

SINDROME INFIAMMATORIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA) 2013 : Svelati gli aspetti patogenetici , clinici e diagnostici

Carlo Perricone [a,b](#), Serena Colafrancesco [a,b](#), Roei D. Mazor [a](#), Alessandra Soriano [a,c](#), Nancy Agmon-Levin [a](#), Yehuda Shoenfeld [a,d,*](#)

a The Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

b Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialit  Mediche, Sapienza Universit  di Roma, Rome, Italy

c Department of Clinical Medicine and Rheumatology, University Campus Bio-Medico of Rome, Italy

d Incumbent of the Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

abstract

Nel 2011   stata trattergiata una nuova sindrome denominata "ASIA- Sindrome infiammatoria autoimmune indotta da adiuvanti" per raggruppare per la prima volta uno spettro di malattie immuno-mediate attivate da uno stimolo da adiuvanti come l'esposizione cronica al silicone ,al tetramethylpentadecane , al pristano ,all'alluminio e altri adiuvanti, nonch  componenti infettive , che possono anche avere un effetto adiuvante . Tutti questi fattori ambientali inducono autoimmunit  loro stessi sia in modelli animali sia negli esseri umani: per esempio, il silicone   stato associato con siliconosi , l'idrossido di alluminio con fenomeni post-vaccinazione e sindrome miofascite macrofagica . Diversi sono i meccanismi ipotizzati nell'insorgenza di autoimmunit  indotta da adiuvante; un background genetico favorevole svolge un ruolo chiave nella comparsa di tali malattie correlate al vaccino e giustifica anche la rarit  di questi fenomeni. Questo articolo si concentrer  sulle sfaccettature mutevoli dell'ASIA , concentrandosi sui ruoli e sui meccanismi di azione dei diversi adiuvanti che portano ad una risposta infiammatoria autoimmune.

I dati qui riportati illustrano il ruolo critico dei fattori ambientali nella induzione di autoimmunit  .

Infatti,   l'interazione tra predisposizione genetica e ambiente ad avere un ruolo fondamentale nella interruzione della tolleranza.

1. Introduzione

Shoenfeld e Agmon-Levin hanno recentemente coniato il termine "ASIA Sindrome infiammatoria autoimmune indotta da adiuvanti "[1] per descrivere un "ombrello" di condizioni cliniche, quali siliconosi, Sindrome della Guerra del Golfo (GWS), Sindrome della miofascite macrofagica (MMF), sindrome dell'edificio malato (SBS) e fenomeni post-vaccinazione che condividono analoghi segni o sintomi [2-6]. La maggior parte dei sintomi frequentemente riportati includono mialgia, miosite, artralgia, manifestazioni neurologiche, febbre, secchezza della bocca e alterazioni cognitive. Inoltre, molto comune   la presenza di sindrome da stanchezza cronica (CFS) [7],

spesso associata a disturbi del sonno o sonno non-ristoratore. Questi sintomi comuni suggeriscono la presenza di un denominatore comune che è stato successivamente identificato nell'adiuvante. Si definisce adiuvante "qualsiasi sostanza che viene usata per accelerare, prolungare o aumentare la risposta immunitaria specifica per un antigene" [8]. È un agente che può stimolare e aumentare la risposta del sistema immunitario ad un vaccino senza avere uno specifico effetto antigenico. Le suddette sindromi, sono condizioni immunitarie mediate che appaiono in seguito ad una stimolazione cronica del sistema immunitario da parte di agenti con caratteristiche di adiuvante. La prevalenza di condizioni immuno mediate è in aumento in diverse aree geografiche e questi cambiamenti geoepidemiologici possono essere spiegati da un insieme di fattori genetici e ambientali [9,10]. Se le specifiche componenti genetiche possono predisporre alla comparsa di una sindrome infiammatoria autoimmune, la presenza di un fattore ambientale esterno o endogeno, recentemente chiamato "esposoma" [11], è essenziale per l'attivazione della risposta immunitaria stessa. La presenza di un background genetico favorevole come prerequisito per lo sviluppo di tali condizioni, spiega perché siano così rare [12]. E chiarisce anche perché i medici dovrebbero essere consapevoli delle possibili complicazioni che possono verificarsi dopo la vaccinazione, in questi specifici individui [13]. Silicene, allume, pristano e componenti infettive sono alcuni dei fattori ambientali che compongono un effetto adiuvante immunitario. Anche altre sostanze petrolifere, a volte illegalmente iniettate per uso cosmetico, possono avere un effetto adiuvante immunitario e sono segnalate come possibili induttori di ASIA [14]. Questi adiuvanti sembrano essere in grado di indurre autoimmunità sia in modelli animali sia negli esseri umani [15,16]. I meccanismi che sono stati proposti come determinanti nell'ASIA, sono diversi (Tabella 1).

