



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

MEDICINOS STUDIJŲ PROGRAMA

KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTO REUMATOLOGIJOS, ORTOPEDIJOS
TRAUMATOLOGIJOS IR REKONSTRUKCINĖS CHIRURGIJOS KLINIKA

ANASTASIJA MARČENKO

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Adjuvantų indukuotas autoimuninis/uždegiminis sindromas (ASIA). Literatūros
apžvalga ir klinikinių atvejų pristatymas**

**Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Literature
review with case reports**

Darbo vadovas

Doc. Dr. Rita Rugienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Dr. Irena Butrimienė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: anastasija.marcenko@mf.stud.vu.lt

TURINYS

Santrumpos	3
1. SANTRAUKA	6
2. ĮVADAS	9
3. LITERATŪROS APŽVALGA	9
3.1. ASIA sindromo samprata	9
3.2. ASIA sindromo imunologiniai mechanizmai	10
3.3. Genetiniai veiksniai	12
3.4. Adjuvantai. ASIA potipiai	13
3.4.1. Metalų indukuotas ASIA sindromas	13
3.4.2. Naftos produktų sukeltas ASIA-MO sindromas.....	14
3.4.3. Implantų sukeltas ASIA sindromas	15
3.4.4. Skiepų sukeltas ASIA sindromas.....	16
3.4.5. Infekciniai veiksniai ir ASIA sindromas.....	18
3.5. Klinikiniai požymiai ir diagnostika	19
3.6. ASIA sindromas ir limfoma	20
3.7. Gydymas	21
3.7.1. Priežastinio veiksnio pašalinimas	22
3.7.2. Imunosupresinis ir imunomoduliacinis gydymas	22
3.7.3. Simptominis gydymas	23
4. KLINIKINIAI ATVEJAI IR JŲ ANALIZĖ.....	24
4.1. Klinikinis atvejis Nr. 1.....	24
4.1.1. Klinikiniai duomenys ir atliktos estetinės procedūros.....	25
4.1.2. Objektīvūs tyrimų rezultatai ir diagnostiniai aspektai.....	25
4.1.3. Diferencinė diagnostika ir rizikos veiksniai	26

4.1.4. ASIA kriterijų analizė.....	27
4.1.5. Gydomo taktika ir ilgalaikė priežiūra.....	29
4.2. Klinikinis atvejis Nr. 2.....	29
4.2.1. Klinikiniai duomenys ir adjuvanto ekspozicija.....	29
4.2.2. Diferencinė diagnostika ir rizikos veiksniai.....	31
4.2.3. Ryšys su adjuvantu ir ASIA sindromo kriterijų analizė.....	32
4.2.4. Gydomo taktika ir ilgalaikė priežiūra.....	33
5. IŠVADOS	34
6. ŠALTINIAI	35

Santrumpos

ASIA (*angl. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*) – Adjuvantų indukuotas autoimuninis/uždegiminis sindromas

ASIA-MO (*angl. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants - by mineral oil*) – Adjuvantų indukuotas autoimuninis/uždegiminis sindromas, sukeltas naftos alyvos

HLA (*angl. Human Leukocyte Antigen*) – Žmogaus leukocitų antigenas

MHC (*angl. Major Histocompatibility Complex*) – Audinių suderinamumo kompleksas

APC (*angl. Antigen Presenting Cell*) – Antigeną pateikianti ląstelė

PRR (*angl. Pattern Recognition Receptor*) – Molekulines struktūras atpažįstantis receptorių

TLR (*angl. Toll-Like Receptor*) – Toll-like receptorių

CLR (*angl. C-Type Lectin Receptor*) – C-type lektino receptorių

RLR (*angl. RIG-I-Like Receptor*) – RIG-I-like receptorių

NLR (*angl. NOD-Like Receptor*) – NOD-like receptorių (Nukleotidų prisijungimo ir oligomerizacijos domeno tipo receptorių)

NALP3 (*angl. NLR Family Pyrin Domain Containing 3*) – NLR šeimos pirino domeną turintis baltymas 3 (Nukleotidų prisijungimo ir oligomerizacijos domeno tipo receptorių šeimos pirino domeną turintis baltymas 3)

IL (*angl. Interleukin*) – Interleukinas

IFN (*angl. Interferon*) – Interferonas

PF4 (*angl. Platelet Factor 4*) – Trombocitų faktorius 4

ANA (*angl. Antinuclear Antibodies*) – Antinukleariniai antikūnai

SSA/SSB (*angl. Sjogren's Syndrome Antigen A/B*) – Autoantikūnai prieš Sjogreno sindromą susijusius antigenus A/B

DNR – deoksiribonukleorūgštis

NF-κB (*angl. Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells*) – Branduolio faktorius kappa lengvosios grandinės stiprintoja aktyvuotose B ląstelėse

IRF3 (*angl. Interferon Regulatory Factor 3*) – Interferono reguliacinis faktorius 3

PAMPs (*angl. Pathogen-Associated Molecular Patterns*) – Patogenų asocijuoti molekuliniai modeliai

SRV – Sistemine raudonoji vilkligė

POTS (*angl. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*) – Ortostatinės tachikardijos sindromas

NHL (*angl. Non-Hodgkin Lymphoma*) – Ne Hodžkino limfoma

MALT (*angl. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma*) – Ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma

DLBCL (*angl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) – Difuzinė didelių B ląstelių limfoma

COVID-19 (*angl. Coronavirus Disease 2019*) – Koronaviruso liga 2019

SARS-CoV-2 (*angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) – Sunkų ūminį respiracinį sindromą sukeliantis koronavirusas 2

ŽPV – Žmogaus papilomos virusas

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija

EULAR (*angl. European Alliance of Associations for Rheumatology*) – Europos reumatologijos asociacijų aljansas

EMA (*angl. European Medicines Agency*) – Europos Vaistų Agentūra

PDMS - polidimetilsiloksanas

p – p reikšmė

µg/l – Mikrogramai litre

n – Imties dydis

m. – Metai

angl. - Angliškai

Kt. – Kita, kiti

t. y.– Tai yra

pvz. – Pavyzdžiui

1. SANTRAUKA

Autoimunitetas – tai būklė, kai organizmo imuninė sistema pradeda atakuoti savus audinius, sukeldama lokalų pažeidimą ar net autoimunines ligas. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama veiksniams, galintiems sukelti autoimunines reakcijas, tarp kurių svarbų vaidmenį užima adjuvantai. Adjuvantai – tai medžiagos, kurios yra naudojamos sustiprinti organizmo imuniniam atsakui, pagrindinės veikliosios medžiagos stabilizavimui bei jos poveikio prailginimui. Jos naudojamos vakcinose, estetiniuose užpilduose bei kituose medicininiuose produktuose. Tačiau šios medžiagos gali išprovokuoti nepageidaujamas autoimunines reakcijas. Adjuvantų sukeltas autoimuninis/uždegimo sindromas (ASIA) apima grupę ligų, išsivystančių po adjuvanto poveikio. Šiame darbe analizuojama literatūra apie adjuvantų sukeltą autoimuninį/uždegimo sindromą ir pristatomi du klinikiniai atvejai, kai ASIA sindromo požymiai pasireiškė po estetinių procedūrų.

Tikslas. Išanalizuoti mokslinę literatūrą apie adjuvantų sukeltą autoimuninį/uždegiminį sindromą, išnagrinėti adjuvantų įvairovę ir jų galimą poveikį imuninės sistemos aktyvacijai bei, remiantis dviem klinikiniais atvejais, aptarti diagnostinius iššūkius, kylančius dėl nespecifinių sindromo simptomų.

Darbo uždaviniai. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie ASIA sindromo patogenezę ir klinikinius požymius, galimus adjuvantus bei pristatyti du klinikinius atvejus, iliustruojančius ASIA sindromo diagnostines dilemas.

Naudoti tyrimo metodai. Literatūros paieška atlikta tarptautinėse PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse, naudojant raktažodžius „Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants“, „ASIA“, „adjuvants“, „autoimmunity“. Įtrauktos literatūros apžvalgos, klinikiniai atvejai, sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės, publikuotos anglų kalba 2011-2025 metais. Atrinktos ir išanalizuotos 57 darbo temą atitinkančios publikacijos. Atliktas klinikinių atvejų aprašymas ir analizė.

Rezultatai atskleidė, kad ASIA sindromo simptomų įvairovė dažnai kelia diagnostinių iššūkių klinikinėje praktikoje. Pirmosios pacientės pagrindinis nusiskundimas buvo gleivinių sausumas, antrajai – parestzijos ir autoimuneinei ligai būdingi simptomai, kurie lėmė sisteminės raudonosios vilkligės įtarimą. Abu atvejai išryškina situacijas, kai simptomai yra lengvai išreikšti, o priežastinis ryšys - adjuvanto ekspozicija - nėra įvardijamas iškart. Dėl to ypač svarbi detalus anamnezės surinkimas, diferencinė diagnostika, leidžianti atmesti kitas galimas autoimunines arba infekcines ligas.

Išvados. ASIA sindromas yra svarbi ir vis dažniau pasitaikanti klinikinė problema, kuri reikalauja didesnio gydytojų budrumo, ypač susiduriant su netipiniais ar lengvais simptomais. ASIA sindromo

diagnostika yra labiau subjektyvi nei objektyvi, todėl būtina detali anamnezė, laboratoriniai tyrimai ir ilgalaikis stebėjimas siekiant nustatyti tikrąją simptomų kilmę. Šiame darbe pateikti klinikiniai atvejai iliustruoja, kaip svarbu atsakingai vertinti adjuvantų naudojimą ir jų keliamas rizikas, ypač atsižvelgiant į galimas autoimunines reakcijas. Dėl didėjančio estetinių injekcijų populiarumo būtina plėsti gydytojų bei visuomenės supratimą apie procedūrų ilgalaikį poveikį imuninei sistemai. Svarbu užtikrinti, kad pacientai gautų išsamią informaciją apie galimas komplikacijas ir ilgalaikes procedūrų pasekmes.

Raktažodžiai. Adjuvantų indukuotas autoimuninis/uždegiminis sindromas, ASIA, autoimunitetas, adjuvantas.

ABSTRACT

Autoimmunity is a condition in which the body's immune system begins to attack its own tissues, leading to autoimmune diseases. Recently increasing attention has been given to the factors that may trigger autoimmune responses, among which adjuvants play a significant role. Adjuvants are substances used to enhance immune responses in different medical fields: vaccines, aesthetic fillers and other medical products. However, these substances may also provoke undesirable autoimmune reactions. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) encompasses a group of immune-mediated disorders that may develop following exposure to adjuvants. This work analyzes the scientific literature on ASIA and presents two clinical cases in which ASIA symptoms developed after aesthetic medical procedures.

Objective. To analyze the scientific literature on the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), with attention to the diversity of adjuvants and their potential role in immune system activation, and to explore the diagnostic challenges, which arise from nonspecific clinical manifestations and the limited applicability of current criteria, illustrated through two clinical cases following aesthetic procedures.

Tasks. To review scientific literature on the pathogenesis and clinical features of ASIA, identify potential adjuvants, and present two clinical cases illustrating diagnostic dilemmas of ASIA after aesthetic interventions.

Methods. A literature search was conducted using international databases PubMed and Google Scholar, employing keywords such as "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants", "ASIA", "adjuvants", "autoimmunity". Included sources were literature reviews, clinical case reports, systematic reviews, and meta-analyses published in English between 2011 and 2025.

57 relevant publications were selected and analyzed. Clinical case descriptions and analysis were performed.

Results. The findings revealed that the broad range of ASIA symptoms often presents diagnostic challenges in clinical practice. The first patient exhibited mucosal dryness syndrome, while the second experienced paresthesias and symptoms characteristic of autoimmune disease, initially suggesting systemic lupus erythematosus. Both cases underscore the difficulties in diagnosis when symptoms are mild and the causal link to adjuvant exposure is not immediately apparent. Therefore, differential diagnosis is crucial to rule out other potential autoimmune or infectious conditions.

Conclusions. ASIA syndrome is an important and increasingly recognized clinical issue that demands heightened awareness from healthcare professionals, especially when encountering atypical or mild symptoms. The diagnosis of ASIA is more subjective than objective, necessitating a detailed medical history, laboratory investigations, and long-term monitoring to determine the true origin of the symptoms. The clinical cases presented in this paper highlight the importance of critically evaluating the use of adjuvants in aesthetic medicine, particularly in relation to the potential risk of autoimmune reactions. Given the growing popularity of aesthetic injections, a deeper understanding of their long-term impact on the immune system is essential. It is important to ensure that patients receive comprehensive information regarding possible complications and long-term consequences of such procedures.

Keywords: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA, autoimmunity, adjuvant.

2. ĮVADAS

Autoimunitetas – tai procesų visuma, kuriai būdinga imuninės sistemos ląstelių, t. y. autoreaktyvių T limfocitų arba autoantikūnų reakcija prieš organizmo audinius – antigenus arba autoantigenus. Šis procesas gali būti tiek fiziologine organizmo atsako dalimi, tiek sąlygota patologinių mechanizmų ir sąlygoti autoimuninių ligų atsiradimą. Nors atskiros autoimuninės ligos diagnozuojamos gana retai, bendrai autoimuninių ligų paplitimas siekia 3–5 proc. visos populiacijos [1]. Tiek autoimuninių reakcijų, tiek registruojamų autoimuninių ligų paplitimas pasaulyje kasmet didėja, kas yra siejama su mitybos pokyčiais, oro tarša, gyvenimo būdo ir klimato kaita [1, 2].

Adjuvantų indukuotas autoimuninis/uždegiminis sindromas (angl. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA) pirmą kartą buvo aprašytas Yehuda Shoenfeld 2011 metais [3]. Šis sindromas apima įvairias būkles, susijusias su adjuvantų poveikiu imuninei sistemai, tarp jų – Gulf War sindromas, silikozė, makrofaginis miofascitas ir postvakcinacinis sindromas [4]. Nors ASIA sindromo diagnostika vis dar kelia diskusijų, moksliniai tyrimai nagrinėja jo atsiradimo mechanizmus, klinikinius požymius ir galimą genetinį polinkį, susijusį su tam tikrais HLA genotipais [5].

