológica de nuestra paciente descartó esta entidad en la cápsula y la citometría del contenido del seroma no demostró patología clonal.

Este caso puede alertar a los médicos a sospechar de nuevas entidades vinculadas a la presencia de prótesis mamarias, tales como ASIA y linfoma anaplásico de células grandes ALK (-).

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Hajdus S, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 203-11.
- Balk M, Earley M, Avendano A, Gowri R. Health outcomes in women with silicone gel breast implants. *Ann Intern Med* 2016; 164: 1641-75.
- Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013; 47: 1-16.
- Janowsky E, Kupper L, Hulka B. Metaanalyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781-90.
- FDA Update on the Safety of Silicone Gel Filled Breast Implants. 2011. En: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM260090.pdf>; consultado el 7/9/2016.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmunity* 2011; 36: 4-8.
- Sfriso P, Prior R, Valesini G, et al. Adult onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1683-9.
- Genovese M. Fever, rash and arthritis in a woman with silicone gel breast implants. *West J Med* 1997; 167: 149-58.
- Katayama I, Umeda T, Nishioka K. Adult Still's disease like illness in a patient with silicone breast implants. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 81-2.
- Crétel E, Richard M, Jean R, Durand M. Still's like disease, breast prosthesis, and collagen implants. *Rheumatol Int* 2001; 20: 129-31.
- Montalto M, Vastola M, Santoro L, et al. Systemic inflammatory diseases and silicone breast prostheses: report of a case of adult Still disease and review of the literature. *Am J Med Sci* 2004; 327:102-4.
- Błasiak A, Błachowicz A, Gietka A, Rell-Bakalarska M, Franek E. Still's disease in patient with silicone breast implants: case report. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 65-7.
- Jara LJ, Medina G, Gómez-Bañuelos E, Saavedra MA, Vera-Lastra O. Still's disease, lupus like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012; 21: 140-5.
- de Jong D, Vasmel W, de Boer J, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300: 2030-5.
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. En: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM240003.pdf>; consultado el 7/9/2016.

-----

*I once met at breakfast at Sir R. Murchison's house the illustrious Humboldt, who honoured me by expressing a wish to see me, I was a little disappointed with the great man, but my anticipations probably were to high. I can remember nothing distinctly about our interview, except that Humboldt was very cheerful and talked too much.*

Una vez me encontré en un desayuno en la casa de Sir R. Murchison con el ilustre Humboldt, que me honró al expresar su deseo de verme, estuve un poco desilusionado con el gran hombre, pero mis expectativas eran probablemente demasiadas. No puedo recordar nada claro acerca de la entrevista, excepto que Humboldt era muy jovial y hablaba demasiado.

Charles Darwin (1809-1882)

Autobiographies. Charles Darwin and Thomas Henry Huxley. Edited with an Introduction by Gavin de Beer. London: Oxford University Press, 1974, p 63