

AUTOIMMUNE INFLAMMATORY SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS (SILICONE BREAST IMPLANTS AND LIP FILLERS)

AUTOIMUNI INFLAMATORNI SINDROMI IZAZVANI ADJUVANSIMA (SILIKONSKIM IMPLANTIMA DOJKI I FILERIMA)

Božidar Pocevski¹, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: bozidar.pocevski@gmail.com

Abstract

Introduction: Silicone breast implants (SBI) have been used since 1962 in the reconstruction of post-mastectomy cases, in augmentation of the breast, or for cosmetic purposes, while fillers with biopolymer (FB) have been used since the 1990s. Today, they are considered adjuvants of the immune system. Most complications of SBI and FB are local in nature, but some patients experience systemic symptoms, which are defined as adjuvant-induced autoimmune inflammatory syndrome (ASIA).

Aim: The aim of this study is to demonstrate the possible association of silicone breast implants and FB with the development of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRD).

Material and methods: The research represents retrospective study which involved 15 female patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, 6 of whom were patients with implanted silicone breast implants for cosmetic reasons, and 9 patients with placement of fillers with biopolymer on the lips.

Results: The average time from silicone implantation to the onset of the first symptoms was 6.10 ± 5.3 (range 6 months to 24 years). The following immune-mediated inflammatory rheumatic diseases were recorded: 3 patients with systemic sclerosis (SSc), 3 patients with undifferentiated arthritis, 3 patients with seropositive rheumatoid arthritis, 1 patient with systemic lupus erythematosus, 2 patients with undifferentiated SCTD, 2 patients with mixed connective tissue disease, and one patient with unexplained systemic disease. Seven patients had the Raynaud phenomenon. Spontaneous abortions were reported in 2 patients.

Conclusion: Earlier reports that silicone breast implants and biopolymer fillers are safe, today are changing with the description of ASIA syndrome.

Keywords:

silicone,
breast augmentation,
lip fillers,
systemic connective
tissue disease,
ASIA,
Shoenfeld syndrome

Sažetak

Uvod: Silikonski implanti dojki (SID) koriste se od 1962. godine u rekonstrukciji postmastektomijskih slučajeva, u augmentaciji dojki, odnosno u kozmetičke svrhe, a fileri sa biopolimerom (FB) od devedesetih godina XX veka. Danas se smatraju adjuvantima imunog sistema. Većina komplikacija SID i FB je lokalnog karaktera, ali kod nekih pacijenata dolazi do sistemskih simptoma što se definiše kao autoimuni inflamatorni sindrom izazvan adjuvantima (ASIA sindrom).

Cilj: Cilj rada je bio prikaz moguće udruženosti silikonskih implanata dojki i filera sa biopolimerom sa razvojem imunski posredovanih zapaljenskih reumatskih bolesti.

Materijal i metode: Ispitivanje predstavlja retrospektivnu studiju kojom je obuhvaćeno 15 pacijenata ženskog pola sa imunski posredovanim zapaljenskim reumatskim bolestima, od kojih je 6 pacijenata sa ugrađenim silikonskim implantima dojki iz kozmetičkih razloga, a 9 pacijenata sa plasiranim filerima sa biopolimerom na usnama.

Rezultati: Prosečno vreme od ugradnje silikona do ispoljavanja prvih simptoma je $6,10 \pm 5,3$ (raspon 6 meseci do 24 godine). Zabeležene su sledeće imunski posredovane zapaljenske reumatske bolesti: 3 pacijenta sa sistemskom sklerozom (SSc), 3 bolesnika sa nediferentovanim artritismom, 3 ispitanika sa seropozitivnim reumatoidnim artritismom, 1 bolesnik sa sistemskim eritemskim lupusom, 2 bolesnika sa nediferentovanom sistemskom bolešću vezivnog tkiva (SBVT), 2 bolesnika sa mešovitom bolešću vezivnog tkiva, a jedan pacijent sa nerazjašnjenom sistemskom bolešću. Sedam pacijenata je imalo Rejnoov (*Raynaud*) fenomen. Spontani pobačaji su zabeleženi kod 2 pacijenta.

Zaključak: Raniji izveštaji da su silikonski implanti dojki i fileri sa biopolimerom bezbedni danas se menja opisom ASIA sindroma.

