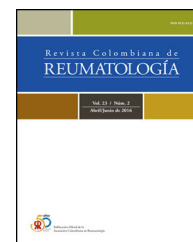




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Hallazgos clínicos, de laboratorio y evolución en pacientes con síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Javier A. Cavallasca^{a,*}, Jorge L. Musuruana^a y María del Rosario Maliandi^b

^a Sección Reumatología, Hospital JB Iturraspe, Santa Fe, Argentina

^b Sección Reumatología, Sanatorio Garay, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2023

Aceptado el 12 de septiembre de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Artralgia

Artritis

Siliconas

Vacunas

Fenómeno de Raynaud

R E S U M E N

Introducción y objetivo: El síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) sugiere que el contacto con diferentes adyuvantes, tales como las siliconas o el aluminio utilizado como excipiente en algunas vacunas, puede ocasionar la aparición de diferente sintomatología.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de las manifestaciones clínicas, los parámetros de laboratorio, el tratamiento y la evolución de una serie de casos de 13 pacientes con síndrome ASIA relacionado con implantes de siliconas y vacunas.

Resultados: En 10 (77%) de los pacientes existía el antecedente de implantes de silicona, mientras que en el resto había antecedente de vacunación. El síntoma más frecuente en las pacientes con prótesis de siliconas fue el fenómeno de Raynaud (72%), en tanto que en los pacientes con antecedentes de vacunación, las artralgias y las mialgias fueron los síntomas más frecuentes. Una paciente cumplía criterios para síndrome de Sjögren primario, mientras que otra paciente presentaba esclerosis sistémica limitada y síndrome de Sjögren asociado. La mayoría de los pacientes tuvieron reactantes de fase aguda elevados (61%), mientras que en el grupo de pacientes con antecedentes de prótesis de siliconas, el 60% presentó positividad a anticuerpos antinucleares.

Conclusión: El fenómeno de Raynaud y los síntomas musculoesqueléticos fueron las manifestaciones más comunes en pacientes con prótesis mamarias y antecedentes de vacunación, respectivamente.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jcavallasca@gmail.com, jcavallasca@yahoo.com.ar (J.A. Cavallasca).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.09.008>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical manifestations, laboratory features, and evolution in patients with autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)

A B S T R A C T

Keywords:

Arthralgia
Arthritis
Silicone
Vaccines
Raynaud's phenomenon

Introduction and objective: Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) suggests that contact with different adjuvants such as silicones or aluminium used as excipient in some vaccines can cause the appearance of different symptomatology.

Materials and methods: A retrospective analysis of the clinical manifestations, laboratory parameters, treatment, and evolution of a case series of 13 patients with ASIA syndrome related to silicone implants and vaccines was performed.

Results: In 10 (77%) of the patients there was a history of silicone implants, in the rest of the patients there was a history of vaccination. The most frequent symptom in patients with silicone prostheses was Raynaud's phenomenon (72%), while in patients with a history of vaccination, arthralgias and myalgias were the most frequent symptoms. One patient met the criteria for primary Sjögren's syndrome while another patient had limited systemic sclerosis and associated Sjögren's syndrome. Most of the patients had elevated acute phase reactants (61%), while in the group of patients with a history of silicone prosthesis 60% presented positivity for antinuclear antibodies.

Conclusion: Raynaud's phenomenon and skeletal muscle symptoms were the most common manifestations in patients with breast prosthesis and vaccination history, respectively.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

En el año 2011, Schoenfeld y Agmon-Levin describieron un nuevo síndrome al que denominaron síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés), en el que englobaron 4 condiciones: el síndrome de la guerra del golfo, la miofascitis macrofágica, la siliconosis y los efectos adversos posvacunación. Este síndrome sugiere que, en pacientes genéticamente predispuestos, el contacto con diferentes adyuvantes, tales como las siliconas o el aluminio utilizado como excipiente en algunas vacunas, puede ocasionar la aparición de diferentes manifestaciones clínicas, como mialgias, artralgias, fatiga o síntomas neurológicos¹.

Desde su descripción, múltiples publicaciones han reportado pacientes con diferente sintomatología relacionada con un número creciente de adyuvantes.