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama ASIA sindromui estetinių medicinos procedūrų kontekste [4]. Susidomėjimas estetine medicina pasaulyje didėja kasmet, prognostinis metinio augimo koeficientas nuo 2023 iki 2032 metų vertinamas 18,5 proc. [6]. Teikiamų paslaugų prieinamumas ir estetiškas efektas daro jas vis labiau populiariomis, ypač naujosioms kartoms. Tačiau su rinkos didėjimu registruojama vis daugiau pasireiškiančių pašalinių efektų. 2022 m. nechirurginių estetinių procedūrų skaičius, lyginant su 2021 m., išaugo 23 proc., o tarp jų, pagal populiarumą, trečioje vietoje atsidūrė užpildų panaudojimas [7]. Vėlai pasireiškusios vietinės bei sisteminės autoimuninės reakcijos registruojamos apie 4,25 proc. atvejų [8]. Nors daugumai pacientų šios procedūros nesukelia reikšmingų komplikacijų, tam tikrais atvejais pasireiškia autoimuninio pobūdžio simptomai, tokie kaip lėtinis nuovargis, sąnarių skausmai, neurologiniai sutrikimai ar net sisteminės autoimuninės ligos [1]. Šiame darbe pateikiama ASIA sindromo literatūros apžvalga ir pristatomi du klinikiniai atvejai, susiję su estetinių medicinos procedūrų sukeltomis ASIA sindromo apraiškomis.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 ASIA sindromo samprata

Viena iš vis daugiau dėmesio sulaukiančių autoimuninių reakcijų teorijų yra adjuvantų sukeltas autoimuninis/uždegiminis sindromas (angl. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA). ASIA ypatingai svarbus šiuolaikinėje medicinoje, nes atsiranda vis daugiau

pacientų, kuriems diagnozuojami nespecifiniai, autoimuninio pobūdžio simptomai po medicininių ar estetinių procedūrų. Sindromas pirmą kartą buvo aprašytas Izraelio profesoriaus Yehuda Shoenfeld 2011 metais [3]. Jau seniai žinoma, kad aplinkos veiksniai vaidina svarbų vaidmenį autoimuninių ligų patogenezėje, tačiau Shoenfeld ir jo kolegų tyrimai patvirtino adjuvantų poveikį uždegiminių procesų aktyvacijai bei autoimuninių reakcijų rolę sindromo išsivystymui [9]. Sindromas tipiškai pasireiškia artralgijomis, mialgijomis, sausos burnos ir akių (*sicca*) sindromu, lėtiniu nuovargiu, karščiavimu, neurologiniais sindromais, tokiais kaip kognityvinių funkcijų blogėjimas ar amnezija. Remiantis ASIA sindromo registrų duomenimis nuo 2011 m. iki 2019 m. vasario, dažniausiai pasireiškę simptomai buvo sąnarių ir raumenų skausmas bei lėtinis nuovargis, o vidutinis latentinės fazės laikotarpis, kuomet buvo atsiradę pirmieji nusiskundimai po adjuvanto poveikio, svyravo nuo 3 dienų iki 5 metų [10-11].

ASIA sindromas apima įvairias klinikines būkles, kurių patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka adjuvantai. Terminas „adjuvantas“ kilęs iš lotyniško žodžio *adjuvare*, reiškiančio „padėti“. Tai yra įvairios kilmės medžiagos, skirtos sustiprinti imuninį atsaką [12]. Kitais atvejais, pavyzdžiui, estetinėje medicinoje naudojamų preparatų sudėtyje, adjuvantai naudojami pagrindinės veikliosios medžiagos stabilizavimui bei jos poveikio prailginimui. Adjuvantai sukelia lokalią uždegiminę reakciją, aktyvuoja dendritines ląsteles ir skatina citokinų bei chemokinų išsiskyrimą, kas gali lemti sisteminės autoimuninės reakcijas [13]. Adjuvantinis poveikis reiškiasi keliais mechanizmais, veikiančiais tiek įgimtąjį, tiek įgytą imunitetą [14].

3.2 ASIA sindromo imunologiniai mechanizmai

Adjuvantų sukulto autoimuninio/uždegiminio sindromo imunologinis atsakas yra sudėtingas ir apima įvairius įgimto bei įgyto imuniteto aktyvavimo mechanizmus ir atspindi netipinį imuninės sistemos atsaką į ilgalaikį, įvairaus intensyvumo poveikį. ASIA sukelia daugybę veiksnių, tačiau aliuminio pagrindu sudaryti junginiai (šaltiniuose dažnai vartojamas terminas *Alum*) sudaro didžiąją dalį šiuolaikinių adjuvantų komponentų, todėl jo veikimo mechanizmas yra dažniausiai nagrinėjamas literatūroje. ASIA sindromo patogenezė grindžiama hipoteze, kad adjuvanto poveikis žmonėms, turintiems predispoziciją autoimuninėms reakcijoms, gali inicijuoti biologinių ir imunologinių įvykių grandinę, o galiausiai lemti autoimuninės ligos išsivystymą. Buvo pasiūlytos kelios teorijos, paaiškinančios skirtingus ASIA sindromo imuninius mechanizmus, atskirai išskiriant ir *Alum* poveikį kaip vieną dažniausiai pasitaikančių provokuojančių veiksnių [9].

Aliuminio pagrindu pagaminti adjuvantai gali veikti kaip pernešimo sistemos, sudarydami depozitą, kuris sulaiko antigenus injekcijos vietoje ir lėtina jų išskyrimą. Antigenų susilaikymas injekcijos vietoje didina antigenus pateikiančių ląstelių (APC) pritraukimą bei aktyvaciją (depo efekto

mechanizmas). Kiti adjuvantai, iš esmės veikiantys kaip molekulinės struktūros atpažįstančių receptorių (PRR) ligandai, aktyvina įgimtą imunitetą, veikdami antigenus pristatančias ląsteles (APC) per transmembraninį Toll-like receptorių (TLR), C-type lektinų receptorių (CLR), intraląstelinius RIG-I-like receptorių (RLR) ir NOD-like receptorių (NLR). NLR aktyvacija (dažniausiai NLRP3 ir NLRC4) sukelia inflamamosos susidarymą, dėl ko gaminami uždegiminiai citokinai IL-1 β ir IL-18. Toliau vykstantys signalų perdavimo procesai suaktyvina transkripcijos veiksnius, tokius kaip NF- κ B ir IRF3. To pasekmė – citokinų ir chemokinų, kurie atlieka svarbų vaidmenį imuninės reakcijos inicijavime, indukcija. Taip pat svarbu paminėti, kad adjuvantai gali tiesiogiai skatinti antigenų pateikimą per pagrindinius audinių suderinamumo kompleksus (MHC) [9 – 11].

Įgimto imuninio atsako grandinėje adjuvantų molekulės jungiasi prie antigeną pateikiančių ląstelių (APC) TLR-receptorių ir aktyvuoja NALP3 inflamasomą (arba tiesiogiai aktyvuoja makrofagus ir kitas fagocitines ląsteles). Adjuvantai, imituodami patogenų asocijuotus molekulinis modelius (angl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs), jungiasi prie TLR-receptorių ir inicijuoja uždegiminių citokinų išsiskyrimą. Kalbant apie humoralinį organizmo atsaką, adjuvantų sukeltas epigenetinis reguliavimas paveikia B ląstelių veiklą, didindamas autoantikūnų (pavyzdžiui, antinuklearinių antikūnų – ANA) gamybą. Po adjuvanto poveikio, kaip rezultatas, yra stebimos tiek lokalios, tiek sisteminės reakcijos ir uždegiminių citokinų išmetimas. Taip pat yra pastebėta, kad tam tikri genetiniai veiksniai, pavyzdžiui, tam tikri *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* haplotipai, gali didinti predispoziciją ASIA sindromo išsivystymui, todėl manoma, kad sindromo pasireiškimas yra susijęs su individualiu genetiniu polinkiu [14 – 17].

Svarbu paminėti, kad tiek epigenetiniai pokyčiai, tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai kompleksiskai prisideda apie ASIA sindromo vystymosi. Epigenetiniai pokyčiai yra svarbūs ir prijungtiems po ASIA sindromo „skėčiu“ Gulf War sindromui, silikozėms, makrofaginio miofascito ir postvakcinaciniam sindromams, kurie siejami su ankstesne adjuvanto ekspozicija ir atitinka ASIA kriterijus [3]. Adjuvantai gali keisti genų raišką epigenetiškai – nekeičiant DNR sekos. Vienas iš epigentinių mechanizmų, kuris įsijungia ASIA sindromo kontekste – DNR metilinimas ir histonų modifikavimas. Šie pokyčiai gali tiesiogiai paveikti imunitetą lemiančių genų, įskaitant *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1*, raišką, dėl ko gali sustiprėti arba nusilpti imuninės reakcijos [15]. Aplinkos veiksniai, tokie kaip naftos produktai, guajakolis (medžiaga, plačiai naudojama dezinfektantuose bei kituose medicininiuose skysčiuose) ir kiti, taip pat pasižymi panašiu poveikiu imuninei sistemai - atitinka adjuvantų kriterijus ir laikomi vienais iš galimų autoimuninės kaskados užvedimo veiksnių [18].

3.3 Genetiniai veiksniai

Svarbų vaidmenį autoimuniteto pasireiškinge atlieka žmogaus leukocitų antigenų (HLA) sistema, ypatingai HLA II klasės genai, tokie kaip *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* [12]. Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama HLA genų tyrimams reumatologijoje, nes šie genai yra glaudžiai susiję su tokiomis ligomis kaip reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) ir Sjogreno sindromas [15, 21-22]. Be to, vis daugėja duomenų, kad HLA genai taip pat gali būti susiję su autoimuniniu atsaku, kuris yra išprovokuotas aplinkos veiksnių – adjuvantų sukeltu autoimuniniu/uždegiminiu sindromu [11].

HLA komplekso pagrindinė funkcija yra padėti imuninei sistemai atskirti organizmo pagamintus antigenus nuo svetimų organizmų antigenų (pavyzdžiui, virusų ir bakterijų). HLA-DR ir HLA-DQ priklauso MHC (audinių suderinamumo kompleksas) genų grupei, vadinamai MHC II klase. MHC klasės regioną sudaro 6 lokusai (apart reikšmingiausių autoimuniteto vaidmenyje HLA-DR ir HLA-DQ, dar ir HLA-DP, HLA-DM, HLA-DN, HLA-DO) ir užima apie 1000 kilobazių. Jie koduoja MHC II klasės molekulės β -grandinę, kuri dalyvauja egzogeninių antigenų (fagocituotų arba pincituotų) pateikime CD4⁺ T ląstelėms. Polimorfizmas (kai randamas daugiau nei vienas alelis tam tikroje genetinėje srityje) HLA-DR ir HLA-DQ gene yra glaudžiai susijęs su receptorių afinitetu, T ląstelių aktyvavimu, o tai gali lemti su autoimunitetu susijusius simptomus ir ligas [22-24].

Baltymas, pagamintas iš HLA-DRB1 arba HLA-DQB1 geno, vadinamo beta grandine, prisijungia prie kito baltymo, vadinamo alfa grandine, kuris gaminamas iš HLA-DRA arba HLA-DQA1 geno. Kartu jie sudaro funkcinį baltymų kompleksą, vadinamą antigeną jungiančiu heterodimeru. Šis kompleksas pristato svetimus peptidus imuninei sistemai, kad sukeltų organizmo imuninį atsaką. Kiekvienas MHC II klasės genas turi daug galimų variantų, leidžiančių imuninei sistemai reaguoti į svetimų organizmų antigenus. Mokslininkai nustatė šimtus skirtingų HLA-DRB1 ir HLA-DQB1 geno alelių, kiekvienam iš jų suteiktas tam tikras skaičius (pvz., HLA-DRB1*04:01 arba atitinkamai HLA-DQB1*06:02) [25-26].

Genetinis polinkis yra svarbi autoimuniteto dalis. Yra ištirta, kad tam tikri haplotipai ir specifinės alelių pozicijos turi įtakos išsivystymui į tam tikras reumatologines ligas panašius simptomus su arba be galimybes diagnozuoti konkrečią ligą po adjuvanto poveikio. Pavyzdžiui, *HLA-DRB1*01* yra siejamas su panašiu į sisteminę raudonąją vilkligę panašiu sindromu arba mikrofaginiu miofascitu, *HLA-DQA1*01*02* su silikoze, *HLA-DRB1*01*04* su reumatoidiniu artritu [25 - 27]. Tyrimai parodė, kad pacientai, sergantys ASIA sindromu po silikoninių implantų ar vakcinacijos, dažniau turi *HLA-DRB1*01*, *04, 07, 10, o taip pat *HLA-DQ2*, *DQ8* – šie haplotipai yra siejami su predispozicija neadekvačiam organizmo imuniniam atsakui [9].

3.4 Adjuvantai. ASIA potipiai

Praėjo daugiau nei dešimtmetis nuo pirmojo Yehuda Shoenfeld straipsnio apie ASIA sindromą. Nuo to laiko buvo aprašyti nauji ASIA klinikiniai atvejai, į sindromą sukeliančių sąrašą pridėti nauji adjuvantų tipai. Pirmajame 2011 m. straipsnyje adjuvantais, kurie gali sukelti autoimuninį sindromą, buvo įvardinti tik silikonai bei mineraliniai aliejai (naftos produktai), tačiau 2023 m. į ASIA registrą buvo pridėtos ir kitos medžiagos, kurios yra plačiai naudojamos chirurginių implantų gamyboje, kontraceptinėse priemonėse, vakcinose [3, 10, 16].