Ključne reči:

silikon,
augmentacija dojki,
fileri usana,
sistemski bolest
vezivnog tkiva,
ASIA,
Šoenfeldov (*Shoenfeld*) sindrom

Uvod

Silikoni se danas masovno koriste u proizvodnji medicinskih implanata kao arteficialni zglobovi, intraokularna sočiva, arteficialni srčani zalisci, proteze testisa, implantu u dojka i usnama (1). U rekonstrukciji postmastektomijskih slučajeva, u augmentaciji dojki, odnosno u kozmetičke svrhe silikonski implantu dojki (SID) koriste se od 1962. godine. Poslednju dekadu XX veka obeležava i masovnija upotreba filera sa biopolimerom (FB) u estetskim procedurama korekcije usana, a koji sadrže metakril, tj. tečni silikon.

Dugo se smatralo da su silikoni biološki inertni. Danas se, međutim, silikoni i fileri smatraju adjuvantima imunog sistema. Većina komplikacija silikonskih implanata dojki je lokalnog karaktera, ali kod nekih pacijenata je evidentirana i pojava sistemskih simptoma što se definiše kao autoimuni inflamatorni sindrom izazvan adjuvantima (ASIA sindrom). Sindrom ASIA izazvan adjuvantima definisan je 2011. godine od strane *Shoenfeld*-a i *Agmon-Levin*-a kao stanje u kojem zbog izlaganja adjuvantima dolazi do aberantnog autoimunog odgovora (2).

Cilj našeg rada je bio da prikazemo seriju pacijenata sa silikonskim implantima dojki i FB koji su razvili neku od imunski posredovanih zapaljenskih reumatskih bolesti (IZRB), te time ukažemo na njihovu moguću povezanost.

Materijal i metode

Ispitivanje predstavlja retrospektivnu studiju koja je sprovedena na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Istraživanjem je obuhvaćeno 15 pacijenata ženskog pola sa postavljenim dijagnozama imunski posredovane

zapaljenske reumatske bolesti, od kojih je 6 pacijenata sa ugrađenim silikonskim implantima dojki, a 9 pacijenata sa plasiranim filerima sa biopolimerom na usnama.

Svim pacijentima su uzimani osnovni podaci o tipu, kao i vremenu i razlogu ugradnje silikonskih implanata dojki i filera sa biopolimerom. Beleženi su i osnovni demografski podaci (pol, starost, vreme od ugradnje silikona do pojave prvih simptoma), kao i anamnestički podaci (zatezanje lica, pojava telangiektazija, difuzni otok šaka, aktivne ulceracije, kalcinoza, stomachne tegobe, brzo zamaranje, mijalgija, artralgiya / artritis, mučnina / poremećaj spavanja, neurološki simptomi, kognitivni poremećaji, suva usta / pireksija, alopecija). Imunoserologija je obuhvatila antinuklearna antitela (ANA), anticentromerna antitela (ACA), ACLA IgM, ACLA IgG, ACPA, krioglobuline i reumatoidni faktor (RF).

Statistička obrada podataka

Za deskripciju numeričkih varijabli korišćeni su aritmetička sredina i standardna devijacija ili medijana i opseg, u zavisnosti od prisustva normalne raspodele. Normalna raspodela je testirana matematičkim i grafičkim metodama. Kategorijalne varijable su izražene apsolutnim i relativnim brojevima u formi n (procent). Analiza podataka je izvedena u programu *IBM SPSS* verzija 21.0.

Rezultati

U ispitivanje je uključeno 15 pacijenata ženskog pola. Kod 3 pacijenta je postavljena dijagnoza sistemske skleroze (SSc), kod 3 bolesnika nediferentovani artritis, 3 ispitanika su imala seropozitivni reumatoidni artritis, jedan bolesnik je imao sistemski eritemski lupus, 2

bolesnika nediferentovanu sistemsku bolest vezivnog tkiva (SBVT), 2 bolesnika je imalo mešovitu bolest vezivnog tkiva, a jedan pacijent je imao nerazjašnjenu sistemsku bolest. Sedam pacijenata je imalo Rejnoov (*Raynaud*) fenomen (RhP). Prosečna starost ispitanika je bila $40,93 \pm 10,23$ (raspon od 24 do 63 godine). Ispoljavanje simptoma utvrđenih bolesti javilo se nakon plasiranih silikonskih implanata dojki i filera sa biopolimerom. Prosečno vreme od ugradnje silikona do ispoljavanja prvih simptoma bilo je $6,10 \pm 5,3$ (raspon 6 meseci do 24 godine). Zaposlenih je bilo 6 bolesnika (40%). Zabeleženo je i 6 pušača (40%).