Tabella 1

Presunto meccanismo di autoimmunità indotta da adiuvante. Diversi stanno imitando l'effetto di virus e batteri nel determinismo della risposta immunitaria.

Presunti meccanismi di autoimmunità indotta da adiuvanti

- Alterazione del sistema immunitario dell'ospite
- Attivazione policlonale delle cellule B
- Effetti sull'immunità cellulare
- Effetti sulle cellule regolatrici della risposta immunitaria
- Effetti su anticorpi indotta da virus
- Mimetismo molecolare
- Bystander attivatio
- Diffusione dell'epitopo
- Rete anti-idiotipo
- Cambiamento degli antigeni dell'ospite
- Espressione della famiglia di antigeni HLA (antigeni leucocitari umani)
- Modificazione degli antigeni di superficie
- Induzione di nuovi antigeni
- Interazione con i recettori Toll-like (TLR)
- Traslocazione di antigeni
- Rilascio di citochine infiammatorie

Un esempio particolare è quello del mimetismo molecolare, che si riferisce al concetto che una risposta immunitaria, inizialmente diretta verso antigeni batterici o virali, può colpire molecole dell'ospite che condividono omologia di sequenza o somiglianze strutturali con gli epitopi microbici [8]. Gli adiuvanti ottengono questa capacità mimetica imitando gli specifici insiemi di molecole evolutivamente conservate (liposomi, LPS, DNA contenente dinucleotide CpG non

metilato, ecc). Inoltre, altri possibili meccanismi coinvolti nell'indurre autoimmunità sono l'attivazione policlonale delle cellule B [17], la bystander activation (per by-stander activation di una cellula T si intende un fenomeno immunitario in cui le cellule T sono attivate in assenza di specifiche stimolazioni dei recettori delle cellule T, il che consente alle cellule T di scavalcare certi check-points per la regolazione immunologica- ad es. i meccanismi di tolleranza centrale e timica o di tolleranza periferica- agendo dopo che cellule T non esposte in precedenza ad un antigene hanno incontrato il loro antigene correlato. Se da un lato il fenomeno ha un impatto minimo sulla salute dell'individuo, può avere effetti devastanti in un contesto di infezione da HIV o di malattie auto-immuni innescate da un'infezione NdT). che aumenta la produzione di citochine e induce ulteriormente l'aumento delle cellule T auto-reattive [18], e infine la diffusione dell'epitopo attraverso cui gli antigeni invasori accelerano la locale attivazione degli antigeni presenti nelle cellule e l'iperlavorazione degli antigeni [19]. Sono stati proposti criteri maggiori e minori che possono aiutare nella diagnosi di sindrome ASIA [1] (Tabella 2).

Tabella 2

Criteri proposti per la diagnosi di 'ASIA'.

Criteri maggiori:

Esposizione a uno stimolo esterno (infezione, vaccino, silicone, adiuvante) prima di manifestazioni cliniche.