3.4.1 Metalų indukuotas ASIA sindromas

Gyvsidabris siejamas su autoantikūnų gamyba ir imuninių kompleksų sukeltu audinių pažeidimu. Pirmą kartą 2013 m. Izraelio mokslininkų aprašytas ASIA sindromo atvejis, susijęs su po oda sušvirkštu skystu metalu - gyvsidabriu [28]. 2019 m. buvo registruotas ASIA sindromo atvejis, susijęs su metaloze – metalo depozicija minkštuose audiniuose, kuris sukėlė difuzinį uždegimą [11]. Autoriai pristatė 51 metų moters atvejį, kuri po šešių mėnesių po klubo sąnario protezavimo operacijos pradėjo skųstis galvos skausmais, pykinimu, rankų ir pėdų parestezijomis, atminties sutrikimais, nuovargiu bei operuoto klubo skausmu. Tyrimai parodė padidėjusį chromo (7,6 µg/l) ir kobalto (1,5 µg/l) kiekį kraujyje, buvo nustatyta sisteminės metalozės diagnozė, atlikta klubo sąnario protezo pakeitimo operacija. Histologinis klubo tepalinio maišelio tyrimas atskleidė ksantogranuliomatозinį uždegiminį procesą su histiocitų kilmės granuliomomis. Praėjus šešiems mėnesiams po protezo pakeitimo operacijos dauguma klinikinių simptomų išnyko, pacientė pradėjo jaustis geriau [29]. Šis atvejis pabrėžia nuolatinio pacientų, turinčių protezus, ilgalaikės stebėsenos svarbą.

2019 m. buvo išleista publikacija apie aliuminio junginius, kurie yra naudojami įvairiose vakcinose, ir Alum galimą ryšį su mialginiu encefalomyelitu/lėtinio nuovargio sindromu, kuris pasireiškia miego problemomis, kognityvinių funkcijų blogėjimu, atminties sutrikimais, lėtiniu nuovargiu. Kaip jau anksčiau buvo rašyta, Alum – daugiausiai naudojamas adjuvantas pasaulyje, todėl po imunizacijos pasireiškiantis lėtinio nuovargio sindromas yra viena iš pagrindinių ASIA sindromo klinikinių formų - tai yra viena labiausiai paplitusių nepageidaujamų reakcijų po vakcinacijos. Po vakcinos suleidimo, kurioje yra aliuminio, šis elementas neištirpsta greitai tarpląstelinėje erdvėje, o ima kauptis injekcijos vietoje ir formuoja aliuminio konglomeratus. Dėl užsilaikymo audiniuose imuninės sistemos ląstelės greitai pagauna aliuminio daleles ir perneša jas į įvairius organus, įskaitant smegenis, kur aliuminis stimuliuoja uždegiminį atsaką ir sąlygoja ilgalaikį neurotoksišką poveikį [30].

2020 m. buvo publikuotas dar vienas straipsnis apie ASIA. Jame buvo aprašytas 38 metų iki tol sveikos moters atvejis. Jai buvo atlikta odontologinė procedūra, kurios metu buvo įdėta porcelianu dengta metalo karūnėlė - metalo junginį sudarė chromo ir kobalto lydinys. Po mėnesio pacientei atsirado kserostomija, ji pradėjo skūstis plaukų slinkimu, veido bei galvos skausmu, spengimu ausyse, širdies permušimais. Ji kreipėsi į įvairius specialistus: veido ir žandikaulių chirurgą, otorinolaringologą bei neurologą, tačiau visi atlikti klinikiniai tyrimai buvo normos ribose. Kadangi simptomai prasidėjo netrukus po procedūros, gydytojai nusprendė pašalinti karūnėlę – po penkių mėnesių simptomai išnyko [31].

Egzistuoja teorija, kad Alum ir šlapimo rūgštis turi bendrą uždegiminę grandį. Kai šlapimo rūgštis yra kristalizuotos formos, ji laikoma natūraliu endogeniniu uždegiminiu faktoriumi. Manoma, kad aliuminio junginiai skatina autoimuninį atsaką, o tai savo ruožtu skatina šlapimo rūgšties išsiskyrimą iš nekrotizuojančių ląstelių. Šlapimo rūgštis sustiprina aliuminio poveikį, didėja IL-4 kiekis, skatinamas uždegimas. Kaip apie vieną iš įmanomų ASIA gydymo būdų yra samprotaujama apie šlapimo rūgšties susidarymo slopinimą ir jos skaidymo skatinimą, kas teoriškai mažintų aliuminio adjuvantinį poveikį, nes mažėtų bendras IL-4 kiekis [17].

Pastaruoju metu mokslininkai vis dažniau atkreipia dėmesį į tatuiruočių sudėtyje esančias medžiagas, ypač sunkiuosius metalus, kurie gali būti susiję su ASIA sindromo išsivystymu. Metalų dalelių migracija iš tatuiravimo vietos į regioninius limfmazgius gali sukelti uždegimines reakcijas ir ilgalaikę imuninės sistemos stimuliaciją, tokiu būdu skatindama autoimuninį poveikį. Schreiver ir bendraautorai, tyrinėdami tatuiruočių pigmentų pasiskirstymą žmogaus organizme, nustatė, kad pigmentų dalelės, įskaitant toksiškus metalus (dažniausiai: chromas, aliuminis, geležis, nikelis ir varis) iš odos audinių gali migruoti į regioninius limfmazgius. Šis procesas sąlygoja lėtinį limfmazgių padidėjimą. Tyrimo metu, naudojant kiekybinį plazmos masių spektrometrijos metodą, buvo nustatyta, kad tatuiruotės reikšmingai padidina toksinių metalų kiekį odoje bei limfmazgiuose. Susikaupę metalai limfmazgiuose gali ilgą laiką stimuliuoti imuninę sistemą, sukeldami lėtinį uždegiminį atsaką, kuris gali būti svarbus veiksnys ASIA sindromo atsiradimui ir jo simptomų progresavimui [32].

3.4.2 Naftos produktų sukeltas ASIA-MO sindromas

Po pirmųjų aprašytų ASIA būklių (silikozės, Gulf War sindromo, makrofaginio miofascito, postvakcinacinio sindromo ir metalų indukuoto ASIA), vėliau buvo pripažinta ir kita – ASIA sindromas, susijęs su naftos chemijos (kitai vadinama šaltiniuose alyvos, mineralinių aliejų) riebalų poveikiu (ASIA by mineral oil, ASIA-MO). ASIA-MO apibrėžiamas kaip aliejaus tipo modeliuojančių medžiagų infiltracija (dažniausiai estetiniais tikslais). Svarbu akcentuoti, kad ši

būklė yra adjuvantų, genetinių bei aplinkos veiksnių sąveikos rezultatas. Alyvos riebalai (MO) yra prisotinti angliavandeniliai, sudaryti iš tiesių, šakotų ir žiedinių struktūrų, kurių anglies grandinės ilgis yra didesnis nei C16 [33]. Šie užpildai dažnai naudojami daugelyje šalių (ypač Lotynų Amerikos valstybėse) nelegaliai, be specifinių produktų sertifikatų. Komplikacijų dažnis, sergamumas ir mirtingumas dėl šių injekcijų yra retai registruojami. Ši praktika kelia rimtą pavojų pacientų sveikatai ir gyvybei, tapdama reikšminga visuomenės sveikatos problema. [34].

Estetinėje medicinoje dėl lengvo prieinamumo ir mažos kainos yra naudojamos įvairios iš naftos išgautos medžiagos. Dažnai naudojamų, neregistruotų filerių sąrašas yra platus ir apima: augalinį aliejų, „Johnson“ ženklo aliejų, skystą parafiną, vazeliną, gyvūninius riebalus, guajakolį, vitaminus, skystą bei pramoninį silikoną, hialurono rūgštį, pramoninę alyvą (pvz., lėktuvų alyvą „18“) ir kitus biopolimerus. ASIA-MO sindromui būdingas lėtinis granulimatozinis uždegimas, kuris susidaro dėl uždegiminių citokinų gamybos - I tipo interferonų - IFN α ir IFN β . Įvairios modeliuojančios medžiagos, suleistos į skirtingus audinių sluoksnius, gali sukelti tam tikras komplikacijas priklausomai nuo medžiagos plitimo kelio. Tai gali paaiškinti tiek nespecifines klinikines išraiškas, tokias kaip anksčiau minėtą granulimatozę, hiperkalcemiją, ūmią plaučių edemą, depresiją, tiek specifines sisteminės ligas: sisteminę sklerozę, reumatoidinį artritą, sisteminę raudonąją vilklį [34].

3.4.3 Implantų sukeltas ASIA sindromas

Literatūroje gausėja įrodymų, kad predispoziciją turintiems pacientams ASIA sindromas gali išsivystyti po įvairių medicininių operacijų, kai yra panaudojami implantai, pavyzdžiui: krūtų ar sėklidžių implantai; po rinoplastikos, išvaržų operacijų, kuomet panaudojamas propileno tinklelis; esant stresiniam šlapimo nelaikymui ir implantuojant pošlaplinį raištį; taikant histereskopinę sterilizaciją su „Essure“ implantu; esant dubens dugno nusilpimui, kuris koreguojamas chirurginiu būdu – sakrokolpopleksija; protezinių medžiagų naudojimo artroplastikoje bei metalinių implantų taikymo ortopedinėje chirurgijoje. Dažniausiai naudojamos implantuojamos biomedžiagos yra laikomos nesukeliančiomis autoimuninių reakcijų, tačiau kai kuriais atvejais implantų buvimas kūne sukelia autoimuninį atsaką [10].

Iškart po implanto įdėjimo, jo paviršiuje vyksta šeimininko baltymų adsorbcija, kuri pritraukia fagocitus, daugiausia uždegiminio M1 ir M2 fenotipo makrofagus - šį procesą skatina aktyvuotos putliosios ląstelės ir histaminas. M1 makrofagai pasižymi reaktyviųjų deguonies formų (angl. reactive oxygen species) bei prouždegiminių citokinų (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 ir kt.) ir chemokinų sekrecija, jie gali būti identifikuojami pagal ląstelės paviršiaus žymenį CD86. Užsitęsusi M1 makrofagų veikla gali lemti audinių pažeidimą ir destruktiją. Priešingai, M2 makrofagai išskiria

augimo faktorius bei priešuždegiminius imunomoduliatorius ir gali būti identifikuojami pagal ląstelės paviršiaus žymenį CD206. M2 makrofagai dalyvauja gijimo ir audinių remodeliavimo procese, tačiau pernelyg stiprus M2 atsakas gali sukelti audinių hiperplaziją ir fibrozę [35].

Visi medicininiai implantai, įskaitant krūtų implantus, yra jautrūs bakterinei kolonizacijai ir biofilmų formavimuisi. Bakteriniai biofilmai – tai mikroorganizmų bendrijos, kurios yra apsuptos implanto polimerine medžiaga. Medicininių implantų biofilmai sukelia lėtinį uždegiminį atsaką, kai organizmas bando juos pašalinti. Šis atsakas prisideda prie audinių pažeidimo, nes nuolat pritraukiamos uždegiminės ląstelės, išsiskiria uždegiminiai mediatoriai ir proteazės. Nors proteazės padeda ardyti biofilmus, jos taip pat pažeidžia normalius ir gyjančius audinius. Taip pat makrofagai gali formuoti fibrozinę kapsulę aplink implantą. Svarbu pažymėti, kad implantuose esančios biomedžiagos, tokios kaip naftos produktai, taip pat gali skatinti ASIA-MO išsivystymą [36].

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama krūtų implantų savybių ir jų galimo vaidmens autoimuninių reakcijų išsivystyme įvertinimui. Krūtų implantai gali turėti skirtingą užpildą (silikoną, hidroceliuliozę arba fiziologinį tirpalą), jų išorinė silikono membrana gali būti lygaus arba grublėto paviršiaus, o pagal formą skirstomi į apvalius ir lašo formas, tačiau šių savybių įtaka rezultatams po implantų pašalinimo nėra iki galo ištirta [35]. 2021 metais Katsnelson ir kt. buvo atliktas tyrimas: jame dalyvavo 248 pacientai, kuriems dėl autoimuninės organizmo reakcijos buvo atliktas abipusis implantų pašalinimas. Nusiskundimų skaičius reikšmingai nesiskyrė priklausomai nuo implantų tipo. Paaiškėjo, kad kapsulės uždegimas dažniau pasireiškė pacientėms su silikoniniais implantais nei su fiziologiniu tirpalu užpildytais implantais (dešinėje pusėje: 31,3 proc. silikoninių implantų, palyginti su 16,4 proc. fiziologinio tirpalo implantų, $P = 0,007$; kairėje pusėje: 29,9 proc. silikoninių implantų, palyginti su 15,1 proc. fiziologinio tirpalo implantų, $P = 0,005$). Be to, kapsulinis uždegimas buvo ryškesnis, turinčioms grublėto paviršiaus implantus nei pacientėms, kurių implantai buvo lygaus paviršiaus (dešinėje pusėje: 38,9 proc. grublėtų implantų, palyginti su 19,9 proc. lygių implantų, $P = 0,01$; kairėje pusėje: 37,8 proc. grublėtų implantų, palyginti su 18,5 proc. lygių implantų, $P = 0,008$). Šie duomenys leidžia manyti, kad tam tikros implantų savybės – užpildo tipas arba paviršiaus tekstūra – gali turėti įtakos imuninio atsako intensyvumui. Moterims, turinčioms krūtų implantus, gali išsivystyti vadinamoji „silikono sukelta liga“ – šis reiškinys priskiriamas ASIA sindromo spektrui [37].

3.4.4 Skiepų sukeltas ASIA sindromas

Vakcinos yra vienas didžiausių šiuolaikinės medicinos pasiekimų ir yra plačiai taikomos tiek žmonėms, tiek gyvūnams. Nors skiepai laikomi saugiais, nedidelė dalis žmonių visgi gali patirti nepageidaujamas reakcijas. Panašiai kaip ir infekcijos, vakcinos gali sukelti neaiškios kilmės

uždegimines būkles ar net akivaizdžią autoimuninę ligą [3]. Vakcinos leidžiamos dideliame sveikų asmenų skaičiui, todėl nuolatinė skiepų stebėseną yra vienas iš pasaulinio masto saugumo vertybių. Atvira diskusija apie nepageidaujamas vakcinų reakcijas neturėtų būti vertinama kaip antivakcinacinė kampanija.

