

# ASIA - תסמונת אוטואימונית המושרית על ידי ממריץ (Adjuvant)

יהודה שינפלד  
ננסי אגמון-לוי

מרכז זבלדוביץ למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן  
מרכז מצוינות של הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

לא בכל יום מדווח על תסמונת חדשה. יתר על כן, גיבושה של תסמונת חדשה אינו בהכרח מעיד על כך שביטוייה לא נצפו קודם לכן. איגוד הסתמנויות קליניות מגוונות המשולבות בממצאי מעבדה, נועד לציין שותפות קלינית שיכולה להיות בעלת אטיולוגיה משותפת ואחידה.

אכן, כמעט כל החיסונים, בנוסף לחומרים משמרים (כגון תימרזול - המכיל כספית ותיפקודו היה גם במניעת זיהום), מכילים גם ממריץ להגברת תגובת מערכת החיסון לחומר שרצוי לחסן כנגדו. קיימים ממריצים רבים בשוק, והשכיח והזול שבהם הוא האלומיניום [7].

האם הממריצים כשלעצמם יכולים להשרות אוטואימוניות (Autoimmunity) ומחלות אוטואימוניות? התשובה חיובית; כבר בשנת 1958 הראה Noel Rose - אחד מאבות האוטואימונולוגיה, כי באמצעות חיסון ארנבות באנטיגן התירוגלובולין וממריץ בלתי שלם (Incomplete Freund's adjuvant) ניתן היה להשרות אוטואימוניות, קרי הופעת נוגדנים כנגד בלוטת התריס, בעוד שחיסון ארנבות באמצעות אותו האנטיגן בנוכחות ממריץ שלם (Complete Freund's Adjuvant - CFA), אשר הכיל מרכיב מחיידקי השחפת, גרם להופעתה של מחלה אוטואימונית של ממש בבלוטת התריס של החיות [8].

Westley Reeves [9], רימטולוג אמריקאי מוכר, בנה את כל הקריירה שלו סביב שפעול מערכת החיסון ליצירת נוגדנים עצמיים מגוונים ומחלות אוטואימוניות שונות בבעלי חיים על ידי חיסונים בממריץ בלבד. על כן, מיד נשאלות השאלות הבאות: האם חיסונים יכולים להשרות מחלות אוטואימוניות? ואם כך הדבר מדוע אין התופעה כה שכיחה, כי הרי חיסונים ניתנו למיליוני אנשים? או לחלופין, הייתכן שסיליקון - חומר אינרטי - יכול לנהוג כממריץ ולהשרות תופעות דומות? התשובות לכל השאלות הן חיוביות.

## חיסונים ומחלות אוטואימוניות

הספרות עשירה בפרשות חולים ובסדרות קטנות של מצבים אוטואימוניים אשר הושרו בעקבות חיסונים [10,11]. רוב הדיווחים הללו התפרסמו בעקבות מודעותם של הרופאים (או החולים) לסמיכות האירועים בין מתן החיסון להתפתחות התסמינים הקליניים.

המשותף לכולם הוא האטיולוגיה של חשיפה לגורם ממריץ (Adjuvant) [1]. המחלות וההסתמנויות שהוכללו על ידינו בתסמונת ASIA היו ידועים כבר בעולם קודם לגיבוש התסמונת. הן כללו הסתמנויות קליניות וביטויים מעבדתיים שאינם מוגדרים, אשר הושרו בעקבות חיסונים שונים, וכן ביטויים קליניים ומעבדתיים שנגרמו עקב חשיפה לסיליקון ולחומרים כימיים ממריצים אחרים. חלק מתסמינים אלה כבר הוכללו בעבר בתסמונות שונות, ודוגמאות טיפוסיות ל-ASIA הן התסמונות שמתוארות בעקבות חשיפה לחיסונים, דוגמת התסמונת שכונתה: Macrophage myofasciitis syndrome [2] או זו שתוארה בחיילים ששבו ממלחמת המפרץ וכונתה The Gulf War syndrome [3].

מצבים נוספים אשר נכללים תחת כיפת ASIA הם הסיליקונוסיס - אותו מישלב תסמינים המופיע לאחר ניתוחים שבהם הושתלו שתלי סיליקון בגופם של נשים [4], ואף מצבים אחרים כתסמונת העייפות הכרונית Chronic fatigue syndrome [5,6]. קרוב לוודאי, שהמשותף להסתמנויות שנמנו לעיל אינו רק ההתבטאות הקלינית וממצאי המעבדה, כי אם הגורם שאליו נחשפו הלוקים בתסמינים אלו - הממריץ.