En este original breve, describimos las manifestaciones clínicas y de laboratorio de 13 pacientes con síndrome ASIA relacionado con implantes de siliconas y vacunas.

Materiales y métodos

Entre enero del 2014 y julio del 2020, 13 pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de síndrome ASIA fueron atendidos en la Sección Reumatología del Hospital JB Iturraspe y en la Sección Reumatología del Sanatorio Garay, ambos en la ciudad de Santa Fe en la República Argentina.

Se realizó un análisis retrospectivo de las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, tratamiento y evolución

de pacientes con antecedentes de vacunación y prótesis de siliconas.

El estudio fue realizado mediante la revisión de historias clínicas, lo que no implicó ningún riesgo para los pacientes, por lo cual no se requirió la firma de consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del hospital.

Se utilizaron para el diagnóstico los criterios sugeridos por Schoenfeld et al., y estos fueron aplicados por el médico tratante (tabla 1).

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 13 pacientes (12 mujeres y un hombre), cuya mediana de edad fue de 47 ± 14 años (28-69) (tabla 2).

En 10 (77%) de los pacientes existía el antecedente de implantes de siliconas. En los otros 3 (23%) había antecedente de vacunación (2 mujeres y un hombre).

Pacientes con siliconas

En este grupo todas las pacientes eran mujeres; en 9 de ellas los implantes eran mamarios, pero en una paciente el implante era a nivel de la pantorrilla izquierda, ya que presentaba una hipotrofia congénita de los gemelos. El tiempo entre la exposición al adyuvante y el comienzo de los síntomas fue de entre uno y 22 años. El síntoma más frecuente que llevó a la consulta fue el fenómeno de Raynaud, en 8 pacientes (80%). En 4 de estas pacientes se llevó a cabo una capilaroscopia del lecho

Tabla 1 – Criterios de diagnóstico del síndrome ASIA**Criterios mayores**

Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona) previo a las manifestaciones clínicas

Aparición de manifestaciones clínicas típicas:

- Mialgias, miositis o debilidad muscular
- Artralgias y/o artritis
- Fatiga crónica, trastornos del sueño, sueño no reparador
- Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas a desmielinización)
- Trastornos cognitivos, alteraciones de la memoria
- Síntomas sicca (boca seca, ojos secos), fiebre
- Eliminación del agente relacionado produce mejoría
- Biopsia típica de los órganos comprometidos

Criterios menores

- Presencia de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos contra el adyuvante
- Otras manifestaciones clínicas (e. g., intestino irritable, fenómeno de Raynaud)
- HLA específicos (e. g., HLA DRB1, HLA DQB1)
- Desarrollo de una enfermedad autoinmune (e. g., esclerodermia sistémica, esclerosis múltiple)

Son necesarios dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, para que el paciente sea diagnosticado de síndrome ASIA.

ungueal, la cual reveló un patrón de esclerodermia sistémica en 3 de ellas y cambios inespecíficos en la cuarta paciente.

Los síntomas sicca (xerostomía y xeroftalmia) fueron los segundos más frecuentemente reportados (50% de los casos).

Los reactantes de fase aguda se encontraban elevados en el 40% de los pacientes. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en el 60% de ellos (6/10), mientras que se observó positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB en 5 casos (50%).

La asociación entre síntomas secos y positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB se observó en 3 pacientes, de las cuales una cumplía criterios para síndrome de Sjögren primario según criterios ACR-EULAR². Por otra parte, una paciente cumplía criterios de esclerodermia sistémica limitada, y presentaba, además de fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, úlceras digitales, hipertensión pulmonar, anticuerpos antinucleares positivos con síndrome de Sjögren asociado.

Si bien 3 de las pacientes no presentaban criterios mayores del síndrome ASIA, 2 de ellas presentaron sintomatología de patología reumatológica autoinmune, como vasculitis leucocitoclástica, y la tercera paciente presentó fenómeno de Raynaud severo con necrosis digital, conjuntamente con anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón nucleolar.