La comparsa di manifestazioni cliniche 'tipiche':

- Mialgia, miosite o debolezza muscolare
- Artralgia o artrite
- Stanchezza cronica, sonno non-riposante o disturbi del sonno
- Manifestazioni neurologiche (soprattutto associate demielinizzazione)
- Compromissione cognitiva, perdita di memoria
- Piressia, secchezza della bocca
- La rimozione dell'agente provocante induce miglioramento
- Biopsia tipica degli organi coinvolti

Criteri minori:

La comparsa di autoanticorpi o anticorpi diretti verso l'adiuvante sospetto

Altre manifestazioni cliniche (esempio sindrome dell'intestino irritabile)

HLA specifiche (cioè HLA DRB1, HLA DQB1)

Evoluzione di una malattia autoimmune (esempio: MS, SSc)

Tali criteri sono stati ulteriormente convalidati da Zafrir et al. [20]. In questo studio condotto su novantatré pazienti che soffrivano di una serie di vari sintomi neuropsichiatrici, stanchezza, muco-cutanei, muscolo-scheletrici e problemi gastrointestinali con titoli anticorpali elevati documentati nell'80% dei sieri testati, e in cui l'86% dei pazienti rispondevano a tutti i criteri proposti dell'ASIA [20]. Così, nel seguente documento, andremo nel dettaglio delle sfaccettature che comprendono l'ASIA, concentrandoci sui ruoli e sui meccanismi di azione dei diversi adiuvanti.

2. ASIA: una profonda comprensione dei meccanismi

La patogenesi della sindrome ASIA è basata sull'ipotesi che un'esposizione precoce ad un adiuvante possa mettere in moto una catena di eventi biologici ed immunologici che, in individui suscettibili, potrebbe, in ultima analisi, condurre allo sviluppo di malattie autoimmuni. Recenti studi sostengono che alla base di questo fenomeno vi sia un complesso di meccanismi legati, in particolare, ai preparati a base di alluminio, costituente essenziale di una grande parte degli

adiuvanti moderni. Parecchie teorie sono state suggerite per la patogenesi della sindrome ASIA in generale e per l'utilizzo come adiuvante di alluminio in particolare (fig. 1).

