

Síndrome autoinmunitario inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Case report

Sergio Ignacio Moreno-Urbina^{1a}, Carla Paola Gameros-Palma^{2b}, Jorge Gaspar Ramos-Estrada^{3c}, Alberto Hiracheta-Torres^{4d}

Resumen

Introducción: la aplicación de sustancias con fines estéticos de forma indiscriminada, como es el caso de la silicona en los implantes mamarios, lleva a la producción de signos locales comunes como: inflamación, irregularidad en la piel, edema, eritema, neoformaciones vasculares y úlceras, que pueden evolucionar a síntomas generales como la fiebre, astenia, adinamia, artralgias o a activar, de manera anómala, el sistema inmunitario, causando la aparición de enfermedades autoinmunitarias. A este conjunto de signos y síntomas se le denomina síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer de 50 años con antecedente de implantes mamarios a base de silicona que desarrolla, de manera espontánea, una coagulopatía hemorrágica, se documenta hemofilia tipo A adquirida, es decir, autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación. Gracias al trabajo de un equipo multidisciplinario se consigue diagnosticar y tratar de manera exitosa a la paciente con agentes de puente, remoción de los implantes y manejo de los síntomas asociados.

Conclusión: se reconoce la importancia de conocer la patología que, si bien es rara, cuando se presenta tiene alta tasa de mortalidad si no se diagnostica y trata a tiempo.

Abstract

Background: The indiscriminate application of substances for aesthetic purposes, such as silicone in breast implants, leads to the production of common local signs such as inflammation, skin irregularities, edema, erythema, vascular neoformations, and ulcers, which can evolve into general symptoms such as fever, asthenia, weakness, arthralgia or activate the immune system abnormally, causing the appearance of autoimmune diseases. This set of signs and symptoms is called adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome.

Clinical case: We present the case of a 50-year-old woman with a history of silicone-based breast implants who spontaneously developed a hemorrhagic coagulopathy, type A acquired hemophilia was documented, that is, autoantibodies against coagulation factor VIII. Thanks to the work of a multidisciplinary team, it is possible to successfully diagnose and treat the patient with bridging agents, implant removal and management of associated symptoms.

Conclusion: The importance of knowing the pathology is recognized, which, although it is rare, when it occurs has a high mortality rate if it is not diagnosed and treated on time.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Hematología. Chihuahua, Chihuahua, México

²Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Departamento de Medicina. Chihuahua, Chihuahua, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Reumatología. Chihuahua, Chihuahua, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Chihuahua, Chihuahua, México

ORCID: [0000-0003-1164-4963^a](https://orcid.org/0000-0003-1164-4963), [0000-0002-1547-2233^b](https://orcid.org/0000-0002-1547-2233), [0000-0003-3356-944X^c](https://orcid.org/0000-0003-3356-944X), [0000-0003-3917-4289^d](https://orcid.org/0000-0003-3917-4289)

Palabras clave

Hemofilia A
Implantes de Mama
Enfermedades Autoinmunes

Keywords

Hemophilia A
Breast Implants
Autoimmune Diseases


Fecha de recibido: 14/04/2022

Fecha de aceptado: 05/09/2022

Comunicación con:

Sergio Ignacio Moreno Urbina

 semoreno@uach.mx

 61 4561 8645

Cómo citar este artículo: Moreno-Urbina SI, Gameros-Palma CP, Ramos-Estrada JG, Hiracheta-Torres A. Síndrome autoinmunitario inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):251-5.

Introducción

La aplicación de sustancias con fines estéticos de forma indiscriminada, como es el caso de la silicona en los implantes mamarios, lleva a la producción de signos locales comunes, como inflamación, irregularidades en la piel, edema, eritema, neoformaciones vasculares y úlceras. Esto puede evolucionar a síntomas generales como fiebre, astenia, adinamia, artralgias o a la activación de manera anómala del sistema inmunitario, causando la aparición de enfermedades autoinmunitarias. A este conjunto de signos y síntomas se le denomina *síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes* (ASIA, por sus siglas en inglés), término acuñado por Shoenfeld y Agmon Levin en 2011.^{1,2}

Las enfermedades autoinmunitarias más comunes asociadas a este síndrome son la artritis reumatoide, la esclerodermia, el lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes; sin embargo aquí se presenta un caso de hemofilia A grave adquirida como parte del síndrome de ASIA, la cual se presenta con la aparición de autoanticuerpos del tipo IgG4 contra el factor VIII o IX, causando su inhibición y provocando cuadros hemorrágicos en pacientes sin coagulopatía previa, siendo el factor VIII el blanco más frecuente de los anticuerpos, que en ocasiones puede aparecer de forma espontánea o asociado a enfermedades.^{3,4}

