



Asociación de enfermedades del tejido conectivo con implantes mamarios de silicona

Perspectiva actual

Marta Lucía Cuéllar, Luis Espinoza

En la actualidad uno de los tópicos de mayor interés, importancia y controversia en reumatología es la posible relación entre los implantes de silicona y las enfermedades del tejido conectivo. Esta asociación fue descrita por primera vez en 1964 con la aparición de enfermedades del tejido conectivo después de inyecciones de silicona libre y parafina (1). Miyoshi et al (2) introdujeron el término enfermedad humana por adyuvante para describir las características clínicas y de laboratorio observadas en pacientes con el antecedente de mastoplastia con una sustancia extraña quienes subsecuentemente desarrollaron una variedad de desórdenes del tejido conectivo, incluyendo escleroderma, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y otros síndromes reumáticos inespecíficos. A comienzos de la década de los 80 aparecieron en la literatura una serie de informes de casos describiendo la posible asociación de implantes mamarios de silicona y enfermedad del tejido conectivo (3-10). La mayoría de los reportes clínicos hacen énfasis en la asociación con enfermedades del tejido conectivo bien definidas tales

como escleroderma o lupus. Esta asociación, sin embargo, no ha sido demostrada por los dos estudios epidemiológicos publicados recientemente (11, 12). Sin embargo, otros estudios demuestran la presencia de una variedad de manifestaciones reumáticas en una proporción grande de pacientes con implantes mamarios de silicona, referidos y examinados en clínicas reumatológicas (13-18).

La experiencia nuestra, muy similar a la registrada por otros, en más de 2.500 pacientes con implantes mamarios de silicona referidos a nuestra clínica para evaluación de quejas musculoesqueléticas, demuestra que estos pacientes exhiben un espectro de manifestaciones clínicas que varían desde mialgia, artralgia y fatiga hasta enfermedades bien definidas del tejido conectivo incluyendo escleroderma, LES y polimiositis.

Las razones por las cuales existen discrepancias entre los estudios epidemiológicos y las series recientes son varias y merecen ser discutidas, pero no sin revisar previamente los concep-

Dra. Marta Lucía Cuéllar: Fellow de investigación en Reumatología; Dr. Luis Espinoza: Profesor y Jefe de la Sección de Reumatología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina del Estado de Louisiana en New Orleans

tos básicos acerca de los implantes mamarios de silicona. En los Estados Unidos los implantes de silicona fueron usados por primera vez en 1962, y hasta la fecha aproximadamente 750.000 a un millón de mujeres han tenido mamoplastia con implantes de este tipo (19). Sin embargo, el uso de productos biológicos de silicona con fines tanto médico como cosmético es muy amplio (20). Cuando se introdujeron, el concepto de que los implantes de silicona no parecían inducir una respuesta biológica o toxicidad, y que el material no era degradable *in vivo* fue muy atractivo. En los últimos años, sin embargo, la evidencia acumulada sugiere todo lo contrario. Se ha demostrado de una manera bastante clara y definida que los productos de silicona no son biológicamente inertes, sino que inducen una serie de reacciones tisulares e inmunológicas. Además ha sido demostrada su degradación *in vivo*, con la formación de productos metabólicos activos incluyendo sílica (21). Los implantes usados hasta hace poco consistían en una cápsula de elastómero de silicona y gel de silicona en el interior. Ambos componentes resultan de una combinación heterogénea de polímeros de silicona o polidimetilsiloxano de longitud y configuración variada, minerales de relleno, catalizadores y solventes residuales (22). Desde el punto de vista clínico, los implantes de silicona, incluyendo los mamarios, inducen reacciones locales y sistémicas. Las reacciones tisulares locales fueron reconocidas primero. La migración de silicona hacia una variedad de tejidos, y linfadenopatía con la formación de granuloma

a cuerpo extraño ha sido bien descrita (23, 24). La presencia de macrófagos, fibroblastos y linfocitos es característica en este tipo de respuesta a cuerpo extraño. La participación del sistema inmune en la patogénesis de las reacciones inflamatorias observadas ha sido más difícil de establecer. La evidencia acumulada en los últimos años, sin embargo, apoya un papel activo del sistema inmune en la patogénesis de las reacciones observadas. Kossovsky y col (25) fueron quienes primero demostraron el carácter inmunogénico de los complejos proteína silicona. En su modelo, sugieren que la interacción proteína silicona da lugar a la formación de una molécula inmunogénica. En animales, estos complejos proteína-silicona pueden inducir una reacción inflamatoria consistente con una respuesta de hipersensibilidad retardada. Más recientemente, estudios realizados por Naim y col (26) también apoyan la teoría del papel activo del sistema inmune en la patogénesis de las reacciones inflamatorias observadas. Ellos compararon en ratas los efectos inmunes de adyuvancia del gel de silicona con aquel del adyuvante de Freund, usando albúmina sérica bovina como antígeno de prueba. Sus resultados mostraron que el gel de silicona es un adyuvante inmunológico potente, comparable con ambos adyuvantes de Freund, completo e incompleto. Observaciones similares se han hecho en humanos. La presencia de anticuerpos contra elastómeros de silicona fue demostrada recientemente en el suero de dos pacientes con "shunts" ventriculoperitoneales (27). Los dos pacientes descritos experi-