## הממריץ (Adjuvant)

מהו הממריץ? זהו חומר אשר מגביר את התגובה החיסונית לאנטיגן (או Autoantigen), ואשר שימש במשך שנים כ"טריק אימונולוגי" לעודד תגובה חיסונית רצויה. מסתבר שאת הטריק הזה מכיר כל חיידק או מזהם אחר המנצל את תכונת הממריץ לטובתו, ובהתאם גם רופאים ומדענים ניצלו זאת למטרות שיפוע של מערכת החיסון והגברת יעילות החיסונים.

זהו המצב לגבי התסמונת החשדה שעליה דיווחנו לאחרונה, אשר כינויה "אסיה" ASIA Autoimmune/Auto-inflammatory Syndromes Induced by Adjuvants) נועד להכפיף תחת מסגרת אחת מגוון רחב של תסמינים; חלקם הגדול בהקשר למחלות אוטואימוניות, ממצאי מעבדה שונים ואף מחלות אוטואימוניות מוגדרות, כאשר

**טבלה 1:**  
התסמינים המשותפים לחולים אשר לוקים בתסמונת הממריץ (האדג'ובנט)

The prevalence of clinical manifestations: MMF, Silicone related disease; GWS and post-vaccination events

| Symptoms                                   | MMF<br>N=250 | Silicone<br>N=100 | GWS<br>N=4,600 | Post Vaccine<br>N=30,000 |
|--------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|--------------------------|
| Myalgias/myopathy/<br>Muscle weakness      | +++          | +++               | +              | +                        |
| Arthralgias/arthritis                      | +++          | +++               | ++             | +                        |
| Chronic fatigue/sleep<br>disturbances      | +++          | +++               | +++            | +                        |
| Neurological/cognitive<br>impairments      | +            | ++                | ++             | +                        |
| Fever                                      | +            | NR                | NR             | +                        |
| Gastrointestinal                           | +            | NR                | +              | +                        |
| Respiratory                                |              | +                 | +              |                          |
| NRNRNR                                     |              |                   |                |                          |
| Skin                                       |              | +                 | +              | +                        |
| Diagnosis of defined<br>autoimmune disease | +            | +                 | NR             | +/-                      |
| Antibodies                                 | NR           | +                 | +              | NR                       |
| Increased ESR                              | ++           | NR                | NR             | +                        |

The prevalence of signs and symptoms was defined (+) if reported in <30% of subjects, (++) in 30-60% and (+++) if present in more than >60% of subjects.  
MS = multiple sclerosis; NR = not reported.

## טבלה 2:

המדדים המוצעים לאפיון תסמונת המרמץ

The Suggested criteria for the diagnosis of ASIA

## Major Criteria:

- ◆ Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.
- ◆ The appearance of 'typical' clinical manifestations:
  - Myalgia, Myositis or muscle weakness
  - Arthralgia and/or arthritis
  - Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances
  - Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
  - Cognitive impairment, memory loss
  - Pyrexia, dry mouth
- ◆ Removal of inciting agent induces improvement
- ◆ Typical biopsy of involved organs

## Minor Criteria:

- ◆ The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant
- ◆ Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn)
- ◆ Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)
- ◆ Evolution of an autoimmune disease (i.e. MS, SSC)

adopted from ref. 1

הביטויים הנירולוגיים הבולטים, כולל ליקויים קוגניטיביים, ליקויי זיכרון, שינה לא מרעננת, עייפות קיצונית ועוד. כמו כן, במקרה דנן הוצג הקשר הגנטי ל-HLA DRB1.

אין בכל האמור לעיל בכדי לשלול מתן חיסון כלשהו, שתועלתו תמיד עולה על נזקיו. הדבר אמור גם לגבי מישתלי הסיליקון המביאים "ארוכה" לנפשו של הנשים.