La información e identificación del síndrome ASIA nos permite prevenir, diagnosticar y tratar a los pacientes que se encuentran con mayor riesgo de presentar cuadros de enfermedades autoinmunitarias, las cuales pueden llegar a ser reversibles siempre y cuando su tratamiento sea oportuno.^{5,6,7}

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 51 años de edad con antecedentes de importancia alérgica a nitrofurantoína y fenazopiridina, portadora de implantes mamarios desde el 2010, que manifestó pénfigo ampollosa en el 2015 (diagnóstico por biopsia) y aparente diagnóstico de hemofilia adquirida en el 2016, con la presencia de equimosis espontánea en brazos y piernas, gonalgia intermitente no inflamatoria, acompañada de mialgias de miembros superiores e inferiores y hemorragias prolongadas sin petequias, así como cuadro doloroso en fosa ilíaca izquierda, resultado de hemorragia renal izquierda con derrame pleural ipsilateral.

Acude al servicio de urgencias el 22 de septiembre del 2020 por síndrome hemorrágico en mama derecha, el cual inició con aumento de volumen y alteración de la consistencia de mama derecha, causando un desplazamiento hacia la línea media, sin manejo médico. Posteriormente

presentó habones con eritema alrededor de la areola, aproximadamente de 5 mm de diámetro, dolorosos, hipersensibilidad, no prurito, presentando salida de contenido hemático espontáneo. A la exploración física se encuentra mama derecha con crecimiento evidente, desviación lateral del pezón, salida hemática de zona infraalveolar medial, concluyendo en contractura capsular grado IV de Baker de mama derecha y grado I de la mama izquierda. Se trató con antibioticoterapia y factor VIII en el servicio de urgencias, sin mejoría.

Posteriormente, ingresó a cargo del servicio de hematología por la sospecha de coagulopatía, al contar con franca prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) de 107.4 segundos (testigo 27.6 s) y TP 14 s (testigo 11.8 s). repitiendo el estudio con TTPa > 180 s, y correcciones-diluciones de coagulación resultando en *no corrección*, continuando con la toma de muestra de plasma para método de Bethesda, así como el cambio del tratamiento a factor VIIa (NovoSeven) a dosis de 5 mg cada tres horas por vía intravenosa (IV). Dadas estas características se sospechó de hemofilia adquirida, siendo confirmada con el resultado de 30,000 unidades de Bethesda, alta respuesta.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC), la cual evidenció un hematoma en el implante de la mama derecha, respetando su cápsula (figura 1). Por dicha razón se tuvo contacto con el servicio de cirugía plástica para el retiro de ambos implantes mamarios.

Se programó a la paciente para ser ingresada a quirófano el día 28 de septiembre del 2020 a las 16:00 horas, se realizó capsulectomía bilateral, obteniendo un hematoma intracapsular de 320 mL (figura 2), así como la inspección macroscópica patológica de la capsula afectada. El procedimiento concluyó exitosamente.

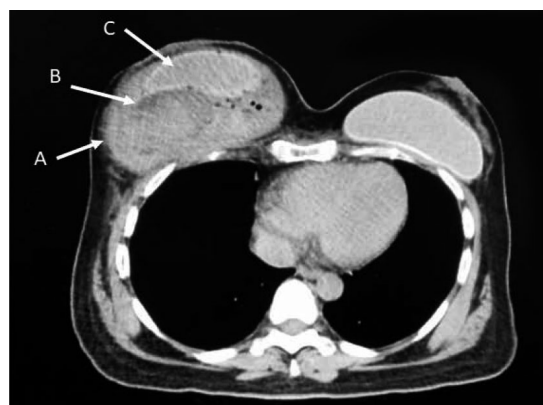


Figura 1 En la TAC se puede observar la capsula del implante de la mama derecha (A) engrosada en comparación con el del lado izquierdo, así como la presencia de hematoma intracapsular de aproximadamente 320 mL (B). Contenido de silicona (C)