A las pacientes con fenómeno de Raynaud se les sugirió protección del frío, asociado en ocasiones con bloqueantes cálcicos. Dos de las 3 pacientes con vasculitis leucocitoclástica fueron tratadas únicamente con prednisona, mientras que en el tercer caso, como se trató de una vasculitis leucocitoclástica hipocomplementémica, se le asoció hidroxiclороquina (HCQ) al tratamiento esteroideo. Los pacientes con xeroftalmia recibieron tratamiento con lágrimas artificiales.

Pacientes con vacunación

Las vacunas recibidas fueron antiinfluenza en 2 pacientes, mientras que la tercera paciente recibió en el mismo momento la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna triple acelular, compuesta por una suspensión de toxoides tetánico y diftérico purificados y 3 antígenos purificados de *Bordetella pertussis*. Esta última paciente era la única con anteceden-

tes de enfermedad autoinmune, ya que tenía diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario con manifestaciones obstétricas (abortos a repetición).

En los pacientes con antecedentes de vacunación, los síntomas se presentaron entre los 5 y los 30 días posteriores a la inmunización, y artralgias y mialgias fueron los síntomas más frecuentes. En los 2 pacientes con antecedentes de vacunación contra influenza, los síntomas fueron similares a los observados en enfermos con polimialgia reumática. En todos los casos, los síntomas estuvieron acompañados de reactantes de fase aguda elevados.

Todos los pacientes con antecedentes de vacunación recibieron dosis bajas de corticoides con buena respuesta, excepto en la paciente con antecedentes de vacunación con hepatitis B y triple antigénica, en la cual debió asociarse HCQ y metotrexato (MTX) debido al desarrollo de artritis persistente.

Evolución de los pacientes

Tanto los pacientes con antecedentes de siliconas como aquellos con antecedentes de vacunación presentaron buena evolución, con excepción de la paciente que había recibido la vacunación contra hepatitis B y triple acelular. Esta última, luego del desarrollo de poliartritis, presentó una lesión de morfea en la zona facial que requirió tratamiento tópico.

Discusión

Los adyuvantes son moléculas inmunológicas que actúan potenciando la respuesta inmunitaria específica a los antígenos y se utilizan con frecuencia en la producción de vacunas. Su uso contribuye a incrementar la respuesta inmunológica, lo que reduce la frecuencia y la cantidad de vacunas necesarias para lograr una inmunidad preventiva adecuada. Estas moléculas influyen tanto en la respuesta inmune adaptativa como en la innata, a través de diversos mecanismos, como, por ejemplo, la activación de los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NOR) y los receptores de lectina de tipo C. Se generan, de esta manera, citoquinas proinflamatorias, lo cual promueve la quimiotaxis de las células dendríticas

Tabla 2 – Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio en 13 pacientes con síndrome ASIA

	Ayudante	Tiempo	Manifestaciones clínicas	Laboratorio	Otros
Mujer 69 años	Siliconas	22 años	Fenómeno de Raynaud Purpura en ambas piernas	ERS 53 mm/h ANA 1/80 MO FR 1/256 Anti-Ro/SSA (+) Anti-La/SSB (+)	Biopsia cutánea Vasculitis leucocitoclástica
Mujer 28 años	Siliconas	7 años	Fenómeno de Raynaud Artralgias	ANA (–)	Capilaroscopia. Patrón ES
Mujer 28 años	Siliconas	3 años	Fenómeno de Raynaud Artralgias Xeroftalmia Xerostomía	ERS 65 mm/h ANA (–)	Capilaroscopia: cambios inespecíficos
Mujer 57 años	Siliconas	20 años	Fenómeno de Raynaud Esclerodactilia Puffy hands Úlceras dedos Telangiectasias Xerostomía	FR 1/1024 ANA 1/320 centromérico Anti-RO/SSA (+)	Capilaroscopia Patrón ES Hipertensión pulmonar
Mujer 37 años	Siliconas	3 años	Fenómeno de Raynaud Isquemia digital	ANA 1/40 Nucleolar	
Mujer 41 años	Siliconas	10 años	Fenómeno de Raynaud Fotosensibilidad Alopecia Pápulas/máculas en todo el cuerpo	Hipocomplementemia C3 90	Urticaria vasculítica
Mujer 31 años	Siliconas	7 años	Fenómeno de Raynaud Poliartritis Xeroftalmia Xerostomía Caída cabello	ANA 1/5120 MO Anti-U1 RNP (+)	Capilaroscopia- Patrón ES
Mujer 54 años	Siliconas	1 año	Fenómeno de Raynaud Xeroftalmia Xerostomía	ERS 78 mm/h ANA 1/640 MO Anti-Ro/SSA (+) Anti-La/SSB (+)	Vasculitis leucocitoclástica
Mujer 57 años	Siliconas	15 años	Astenia Artralgias	Leucopenia ANA 1/640 MO Anti-Ro/SSA (+)	
Mujer 44 años	Siliconas	13 años	Astenia Xeroftalmia	ERS 78 mm/h ANA (–) Anti-La/SSB (+)	
Mujer 40 años	Vacuna VHB Triple acelular	30 días	Poliartritis Xeroftalmia Morfea	ERS 64 mm/h ANA (–) CCP (–) Anti-Ro/SSA (–) Anti-La/SSB (–)	
Mujer 66 años	Vacuna antigripal	10 días	Mialgias Artralgias	ERS 53 mm/h FR (–) CCP (–)	
Hombre 66 años	Vacuna antigripal	5 días	RM mayor 1 hora Mialgias Artralgias RM mayor de 1 hora	ERS 45 mm/h PCR 24 mg/dl (VN menor de 6 mg/dl)	