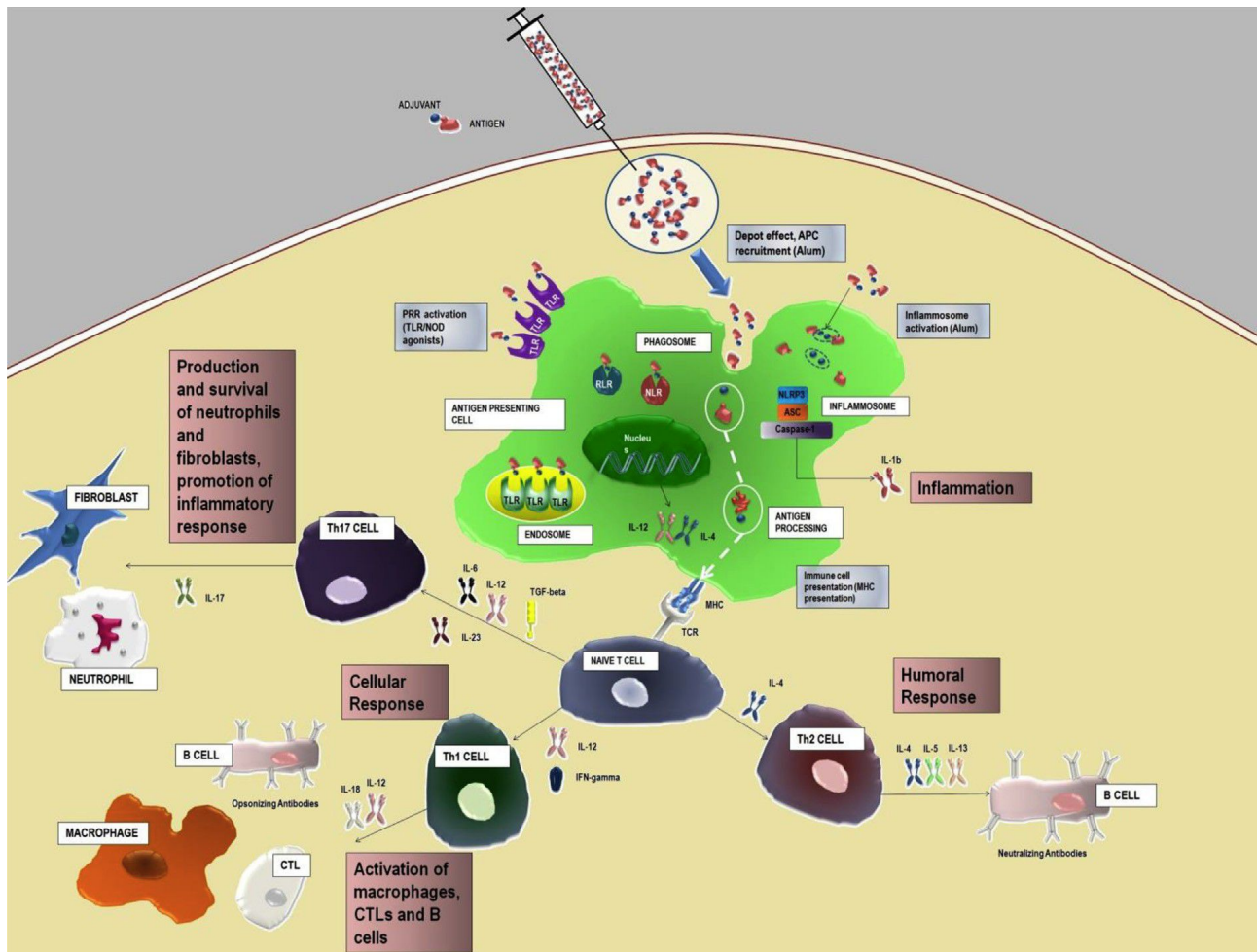


Fig 1. Meccanismi dell'effetto degli adiuvanti. 1. Gli adiuvanti (principalmente l'allume) possono funzionare come sistemi di consegna generando depositi che intrappolano gli antigeni nel sito di iniezione, fornendo un lento rilascio al fine di continuare la stimolazione del sistema immunitario, potenziando così la persistenza dell'antigene nel sito di iniezione ed aumentando il reclutamento e l'attivazione dell'antigene che presenta le cellule (APCs) (effetto depot). 2. altri adiuvanti, essenzialmente legandosi a recettori di riconoscimento di pattern (PRR), agiscono inducendo l'immunità innata di mira l'APC attraverso Recettori Toll-like (TLR), recettori NOD-like (NLRs), recettori RIG-I-like (RLRs) e recettori di lectine di tipo C (CLR). Le vie di segnalazione a valle conducono all'attivazione di fattori di trascrizione come NF-κB e IRF3. La conseguenza è l'induzione di citochine e chemochine che giocano un ruolo chiave in innesco, espansione e polarizzazione delle risposte immunitarie. 3. L'attivazione dei membri della famiglia NLR, come NLRP3 e NLRC4, innesca la formazione del inflammasome che porta alla produzione della citochine proinfiammatorie IL-1b e IL-18. 4. Gli adiuvanti possono direttamente sostenere la presentazione dell'antigene con i complessi di istocompatibilità (MHC). 5. Gli adiuvanti sono essenziali per valorizzare e dirigere la risposta immunitaria adattativa agli antigeni del vaccino. Questa risposta è mediata da due tipi principali di linfociti, cellule B e T. La maggior parte degli antigeni attiva cellule B attraverso l'attivazione di T helper (cellule Th1 e Th2). La risposta di Th1 porta principalmente ad una risposta cellulare che protegge contro i patogeni intracellulari. Infatti, le cellule Th1 secernono IFN-γ, che attiva i macrofagi e induce la produzione da parte delle cellule B di anticorpi di opsonizzazione. I linfociti T citotossici (CTL) sono indotti anche