mentaron una reacción inflamatoria intensa en los lugares del implante de silicona. Más interesante aún, cuando se les comparó con controles y pacientes sin reacción inflamatoria, sus sueros contenían inmunoglobulina G que se adosaba al tubo con mayor intensidad. Más recientemente, trastornos esofágicos similares a los de escleroderma con motilidad esofágica anormal, disminución en la presión del esfínter esofágico inferior, y leve a moderada inflamación crónica, se describieron en seis de ocho niños lactados por madres con implantes mamarios; y se encontraron anomalías serológicas tales como positividad de anticuerpos antinucleares (patrón nucleolar) en tres de ellos (28). En los últimos años se ha descrito la presencia de múltiples autoanticuerpos en pacientes con implantes mamarios de silicona. Desde los informes iniciales en la literatura japonesa, hasta los más recientes, usando técnicas más sensibles tales como análisis con inmunoblot (western blot), se ha demostrado que los pacientes con implantes mamarios de silicona exhiben una prevalencia elevada de autoanticuerpos (29 - 33). De gran interés y relevancia es la incidencia elevada de patrones antinucleolares y anticentrómero en los pacientes con implantes mamarios de silicona (32). Estos anticuerpos son altamente específicos para desórdenes relacionados con la escleroderma. Estos estudios también sugieren que especificidades autoantigénicas previamente bien caracterizadas y definidas están menos representadas en la población con implantes mamarios de silicona. Esta observación es

aplicable no solamente a anticuerpos antinucleares, sino también a otros autoanticuerpos, tales como los anticuerpos anti-colágeno (33). En estos últimos los epítopes comprometidos son diferentes de aquéllos que se encuentran en enfermedades bien definidas del tejido conectivo tales como LES y AR (33).

La evidencia discutida sugiere que son mucho más comunes los síndromes reumáticos atípicos que las enfermedades definidas del tejido conectivo. En este último grupo parece ser que la escleroderma es la enfermedad definida del tejido conectivo más frecuente en la población con implantes mamarios de silicona, aunque los pocos estudios epidemiológicos ya aludidos no han demostrado una relación causal (11, 12).

Varias críticas importantes han surgido en contra de dichos estudios epidemiológicos, incluyendo el tamaño inadecuado de la población estudiada para evaluar la frecuencia de enfermedades reumáticas no muy comunes tales como escleroderma o LES (34-36). También es importante remarcar en estos estudios epidemiológicos el corto tiempo de exposición al material de silicona, usualmente menor de 10 años (12). Esto contrasta con el tiempo de exposición bien reconocido de 20 a 25 años, en mineros, antes del desarrollo de escleroderma (37-38).

Podemos concluir que la silicona no es un material biológico inerte, como se le creía anteriormente, es metabólicamente activo y migra a lugares distantes. La silicona induce reacciones inflamatorias tisulares locales y sistémicas. En estas últimas, predominan los síndromes reumáti-

cos atípicos aunque también se asocian enfermedades definidas del tejido conectivo. Creemos que existe la necesidad de investigar de una manera prospectiva y controlada la relación entre implantes mamarios de silicona y síndromes reumáticos atípicos. De esta manera será posible establecer criterios para el diagnóstico definitivo de enfermedades reumáticas asociadas a implantes mamarios de silicona.

Abstract

This review describes one of the most interesting and current controversies in rheumatology: the relationship between silicone implants and diseases of the connective tissue. This association has been considered since 1964 and more recently scleroderma and systemic lupus have been associated to breast implants. Lately it has been demonstrated that silicone is not an inert material, but exert active immunological reactions. Moreover recent reports in the literature describe multiple autoantibodies in such patients (namely anti-nucleolar and anti-centromere) as well as atypical rheumatoid symptoms. Prospective controlled studies investigating such atypical complaints in recipients of silicone implants need to be ascertained.