מאחר שהתופעות נדירות, על אחת כמה וכמה שעל הרופאים (כולל רופאי המשפחה) להיות ערים להן. בנוסף, לאבחון מוקדם ונכון השלכות רבות:

- **טיפוליות** – לעיתים הוצאת המישתל יכולה לגרום לדעיכת ההסתמנות [18].
- **פיצוי** – יש לזכור שחיסונים לעתים מחויבים על ידי המדינה או המעסיק והם ניתנים לאנשים בריאים. לכן, מדינות רבות יצרו מנגנון שבו נפגעים אלו עשויים להיות מפוצים. ●

**הערה:** פרופ' יהודה שינפלד מופיע בבית משפט לטובת נפגעי חיסון ומישתלי סיליקון.

## מחקרים אפידמיולוגיים על הקשר בין חשיפה למרמץ ותחלואה אוטואימונית

במרבית המחקרים האפידמיולוגיים לא ניתן היה להדגים קשר בין המחלה האוטואימונית או התסמינים לבין החיסון או לנוכחות או התפרצות מישתל הסיליקון – מדוע?

א. השפעות לוואי אלה נדירות – לשמחתנו ותלויות ככל הנראה בנטייה גנטית המגבירה את רגישות הפרט להשפעה הממרצת, כפי שנמצא לגבי נוכחות האלל – HLA DRB1 [23–21].

ב. בסקרים אפידמיולוגיים נעשה ניסיון לקשור בין מחלה אוטואימונית מוגדרת כסקלרודרמה או זאבת לבין הגורם הממרץ. הסתבר, כפי שנראה מתיאור תסמונת ASIA, כי ברובה נפגעים מסתמנות תלונות "אוטואימוניות", שאינן מובילות בהכרח לאבחון מחלה אוטואימונית מוגדרת [24]. רק בחלק מהנפגעות "המחלה" מתקדמת למצב שבו ניתן להגדירה על פי המדדים המקובלים כמחלה אוטואימונית [24].

לרוב גם מגוון הנוגדנים מבלבל ואינו סוגלי למחלה ספציפית זו או אחרת, ולכן הוחמצו אבחנות באותן חולות [25,21]. ואכן, בעבודה שבה נבדקה קבוצה גדולה של נשים מרחבי ארה"ב שעברו השתלת סיליקון, ואשר לא הכירו אישה את רעותה, נמצא כי תלונותיהן היו זהות. במאמר מערכת הדן בעבודה זו [26] נטבעה הכותרת: "Where there is a smoke there is a fire: a syndrome to be defined". ואכן, אנחנו הגדרנו את התסמונת, שלמרבית ההפתעה חולקת דמיון במאפייניה הן במושגות סיליקון, הן בנפגעי חיסון והן באנשים שלקו בתסמונת המרמץ.

### מה היא ההסתמנות של ASIA?

התסמינים המשותפים לחולים אשר לוקים בתסמונת המרמץ (האדג'ובנט) מפורטים בטבלה 1, ואילו המדדים המוצעים לאפיון תסמונת המרמץ מובאים בטבלה 2.

### סיכום ומסקנות

המשותף לכל ההסתמנויות הללו הוא הגורם האטיולוגי, קרי החשיפה לממרץ (Adjuvant) המגרה את מערכת החיסון. הדבר הוכח בתסמונת MIMF, שבה נמצא כי האלומיניום הוא הממרץ.

האלומיניום הנמצא בחיסון שוקע ברקמות השריר ומשם נודד גם למוח, ומכאן

## עדויות לקשר שבין חיסונים ותחלואה אוטואימונית בבעלי חיים

1. כלבים שחוסנו במגוון חיסונים פיתחו נוגדנים עצמיים רבים שחלקם סגוליים למחלות ספציפיות אוטואימוניות [12].
2. דגי סלמון שגודלו בחוות וחוסנו במטרה שלא יזדהמו, פיתחו נוגדנים עצמיים ופגיעה תואמת באיברים שונים, כולל דלקת חיסונית (אימונית) של פקעיות הכליה (Immune glomerulonephritis) [13].
3. עכברים הנוטים להתרחויות אוטואימוניות (Alopecia areata), שחוסנו בחיסון להפטיטיס B, לקו בהתרחות אשר הופיעה מוקדם באופן משמעותי במחוסנים לעומת קבוצת הבקרה [14].

## מועד התפתחות המחלה האוטואימונית לאחר החיסון

רוב הקהילה המדעית מצפה שהמחלה או התסמינים יופיעו בסמיכות לחיסון (בדומה לפרק הזמן של כשלושה שבועות שבו מתפתחת קדחת השיגרון [Rheumatic Fever] לאחר זיהום בסטרפטוקוקוס). בשנים האחרונות למדנו שלא כך הדבר:

1. למחלות אוטואימוניות תקופת דגירה ארוכה מעת הופעת הנוגדנים העצמיים, שיכולה להימשך חודשים ואף שנים [15].
2. חיסון כנגד נגיף השפעת אשר ניתן לנבדקים בריאים השרה נוגדנים עצמיים לאחר שישה חודשים ממועד החיסון [16].
3. נזק דמיאלנטיבי וטרשת נפוצה הופיעו כשלוש שנים לאחר החיסון בנגיף ההפטיטיס מסוג B [17], ולכן רק ערנות גדולה מאוד יכולה לקשור את החיסון להתפתחות התופעה.