permettendo l'uccisione di cellule infette. D'altra parte, le cellule Th2 inducono una risposta umorale cruciale nella difesa contro gli agenti patogeni extracellulari. Le cellule Th2 secernono citochine, tra cui IL-4, che promuovono la secrezione da parte delle cellule B di anticorpi di neutralizzazione. Le cellule Th17 sono essenziali nella promozione dell'infiammazione attraverso l'attivazione di neutrofili e fibroblasti, attraverso IL-17/IL/23. (modificato da rif. [21]).

3. Alluminio come adiuvante

Nel 1926, Glenny e coll [22], hanno descritto per la prima volta come la precipitazione di un antigene su particelle insolubili di solfato di alluminio e potassio, noto anche come 'allume di potassio', prima dell'immunizzazione fosse responsabile di risposte anticorpali migliori di quelle avute con l'antigene solubile da solo. Dal momento di questa scoperta e per circa 60 anni, si è creduto che l'allume inducesse un "effetto deposito": l'allume provoca il consolidamento dell'antigene desiderato nel sito di iniezione, provocando un rilascio lento dell'antigene alle cellule presentanti l'antigene per un periodo prolungato di tempo. Tuttavia, tale teoria è stata poi confutata [23] e l'interesse per i sali di alluminio è stata progressivamente riaperto negli ultimi due decenni. Nel 2002, HogenEsch studiò il funzionamento dei composti di alluminio come adiuvanti. Segnalò che i sali di alluminio inducono l'attivazione di cellule dendritiche e dei componenti del complemento ed un aumento del livello della secrezione di chemochine nel sito di iniezione [24]. Questi fatti sono stati ancor più motivati a fronte delle elaborate ricerche condotte

da Flach et al. [25]. Dal loro studio, hanno concluso che la base dei sali di alluminio si lega saldamente e modifica la struttura dei lipidi nella membrana plasmatica delle cellule dendritiche. L'alterazione nella composizione lipidica focale provoca la fagocitosi e la consegna dell'antigene solubile aggiunto alla miscela attraverso la membrana plasmatica tramite la via dell'endocitosi. In questo modo viene indotta principalmente una risposta immunitaria TH2 che è agevolata dal forte legame tra le cellule dendritiche e le cellule CD4+T ed una successiva attivazione delle cellule B. In più è degno di nota il fatto che la segnalazione TLR non sia obbligatoria per l'induzione di risposte dell'anticorpo associate all'alluminio [26]. Tuttavia, sebbene sia una credenza comune che l'allume prevalentemente induca una risposta TH2, recentemente Tomljenovic e Shaw [27] hanno suggerito che risposte TH2 indotte dall'alluminio possano essere deviate verso risposte TH1 in presenza di composti inducenti TH1. Questo può servire a chiarire il legame tra alluminio utilizzato come base adiuvante dei vaccini e lo sviluppo di malattie autoimmuni caratterizzate da un'eccessiva risposta immunitaria TH1 nello spettro di ASIA. Il NLRP3 inflammasome è un grande complesso citoplasmatico di proteine che regola l'attivazione proteolitica delle citochine proinfiammatorie