En negrita se encuentran resaltados los criterios que cumplía cada paciente.

ANA: anticuerpos antinucleares; ERS: eritrosedimentación; FR: factor reumatoideo; MO: moteado; vacuna VHB: vacuna contra hepatitis B.

y la activación de las células presentadoras de antígenos; esto último da origen a una respuesta más intensa de las células T, lo que mejora la respuesta inmunitaria adaptativa al antígeno. Sin embargo, en individuos genéticamente susceptibles, la administración de adyuvantes puede inducir la producción de autoanticuerpos y el desarrollo de enfermedades autoinmunes³.

Durante décadas hubo dudas acerca de la seguridad de los implantes de siliconas, y por ello en 1992 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en

inglés) realizó una moratoria en los implantes de gel de silicona mamarios que fue suspendida en el 2006⁴.

Si bien durante años se consideró que la silicona era un material biológicamente inerte, hoy se sabe que las micropartículas pueden migrar y ser capturadas en el sistema circulatorio por macrófagos, y son detectadas con posterioridad en diferentes tejidos, así como en el sistema nervioso central. Lo anterior da origen a alteraciones inmunológicas que pueden ocasionar trastornos autoinmunes. Se ha relacionado a este material con el desarrollo de fatiga, trastornos

cognitivos, artralgias, mialgias, pirexia y síntomas sicca⁵. Un estudio en el que se incluyeron 24.651 pacientes con implantes mamarios de siliconas demostró la asociación de estos con esclerodermia sistémica, síndrome de Sjögren y sarcoidosis⁶. Asimismo, una revisión sistemática halló que los pacientes con implantes de siliconas tienen un mayor riesgo de presentar artritis reumatoidea (AR), síndrome de Sjögren y fenómeno de Raynaud⁴.

Nuestras pacientes con siliconas presentaron en la mayoría de los casos fenómeno de Raynaud, el cual se asoció a síntomas sicca en el 40% de ellas. Una de estas pacientes cumplía criterios para síndrome de Sjögren primario, mientras que otra cumplía criterios para esclerodermia sistémica limitada y síndrome de Sjögren asociado. Si bien es discutible que la extracción de la prótesis mejore los síntomas de los pacientes, investigadores de Brasil observaron en pacientes con siliconas mamarias que aquellas que presentaron alguno de los criterios mayores del síndrome ASIA tenían un riesgo 5,6 veces mayor de remoción de la prótesis, mientras que el riesgo en aquellas pacientes que presentaban criterios menores del síndrome fue de 4,3 veces en comparación con aquellas que no tenían ninguno de los criterios⁷.