Referencias

1. Miyoshi K, Miyamura T, Kobayashi T, et al. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvant activity in men: Disorders developed after augmentation mammoplasty. *J Keio Me Soc* 1964; 2122: 9-14.
2. Miyoshi K, Shiragami H, Yoshida K: Adjuvant disease of man: *Clin Immunol* 1973; 5: 785-794.
3. Brozena S, Fenske N, Cruse W, Espinoza C, Vasey F, Germain B, Espinoza L. Human adjuvant disease following augmentation mammoplasty. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1383-1386.
4. Spiera H, Kerr L. Scleroderma following silicone implantation: A cumulative experience of 11 cases. *J Rheumatol* 1993; 20: 958-961.
5. Gutiérrez F, Espinoza L. Progressive systemic sclerosis complicated by severe hypertension: reversal after silicone implant removal. *Am J Med* 1990; 89: 390-392.
6. Endo L, Lawrence E, Longley S, Carmen L, Panush R. Silicone and rheumatic diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1987; 17: 112-118.
7. Walsh F, Solomon D, Espinoza L, Glenn A, Whitelocke H. Human adjuvant disease. A new cause of chylous effusions. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1194-1196.
8. Byron M, Venning A, Mowat A. Post-mammoplasty human adjuvant disease. *Brit J Rheumatol* 1984; 23: 227-229.
9. Van Nunem S, Gatemby F, Basten A: Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 694-697.
10. Varga J, Schumaker H, Jiménez S. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. *Ann Intern Med* 1989; 11: 377-383.
11. Gabriel S, O'Fallon W, Kurland L, Bears C, Woods J, Melton L III: Risk of connective tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1697-1702.
12. Sánchez Guerrero J, Schur P, Sargent J, Liang M. Silicone breast implants and rheumatic disease: Clinical, immunologic and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 158-168.
13. Cuéllar M, Espinoza L. Silicone breast implants and connective tissue disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 1979.
14. Borenstein D. Siliconosis: A spectrum of illness. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24: (suppl 1) 1-7.
15. Vasey F, Havice D, Bocanegra T, Seleznick M, Bridgeford P, Martinez-Ozuna P, Espinoza L. Clinical findings in symptomatic women with silicone breast implants. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24 (Suppl 1) 1-7.
16. Solomon G. A clinical and laboratory profile of symptomatic women with silicone breast implants. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24 (Suppl 1): 29-37.
17. Freundlinch B, Altman C, Sandorfi N, Greenberg M, Tomaszewski J. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: A Sjögren's like syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24 (Suppl 1): 44-53.
18. Bridges A, Conley C, Wang G, Burn D, Vasey F. A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic diseases 1993; 118: 929-936.
19. Croin T, Geron F. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. In: Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery.

Implantes de silicona y tejido conectivo

- Amsterdam: Excerpta Medical Foundation 1964: 41-49.
20. **Hench L.** Biomaterials. *Science* 1980; **208**: 825-829.
 21. **Garrido L, Pfeleiderer B, Papison M, Ackerman J.** In vivo degradation of silicones. *Magn Reson Med* 1993; **29**:839-843.
 22. **Picha G, Goldstein J.** Analysis of the soft-tissue response to components used in the manufacture of breast implants: rat animal model. *Plast Reconstr Surg* 1991; **87**:490-500.
 23. **Travis W, Balogh K, Abraham J.** Silicone granulomas: Report of three cases and review of the literature. *Human Pathol* 1985; **16**: 19-27.
 24. **Pfleiderer B, Ackerman J, Garrido L.** Migration and biodegradation of free silicone from silicone gel-filled implants after long-term implantation. *Magn Reson Med* 1993; **30**: 534-543.
 25. **Kossosky N, Heggors J, Robson M.** Experimental demonstration of the immunogenicity of silicone-protein complexes. *J Biomed Materials Res* 1987; **21**: 1125-1133.
 26. **Naim J, Lanzafame R, Van Oss C.** The adjuvant effect of silicone gel on antibody formation in rats. *Immunol Invest* 1993; **22**: 151-161.
 27. **Goldblum R, Pelley R, O'Donnell A, Pyron D, Heggors J.** Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts. *Lancet* 1992; **340**: 510-513.
 28. **Levine J, Ilowite N.** Scleroderma-like esophageal disease in children breast fed from mothers with breast implants. *JAMA* 1994; **271**: 213-216.
 29. **Miyoshi K, Miyamura T, Kobayoshi Y, et al.** Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man: disorders developed after augmentation mammoplasty. *Ijishimpo* 164; **2122**: 9-14.
 30. **Press R, Peebles C, Kumagai Y, Ochs R, Tan E.** Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. *Lancet* 1992; **1304**:1307.
 31. **Claman H, Robertson A.** Antinuclear antibodies and breast implants. *West J Med* 1994; **160**: 225-228.
 32. **Cuellar M, Scopelitis E, Tenenbaum S, Garry R, Silveira L, Cabrera G, Espinoza L.** Serum antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. *J Rheumatology* (in press).
 33. **Teuber S, Rowly M, Yoshida S, Ansari A, Gershwin E.** Anticollagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993; **6**: 367-377.
 34. **Solomon G, Espinoza L, Silverman S.** Breast implants and connective tissue diseases. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1232-1233.
 35. **Spiera R, Gibofsky A, Spiera H.** Silicone breast implants and connective tissue diseases. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1232-1233.
 36. **Wallace D, Schwartz E.** Silicone breast implants and connective tissue diseases. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1232-1233.
 37. **Rodnan G, Benedk T, Medsger T Jr, Cammarata R.** The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967; **66**: 323-334.
 38. **McHugh N, Whyte J, Harvey G, Hausteiu U.** Anti-topoisomerase I antibodies in silica-associated systemic scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 1198-1205.