Nuo 2014 m. skirtingų šalių gydytojai aprašė lėtinį disautonomijos ir neuropatinio skausmo sindromą, pasireiškiantį po žmogaus papilomos viruso (ŽPV) vakcinacijos. Paskutinis tokio tipo straipsnis buvo išleistas 2018 metais. Šiame straipsnyje siūloma hipotezė, kad ŽPV vakcinos sukeltas autonominės funkcijos reguliavimo sutrikimas gali būti kaip postvakcinacinis sindromas žmonėms, turintiems tam tikrą genetinę polinkį. Buvo padaryta išvada, kad nors reliatyvus ryšys tarp vakcinacijos ir simptomų atsiradimo nebūtinai reiškia priežastinį ryšį, būtina atlikti gerai suplanuotus atvejo-kontrolės tyrimus siekiant nustatyti autoimuninio sindromo galimą priežastinį ryšį su ŽPV vakcinomis [38]. Skirtingai nuo šio straipsnio, Europos vaistų agentūra (EMA) 2015 metais nenustatė priežastinio ryšio tarp ŽPV vakcinos ir disautonomijos sindromo [39].

Pasaulinė Sveikatos Organizacija paskelbė SARS-CoV-2 protrūkį tarptautinio masto grėsme visuomenės sveikatai 2020 m. sausio 30 d., o pandemija – 2020 m. kovo 11 d. Visuotinis skiepijimas nuo COVID-19 prasidėjo 2021 m. sausio mėnesį. Iki 2023 m. pabaigos buvo paskiepyta daugiau nei 5,3 milijardo žmonių - bent vieną vakcinos dozę gavo apie 69 % pasaulio gyventojų. Įrodyta, kad vakcinos veiksmingai apsaugo nuo COVID-19, reikšmingai sumažindamos hospitalizacijos, gydymo intensyviosios terapijos skyriuje bei mirčių atvejų skaičių [40 - 41].

2021 metais EULAR buvo atliktas tyrimas siekiant nustatyti vakcinų poveikį pacientams, sergantiems uždegiminėmis reumatinėmis ir raumenų ligomis. Tyrime dalyvavo 5121 asmuo (iš jų – 4604 asmenys, turintys reumatinę ligą) ir buvo nustatyta, kad 37 % dalyvių patyrė nepageidaujamus reiškinius po vakcinacijos, o 4,4 % pacientų užfiksuoti reumatinių ligų paūmėjimai. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) po vakcinacijos pasireiškiantį nepageidaujamą reiškinį apibrėžia kaip bet kokią neigiamą sveikatos sutrikimą po imunizacijos, net jei jis nėra tiesiogiai susijęs su vakcina. Buvo padaryta išvada, kad SARS-CoV-2 vakcinų saugumo profilis pacientams, sergantiems uždegiminėmis reumatinėmis ir raumenų ligomis, buvo panašus į pacientų, sergančių neuždegiminėmis reumatinėmis ir raumenų ligomis. Dauguma pacientų gerai toleravo vakcinaciją, reumatinių ligų paūmėjimai pasireiškė retai, o sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo itin reti [42].

2021 m. balandį buvo aprašyti pirmieji trombozės atvejai su imunine trombocitopenija po „AstraZeneca“ vakcinos, dabar žinomas kaip „vakcinos sukeltas imuninės trombocitopenijos sindromas“. Šis imuninės sistemos atsakas lėmė nepageidaujamas reakcijas nedidelei paskiepytų

asmenų daliai. Jis pasireiškė anafilaksija arba autoimuninėmis reakcijomis dėl „citokinų audros“ reiškinio organizme. Vakcinacijos sukelta citokinų aktyvacija gali skatinti trombocitų faktoriaus 4 (PF4) antikūnų gamybą, dėl ko suaktyvinami trombocitai ir inicijuojama krešėjimo kaskada. Be to, buvo aprašyti įvairūs autoimuniniai sindromai, tokie kaip įvairios autoimuninės neurologinės ligos (įskaitant išsėtinę sklerozę, imuninės kilmės encefalitas), trombocitopenija, dermatomiozitas, naujai atsiradęs vaskulitas [43].

Vakcinos, kurių sudėtyje yra aliuminio hidroksido, apima difterijos, stabligės, kokliušo ir *Haemophilus influenzae* skiepus. Kai kurie tyrimai rodo galimą ryšį tarp makrofaginio miofascito ir lėtinio nuovargio sindromo su Alum turinčiomis vakcinomis. Tačiau ši sąsaja tikriausiai pasireiškia tik genetiškai jautriems asmenims, pavyzdžiui, tiems, kurie turi HLA-DRB1*01 haplotipą [44].

3.4.5 Infekciniai veiksniai ir ASIA sindromas

Kompleksinis infekcinių veiksnių ryšys su autoimuninėmis ir autouždegiminėmis ligomis yra gerai ištirtas, nustatyti mechanizmai, paaiškinantys, kaip infekcijos sukelia imuninį atsaką, pagrindiniai iš kurių yra: molekulinė mimikrija, epitopų plitimas (angl. *epitope spreading*) ir polikloninė imuninės sistemos aktyvacija [3].

ASIA mechanizmas apima šeimininko įgimtosios imuninės sistemos modifikaciją per PAMP receptorius, dėl ko vyksta citokinų gamyba ir gretutinis (angl. *bystander*) potencialiai autoreaktyvių T ląstelių aktyvavimas. Šios T ląstelės gali skatinti B ląsteles, kurios gali sukelti polikloninę aktyvaciją – jos metu aktyvuojama daugybė skirtingų limfocitų, kurie įprastai turėtų reaguoti tik į konkrečius antigenus, tačiau polikloninės aktyvacijos metu jie pradeda reaguoti nespecifiškai. Be to, tam tikrų adjuvantų sąveika su organizmo aminorūgštimis gali sukelti jų molekulių pokyčius. Tokie pokyčiai gali „atidengti“ naujas baltymo dalis (vadinamus epitopus), kurių įprastai imuninė sistema neatpažįsta. Šie epitopai gali būti atpažįstami T ląstelių kaip svetimi – tai gali lemti imuninį atsaką prieš paties organizmo baltymus. Taip pat virusų antigenai, turintys molekulinį panašumą su organizmo audinių antigenais, gali skatinti autoantikūnų gamybą, prisidedami prie autoimuninio atsako išsivystymo molekulinės mimikrijos būdu [45].

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ankstyvas kontaktas su infekciniais veiksniais, ypač *Helicobacter pylori* ir Epstein–Barr virusais vaikystėje gali padidinti autoimuninių ligų išsivystymo riziką vėlesniame amžiuje. Nors infekcijos dažnai aktyvuoja autoimuninius mechanizmus, tai ne visada lemia autoimuninės ligos išsivystymą, o jei ji atsiranda, jis nebūtinai yra susijęs su konkrečiu patogenu. Skirtingų mikrobų komponentų adjuvantinis poveikis, kuris veikia citokinus kartu su genetiniais ir aplinkos faktoriais, gali nulemti, ar organizmo autoimuninis atsakas išliks kontroliuojamas ir nekenksmingas. [44].

3.5 Klinikiniai požymiai ir diagnostika

ASIA sindromo klinikiniai požymiai būna įvairūs ir gali pasireikšti daugelio organizmo sistemų pažeidimu. Vienas iš pirmųjų simptomų – sąnarių skausmas arba artritas, pasireiškiantis daugeliui pacientų. Dažnai stebimas rytinis sąnarių sustingimas, trunkantis ilgiau nei valandą, o kai kuriais atvejais pasireiškia poliartritas, panašus į reumatoidinį artritą. Be to, dažnas raumenų skausmas ir ryškus raumenų silpnumas gali stipriai apriboti pacientų kasdienę veiklą. Miopatijos diagnozavimui dažnai atliekama elektromiografija, o kai kuriems pacientams remiantis 2016 metais išleistomis gairėmis nustatomi fibromialgijai būdingi simptomai [38].

Kraujotakos sutrikimai pasireiškia Reino fenomenu, kuris kai kuriais atvejais gali būti susijęs su nagų kraujagyslių pokyčiais, būdingais sistemei sklerozei. Be to, pacientai dažnai skundžiasi odos skausmu, deginimo pojūčiu. Fizinės apžiūros metu gali būti randami padidėję ir skausmingi limfmazgiai, dažniausiai pažastyse, kakle bei kirkšnyse. Kai kuriems pacientams būdingas tinklą primenantis odos pažeidimas (livedo reticularis) ar skausmingi poodiniai mazgeliai, kurie histologiškai gali atitikti granuliomatozinį uždegimą, įskaitant migruojančias silikono granulomas. Taip pat pastebimi neaiškos kilmės odos bėrimai, stiprus niežėjimas bei plaukų slinkimas [10, 38].

Bendras negalavimas ir sisteminiai simptomai dažnai pasireiškia nedideliu kūno temperatūros pakilimu bei naktiniu prakaitavimu. Sausų akių ir burnos simptomai yra gan dažnas reiškinys, tačiau SSA/SSB autoantikūnai nustatomi mažai daliai pacientų. Sausų akių sindromas gali sukelti neryškų matymą, o seilių liaukų biopsija dažnai atskleidžia mononuklearinių ląstelių infiltraciją ir smulkiųjų skaidulų neuropatiją [10, 38].

Nuovargis yra vienas iš pagrindinių ASIA sindromo požymių. Pacientai dažnai jaučiasi išsekę nuo pat ryto, o poilsis nepadeda atsigaivinti. Poįtampinis negalavimas (angl. *post-exertional malaise*) pasireiškia simptomų paūmėjimu po fizinio ar protinio darbo, kuris gali tęstis kelias dienas ar net savaites. Miego sutrikimai taip pat yra dažni – pacientams sunku užmigti, jie prabunda naktį, o prasta miego kokybė prisideda prie dar stipresnio nuovargio dienos metu. Dėl šių pokyčių pasireiškia ir pažinimo funkcijų sutrikimai, tokie kaip atminties blogėjimas, išsiblaškymas, sunkumai renkantis žodžius bei susikaupimo problemos [10, 38].

Neurologiniai simptomai gali būti įvairūs, kai kuriais atvejais imituojantys išeminę smegenų ligą, išsėtinę sklerozę, šoninę amiotrofinę sklerozę. Alerginiai simptomai yra dažni ir gali pasireikšti čiauduliu, akių bei nosies niežėjimu, nosies užgulimu, akių paraudimu. Pacientams, sergantiems astma, gali paūmėti ligos simptomai – švokštimas, kosulys, dusulys. Kai kuriems pacientams naujai pasireiškia dilgėlinė ar angioedema, atsiranda alergija nikeliui, kuri pasireiškia kontaktiniu

dermatitu, fiksuojamas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas – išsiskiria histaminas, prostaglandinai ir leukotrienai, kurie sukelia sisteminius simptomus [3, 10, 38].

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai dažniausiai pasireiškia ortostatine hipotenzija – pacientai jaučia galvos svaigimą, pusiausvyros sutrikimus, širdies ritmo pokyčius ar net krūtinės skausmą. Dažnai nustatomas ortostatinės tachikardijos sindromas (POTS). Virškinimo sistemos simptomai taip pat dažni – pacientai skundžiasi pilvo skausmais, pakitusiu tuštinimosi dažniu ir pobūdžiu, primenančiu dirgliosios žarnos sindromą. Kartais pasireiškia rijimo sutrikimai, kurie gali būti susiję su burnos ir akių sausumu. Kai kuriems pacientams nustatomas lėtinis intersticinis cistitas, kuris sukelia ilgalaikį dubens skausmą bei šlapinimosi sutrikimus, įskaitant dažną ar skubų norą šlapintis bei dizuriją [3, 10, 38].

Taigi, pacientui diagnozuojamas ASIA sindromas, kai yra nustatomi nors 2 didieji kriterijai; arba vienas didysis ir du mažieji kriterijai [3, 4].

Didieji kriterijai:

1. Simptomų pasireiškimas po adjuvanto poveikio;
2. Tipinė klinika: mialgija, miozitas, raumenų silpnumas, artralgija ir/arba artritas, lėtinis nuovargis, miego problemos, neurologinė manifestacija, susijusi su demielinizacija, kognityvinių funkcijų blogėjimas, atminties sutrikimai, karščiavimas, sausos burnos arba akių sindromas;
3. Simptomų raiškos sumažėjimas arba išnykimas po provokatoriaus pašalinimo;
4. Specifiniai pokyčiai biopsijoje – dažniausiai smulkiųjų skaidulų neuropatija, gali būti stebima makrofagų infiltracija.

Mažieji kriterijai:

1. Specifinių HLA haplotipų aptikimas (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* ir kiti);
2. Autoimuninės ligos iniciacija arba pablogėjimas;
3. Kitos autoimuninės būklės klinikinis pasireiškimas [1].

3.6 ASIA sindromas ir limfoma

Autoimuninės ir uždegiminės būklės sudaro reikšmingą lėtinio sergamumo bei mirtingumo dalį, ypač tarp darbingo amžiaus žmonių. Infekcinės ligos, sukeltos tokių patogenų kaip *Helicobacter pylori*, *Epstein–Barr* ar hepatito virusai, gali sukelti lėtinį uždegiminį procesą, kuris gali inicijuoti piktybinį onkologinį procesą. ASIA sindromas, kaip lėtinis adjuvanto sukeltas uždegiminis atsakas, vis dažniau analizuojama kaip galima šio proceso grandis [45]. Lėtinis uždegimas, nepriklausomai

nuo jo kilmės – ar tai būtų infekcinis sukėlėjas, ar autoimuninis procesas – gali sąlygoti padidėjusį ilgalaikį imuninės sistemos aktyvumą, kuris didina limfoproliferacinių ligų, įskaitant limfomas, atsiradimo riziką. Skirtingos autoimuninės ligos turi nevienodą limfomos išsivystymo riziką. Pavyzdžiui, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams limfomos rizika padidėja dvigubai, sisteminė raudonoji vilkligė gali padidinti riziką tris ar net keturis kartus, o pirminis Sjogreno sindromas yra susijęs su 16 kartų didesne limfomos atsiradimo tikimybe. Limfomos vystymasis lėtinio uždegimo fone priklauso nuo ligos aktyvumo ir trukmės. Rizika išlieka ne tik pacientams, sergantiems įprastomis autoimuninėmis ligomis, bet ir tiems, kuriems diagnozuotas ASIA sindromas [46].