Es indudable que las vacunas han ayudado a la erradicación y el control de muchas patologías infecciosas, de manera que la calidad de vida en el mundo ha mejorado. Sin embargo, en pacientes genéticamente predispuestos pueden observarse, con escasa frecuencia, reacciones adversas inmunológicas. La vacuna contra hepatitis B se ha relacionado con la aparición de artralgias-mialgias, el desarrollo de AR, exacerbación del lupus eritematoso sistémico y lesiones vasculíticas⁸. Otros autores hallaron una alta frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos, asociados en diversas ocasiones con síntomas musculoesqueléticos⁹.

Se ha sugerido también que la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, es decir, aquellos pacientes que tienen manifestaciones clínicas sugestivas de una enfermedad autoinmune, pero no pueden ser englobados dentro de un diagnóstico definitivo, sería parte del espectro del síndrome ASIA, al hallarse una mayor relación de estos pacientes tanto con la vacunación contra hepatitis B como con el toxoide tetánico. Específicamente con el toxoide tetánico, hallaron una mayor frecuencia de positividad de anticuerpos anti- β 2 glicoproteína 1¹⁰. En nuestro caso, una paciente con antecedentes de síndrome antifosfolípido, luego de ser vacunada con la vacuna contra la hepatitis B y con el toxoide tetánico, desarrolló poliartritis crónica, xeroftalmia y por último una lesión de morfea localizada; esta vacuna contiene hidróxido o fosfato de aluminio como adyuvante.

Por otra parte, la vacunación antiinfluenza se ha relacionado con la aparición de polimialgia reumática y arteritis de células gigantes¹¹, tal como sucedió con 2 de nuestros pacientes, los cuales respondieron rápidamente a dosis bajas de prednisona.

Recientemente, en Ciudad de México, 36 pacientes inoculados en un lapso de 7 meses con diferentes vacunas para COVID-19 fueron diagnosticados con ASIA¹².

Con relación a las manifestaciones clínicas del síndrome ASIA, un estudio multicéntrico reciente, en el cual se analizaron 500 pacientes, informó que los síntomas más frecuentes

fueron artralgias y fatiga crónica, en casi tres cuartas partes de los pacientes, en tanto que el fenómeno de Raynaud y los síntomas sicca se observaron en cerca del 20% de los afectados¹³.

En conclusión, desde su descripción en el año 2011, el síndrome ASIA es una entidad en continuo crecimiento, el cual es una muestra cabal de la interrelación entre los factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos en el desarrollo de la autoinmunidad. En nuestra serie de casos, el fenómeno de Raynaud y los síntomas musculoesqueléticos fueron las manifestaciones más comunes en pacientes con prótesis mamarias y antecedentes de vacunación, respectivamente. Ante la presencia de estos signos y síntomas es importante recabar en el momento del interrogatorio la presencia de antecedentes vinculados con el contacto con alguno de estos adyuvantes.

Consideraciones éticas

El estudio fue realizado mediante la revisión de historias clínicas, lo que no implicó ningún riesgo para los pacientes, por lo cual no se requirió la firma de consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el comité de docencia e investigación del hospital.

Financiación

Ninguna que declarar.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36:4-8 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>
2. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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;69:35-45 <https://doi.org/10.1002/art.39859>
3. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28:64-9 <https://doi.org/10.31138/mjr.28.2.64>
4. Balk EM, Earley A, Avendano EA, Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2016;164:164-75 <https://doi.org/10.7326/M15-1169>
5. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:348-54 <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000391>
6. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of

- autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1846–54 <https://doi.org/10.1093/ije/dyy217>
7. Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS. Risk Factors for explantation of breast implants: a cross-sectional study. *Aesthet Surg J*. 2021;41:923–8 <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa352>
 8. Maillefert JF, Sibilia J, Toussiot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:978–83 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.10.978>
 9. Zafrir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus*. 2012;21:146–52 <https://doi.org/10.1177/0961203311429318>
 10. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, Taraborelli M, Cavazzana I, Carabellese N, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res*. 2017;65:150–6 <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8912-4>
 11. Liozon E, Parreau S, Filloux M, Dumonteil S, Gondran G, Bezanahary H, et al. Giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: A study of 12 patients and a literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102732 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102732>
 12. Jara LJ, Vera-Lastra O, Mahroum N, Pineda C, Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin Rheumatol*. 2022;41:1603–9 <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06149-4>
 13. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>