Samo 3 od 6 pacijenata sa ugrađenim silikonskim implantima dojki znalo je tip implanta koji im je bio ugrađen (dve su imale ugrađen tip *Mentor*, a jedna tip *Polytech*). Sve ispitanice su u privatnim ordinacijama iz kozmetičkih razloga vršile uvećanje dojki.

Ispitanice koje su iz istih razloga vršile korekciju usana znale su da im je plasiran biopolimer, ali ni jedna nije znala šta je zapravo biopolimer – osoba koja je vršila zahvat nad njima nije im objasnila da se zapravo radi o tečnom silikonu, tj. metakrilu. Samo 4 od 9 ispitanica je korigovalo usne kod plastičnog hirurga, a ostalim ispitanicama su korekciju vršili lekari drugih specijalnosti (3 ispitanice), zubar (1 ispitanica), ili student završne godine medicinskog fakulteta (1 ispitanica).

Zastupljenost tegoba kod pacijenata obuhvatala je zatezanje lica kod 2 pacijenta (13,33%), telangiektazije kod 7 pacijenata (46,66%), difuzni otok šaka kod 6 pacijenata (40%), aktivne ulceracije kod 1 pacijenta (3,66%). Kalcinoza je bila prisutna kod 1 pacijenta i to sa vrlo izraženim simptomima (3,66%). Stomačne tegobe imalo je 5 ispitanika (33,33%), a brzo zamaranje je prijavilo 9 ispitanika (60%).

Kod jednog pacijenta došlo je do purulentne infekcije leve dojke, nakon čega je eksplantiran silikonski implantat, kada je došlo do regresije bolesti. Uz to imala je izražene ostale simptome: sklerodaktiliju, zanemarene telangiektazije na prstima i kalcifikacije na kolenu i laktu do te mere da je sama vadila kalcifikate iz kolena. Bila je izražena inflamacija prepatelarno. Osećala je i stomačne bolove sa tegobama tokom pražnjenja zbog popuštanja rektalnog sfinktera i spontane defekacije. Drugi pacijent je imao drenaže u tri navrata zbog pojave kapsulitisa na desnoj dojci (sloj slobodne tečnosti oko endoproteze) i javljanja fibroadenoma na istoj strani. Više godina imao je vrtoglavicu, bol u nogama i poremećaj spavanja i izraženu fotosenzitivnost. Herpes simpleks virus (HSV) je recidivirao više puta godišnje uz česte respiratorne infekcije i pojavu kandidate.

Pacijentkinja sa ugrađenim silikonskim filerima u gornjoj usni navodi da je osećala trnjenje, nelagodnost, a nakon nekog vremena osetila je i pojavu bolnih potkožnih promena u labijalnom koritu. Istovremeno joj se javljaju bolovi u laktovima i oba ručja, uz bolove duž nadlaktica i natkolenica.

Mijalgiju i artralgiu / artritis je imalo 11 ispitanika (73,33%), mučninu i poremećaj spavanja je prijavilo 4 ispitanika (26,6%), neurološke simptome je imalo 8

ispitanika (53,33%), kognitivni poremećaji nisu zabeleženi, suva usta / pireksiju je prijavilo 4 ispitanika (26,6%), a alopeciju 2 ispitanika (13,33%). Spontani pobačaji su zabeleženi kod 2 pacijenta (**tabela 1**).