Dažniausios autoimuninių ligų kontekste atsirandančios limfomos yra ne Hodžkino limfomos (NHL). Vienas ryškiausių pavyzdžių, atspindinčių lėtinio uždegiminio proceso ir naviko vystymosi sąsajas, yra ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma (MALT limfoma). Ji vystosi limfoidiniame audinyje, kur yra indukuojamas lėtinis uždegimas. Be to, su autoimuninėmis ligomis siejamos ir difuzinės didelių B ląstelių limfomos (DLBCL limfoma) išsivystymu. Patofiziologiškai, ilgalaikis antigenų poveikis sukelia nuolatinę įgytos imuninės sistemos aktyvaciją, o nepakankama imunoreguliacija – per didelis imuninės sistemos aktyvumas - tampa pagrindiniu mechanizmu, kuris lemia nuolatinę T ir B limfocitų stimuliaciją. Tai ilgainiui gali sukelti nekontroliuojamą limfoproliferaciją, didinant limfomos atsiradimo tikimybę. Šie duomenys patvirtina, kad lėtinis imuninės sistemos aktyvumas, nesvarbu, ar sukeltas infekcinių veiksnių, ar autoimuninės reakcijos, sudaro palankias sąlygas limfoproliferaciniams procesams ir piktybinių navikų formavimuisi [45-46].

3.7 Gydymas

Adjuvantų indukuoto autoimuninio/uždegiminio sindromo gydymo principai priklauso nuo priežastinio veiksnio. Jei ASIA simptomus sukėlė medicininiai implantai (pvz., krūtų implantai, propileno tinkleliai, sąnarių protezai) pagrindinis gydymo būdas yra prietaiso, sukėlusio simptomus, pašalinimas - tokiais atvejais dažnai stebimas simptomų palengvėjimas. Tačiau ne visada įmanoma eliminuoti ligą sukėlusį adjuvantą, ypač kai kalbama apie medžiagas, kurių antigenas išlieka sisteminėje apytakoje ir jo neįmanoma pašalinti chirurginiu būdu. Šiais atvejais pagrindiniu gydymo metodu tampa simptominis ir imunosupresinis/imunomoduliacinis gydymas, kurio tikslas – slopinti pernelyg aktyvų uždegiminį procesą ir tokiu būdu palengvinti paciento būklę. Daugeliu atvejų integruotas gydymas derinant priežastinio veiksnio pašalinimą, imunosupresinį gydymą ir simptomų korekciją dažniausiai naudojamas praktikoje ir duoda geriausius rezultatus. [3, 10].

3.7.1 Priežastinio veiksnio pašalinimas

Vienas pagrindinių kriterijų, leidžiančių įvertinti ASIA gydymo efektyvumą ir patvirtinti diagnozę, yra teigiamas atsakas į implanto pašalinimą (angl. *dechallenge*) – tai simptomų ir klinikinių požymių, tokių kaip lėtinis nuovargis ar skausmas, sumažėjimas arba visiškas išnykimas. Šis atsakas ne tik rodo taikomo gydymo veiksmingumą, bet ir padeda nustatyti priežastinį ryšį tarp adjuvanto poveikio ir klinikinių simptomų atsiradimo, todėl laikomas vienu iš svarbiausių (didžiųjų) ASIA sindromo diagnostinių kriterijų. Pagerėjimas dažnai stebimas pacientams, turintiems silikoninius krūtų implantus, sąnarių protezus ar kitus metalinius implantus bei propileno tinklelio pagrindu padarytus dirbtinius raiščius, pavyzdžiui, naudojamus sterilizacijos tikslais arba šlapimo nelaikymui koreguoti. Dauguma atvejų aprašymų, nagrinėjančių ASIA simptomų sumažėjimą po medicininių prietaisų pašalinimo, yra atlikta pacientėms su silikoniniais krūtų implantais. [3, 10]

2022 metais Nyderlandų mokslininkų atliktame kohortiniame tyrime buvo palygintos pacientės po atliktos krūtų augmentacijos silikoniniais implantais su autoimuniniu/uždegiminiu sindromu, pasirinkusios implantų pašalinimą ($n = 152$), su tomis, kurios implantų šalinti nenorėjo ($n = 180$). Pacientėms buvo pasireiškę sisteminiai simptomai, kai buvo ekskliudotos kitos įmanomos jų priežastys. Dažniausiai minėti simptomai buvo nuovargis, artralgijos, mialgijos, rytinis sąnarių sustingimas, kognityvinės funkcijos sutrikimai, nemiga. Tyrimo rezultatai parodė, kad reikšmingas simptomų pagerėjimas buvo nustatytas 30 proc. pacienčių, kurioms implantai buvo pašalinti, tuo tarpu implantų nepašalinusių pacienčių grupėje pagerėjimas buvo stebėtas tik 12 proc. atvejų. Buvo padaryta išvada, kad moterys, pasirinkusios implantų pašalinimą, jautėsi geriau, lyginant su moterimis, nusprendusiomis implantų nešalinti. Autoriai pabrėžia, kad negalima atmesti ir placebo efekto moterų savijautos pagerėjimui - chirurginės intervencijos pripažįstamos kaip galingas placebo veiksnys [47].

3.7.2 Imunosupresinis ir imunomoduliacinis gydymas

Kai kuriais atvejais vien priežastinio veiksnio pašalinimo gali nepakakti dėl organizmo įsijautrinimo, objektyvių galimybių pašalinti adjuvantą stokos (pvz., kai naudojami užpildai) arba dėl laukimo laikotarpio iki pašalinimo operacijos, todėl taikomas medikamentinis priešuždegiminis ar imunosupresinis/imunomoduliacinis gydymas [48]. Dažniausiai pirmo pasirinkimo vaistai yra sisteminiai gliukokortikosteroidai dėl jų greito priešuždegiminio ir imunitetą slopinančio poveikio. Kitas dažnai taikomas vaistas yra hidroksichlorokvinas – ligos eigą moduliuojantis preparatas, kuris tradiciškai naudojamas gydyti reumatoidinį artritą, diskoidinę/sistemine raudonąją vilkligę bei maliariją ar jos profilaktikai. Dalis ASIA sindromo pacientų gydomi hidroksichlorokvinu kartu su

mažomis prednizolono dozėmis, ypač kai vyrauja sąnarių skausmo ir odos bėrimų klinika. 2017 metais Nyderlandų mokslininkų buvo aprašytas atvejis, kai pacientė su ASIA sindromu, atsisakiusi pašalinti silikoninius implantus po krūtų augmentacijos, buvo gydoma vien hidroksichlorokvinu: per 2 metų stebėjimo laikotarpį simptomai neatsinaujino, o liga liko kontroliuojama be chirurginės intervencijos [49]. Šis atvejis rodo, kad tinkamai parinktas imunomoduliacinis gydymas gali stabilizuoti ASIA sindromą be adjuvanto pašalinimo. Vis dėlto, rekomenduojama pašalinti autoimuninės kaskados užvedimo triggerį bei taikyti imunosupresinį gydymą vaistais, kad būtų pasiektas optimalus rezultatas, pagerėtų paciento būklė [5].

Be steroidinių hormonų ir hidroksichlorokvino, tam tikrais atvejais prireikia ir kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų. Jei ASIA sindromo metu išsivysto specifinė autoimuninė liga su tam tikrais autoimuninėmis žymenimis, pvz., reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, gydymas turėtų būti skiriamas pagal tos ligos gydymo gaires. Į gydymo planą gali būti įtrauktas metotreksatas, azatioprinas, biologinė terapija. Taip pat galima svarstyti apie intraveninius imunoglobulinus, jei įtariamas adjuvantas yra vienas iš vakcinos komponentų ir sukėlė neurologinius simptomus. Gydymas parenkamas individualiai, atsižvelgiant į paciento simptomų pobūdį ir jų sunkumą, pagal indikacijas – stacionare arba ambulatoriškai [3,5].

3.7.3 Simptominis gydymas

Be priežastinio veiksnio pašalinimo bei imunomoduliacinio ar imunosupresinio gydymo dažnai reikalingas ir simptomų malšinimas, nes tai pagerina paciento gyvenimo kokybę. Pavyzdžiui, kai kuriems pacientams su ASIA pasireiškia akių ir burnos džiūvimas, primenantis Sjogreno sindromo išraišką. *Sicca* simptomams lengvinti taikomos drėkinančios priemonės: dirbtinės ašaros, ašarų gamybą skatinantys geliai ar lašai nakčiai, dažnas vandens gėrimas, specialūs geliai burnai. Esant išreikštam džiūvimui, gali būti skiriamas pilokarpinas, ciklosporinas, kurie taip pat naudojami Sjogreno sindromo simptominiam gydymui [3, 5, 15].

Kiti dažni ASIA sindromo simptomai yra mialgija bei artralgija, kurių malšinimui naudojami nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai arba analgetikai - jie padeda sumažinti uždegiminį skausmo komponentą ir pagerina paciento funkcinį aktyvumą. Fizinė terapija, tokia kaip kineziterapija, taip pat taikoma pacientams siekiant palaikyti sąnarių judrumą ir raumenų jėgą, ypač jei pacientas dėl skausmų buvo sumažinęs fizinį aktyvumą. Kai kurie pacientai gali jausti lėtinį nuovargį, miego, nuotaikos sutrikimus ir pažintinių funkcijų pablogėjimą, todėl svarbus platus biopsichosocialinis požiūris į pacientą: rekomenduojama subalansuota mityba, poilsis, psichoterapija, miego higienos valdymas. Svarbu pabrėžti, kad simptominis gydymas nepanaikina susirgimo priežasties, tačiau gali žymiai pagerinti paciento savijautą, kol bus pritaikytas specifinis ligos gydymas [3, 5, 15].

4. KLINIKINIAI ATVEJAI IR JŲ ANALIZĖ

4.1 Klinikinis atvejis Nr. 1

4.1.1 Klinikiniai duomenys ir atliktos estetinės procedūros

34 metų pacientė nuo 2022 metų maždaug dvejus metus skundėsi akių ir burnos gleivinių sausumu. Ji pastebėjo reikšmingą seilių kiekio sumažėjimą, apsunkintą sauso maisto suvilgymą, taip pat nuolat vargino odos sausumas, nepastovūs kelių sąnarių skausmai (daugiausia dešinėje pusėje), stiprėjantis plaukų slinkimas. Simptomai pasireiškė beveik vienu metu ir palaipsniui stiprėjo, gerokai pablogindami pacientės gyvenimo kokybę.

Paskutiniu metu mėnesinių ciklas buvo reguliarus (30-32 dienos), persileidimus neigia. Taikytas ortodontinis dantų tiesinimas breketais. Erkių įkandimus neigia, nuo erkinio encefalito skiepyta trimis dozėmis. Darbas sėdimo pobūdžio, prie kompiuterio. Alergijas vaistams neigia.

2023 metų rugsėjo mėn. gydytojas oftalmologas nustatė akių sausumo sindromą. Tyrimo metu ašarų plėvelė sutrūkinėjo iš karto, ragena fluoresceinu nesidažė. Pacientė buvo nukreipta gydytojo reumatologo konsultacijai dėl įtariamo Sjogreno sindromo. Dėl gerklės džiūvimo, perštėjimo, sauso kosulio, nosies ir akių sausumo 2024 metų gruodžio mėn. konsultavo gydytojas otolaringologas. Pacientė nurodė, kad dažnai kartojasi tonzilitai – 5 epizodai per metus. 2024 metų pradžioje konsultuota gydytojo reumatologo - įtariant Sjogreno sindromą, pacientė buvo hospitalizuota į VUL SK reumatologijos skyrių.

Iš anamnezės nustatyta, kad nuo 2021 metų ji aktyviai naudojosi estetinės medicinos paslaugomis, kurias teikė asmuo be tinkamos medicininės kvalifikacijos, neturintis oficialių leidimų atlikti injekcijas. Procedūrų skaičius buvo itin didelis – atlikta daugybė injekcijų su lipolitikais, hialurono rūgšties užpildais, biorevitalizacijos procedūros, plaukų užpildai.

Atliktų procedūrų sąrašas:

- 2021–2023 metais daugiau nei 15 skirtingų hialurono rūgšties užpildų injekcijų (RevolaxTM, JuvedermTM, StylageTM, M-HA 10TM);
- 2021–2023 metais 6 biorevitalizacijos procedūros su AquashineTM;
- 5 lipolitikų injekcijos į skirtingas veido dalis (Dermaheal LLTM, RPS HA CellutrixTM);
- 2018, 2019, 2021 ir 2023 metais - rankų tatuiruotės, permanentinio makiažo procedūros (antakių ir lūpų).

4.1.2 Objektīvūs tyrimu rezultāti ir diagnostiniai aspektai

Bendrieji kraujo ir šlapimo tyrimai be pakitimų. Infekcinių ligų serologija (ieškota žmogaus imunodeficito viruso, hepatito, sifilio žymenų) neigiama. Klinikiniai imunologiniai tyrimai, įskaitant ANA, ENA, anti-DNR, C3, C4 buvo normos ribose. Tačiau atkreiptas dėmesys į nespecifinį kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą: ALT – 56 U/l (norma nuo 19 iki 33 U/l) ir GGT – 92 U/l (norma nuo 19 iki 33 U/l).