IL-1b e IL-18, in risposta ai prodotti microbici e allo stress metabolico [28]. Il ruolo del NLRP3 inflammasome si pensava fosse cruciale per la capacità adiuvante dell'alluminio [29-31]. Tuttavia, prove recenti suggeriscono che la capacità adiuvante dell'alluminio non sia compromessa in assenza di inflammasome, così come non sono influenzate dalla perdita dello inflammasome la produzione di citochine diverse da IL-1b (per esempio TNF-a) e la regolazione di molecole co-stimolanti di superficie (ad esempio CD80, CD86, CD40). Questi dati servono a suggerire che eventi sulla membrana prossimale estranei al NLRP3 inflammasome sono sufficienti per mediare l'attivazione di cellule dendritiche in risposta all'allume [25]. Un altro fatto relativo alla capacità adiuvante dei composti di alluminio si riferisce alla loro associazione con l'acido urico. Mentre l'acido urico cristallizzato è considerato un segnale di pericolo endogeno naturale; l'allume si ritiene promuova una risposta infiammatoria che si traduce nel rilascio di acido urico dalle cellule necrotiche. A sua volta, l'acido urico si pensa aumenti la capacità adiuvante dell'allume con un'apparente

aumento dei livelli di IL-4. Pertanto, non sorprende che l'inibizione della formazione di acido urico

e la facilitazione della degradazione di acido urico entrambi provochino una soppressione della capacità adjuvante dell'allume, come è evidente da una ulteriore diminuzione nei livelli di IL-4 [32,33].

Lo stesso IL-4 si è legato alla capacità adjuvante dell'allume come super-regolatore della superficie cellulare monocitica MHC di classe II, un componente fondamentale nello sviluppo dell'immunità innata, dipendente dai livelli di IL-4 [34]. Un altro segnale di pericolo ipotizzato che migliora la capacità adjuvante dell'allume è il DNA della cellula ospite che viene rilasciato da cellule necrotiche [35]. In individui particolarmente sensibili gli adjuvanti a base di alluminio possono indurre la malattia autoimmune. Questo fenomeno, anche se raro, si verifica in una misura sconosciuta. Malattie autoimmuni/infiammatorie correlate con vaccinazioni a base di alluminio comprendono condizioni come l'artrite, il diabete mellito di tipo I, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, sindrome da stanchezza cronica e la sindrome della guerra del Golfo [27]. Inoltre, coadjuvanti a base di alluminio sono stati trovati essere associati a miofascite macrofagica, formazione di granulomi e reazioni allergiche dovute ad un aumento dei livelli di IgE mediata dalla stimolazione dell'allume [36]. Una tipica malattia autoimmune che può essere scatenata dai vaccini influenzali o polio è la sindrome di Guillain-Barré. Questo può essere parzialmente dovuto al mimetismo molecolare, un processo in cui sequenze simili tra peptidi esogeni ed endogeni sono sufficienti per promuovere la attivazione incrociata da parte dei peptidi virali di linfociti T autoreattivi [37]. Un altro esempio di mimetismo molecolare può essere il

possibile sviluppo della sindrome da anticorpi antifosfolipidi dovuta al vaccino del tetano. Questo è stato ottenuto in un modello sperimentale condotto da Zivkovic et al [38]. La reattività incrociata è definita come la reazione tra un anticorpo ed un antigene diverso dall'immunogeno originale. Un esempio di possibile reattività immunologica crociata correlata a vaccino è la malattia autoimmune demielinizzante sclerosi multipla. Questa malattia può manifestarsi a causa di un'attività precedente dell'antigene di superficie del vaccino dell'epatite B [39]. L'encefalomielite autoimmune sperimentale, un tipo di sclerosi multipla, è noto sia aumentata dalla somministrazione di tossina di Bordetella pertussis. Tuttavia, la ripetitiva esposizione alla tossina di B. pertussis ha dimostrato di esercitare proprietà protettive contro le malattie autoimmuni sul SNC in topi. Questo è, presumibilmente, dovuto alla sovraregolazione di citochine anti-infiammatorie e all'espansione delle cellule T regolatorie periferiche [40]. Ancora, un'altra malattia che si pensa possa essere collegato all'esposizione al composto di alluminio è la malattia di Alzheimer. Crescenti evidenze suggeriscono che la patogenesi della malattia di Alzheimer riguarda l'accumulo e l'aggregazione di β -amiloide nella materia grigia del cervello. In uno studio condotto da Kawahara et al. [41], si è constatato che i composti di alluminio accelerano la polimerizzazione di β -amiloide e formano oligomeri stabili. Inoltre hanno concluso che la somministrazione cronica di composti di alluminio