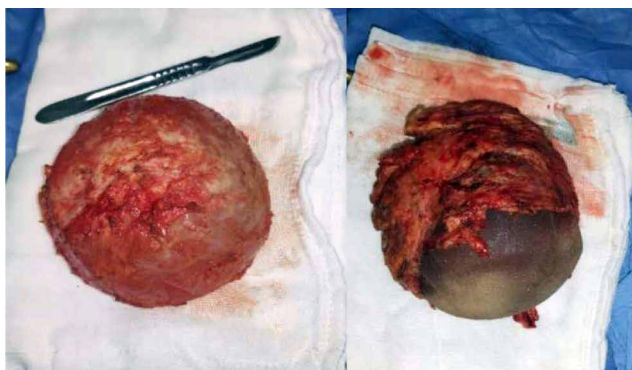


Figura 2 Gran engrosamiento y crecimiento irregular de la cápsula que envuelve el implante mamario derecho comparado con el de la mama izquierda que es delgada y uniforme

Previo al procedimiento quirúrgico antes descrito se llevó a cabo el control de hemostasia por parte del servicio de hematología, utilizando factor VIIa (NovoSeven) con una dosis (70-90 mcg/kg/cada 3 horas) respecto al peso

(70 kg), correspondiendo a 5 mg cada 3 horas durante 7 días, logrando hemostasia adecuada. Posterior a la cirugía (72 horas) se indicó rituximab semanal (600 mg por cuatro dosis); el día 3 de octubre del 2020 se sustituyó el factor VIIa por ácido tranexámico (650 mg cada 8 horas por vía oral) para un control hemostático completo y para el manejo ambulatorio de la paciente, por lo que se decidió su egreso, cumpliendo una estancia intrahospitalaria de 12 días y continuando, posteriormente, el 9 de diciembre del 2020 con deflazacort (30 mg/día) por parte del servicio de reumatología. En el **cuadro I** se observan los resultados de las pruebas laboratoriales por cronología.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, niega la presencia de episodios hemorrágicos y reporta la mejoría clínica de los eventos inflamatorios musculares y articulares, la cicatriz del evento quirúrgico se encuentra sin problemas hemostáticos.

El resultado histopatológico realizado a la cápsula de implante mamario derecho, con tejido fibroadiposo y

Cuadro I Resultados de pruebas laboratoriales por cronología

	20/09/20	24/09/20	30/09/20	19/11/20	31/12/20
Hemoglobina	10.7 g/L				
Hematocrito	32.8%				
Leucocitos	15,000/mL				
Neutrófilos	11,200/mL				
Linfocitos	2,800/mL				
Plaquetas	572,000				
TTPa	107.4 s	> 180 s			104.5 s
TP	14 s				
%FVIII	< 1%				
Fibrinógeno		545mg/dL			482 mg/dL
ALT	8.09 UI/L				
AST	10.76 UI/L				
BT	0.3 mg/dL				
BI	0.1 mg/dL				
BD	0.13 mg/dL				
Creatinina	0.67 mg/dL				
DHL	372 UI/L				
FA	203.27 UI/L				
TSH	2.5 mUI/L				
Prueba Bethesda			30,000 UI Bethesda		
Ab B2GLPI (G, A, y M)				Negativos	
Ab ACL (G y M)				Negativos	
ANAs				1:80 (Patrón moteado grueso)	
AntiDNA				Negativo	

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: Tiempo de protrombina; %FVIII: Porcentaje de actividad del Factor VIII; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BT: Bilirrubina total; BI: Bilirrubina indirecta; BD: Bilirrubina directa; DHL: Deshidrogenasa láctica; FA: Fosfatasa alcalina; TSH: Hormona estimulante de tiroides; Ab B2GLPI: Anticuerpos contra B2-Glicoproteína; Ab ACL: Anticuerpos Anticardiolipina; ANAs: Anticuerpos antinucleares

fibroconectivo maduro permitió identificar un prominente infiltrado inflamatorio mixto (agudo y crónico) transmural, acompañado de escasas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño (figura 3), mientras que la cápsula del implante mamario izquierdo presentaba discreto infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Discusión

El caso antes expuesto pone de manifiesto el inicio insidioso de las enfermedades autoinmunes, así como la ausente sospecha por parte del personal de atención primaria, donde la paciente ya había sido valorada previamente.^{8,9,10} Si bien la principal causa de prolongación del TTPa es una hemofilia congénita, es importante pensar en el escenario clínico (paciente femenina en la sexta decada de la vida con un síndrome hemorragíparo) y, sobre todo, hacer hincapie en los antecedentes de las prótesis mamarias y las probables enfermedades autoinmunes mal abordadas.