Pacientė buvo kryptingai tirama dėl sisteminės jungiamojo audinio ligos (Sjogreno sindromo). Seilių liaukų biopsijos histologinis tyrimas nerodė atrofijos požymių, limfocitinio sialadenito ir kitų pataloginių pokyčių nebuvo rasta. Sialometrijos tyrimas nepatvirtino burnos sausumo. Širmerio mėginys patvirtino sumažėjusią ašarų liaukų sekreciją (dešinė akis OD 7 mm, kairė akis OD – 12 mm). Buvo atlikta krūtinės rentgenograma, pilvo ultragarsinis tyrimas – pataloginių pakitimų nebuvo rasta. Kelių sąnarių rentgeno tyrime buvo nustatyta prasidedanti gonartrozė. Endoskopiškai aptikti stemplės eroziniai pokyčiai, patvirtinantys reflüksinį ezofagitą. Pacientė buvo tirta dėl *Helicobacter Pylori* infekcijos– ieškotas bakterijos antigenas išmatose ir imant skrandžio gleivinės biopsiją – bakterija nebuvo aptikta. Skirta pakartotinė gydytojo otorinolaringologo konsultacija, buvo atliktas antistreptolizino O (ASO) kiekybinis tyrimas: 395 IU/ml – nurodo buvusią infekciją. Tepinėlis hemoliziniams stafilokokams nustatyti buvo neigiamas. Gyd. ginekologo buvo rasta intramuralinė adenomioma. Lytiškai plintančių infekcijų nebuvo nustatyta.

Iš anamnezės paaiškėjo, kad anksčiau (prieš du metus) tiriant dėl sutrikusio menstruacijų ciklo (jo trukmė buvo 30-40 d.) buvo nustatyta hiperprolaktinemija (1207 mU/l, norma - 40-530 mU/l), skirtas gydymas Bromkriptinu. Susiregulavus menstruacijų ciklui 2023 m. gydymas nutrauktas (413 mU/l). 2024 m. prolaktino kiekio tyrimas buvo padarytas nesilaikant metodikos – atliktas vakare, dėl to buvo rastas reikšmingas pokytis (1227,4 mU/l), tačiau pakartojus tyrimą po mėnesio pagal rekomendacijas prolaktino kiekis buvo normos ribose (174,83 mU/l)– hormoninis gydymas skirtas nebuvo. Galvos magnetinio rezonanso tyrimas buvo be specifinių pokyčių. Paskutiniu metu mėnesinių ciklas reguliarus (30-32 d.), šiuo metu nėštumo neplanuoja, galaktorėją neigia.

Buvo prieita išvados, kad gleivinių sausumo sindromas yra antrinis. Buvo padaryta prielaida, kad simptomai gali būti sukelti estetinės medicinos procedūrų metu naudotų užpilduose esančių adjuvantų.

Skirtas gydymas meloksikamu 15 mg per parą, dirbtinės ašaros (Dexal gel, Cationorm, Parinpos gel), esomeprazolis 40 mg per parą (1 mėn.), seleno papildai 100 mg/d. (bent 3 mėn.); pacientei

rekomenduota vengti estetinių injekcijų, stebėti endokrinologinius rodiklius ir tęsti reumatologo priežiūrą, pakartotinė konsultacija – po 6 mėnesių.

4.1.3 Diferencinė diagnostika ir rizikos veiksniai

Pirminis Sjogreno sindromas (pSS) – tai autoimuninė liga, pažeidžianti daugelį organizmo sistemų. Jai būdinga seilių ir ašarų liaukų veiklos sutrikimas, sukeliantis sausumą burnoje ir akyse, gali būti ir sisteminio organų pažeidimo požymių. Paprastai ją diagnozuoja ir gydo reumatologai, tačiau svarbus ir oftalmologų, odontologų bei patologijos specialistų indėlis. Ligos vystymąsi lemia limfocitiniai infiltratai, kurie pažeidžia seilių ir ašarų liaukas, sukeldami nuolatinį sausumą.

Diagnozei nustatyti naudojami 2016 m. ACR/EULAR klasifikacijos kriterijai [50].

Asmenys, kuriems pasireiškia *sicca* požymiai ir simptomai, ir kurie surenka bent 4 balus pagal ACR/EULAR klasifikacijos kriterijus, atitinka pirminio Sjogreno sindromo (pSS) klasifikacijos kriterijus. Šiuo atveju pacientė nesurinko pakankamai balų Sjogreno sindromo diagnozei – anti-SSA antikūnų nebuvo aptikta (0 balų), biopsijoje nebuvo rasta limfocitinio sialadenito (0 balų), *sicca* simptomai nepasitvirtino (0 balų). Taigi pirminis Sjogreno sindromas negalėjo būti diagnozuotas.

Sjogreno sindromas galėtų pasižymėti ir kitais požymiais, kurių šiai pacientei nebuvo rasta: pvz., >85 % atvejų randami teigiami RF ar ANA, ENG padidėjimas, galima imuninė anemija, neutropenija arba trombocitopenija, taip pat gali pasireikšti sisteminiai simptomai (Reino fenomenas, vaskulitas, intersticinė plaučių liga, inkstų, PNS arba CNS pažeidimas) – visa tai verčia abejoti pirminiu SS. Visi šie faktai rodo, kad klasikinis Sjogreno sindromas tiriamuoju atveju yra mažai tikėtinas [51, 52]

Buvo atmestos ir kitos gleivinių sausumą galinčios sukelti būklės, imituojančios Sjogreno sindromo vaizdą: lėtinė HCV infekcija, seilių liaukų sarkoidozė, tuberkuliozė, amiloidozė, IgG4 liga, ŽIV.

Pacientė nevartojo vaistų, sukeliančių burnos, akių džiovimą (pvz., anticholinergikų, antihistamininių preparatų). Hipotirozė, kaip endokrininė būklė, gali sukelti odos ir plaukų sausumą, tačiau paprastai nesukelia *sicca* sindromo – pacientės skydliaukės funkcija normali [34].

Atsižvelgiant į sąsają su adjuvantais – užpildų injekcijomis - labiau tikėtina, kad pacientės sausumo simptomai yra autoimuninės reakcijos, indukuotos adjuvantų, dalis. Literatūroje yra aprašomi atvejai, kuomet ASIA gali imituoti Sjogreno sindromą – pasireiškia *sicca* sindromas, bet ne kaip pirminis autoimuninis liaukų pažeidimas, bet kaip sisteminio uždegiminio atsako komponentas. Skirtingai nuo Sjogreno sindromo, ASIA atvejais dažniausiai neaptinkami specifiniai autoantikūnai, imuninis paciento profilis gali būti seronegatyvus [5].

Svarbu paminėti, kad simptomai pasireiškė po intensyvaus naudojimosi fileriais laikotarpio, o nutraukus procedūras, simptomų progresavimas sulėtėjo – pacientė pastebėjo nedidelį akių sausumo palengvėjimą, sumažėjo plaukų slinkimas - stebimas priežastinis simptomų pasireiškimo ir regresijos ryšys. Šis stebimas pagerėjimas atitinka vieną iš pagrindinių ASIA sindromo kriterijų ir leidžia manyti, kad organizmo imuninė sistema mažina uždegiminį atsaką, kai nėra pakartotino imuninės sistemos stimuliavimo. Nors hialurono rūgščių užpildai laikomi biologiškai suderinamais su žmogaus organizmo bioprofilu, nes tai yra natūralus žmogaus audinių polisacharidas - vis dėlto šiuolaikiniai hialurono r. užpildai yra chemiškai modifikuoti. Tokiu būdu siekiama, kad rūgštis lėčiau rezorbuotųsi ir ilgiau išliktų audiniuose. Taigi, klinikinis vaizdas labiausiai atitiko reaktyvų sausumo sindromą dėl adjuvantų, t. y. ASIA, o ne pirminę autoimuninę ligą [53, 54].

Ne kiekvienam žmogui, kuris patiria adjuvanto imuninės sistemos stimuliaciją išsivysto autoimuninė reakcija. Pacientės atvejis atitinka žinomus ASIA sindromo išsivystymo rizikos veiksnius ir paveikiamą žmonių grupę. ASIA dažniau pasireiškia vidutinio amžiaus moterims. Remiantis literatūros duomenimis, ASIA sindromo registro duomenimis vidutinis amžius, kai pasireiškia sindromas, yra 38 metai. Aptariamo klinikinio atvejo pacientei yra 34 metai, tai yra moteriškos lyties atstovė, kas sutampa su rizikos profilu. Yra manoma, kad moterų polinkis sirgti autoimuniniu/uždegiminiu sindromu gali būti susijęs su hormoniniais bei imuniniais aspektais dėl estrogeno ir prolaktino poveikio organizmui [54]. Kaip minėta, tam tikri HLA aleliai (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*) ir tam tikri kiti genai (pvz., *PTPN22* – tirozino fosfatazės genas) siejami su didesne autoimuninių reakcijų rizika – pacientei buvo nustatytas šis genetinis polinkis. Svarbi yra ir šeiminė analizė - jei artimi giminaičiai sirgo autoimuninėmis ligomis, rizika yra didesnė – šiuo atveju sergančių giminaičių (arba turinčių panašius simptomus) nebuvo. Pakartotinis stimuliuojantis adjuvantų poveikis taip pat didina riziką išsivystyti ASIA. Pacientė per maždaug 2 metus gavo keliolika injekcijų, kas ilgą laiką stimuliuojo imuninę sistemą. Kolumbijos mokslininkų atliktas tyrimas rodo, kad ASIA dažniau išsivysto asmenims, kurie buvo paveikti ne vieno tipo adjuvantų, bet įvairių adjuvantų šaltinių (implantai, vakcinos, tatuiruotės ir kt.) [55]. Pacientė turėjo kelių rūšių adjuvantų (hialurono r., lipolitikai, tatuiruotės) poveikį, kas ženkliai padidina autoimuninio/uždegiminio sindromo riziką. Pacientė yra: jauna moteris, ilgą laiką vyko stimuliacija pakartotiniu adjuvantų poveikiu – tai atitinka tipinius ASIA rizikos veiksnius.

4.1.4 ASIA kriterijų analizė

Pagrindiniai kriterijai:

1. Adjuvanto poveikis prieš simptomų atsiradimą. Per 2 metus pacientei leisti įvairūs fileriai į veido sritį, ji turėjo tatiuruotes, buvo atliktas lūpų ir antakių tatuažas, buvo neabejotinas adjuvanto poveikis prieš pasireiškiant simptomams.
2. „Tipinis“ klinikinis pasireiškimas. ASIA būdingi tam tikri nespecifiniai simptomai, t.y.: mialgija, artralgija/artritas, *sicca* sindromas, silpnumas, lėtinis nuovargis, miego sutrikimai, neurologiniai simptomai, kognityvinių funkcijų blogėjimas, subfebrili temperatūra. Ši pacientė atitenka požymius: skundžiasi sąnarių skausmais, lėtiniu nuovargiu (nors tai tiesiogiai neminėta, bet ji jaučiasi mažiau darbinga dėl sausumo ir skausmų), gleivinių bei odos sausumu, plaukų slinkimu, taigi, „tipinių“ simptomų kriterijus pacientė išpildo.
3. Pagerėjimas pašalinus sukėlėją. Šis kriterijus galioja, kai stebimas būklės pagerėjimas pašalinus adjuvantą, pvz., tam tikrą implantą. Šiuo atveju, pacientei nustojus tęsti kosmetines procedūras 2023 m., simptomai nustojo progresuoti, nedingo akių ir sąlyginis burnos sausumas, sumažėjo plaukų slinkimas. Taigi, šis kriterijus nėra išpildytas, bet reikalingas tolimesnis pacientės stebėjimas.
4. Būdingi histopatologiniai radiniai. Tai reiškia, kad pažeisto organo biopsija atitinka adjuvantų sukeltą pažeidimą - dažniausiai nustatoma smulkiųjų skaidulų neuropatija, gali būti stebima makrofagų infiltracija. Šiuo atveju seilių liaukų biopsijoje nebuvo rasta pakitimų. Šis tyrimas leido ekskliuduoti pirminio Sjogreno sindromo diagnozę, tačiau nepatvirtino (bei ir nepaneigė, nesuteikė papildomo taško) ASIA diagnozės.

Mažieji kriterijai:

1. Kiti klinikiniai požymiai, naujos ligos įtraukimas: čia patenka įvairūs nespecifiniai simptomai, kurie nėra paminėti tarp pagrindinių. Pas pacientę naujai atsirado gastroezofaginis refluksas bei buvo stebėtos pasikartojančios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Šie požymiai gali atspindėti bendrą gleivinių disbalansą ir imuninės sistemos disreguliaciją, būdingą ASIA sindromui.
2. Specifinių HLA haplotipų aptikimas: pacientei buvo atliktas specifinis genetinis ištyrimas dėl *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*. Atlikus tyrimus buvo aptikti specifiniai HLA haplotipai. Buvo aptikti *HLA-DRB1* - teigiamas (DR11 ir DR15) – abu aleliai teigiami, *HLA-DQB1* - teigiamas (DQ7 ir DQ6) – abu aleliai teigiami. Adjuvantų poveikis esant šiems aleliams indukuoja imuninės sistemos stimuliaciją, o tai sąlygoja autoimuninio proceso pasireiškimą. Tai suteikia tašką už papildomą kriterijų.

3. Autoimuninės ligos išsivystymas: papildomas kriterijus yra, kai pacientui pasireiškia tam tikra autoimuninė liga. Pacientei buvo pasireiškę netoksinė daugiamazgė struma ir nepatikslinta hiperprolaktinemija, kas būtų įtraukta kaip vienas iš ASIA mažųjų kriterijų.

Sindromas diagnozuojamas kai nustatomi 2 didieji kriterijai; arba vienas didysis ir du mažieji kriterijai. Šiuo atveju pacientė turi du pagrindinius kriterijus (adjuvanto poveikį ir tipinius simptomus), kas jau yra pagrindas diagnozuoti ASIA sindromą. Pacientė taip pat atitinka ir 3 papildomus kriterijus (kitos ligos įtraukimas, specifinių HLA aptikimas, autoimuninės ligos išsivystymas). Taip pat, kaip buvo aptarta anksčiau, pacientė neatitinka pirminio Sjogreno sindromo kriterijų – nėra nei anti-SSA, nei tipinės biopsijos. Apibendrinat daroma išvada, kad ši būklė yra antrinė, adjuvanto išprovokuota. Toks požiūris atitinka literatūroje minimus atvejus, kai po adjuvanto poveikio išsivystęs autoimuninis sindromas priskiriamas ASIA spektrui [1, 3, 21, 52].