Sedam pacijenata je bilo ANA pozitivno (46,66%) i to oni kod kojih je postavljena dijagnoza nediferentovanog artritisa, seropozitivnog reumatoidnog artritisa, mešovite bolesti vezivnog tkiva, jedan je bio ACA pozitivan (3,66%) sa dijagnozom sistemske skleroze, jedan je bio ACLA IgG pozitivan (3,66%) sa dijagnozom mešovite bolesti vezivnog tkiva, jedan ACLA IgM pozitivan (3,66%) i jedan je zabeležen sa pozitivnim krioglobulinima (3,66%) sa dijagnozom nediferentovanog artritisa, a dva pacijenta je ACPA bilo pozitivno (13,33%) sa dijagnozom seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Reumatoidni faktor bio je pozitivan kod 3 pacijenta (20%) sa dijagnozom seropozitivnog reumatoidnog artritisa.

Tri pacijenta je bilo na citostatskoj terapiji metotreksatom sa postavljenim dijagnozama sistemske skleroze, nediferentovanog artritisa i seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Tri pacijenta je bilo na terapiji antimalaricima, od toga dva na hidroksihlorokinu sa dijagnozom seropozitivnog reumatoidnog artritisa i jedan na sulfat-hidroksihlorokinu sa dijagnozom sistemskog eritematoznog lupusa. Pet pacijenata je bilo na kortikosteroidnoj terapiji, od toga četiri na prednizonu, i to jedan sa dijagnozom sistemskog eritematoznog lupusa, druga dva sa dijagnozom seropozitivnog reumatoidnog artritisa i jedan sa dijagnozom *erythema nodosum*, a jedan na terapiji metilprednizolonom sa dijagnozom seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Svi pacijenti su uzimali nesteroidne antiinflamatorne lekove ili analgetike.

Diskusija

Silikon kao polimer dimetilsiloksana koristi se u medicinske svrhe zbog određenog stepena viskoznosti, zavise od dužine polimera. Milioni ljudi su izloženi silikonu u različitim formama, u domaćinstvu od cuclji za bebe do implantabilnih medicinskih proizvoda kao što su srčani zalisci i ventrikulo-peritonealni šantovi (3). Već više od pola veka silikoni se koriste u kozmetičke svrhe i postali su predmet internacionalne debate (1). Augmentacija dojki je jedna od najzastupljenijih estetskih procedura u svetu zajedno sa augmentacijom usana, a brojka koja govori u prilog jeste da 4 miliona žena širom sveta ima urađenu jednu od pomenutih procedura. Veza između implanata i autoimunih ili bolesti vezivnog tkiva je već 30 godina predmet medicinskih diskusija.

Levi (*Levy*), Rotman-Pikilni (*Rotman-Pikielny*) i sar. (4) u svojoj studiji slučaja govore da nakon ugradnje silikonskih implanata tkivo neizostavno počinje da reaguje. U engleskoj medicinskoj literaturi su se slučajevi silikonskih implanata povezani sa razvojem sistemske skleroze pojavili još osamdesetih godina XX veka, a do 1998. godine zabeleženo je 290 studija slučaja sa ženama koje su razvile bolesti vezivnog tkiva nakon ugradnje silikona, sa naglaskom na SSc. Lokalnu reakciju na strano telo prati enkapsulacija – makrofagi ne mogu da savladaju

Tabela 1. Publikovane studije ASIA pacijenata sa silikonskim implantima i naši rezultati

| Reference | Koen i sar. (15) | Majers i sar. (12) | Pocevski B., Pavlov-Dolijanović S. |
|---|---|---|---|
| Broj pacijenata | 32 | 80 | 15 |
| Major kriterijumi | | | |
| Mijalgija, miozitis ili mišićna slabost | x | 52 | 11 |
| Artralgija i/ili artritis | x | 55 | 11 |
| Hronični zamor, poremećaj spavanja | x | 72 | 9,4 |
| Neurološki poremećaji | NI | 59 | 8 |
| Kognitivni poremećaji, gubitak pamćenja | NI | 28 | N |
| Pireksija ili suva usta | x | 25 | 4 |
| Eksplantacija silikona | NI | 52 | 1 |
| Minor kriterijumi | | | |
| Autoantitela | 19 | 27 | 7 |
| Drugi simptomi | Astenija | Derm. problemi 31% Alopecija 23% Noćno znojenje 63% Depresija 4% GI simptomi 30% | Derm. problemi 46,6% Alopecija 13,3% Depresija 13,3% GI simptomi 33,3% Spontani pobačaj 13,3% Anksioznost 3,6% |
| Udruženost autoimunih bolesti | | | |
| | APS 2 Skleroderma 1 SLE 1 Sjogrenov sindrom 2 SNV 6 Kronova bolest 1 Multipla skleroza 1 Sarkoidoza 3 Pernicioza 4 Hašimotova bolest 3 | APS 1 Skleroderma 1 SLE 1 Sjogrenov sindrom 2 Ulcerozni kolitis 1 Kronova bolest 1 Psorijazni artritis 2 Autoimuni hepatitis 1 Pernicioza 2 Lihen skleroza 2 | Skleroderma 3 SLE 1 Sarkoidoza 1 Autoimuni tireoiditis 1 Gastritis 1 <i>Erythema nodosum</i> 1 SRA 3 Rejnoov sindrom 7 |

