

ASIA ou síndrome de Shoefeld: uma nova síndrome autoimune?

Seriam a síndrome da Guerra do Golfo (SGG), que debilitou os veteranos americanos e britânicos nas operações Escudo do Deserto e Tempestade do Deserto, e a guerra pela vaidade, que aterrozizou pacientes submetidas a implantes de silicone e que desenvolveram reação *escleroderma-like*, espectros de uma mesma doença no início dos anos 1990? O que podem ter em comum com uma rara síndrome miopática induzida por alumínio e descrita pela primeira vez na França, em 1998?

A resposta lógica, sugerida a partir de observações clínicas e pesquisa inovadora, veio do Centro de Doenças Autoimunes de Tel-Hashomer em Israel e é bem simples: a etiopatogenia.¹

Estas distintas e enigmáticas condições autoimunes, com apresentações separadas no tempo e distância geográfica, foram agrupadas como uma só síndrome, a síndrome autoimune/inflamatória induzida por adjuvantes, com mnemônico ASIA em inglês e publicadas recentemente em um prestigioso e de alto impacto periódico da área (*Journal of Autoimmunity*).¹ Um mnemônico apropriado, já que a Ásia é o maior e mais populoso continente do planeta, e cuja cultura ainda guarda tantos mistérios para quem não tem os olhos e a mente abertos para sua diversidade.

Como adjuvantes podemos entender o mosaico de fatores ambientais reconhecido há várias décadas como indutores de autoimunidade em diferentes modelos animais, utilizados na indústria farmacêutica para incrementar a antigenicidade e baratear a produção de vacinas e que, como já sabemos, podem contribuir como gatilho para o desenvolvimento de doenças inflamatórias ou autoimunes em humanos geneticamente suscetíveis.^{2,3} Neste grande grupo – fragmentos infecciosos, hormônios, alumínio, silicone - recentemente vem se destacando o escaleno, óleo obtido na natureza de tecido de tubarão e um dos principais adjuvantes das vacinas anti-influenza disponíveis no país.⁴

A SGG foi descrita a partir de 1998⁵ em veteranos do conflito que não sofriam de doenças reumáticas clássicas, mas apresentavam sintomas próprios destas entidades como artralgia, mialgia, linfadenopatia, fadiga crônica, eritema malar e doença tireoidiana autoimune.

Estudo de coorte duplo-cego realizado há cerca de dez anos por um grupo de New Orleans⁶ comparando a dosagem de anticorpos antiescaleno séricos em 114 veteranos da Guerra do Golfo e funcionários militares que não chegaram perto da frente de batalha, doentes e sadios, com controles formados por 48 doadores de sangue, 40 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, 34 pacientes assintomáticas que haviam implantado silicone nos seios e 30 pacientes com síndrome da fadiga crônica apresentou um desfecho surpreendente. Nenhum dos pacientes do grupo controle, mesmo aqueles com doença autoimune ativa, apresentou anticorpos antiescaleno detectáveis no soro, enquanto 95% dos militares apresentaram anticorpos positivos. Dentre estes últimos, todos que haviam apresentado os sintomas da SGG, tendo ou não pisado no teatro de operações propriamente dito, tinham anticorpos antiescaleno. Por outro lado, esse anticorpo não foi detectado em nenhum dos veteranos que não haviam manifestado sintomas. Os autores sugeriram então que a SGG não era resultado da exposição a armas químicas, biológicas ou a estresse pós-traumático, mas sim pelo desequilíbrio imune causado por regime vacinal intenso a qual, combatentes ou não, todos os militares foram expostos no período de preparação para o conflito. O que explicava também achados anteriores⁴ de hipergamaglobulinemia e nível anormal de proteínas de fase aguda encontrados em 45% dos pacientes com SGG.

Cabe ressaltar que neste conflito a preocupação real para manutenção da saúde das tropas anti-iraquianas não foram as epidemias de doenças infecciosas como as de doença das trincheiras (uma febre relacionada a carrapatos), ou similares

Carvalho JF recebeu bolsas da *Federico Foundation* e CNPq (300665/2009-1). Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.
Endereço para correspondência: Jozélio Freire de Carvalho MD, PhD. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Reumatologia. Av. Dr. Arnaldo 455, 3º andar, Sala 3105, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 01246-903. Fax: 55 (11) 30617490. E-mail: jotafc@gmail.com.

ao surto mortal de gripe espanhola que ocorreram na primeira e entre as duas grandes guerras. E nem mesmo os traumas por armas de fogo, explosivos como na segunda guerra ou as consequências do abuso de estimulantes e outras substâncias verificados na guerra do Vietnã. No golfo o maior inimigo foi o calor do deserto e a sede. A qualidade do suprimento de água potável foi tão essencial quanto à supremacia bélica para o número reduzido de baixas no contingente ocidental.

Não deixa de ser irônico que mais soldados tenham adoecido por causa de um adjuvante oleoso injetado em seus organismos como parte de um complexo imuno-protetor do que lutando contra o meio ambiente hostil e o inimigo armado que disputava as reservas de petróleo local.