4.1.5 Gydomo taktika ir ilgalaikė priežiūra

Pacientei rekomenduota vengti naujų kosmetinių injekcijų siekiant nutraukti imuninės sistemos pakartotinę stimuliaciją. Hialurono rūgšties užpildai organizme suyra palaipsniui, todėl buvo pasirinkta išlaukti jų natūralios eliminacijos be papildomų intervencijų [52]. Jei pacientei būtų granuliomų, galima būtų svarstyti apie hialuronidazės injekcijas arba chirurginį granuliomų šalinimą. Simptominiam *sicca* sindromo gydymui buvo skirti drėkinamieji akių geliai ir lašai, o dėl gastroezofaginio reflukso – esomeprazolis 40 mg/d. Dėl odos sausumo, plaukų iškritimo skirtas selenas (100 mg/d.) 3 mėn. laikotarpiui. Uždegiminio komponento mažinimui, kuris buvo pasireiškęs raumenų bei sąnarių skausmu, buvo skirtas meloksikamas (15 mg/d.), dėl švelnios klinikinės raiškos steroidiniai preparatai nebuvo skiriami.

Turi būti tęsiama reumatologo ilgalaikė pacientės stebėseną, kartojami laboratoriniai tyrimai, vertinamas gleivinių sausumas bei kiti simptomai kas 6 mėn. Atsižvelgiant į tai, kad ASIA sindromas gali progresuoti arba virsti tam tikra autoimunine liga, pacientė turi stebėti, ar neatsiranda nauji bėrimai, Reino fenomenas, limfmazgių padidėjimas. Vakcinacija nėra draudžiama, tačiau rekomenduojama ją planuoti ligos remisijos laikotarpiu, po konsultacijos su gydytojais-specialistais. Laikantis šių principų, tikėtinas klinikinių simptomų mažėjimas bei palanki pacientės ligos prognozė [3, 5].

4.2 Klinikinis atvejis Nr. 2

4.2.1 Klinikiniai duomenys ir adjuvanto ekspozicija

2024 metų spalį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Reumatologijos skyrių buvo hospitalizuota 35 metų moteris. Po 2018 metų pavasarį atliktos krūtų didinimo procedūros

Motiva implantais dėl krūtų deformacijos po gimdymo per penkerius metus pacientės ligos istorijoje fiksuotas palaipsniui progresuojantis sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas. Tais pačiais metais atsirado niežtintis bėrimas kaklo ir krūtinės ląstos srityje; alergologas diagnozavo idiopatinę dilgėlinę.

2021 metų vasarą ir rudenį pacientė pradėjo jausti migruojantį sąnarių skausmą, ant blauzdų bei šlaunų atsirado niežtintis bėrimas, kuris buvo vertintas dermatologo kaip neaiškos kilmės kontaktinis dermatitas. Nuo 2022 metų vasaros simptomatika plėtėsi – bėrimas apėmė rankas, nosies nugarėlę ir skruostus. Be to, kartojosi šlapimo takų infekcijos, dėl kurių prireikė keturių antibiotikų kursų.

2023 metų pradžioje pacientė pradėjo skųstis plaukų slinkimu, rytiniu subfebrilitetu iki 37.5 °C, raumenų silpnumu, burnos opelėmis, širdies plakimu, parestezijomis (dešinės kojos tirpimas), plaštakų smulkiųjų sąnarių skausmingumu ir odos paburkimu. Anamnezėje – paauglystėje diagnozuotas autoimuninis tiroiditas, dėl kurio pacientė buvo nuolat stebima endokrinologo. Pastaruoju metu skydliaukės tyrimai (TSH, LT4, anti-TPO) buvo normos ribose.

2018 metais pacientei atlikta krūtų augmentacija Motiva silikoniniais implantais. Nuo atliktos operacijos laiko iki simptomų atsiradimo praėjo maždaug dveji metai. Kiti adjuvanto poveikį turintys veiksniai (pvz., kiti implantai, grožio injekcijos) pacientė neigia. Sergančiųjų šeimoje autoimuninėmis ligomis nebuvo. Pacientė paauglystėje sirgo autoimuniniu tiroiditu, tyrimo metu buvo remisijoje, vaistų nevartojo.

2023 metų pavasarį atlikti bendrieji kraujo, šlapimo, kepenų fermentų, ŽIV ir hepatito žymenų tyrimai – be reikšmingų pakitimų. Imunologiniuose tyrimuose nustatyti teigiami anti-Sm, anti-RNP ir CENP-B antikūnai. ANA ir anti-dsDNA buvo neigiami. Nustatyta šlapimo-lytinių takų Ureaplasma parvum infekcija, diagnozuota reaktyvinė artropatija. Skirtas antibiotikų kursas.

2023 metų pabaigoje paskirtas gydymas: naproksenas, 500 mg per parą, ir metilprednizolonas, 4 mg per parą. 2024 metų balandį pridėtas hidroksichlorokvinas 200 mg per parą. Tęsiant gydymą, būklė pagerėjo.

2024 metų spalio mėn. hospitalizacijos metu pakartoti bendrieji ir imunologiniai tyrimai – be naujų pakitimų. Pakartotiniai LPI tyrimai (PGR metodu) – neigiami. Atliktas HLA tipavimas – nustatyti *HLA-DQB1*05* ir *HLA-DRB1*01* haplotipai.

Atmetus kitas galimas simptomų priežastis, buvo įtartas adjuvanto sukeltas autoimuninis/uždegiminis sindromas (ASIA) po krūtų implantacijos. Simptomai išliko iki 2023 metų pabaigos: subfebrili temperatūra, odos bėrimai, sąnarių skausmas ir pasikartojantys cistitų

epizodai. Tęsiant gydymą Tab. Hydroxychloroquini pastebėtas reikšmingas būklės pagerėjimas. Pacientei rekomenduota stebėti endokrinologinius rodiklius ir tęsti reumatologo priežiūrą, pakartotinė konsultacija – po 6 mėnesių.

4.2.2 Klinikiniai simptomai, diferencinė diagnostika ir rizikos veiksniai

Diferencinę diagnostiką apsunkino tai, kad paciento simptomai buvo labai nespecifiniai, imituojantys skirtingų autoimuninių ligų požymius. Pagrindinė diagnozė, su kuria buvo diferencijuojama ASIA sindromas, buvo sisteminė raudonoji vilkligė (SRV). Moteris skundėsi lėtiniu nuovargiu, artralgijomis, subfebrilia tempertatūra, burnos opelėmis, plaukų slinkimu bei įvairiais odos bėrimais – visa tai primena sisteminės raudonosios vilkligės vaizdą. Be to, imunologiniame tyrime buvo nustatyti specifiniai autoantikūnai – anti-Sm, anti-RNP, CENP-B, kurie yra vieni iš SRV žymenų. Remiantis EULAR/ACR 2019 kriterijais SRV diagnozė nebuvo patvirtinta. Nebuvo aptikti ir specifiniai anti-dsDNA antikūnai, C3, C4 – norma [56].

Kitos jungiamojo audinio ligos tokios kaip mišri jungiamojo audinio liga, sisteminė sklerozė taip buvo paneigtos dėl neatitikimo šių ligų klasifikaciniais kriterijais. Fibromialgija galėtų paaiškinti lėtinį skausmą bei nuovargį, tačiau šis susirgimas buvo ekskludotas dėl teigiamo atsako į priešūždegiminį gydymą. Dėl plataus ir nespecifinio simptomų spektro ASIA diagnozės nustatymui būtina nuosekliai atmesti kitas galimas diagnozes ir vadovautis specifiniais diagnostiniais kriterijais.

Ne kiekvienam asmeniui, turėjusiam sąlytį su imuninę sistemą aktyvuojančiomis medžiagomis, išsivysto ASIA sindromas – tam būtina ir individuali genetinė ar imunologinė predispozicija. Aprašomos pacientės atvejis atitinka žinomą šio sindromo rizikos profilį. Kaip jau anksčiau buvo minėta, ASIA dažniausiai diagnozuojamas vidutinio amžiaus moterims - pacientei buvo 35 metai, o lytis (moteris) taip pat atitinka epidemiologinį dėsnį. Dar vienas svarbus aspektas – pacientės genetinis polinkis, nustatyti *HLA-DQB1*05* ir *HLA-DRB1*01* aleliai. Abu šie variantai literatūroje siejami su padidėjusia autoimuninių ligų rizika, taip pat jie dažniau randami ASIA sergantiems pacientams [14-16].

Reikšmingas rizikos veiksnys yra nuolatinė imuninės sistemos stimuliacija, susijusi su krūtų augmentacija – nuo 2018 metų. Be to, buvo stebimos pasikartojančios šlapimo takų infekcijos – tai gali būti vertinama kaip galimas imuninės sistemos disbalanso požymis, pavyzdžiui, rodyti susilpnėjusią gleivinių apsauginę funkciją. Kartu su implantais pasikartojančios infekcijos gali veikti kaip papildomas provokuojantis veiksnys, prisidedantis prie lėtinio uždegimo palaikymo asmeniui, turinčiam genetinį polinkį.

4.2.3 Ryšys su adjuvantu ir ASIA sindromo kriterijų analizė

Pacientės klinikiniai simptomai pradėjo vystytis po silikoninių implantų įdėjimo. Motiva implantai, kuriais buvo atlikta pacientės krūtų augmentacija, yra šeštos kartos silikoniniai gelio implantai, kurie turi polidimetilsiloksano (PDMS) apvaskalą ir viskoelastinį silikono gelį viduje. Motiva implantų paviršius (*SmoothSilk/SilkSurface®*) yra lygus, be porų, „nanotekstūruotas“ (angl. *nanotextured*) – gamintojas nurodo, kad jis sukurtas be druskų ar cukraus kristalų, siekiant sumažinti riziką susiformuoti uždegiminei kapsulei aplink implantą ir išsivystyti silikono sukeltai ligai, kuri taip pat prisikirama ASIA sindromo spektrui [57]. Kalbant apie Motiva implanto saugumą, dauguma šiuo metu pateiktų tyrimų rezultatų yra retrospektyvaus pobūdžio, vienos grupės dizaino ir be kontrolinių grupių. Reikia pažymėti, kad silikonas išlieka svetimia medžiaga organizmui, todėl remiantis literatūros duomenimis, tai yra adjuvantas, kuris gali sukelti lėtinį uždegimą [35, 36].

Pacientei pirmieji požymiai atsirado metų laikotarpyje nuo atliktos augmentacijos procedūros 2018 m., simptomai progresavo 5 metus, kas patenka į sindromo išsivystymo laikotarpį (nuo 3 dienų iki 5 metų). Simptomai taip pat yra būdingi adjuvanto sukeltam sindromui: nuovargis, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimai, neurologiniai simptomai – vieni dažniausiai pasitaikančių nusiskundimų ASIA sindromo atvejais [11]. Taigi, tikėtinas priežastinis ryšys tarp Motiva implantų ir išsivysčiusio sisteminio autoimuninio/uždegiminio sindromo. Šis ryšys medicinos bendruomenėje iki šiol išlieka diskusijų objektu dėl tyrimų stokos. Iki 2019 m. mokslo literatūroje jau buvo aprašyti ir sistematizuota 126 ASIA sindromo atvejai, susiję su krūtų implantais. Manoma, kad realus skaičius yra daug didesnis, nes tik maža dalis atvejų yra pastebima ir registruojama [57].

Remiantis Shoenfeldo kriterijais, žemiau yra pateikiamas pacientės profilio atitikimas ASIA didiesiems ir mažiesiems kriterijams.

Didieji kriterijai:

1. Adjuvanto ekspozicija: pacientė turėjo ilgalaikį adjuvanto poveikį – 2018 m. implantuoti silikoniniai krūtų implantai.
2. Tipinė klinikinė simptomatika: pacientė turėjo pagrindinius ASIA sindromo požymius: lėtinį nuovargį, sąnarių ir raumenų skausmus, subfebrilitetą, odos bėrimus, parestezijas.
3. Simptomų pagerėjimas pašalinus adjuvantą: krūtų implantai šalinti nebuvo, todėl šis kriterijus nevertinamas.
4. Tipinis histologinis radinys: specifinis biopsijos tyrimas (t.y. pažeisto audinio histologija) pacientei nebuvo atliktas, todėl šis kriterijus nevertinamas.

Mažieji kriterijai:

4. Kiti klinikiniai požymiai, naujos ligos įtraukimas: be jau minėtų didžiųjų kriterijų simptomų, pacientei pasireiškė polinkis į pasikartojančias šlapimo takų infekcijas, kas galėtų būti vertinama ir kaip papildoma imuninės sistemos stimuliacija prie pagrindinio adjuvanto poveikio, ir kaip imuniteto apsauginės funkcijos nusilpimo reiškinys.
5. Specifinių HLA haplotipų aptikimas: pacientei PGR metodu buvo nustatyti *HLA-DQB1*05* ir *HLA-DRB1*01* aleliai. Šie variantai dažnai minima literatūroje kaip susiję su padidėjusiu ASIA sindromo, taip pat tam tikrų autoimuninių ligų rizikos laipsniu.
6. Autoimuninės ligos išsivystymas: papildomas kriterijus yra, kai pacientui pasireiškia tam tikra autoimuninė liga. Pacientei buvo pasireiškęs autoimuninio tiroidito atsinaujinimas, kas būtų įtraukta kaip vienas iš ASIA mažųjų kriterijų.