Si bien es cierto que en el último coagulograma el TTPa aún no se corrige, recordemos que al principio no coagulaba y que la clínica, como siempre, madre de toda la Medicina, es la que debe guiarnos en el manejo de los pacientes y en

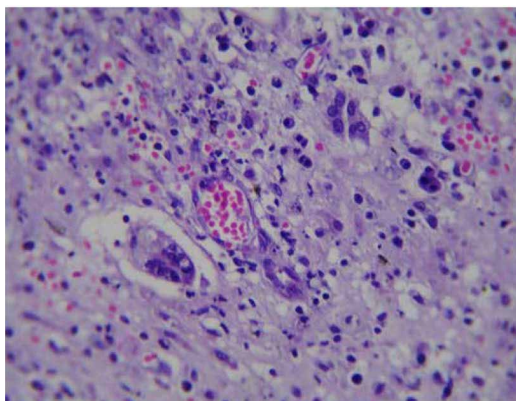


Figura 3 Imagen histológica de la muestra patológica del tejido mamario (mama derecha)

este caso ya no se han presentado episodios hemorrágicos. Si bien al administrar rituximab, junto con esteroides con fines inmunosupresores, hemos logrado controlar parcialmente los síntomas, aún persisten los inflamatorios sistémicos. Por otra parte, investigando con el servicio de cirugía plástica y reconstructiva, nos comentan que, si bien las prótesis han ido cambiando y mejorando con el tiempo, a la fecha todas se basan en el mismo compuesto de silicona.

Conclusiones

Después del trabajo interdisciplinario de los servicios de hematología, reumatología y cirugía plástica, se diagnosticó a la paciente con síndrome de ASIA, ya que cumple con los criterios diagnósticos del síndrome de inflamatorio inducido por adyuvantes, como son: presencia de los criterios mayores de exposición a estimulante externo (silicona) antes de las manifestaciones clínicas: mialgias, artralgias, mejoría después de la eliminación del agente estimulante, hallazgos típicos en la biopsia del tejido afectado (infamación granulomatosa, presencia de células gigantes por la exposición de cuerpo extraño), y como criterios menores: aparición de enfermedades autoinmunitarias (pénfigo ampolloso y hemofilia adquirida).¹¹ En casos anteriores no se tenía conocimiento acerca de las manifestaciones hematológicas asociadas al síndrome de ASIA, siendo el primer reporte de caso en el que se documenta. Otro de los puntos a resaltar del caso es la importancia del trabajo multidisciplinario para un diagnóstico preciso y la plena comunicación del equipo de salud a cargo de un paciente. El hecho de tener antecedentes familiares o predisposición genética a desarrollar este tipo de síndrome es un aspecto de gran interés, susceptible de desarrollar en el futuro, para poder seleccionar de mejor manera a los pacientes candidatos a dicha terapia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Carbón AMT, Jaramillo MAO, Ruiz DAP. Sustancias adyuvantes y síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes. Presentación de un caso. *Panor Cuba Salud*. 25 de octubre de 2019;15(1 (40)):59-64.
2. Poucel-Sánchez-Medal F, Salomón CMC, Villalpando EV, Salgado JEG. Riego de enfermedades del tejido conectivo en pacientes con implantes mamarios de silicona. *Cir Plástica*. 2014; 24(2):101-105.
3. Arias S, Fonsalía V, Casavieja G, Ruiz Díaz E, Chapper C, Magariños A. Inhibidor adquirido del factor VIII en paciente no hemofílico: Caso clínico y actualización. *Rev Médica Urug*. Diciembre de 2006;22(4):305-10.
4. Duboscq C, Ceresetto JM, Arias M, Forastiero R. Detección de inhibidor adquirido específico de factor VIII. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016;50(2):223-232.
5. Torres-Ruiz JJ, Martín-Nares E, López-Íñiguez A. Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). *Rev Med MD*. 2016;7.8(3):170-181.

6. Síndrome ASIA: prótesis mamarias y enfermedad de Still. *Medicina Buenos Aires*. 2017;77(5).
7. Health C for D and R. Breast Implants. FDA; 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/breast-implants>.
8. Majluf A, García J. Hemofilia adquirida. Permanyer: Ciudad de México; 2020.
9. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezanos-Pinto M. Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII). *Rev Medicina (B. Aires)*. 2015;75(4):231-238.
10. Giangrande P. Hemofilia Adquirida. Federación mundial de hemofilia: Québec, Canada; 2012.
11. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1259-64.