## מישתלי סיליקון ותסמונת ASIA

הסיליקון נוצל למישתלים בגלל עצם מרקמו והאמונה שהוא אינרטי מבחינה חיסונית. נמצא שהמישתלים עלולים להיקרע והסיליקון עלול לשקוע ברקמות הגוף, והוא מהווה ממרץ למערכת החיסון [18].

מיד עם תחילת ההשתלות בשדיים ביפן, דווח על סידרה של תשע חולות שלקו בטרשת עור (Systemic Sclerosis) לאחר שעברו השתלות אלו [19]. בעקבות זאת דווח על 100 אירועים דומים [20]. בהמשך רבו הדיווחים על הקשר בין מישתלי סיליקון לבין ASIA הן בנשים והן בעבודות שנערכו בבעלי חיים [18].

## ביבליוגרפיה

1. Shoenfeld Y & Agmon-Levin N, 'ASIA' - autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*, 2011; 36: 4-8.
2. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M & Shoenfeld Y, Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010 [Epub ahead of print]. (In press).
3. Israeli E, The Gulf War Syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA). *LUPUS*, 2011; Special issue on ASIA; In press.
4. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M & al, A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol*, 1999 ;26: 73-7.
5. Agmon-Levin N & Shoenfeld Y, Chronic fatigue syndrome with autoantibodies - the result of an augmented adjuvant effect of Hepatitis B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev*, 2008; 8: 52-5.
6. Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK & Authier FJ, A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*, 2009; 72: 135-9.
7. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M & Shoenfeld Y, Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*, 2009;18: 1217-1225.
8. Rose NR, Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus*, 2010; 19: 354-8.
9. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS & al, Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol*, 2009; 30: 455-64.
10. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E & Shoenfeld Y, Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*, 2009; 5: 648-52.
11. Balofsky A, Agmon-Levin N & Shoenfeld Y, The new H1N1 and HPV vaccines and old fears. *Curr Opin Rheumatol*, 2010; 22: 431-436.
12. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C & al, Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med*, 1999; 41: 733-747.
13. Koppang EO, Koppang EO, Bjerkaas I & al, Vaccination-induced systemic autoimmunity in farmed Atlantic salmon. *J Immunol*, 2008; 181: 4807-14.
14. Sundberg JP, Silva KA, Zhang W & al, Recombinant human hepatitis B vaccine initiating alopecia areata: testing the hypothesis using the C3H/HeJ mouse model. *Vet Dermatol*, 2009; 20: 99-104.
15. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV & al, Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1526-33.
16. Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakja A & al, Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev*, 2008; 8: 134-8.
17. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S & Tardieu M, Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2009; 72: 873-80.
18. Hajdu SD, Agmon-Levin N & Shoenfeld Y, Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*, 2011; 41: 203-211.
19. Kumagai Y, Abe C & Shiokawa Y, Scleroderma after cosmetic surgery: four cases of human adjuvant disease. *Arthritis Rheum*, 1979; 22: 532-7.
20. Shoaib BO, Patten BM, Calkins DSK, Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J Med*, 1994; 43: 79-87.
21. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M & Shoenfeld Y, Macrophagic Myofasciitis a Vaccine (alum) Autoimmune-Related Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011; 41:163-8.
22. Gherardi RK & Authier FJ, Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*, 2011; Special issue on ASIA syndrome. In Press.
23. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P & al, Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*, 2001; 124:1821-31.
24. Shoenfeld Y, Cervera R & Gershwin ME, (Editors). *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Humana Press, Springer Science + Business Media, LLC, USA. pp 1-593, 2008.
25. Zafrir Y, Agmon-Levin N, Paz Z & al, Autoimmunity following Hepatitis B Vaccine as part of the spectrum of "Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvant" (ASIA)- Analysis of 93 cases. *Lupus* 2011; Special issue on ASIA syndrome. In Press.
26. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M & Ricca L, Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol*, 2003; 30: 2092-4.