Iš keturių didžiųjų kriterijų pacientė atitiko du – tai ilgalaikis adjuvanto poveikis (silikoniniai krūtų implantai) bei tipiška ASIA sindromo klinikinė išraiška, kas jau leidžia diagnozuoti ASIA. Nors du likę didieji kriterijai (pagerėjimas pašalinus adjuvantą ir histologiniai duomenys) dėl objektyvių priežasčių nebuvo įvertinti, jų nebuvimas vis tik neatmeta diagnozės. Pacientė atitiko ir visus tris mažuosius kriterijus: buvo nustatyti specifiniai HLA haplotipai, pasireiškė papildomi nespecifiniai imuniniai simptomai (pvz., pasikartojančios šlapimo takų infekcijos) bei autoimuninio tiroidito atsinaujinimas. Tai leidžia teigti, kad pacientei yra ASIA sindromas ir parodo, kad vertinant pacientus su nespecifiniais simptomais po adjuvanto ekspozicijos svarbu taikyti sistemingą kriterijų analizę [3].

4.2.4 Gydomo taktika ir ilgalaikė priežiūra

Po ASIA įtarimo, 2024 metų pradžioje pradėtas kompleksinis gydymas, kurio tikslas buvo slopinti autoimuninį uždegimą, palengvinti simptomus bei pagerinti pacientės gyvenimo kokybę. Buvo paskirtas sisteminis gliukokortikosteroidas – metilprednizolonas (4 mg/d.). Po kelių savaičių pacientė pajuto žymų savijautos pagerėjimą – sumažėjo sąnarių skausmai, išnyko subfebrilitetas. Šis efektas atitinka literatūros duomenis ir įrodo, kad ASIA sindromo atvejais gliukokortikosteroidai gali efektyviai sumažinti simptomų raišką [10]. Papildomai buvo skirtas nesteroidinis vaistas nuo uždegimo – naproksenas (500 mg, 2 k./d.). Naproksenas sumažino subjektyvų skausmo intensyvumą, pagerino bendrą fizinį aktyvumą. Buvo skirtas imunomoduliacinį poveikį turintis vaistas hidroksichlorokvinas (200 mg, 2 k./d.). Praėjus maždaug trimis mėnesiams nuo gydymo pradžios, pacientės odos bėrimai išnyko, sąnarių būklė stabilizavosi – pacientė vis dar retkarčiais jautė maudimą, kitų sąnarių įtraukimas nebuvo stebėtas, taip pat buvo sumažėjęs ir tinimas. Buvo nuspręsta tęsti gydymą hidroksichlorokvinu ilgesnį laiką (mažiausiai 1–2 metus). Jei nebebus paūmėjimų steroidų dozę palaipsniui mažinti iki visiško nutraukimo, o naprokseną vartoti tik

pasireiškus skausminiam sindromui [10]. Šiuo metu krūtų implantų šalinimas neplanuojamas, nes buvo pasiektas geras klinikinis atsakas į medikamentinį gydymą. Implantų pašalinimo klausimas galėtų būti svarstomas, jei simptomai išliktų arba atsinaujintų. Tolimesnė gydymo taktika turi būti koreguojama individualiai, atsižvelgiant į pacientės savijautą bei simptomų dinamiką ir atsaką į taikomą terapiją. Siekiama išlaikyti stabilią remisiją, vengiant invazinių intervencijų, jei tam nėra indikacijų. Svarbus biopsichosocialinis požiūris į pacientą, apimantis ne tik objektyvią būklę, bet ir emocinę savijautą, gyvenimo kokybę, paciento lūkesčius bei socialinį kontekstą, kuris gali turėti įtakos tiek ligos eigai, tiek gydymo sprendimams.

IŠVADOS

1. Literatūros apžvalga ir klinikiniai atvejai atskleidė, kad ASIA sindromo klinikinė raiška gali būti nespecifinė ir įvairialypė, todėl ypač svarbus išsamus ligos anamnezės surinkimas, adjuvantų ekspozicijos nustatymas, diferencinė diagnostika su kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ar infekcinėmis ligomis, atsako į gydymą vertinimas ir ilgalaikis stebėjimas.
2. Prieš atliekant estetine ar gydomąsias procedūras būtina įvertinti indikacijas jai, naudojamų medžiagų saugumą, personalo kompetenciją, bendrą ir individualią riziką ASIA sindromo išsivystymui.
3. Dėl estetinių procedūrų populiarumo augimo, būtina plėsti visuomenės ir sveikatos priežiūros specialistų žinias apie galimą ilgalaikį adjuvantų poveikį imuninei sistemai. Svarbu užtikrinti, kad pacientai gautų išsamią informaciją apie galimas komplikacijas ir ilgalaikes procedūrų pasekmes.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju darbo vadovei doc. dr. Ritai Rugienei už metodologinę pagalbą, konstruktyvias pastabas bei palaikymą darbo rengimo metu. Reiškiu padėką prof. dr. Irenai Butrimienei už suteiktą metodinę paramą, sudarius galimybes nagrinėti klinikinius atvejus bei atlikti papildomus tyrimus, kurie buvo reikalingi šio darbo klinicinei analizei. Taip pat esu dėkinga dr. Vytautui Žėkui už suteiktas konsultacijas ir pagalbą sprendžiant ŽLA tipavimo klausimus.

6. ŠALTINIAI

1. World Health Organization. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/publications/i/item/9241572361> [žiūrėta 2025-01-09].
2. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol* 2023; 80: 102266. doi:10.1016/j.coi.2022.102266.
3. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA—Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants." *Lupus*. 2011;20(7):707-710.
4. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Vieira de Souza HS, Shoenfeld Y. "The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): novel insights into the pathogenesis of vaccine-induced autoimmunity." *Trends in Molecular Medicine*. 2017;23(11):1036-1049.
5. Colafrancesco S, Perricone C, Shoenfeld Y. "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and Sjögren's syndrome." *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;54(3):360-368.
6. Global Market Insights, 2023 m. Internetinė prieiga <https://www.gminsights.com/industry-analysis/aesthetic-medicine-market/amp>. [Žiūrėta 2024-04-27].
7. Surgery ASoAP. Cosmetic surgery national data bank statistics, 2022 m. Internetinė prieiga: <http://www.surgery.org/media/statistics>. [Žiūrėta 2024-04-27].
8. Artzi O, Cohen JL, Dover JS, Suwanchinda A, Pavicic T, Landau M, et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:371–8.
9. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun*. 2013;104:102330.
10. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev* 2023; 22(5): 103287.

11. André D, Gouveia F, Nascimento R, Luís H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: adverse reaction or autoimmunity?. *JRSM Open* 2022; 13(4): 20542704221086166. Published 2022 Apr 4. doi:10.1177/20542704221086166.
12. Watad A, Quaresma M, Brown S, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): Unraveling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;34:2058738420983335.
13. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset immune-mediated adverse effects after silicone breast implantation. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):A98-A104.
14. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, et al. Sjögren's Syndrome: Another facet of the ASIA syndrome. *Lupus*. 2014;23(2):128-33.
15. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(4): 361–73. doi:10.1586/eci.13.2.
16. Knapik M, Owczarczyk-Saczonek A, Jaśkiewicz Ł, Kuna J, Chmielewski G, Krajewska-Włodarczyk M. Systemic lupus erythematosus (SLE) induced by ASIA syndrome after the aesthetic medicine procedures – a case report. *J Clin Med* 2024; 14(1): 119. doi:10.3390/jcm14010119.
17. Al-Akl NS, Chakhtoura M, Kazzi NF, Usta J, Chamoun CA, Abdelnoor AM. Uric acid: a possible mediator of the adjuvant effect of alum in mice immunized with ovalbumin. *World J Vaccines* 2011;1:148e55.
18. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Ramirez P, Gayosso-Rivera J, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: A new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012; 21(2): 128–35. doi:10.1177/0961203311429317.
19. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(10): 2661–70. doi:10.1093/rheumatology/keaa232.
20. Rasouli-Saravani A, Tahamoli-Roudsari A, Behzad M, Hajilooi M, Solgi G. Clinical Relevance of HLA-DRB1 and -DQB1 Alleles in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Iran J Allergy Asthma Immuno*. 2021; 20(1): 67–75. doi:10.18502/ijaa.v20i1.5413.
21. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012; 11(4): 281–7. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.002.

22. Nordquist H, Jamil RT. Biochemistry, HLA Antigens, StatPearls Publishing, 2023 m. Internetinė prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546662/#> [žiūrėta 2025-01-13].
23. National Institutes of Health, Medline Plus. Internetinė prieiga: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/hla-dqb1> [žiūrėta 2025-01-10].
24. National Institutes of Health, Medline Plus. Internetinė prieiga: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/hla-drb1> [žiūrėta 2025-01-10].
25. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Revirion D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9): 2535–7. doi:10.1002/art.10465.
26. Houtman M, Dzebisashvili A, Dubnovitsky A, Kozhukh G, Rönnblom L, Klareskog L, Malmström V, Padyukov L. Five commercially-available antibodies react differentially with allelic forms of human HLA-DR beta chain. *Mol Immunol*. 2022 Dec;152:106-110.
27. Harrison BJ, Thomson W, Pepper L, Ollier WER, Chakravarty K, Barrett EM, et al. Patients who develop inflammatory polyarthritis (IP) after immunization are clinically indistinguishable from other patients with IP. *Br J Rheumatol* 1997; 36(3): 366–9. doi:10.1093/rheumatology/36.3.366.
28. Cruz-Domínguez MP, Vera-Lastra O, Deras-Quiñones A, Jandete-Rivera F, Grajeda-Lopez P, et al. Mercury tissue deposits: a new adjuvant in autoimmune/inflammatory syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2013 Nov;15(11):716-9.
29. Vaz R, Xavier P., Brito S, Dantas J, Duque S, et al. Metallosis: a new form of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants syndrome (ASIA)? *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Feb 25;6(3):001034. doi: 10.12890/2019_001034.
30. Gherardi RK, Crépeaux G, Authier FJ. Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmun. Rev.*, 2019; 18(7): 691-705, doi:10.1016/j.autrev.2019.05.006.
31. Kagan P, Halpert G, Amital H, Shapira R, Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvant Associated with a Metal Implant in the Mouth; Explantation Was Followed by Recovery. *Isr Med Assoc J*. 2020 Sep;22(9):582-583. PMID: 33236559.
32. Schreiver I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Villanova J, Laux P, et al. Synchrotron-based v-XRF mapping and μ -FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments

- in human skin. *Sci Rep*. 2017 Sep 12;7(1):11395. doi: 10.1038/s41598-017-11721-z. PMID: 28900193; PMCID: PMC5595966.
33. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clin Rheumatol*. 2018 Apr;37(4):1441–8. doi: 10.1007/s10067-018-4078-2.
34. Martínez-Villarreal AA, Asz-Sigall D, Gutiérrez-Mendoza D, Serena TE, Lozano-Platonoff A et al. A case series and a review of the literature on foreign modelling agent reaction: an emerging problem. *Int Wound J*. 2017 Jun;14(3):546-554. doi: 10.1111/iwj.12643. Epub 2016 Aug 4.
35. Owens CM, McGilvray KC, Krlin RM, Rogers RG. Macrophage polarization in response to implanted materials: A biomaterial perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):443.e1-443.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.008>.
36. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthetic Surg J*. 2016;36(3):297-309. doi:10.1093/asj/sjv177.
37. Katsnelson JY, Spaniol JR, Buinewicz JC, Ramsey FV, Buinewicz BR. Outcomes of implant removal and capsulectomy for breast implant illness in 248 patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(9):e3813.
38. Blitshetyn S, Brinth L, Hendrickson JE, Martinez-Lavin M. Autonomic dysfunction and HPV immunization: an overview. *Immunologic Research*. 2018. doi: 10.1007/s12026-018-9036-1.
39. European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. European Commission final decision. Internetinē prieiga: <https://www.ema.europa.eu/en/news/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-or-pots> [žiūrēta 2025-03-12].
40. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Internetinē prieiga: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [žiūrēta 2025-03-12].
41. World Health Organization. COVID-19 vaccines. Internetinē prieiga: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> [žiūrēta 2025-03-12].
42. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results

- from the EULAR coronavirus vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):695-709. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221490.
43. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit*. 2021;27:e932899. doi:10.12659/MSM.932899.
 44. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):163–8.
 45. Tarella C, Gueli A, Ruella M, Cignetti A. Lymphocyte transformation and autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(8):802–13.
 46. Butnaru D, Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res*. 2015;61(1-2):79–89. doi:10.1007/s12026-014-8622-0.
 47. Spit KA, Scharff M, de Blok CJ, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057159.
 48. Lieffering AS, Ramerman L, Hommes JE, Rakhorst HA, Mureau MAM, van der Hulst RRWJ, Verheij RA. Health symptoms and cosmetic silicone breast implants: A retrospective cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024 Dec;99:506–14. doi:10.1016/j.bjps.2024.10.026. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39488176.
 49. de Boer M, Colaris M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) after silicone breast augmentation surgery: a case report. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(9):e1487.
 50. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859.
 51. Rugienė R. Sjogreno sindromas. Paskaita. Vilniaus universiteto Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, Ortopedijos traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika; 2024 m.
 52. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Internetinė prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/> [žiūrėta 2025-03-18].

53. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017 Jun 27;28(2):64-9. doi: 10.31138/mjr.28.2.64. PMID: 32185259; PMCID: PMC7046028.
54. Owczarczyk-Saczonek A, De Boule K. Hyaluronic acid fillers and ASIA syndrome: case studies. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Oct 5;16:2763-71. doi: 10.2147/CCID.S419716.
55. Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas-Villarraga A. ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. *Toxicol Rep*. 2021 Jan 27;8:303-314. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.01.011. PMID: 33552929; PMCID: PMC7856393.
56. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–1412. doi:10.1002/art.40930.
57. Aitzetmüller-Klitz ML, Yang S, Wiebringhaus P, Wellenbrock S, Öztürk M, Kückelhaus M, Hirsch T, Aitzetmüller-Klitz MM. Complication Rates after Breast Surgery with the Motiva Smooth Silk Surface Silicone Gel Implants-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Feb 27;12(5):1881. doi: 10.3390/jcm12051881.