x – prisutni simptomi, N – ne postoji, NI – nije izvešteno, SNV – sistemski nekrotizirajući vaskulitis, APS – antifosfolipidni sindrom, SLE – sistemski eritematozni lupus, SRA – seropozitivni reumatoidni artritis

kapsularno tkivo oko nerazgradivog materijala i nastaju lokalne reakcije na strano telo.

Brejver AE. (*Brawer AE*) (5) u svojoj kohortnoj studiji govori o boljitku sistemskih bolesti posle uklanjanja silikonskih implanata, gde je od 156 pacijenata, kod 76 (49%) zabeleženo poboljšanje nakon eksplantacije. Poboljšanje je u proseku nastajalo 9 meseci posle eksplantacije.

Bekerečoglu M. (*Bekerecioglu M*), Onat AM. (*Onat AM*) i sar. (6) konstatovali su da dolazi do značajnog povećanja anti-silikonskih antitela u kapsularnom tkivu i otkrili IgG i IgM antitela kod pacijenata sa ugrađenim silikonskim implantima.

Grinlend S. (*Greenland S*) i sar. (7) u retrospektivnoj kohortnoj studiji medicinskih procedura i praćenja u toku 5 godina navode da je samo kohorta sa ugrađenim silikonskim implantima dojki, u poređenju sa kohortom mastektomiziranih pacijentkinja sa rekonstrukcijom dojki bez ugradnje silikonskih implanata, bila u povećanom riziku od razvoja bolesti vezivnog tkiva.

Englert H. (*Englert H*), Džojner E. (*Joyner E*) i sar. (8) pominje silikonoze kao noviji medicinski entitet koji se karakteriše kliničkim simptomima i znakovima koji zahvataju centralni nervni sistem, gastrointestinalni trakt, genitourinarni trakt, a prisutne su i egzokrine, muskuloskeletne, kožne, kardiovaskularne i respiratorne manifestacije.

Agmon-Levin N. (*Agmon-Levin N*) i Šenfeld I. (*Shoenfeld Y*) (9) pišu da se silikon može shvatiti kao adjuvant za imuni sistem. Neželjene reakcije na silikon su se devedesetih godina XX veka nazivale „adjuvantnom bolešću“ koja uključuje slabost, umor, mijalgiju, artralgiju, gubitak pamćenja i gubitak mijelinizovanih nervnih vlakana. Silikon smanjuje NK ćelijsku aktivnost i povećava autoantitelnu produkciju kod animalnih modela sa genetski podložnim autoimunitetom, kao i kod ljudi.

Šenfeld I. (*Shoenfeld Y*) i Agmon-Levin (*Agmon-Levin N*) (2) opisuju silikonoze kao imuni odgovor na silikon i ubrajaju je u novi entitet, nazvan autoimuni

inflamatorni sindrom izazvan adjuvantima (ASIA) i prilažu kriterijume za dijagnostifikovanje ovog sindroma.

Majers MC. (*Maijers MC*), de Blok CJ. (*de Blok CJ*) i sar. (10) u svojoj kohortnoj studiji govore o 80 pacijenata sa silikonskim implantima i simptomima kao što su mučnina, neurastenija, mijalgija, artralgiya, jutarnja ukočenost i noćno znojenje u više od 60% žena. Takođe, žene su imale gastrointestinalne i dermatološke simptome, kognitivne poremećaje, alopeciju, poremećaj spavanja i depresiju (**tabela 1**).