Já a siliconose, como ficou conhecida a reação tecidual fibrosante similar à forma limitada de esclerodermia, com sintomas sistêmicos de caráter geral associados aos implantes estéticos, desafiou a comunidade científica internacional a comprovar seu mecanismo fisiopatogênico. No início dos anos 90, o silicone era considerado um material inerte e, portanto, incapaz de desencadear fenômenos imunes. Metanálises recentes estimam o risco de desenvolver doenças do tecido conjuntivo após implante de silicone em apenas 0,8%, muito próximo ao da população geral. Entretanto, esses estudos admitiam em suas casuísticas apenas pacientes que fechavam critérios de doenças autoimunes conhecidas. Não consideraram, portanto, pacientes com manifestações menos específicas tais como artralgias, mialgias, ou até mesmo manifestações neurológicas, mas que não se encaixavam em alguma condição conhecida.

A doença muscular pós-vacinal descrita pelo francês Gehardi *et al*, em 1998,⁷ é interessante por ter tido suas alterações histopatológicas bem documentadas. Trata-se de miofasciíte macrofágica com inclusão citopasmática do alumínio usado como adjuvante em diversas vacinas e suas manifestações sistêmicas com marcada astenia, fadiga crônica, mialgia, artralgia, febre e, em alguns casos, polirradiculopatia desmielinizante clinicamente semelhante à doença de Guillain-Barré com alterações eletro-neuromiográficas documentadas. Os pacientes apresentavam proteínas de fase aguda e creatinoquinase (CK) elevadas. Seu grupo⁸ comprovou ainda a teoria de que a raridade da complicação devia-se a suscetibilidade genética, pois apenas de pacientes com perfil de HLA DRB1*01 desenvolviam a doença. Além disso, foi verificado em 2002,⁸ a persistência do depósito de alumínio adjuvante no local da aplicação até 10 anos após a imunização, o que poderia explicar a atividade persistente da doença muscular pós-vacinal em determinados pacientes.

Alguns pacientes com doença autoimune e de perfil alérgico apresentaram reação de gatilho com reativação da doença de base quando vacinados com a vacina anti-influenza

H1N1 comum, rica em escaleno e alumínio como adjuvantes. Aqueles, entretanto, que receberam a vacina sem adjuvante, reservada às pacientes grávidas, não apresentaram maiores alterações. Estas constatações também dão margem à discussão sobre a criação de recomendações de segurança vacinal específicas para pacientes com doenças reumáticas. Por fim, o trabalho de Shoenfeld¹ sugere pela primeira vez os critérios para o diagnóstico de ASIA (Tabela 1), critérios estes que ainda necessitam de validação, mas que podem auxiliar desde já o reconhecimento e futuros estudos sobre esta nova entidade.

Tabela 1. Critérios sugeridos por Shoenfeld para o diagnóstico de ASIA

Critérios maiores:
<ul style="list-style-type: none"> • Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas. • Aparecimento de uma das manifestações clínicas abaixo: <ul style="list-style-type: none"> – Mialgia, miosite ou fraqueza muscular; – Artralgia e/ou artrite; – Fadiga crônica, sono não repousante ou distúrbios do sono; – Manifestações neurológicas (especialmente associadas com desmielinização); – Alteração cognitiva, perda de memória; – Febre, boca seca; • A remoção do agente iniciador induz melhora. • Biópsia típica dos órgãos envolvidos.
Critérios menores:
<ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento de autoanticorpos dirigidos contra o adjuvante suspeito. • Outras manifestações clínicas (ex.: síndrome do cólon irritável). • HLA específicos (ex.: HLA DRB1, HLA DQB1). • Surgimento de uma doença autoimune (ex.: esclerose múltipla, esclerose sistêmica)

Para o diagnóstico de ASIA: pelo menos a presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores.

Este editorial se propõe a divulgar esta síndrome inflamatória desencadeada por adjuvantes (ASIA) bem como propor uma eponímia para a mesma: Síndrome de Shoenfeld, em referência ao autor que percebeu e descreveu de forma inédita a natureza destes eventos, até então particularizados e reconhecidos como heterogêneos, e sua importante relação com os estudos sobre a influência ambiental na etiopatogenia e prognóstico das doenças autoimunes. Os autores propõem também que os critérios para diagnóstico desta síndrome, doravante sejam referidos como critérios de Shoenfeld.

Jozélio Freire Carvalho

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Solange Murta Barros

Serviço de Reumatologia do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

REFERÊNCIAS*REFERENCES*

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print].
2. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y *et al.* The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases – 2008. *Isr Med Assoc J* 2008; 10:8-12.
3. de Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1:501-9.
4. Israel E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18:1217-25.
5. Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Molec Pathol* 2000; 68:55-64.
6. Gehardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L *et al.* Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998; 352:347-52.
7. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gerardi RK *et al.* HLA-DRB1*01 and macrofagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:255-7.