Vesi FB. (*Vasey FB*), Zarabadi SA. (*Zarabadi SA*) i sar. (11) govore o nedostatku integriteta omotača silikonskog implantata koji dozvoljava silikonu ili silikonskom gelu da pobjegne u okolno tkivo, regionalne limfne noduse i u cirkulatorni sistem. Tako stvaraju lokalnu reakciju na strano telo uz granulomatoznu reakciju.

Vera-Lastra O. (*Vera-Lastra O*), Medina G. (*Medina G*) i sar. (12) opisuju humanu adjuvantnu bolest (HAD) predstavljenu prvi put od strane Mijoši (*Miyoshi*) i sar., koja se karakteriše autoimunom reumatskom bolešću, sistemskom sklerozom, sistemskim lupusom eritematosom, Sjogrenovim sindromom i drugima, kao i prisustvom artralgiya, mijalgija, kognitivnih poremećaja, slabosti, groznicom itd. HAD je povezana sa prisustvom stranih materijala koji deluju kao adjuvanti, od kojih su neki injektirani u pacijente u kozmetičke svrhe uključujući silikon, mineralna ulja itd.

Koen-Tervert JV. (*Cohen Tervaert JW*), Kapel RM. (*Kappel RM*) i sar. (13) pišu u svojoj kohorti o 32 pacijenta sa silikonskim implantima dojki. Pacijenti su imali simptome artralgiye, mijalgije, astenije, mučnine i groznice (**tabela 1**).

Laing TJ. (*Laing TJ*), Šetenfeld D. (*Schottenfeld D*) i sar. (14) navode da je u kontrolisanoj studiji slučaja u Mičigenu i Ohaju identifikovana veza između SBVT i prethodne ekspozicije implantiranih, nesilikonskih i silikonskih medicinskih implantata. Interval između implantacije i dijagnoze je varirao zavisno od tipa implantata ali nije prelazio 4 godine u proseku, pa postoji izvesna veza između vremena izlaganja i potencijalnog rizika.

Sve ove kohortne studije i studije slučaja govore o povezanosti silikonskih implantata i razvoja bolesti vezivnog tkiva.

Zaključak

Dugo se pretpostavljalo i sumnjalo, a sada, posle mnoštva obrađenih studija, već je izvesno da postoji veza između silikonskih implantata i autoimunih bolesti vezivnog tkiva. Raniji izveštaji da su silikonski implantati dojki biološki relativno inertni danas se menja opisom ASIA sindroma.

Literatura

1. Pavlov-Dolijanović S, Vujašinović-Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatology International* 2017;37(8):1405-11.
2. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity* 2011;36(1):4-8.
3. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *European Journal of Clinical Investigation* 2011;41(2):203-11.
4. Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus* 2009;18(13):1226-32.
5. Brawer AE. Amelioration of Systemic Disease after Removal of Silicone Gel-filled Breast Implants. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine* 2000;10(2):125-32.
6. Bekerecioglu M, Onat AM, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Karakok M et al. The association between silicone implants and both antibodies and autoimmune diseases. *Clinical Rheumatology* 2008;27(2):147-50.
7. Greenland S, Finkle WD. A Retrospective Cohort Study of Implanted Medical Devices and Selected Chronic Diseases in Medicare Claims Data. *Annals of Epidemiology* 2000;10(4):205-13.
8. Englert H, Joyner E, Thompson M, Garcia H, Chambers P et al. Augmentation mammoplasty and 'silicone-osis'. *Internal Medicine Journal* 2004;34(12):668-76.
9. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – The result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmunity Reviews* 2008;8(1):52-5.
10. Maijers MC, de Blok CJM, Niessen FB, van der Veldt AAM, Ritt MJPF et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *The Netherlands Journal of Medicine* 2013;71(10):534-40.
11. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *The Journal of Rheumatology* 2003;30(10):2092-4.
12. Vera-Lastra O, Medina G, del Pilar Cruz-Dominguez M, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012;21(2):128-35.
13. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunologic Research* 2013;56(2-3):293-8.
14. Laing TJ, Schottenfeld D, Lacey Jr JV, Gillespie BW, Garabrant DH et al. Potential Risk Factors for Undifferentiated Connective Tissue Disease among Women: Implanted Medical Devices. *American Journal of Epidemiology* 2001;154(7):610-7.