causa l'accumulo di β -amiloide in parecchi modelli neuronale in vitro [41]. In più, l'alluminio, che è stato integrato nelle soluzioni per la dialisi, era anche noto per provocare encefalopatia in dialisi. Più interessante, la proteina tau, una proteina associata alla demenza ed alla malattia di Alzheimer, è stato trovato sia accumulata in pazienti sottoposti a dialisi [42]. Un'altra associazione tra vaccinazione e malattia autoimmune è stata trovata da Miller et al., che descrissero

un'associazione tra il vaccino per il morbillo e la porpora trombocitopenica idiopatica [43]. La tabella 3 riassume i possibili meccanismi specifici concernenti capacità adjuvante dei composti di alluminio

Tabella 3

Meccanismi specifici concernenti la capacità adjuvante dei composti di alluminio.

Meccanismo:

- Depot effect – l'Allume induce un consolidamento dell'antigene voluto presso il sito di iniezione provocando un lento rilascio dell'antigene alle cellule presentanti l'antigene e per un periodo prolungato di tempo.
- Attivazione delle cellule dendritiche di lipidi - i sali di alluminio inducono l'attivazione delle cellule dendritiche e dei componenti del complemento e aumento del livello della secrezione di chemochine nel sito di iniezione. I sali di alluminio si legano saldamente e vanno a modificare la struttura dei lipidi nella membrana plasmatica delle cellule dendritiche.
- Attivazione di NLRP3Inflammasome indipendente da cellule dendritiche - eventi sulla membrana prossimale estranei al NLRP3 inflammasome sono sufficienti per mediare l'attivazione di cellule dendritiche in risposta all'allume.
- Acido urico aumenta l'effetto dell'aumento della capacità adiuvante dell'allume – l'aumento della super-regolazione mediata dall'acido urico di MHC di classe II nei monociti attraverso un meccanismo IL-4 dipendente.
- Cellula DNA ospite - migliora la capacità adiuvante dell'allume
- Aumento dei livelli di IgE dipendente dall'allume - promuove allergia
- L'allume promuove la formazione di placche amiloidi - catalizzando la polimerizzazione di β -amiloidi
- L'allume può aumentare i livelli della proteina Tau

4. Sindrome della guerra del Golfo

La sindrome della guerra del Golfo (GWS) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di diversi segni o sintomi: affaticamento del muscolo e stanchezza, malessere, mialgia, cognizione alterata, atassia, diarrea, disfunzione della vescica, sudorazione, disturbi, mal di testa, febbre, artralgia, eruzioni cutanee e disturbi gastrointestinale e del sonno[44]. Inoltre sono stati segnalati sensibilità ai composti chimici ed intolleranza agli odori. Sebbene l'eziologia di questa sindrome non sia ancora chiara, un numero di recensioni e analisi epidemiologiche suggeriscono che l'esposizione a sostanze diverse, come il bromuro di piridostigmina (PB, utilizzato come profilassi per il gas nervino) [45,46], repellente per insetti, vaccinazioni, fumo da incendi di pozzi petroliferi [47], o all'uranio impoverito da proiettili [48] potrebbero esserne la causa. Inoltre è stata presa in

considerazione l'associazione con stress fisico e psicologico. Diversi studi hanno confrontato la prevalenza di sindrome da stanchezza cronica (CFS), sensibilità chimica multipla (MCS), malattia cronica multi-sintomo (CMI), fibromialgia, o sintomi di affaticamento o intorpidimento e formicolio nei veterani della guerra del Golfo e nei veterani non stati nel Golfo [49]. Essi hanno dimostrato che in quelli del Golfo la distribuzione era più fortemente associato con CFS e che i veterani della guerra del Golfo hanno avuto anche circa tre volte e mezzo più probabilità di relazione MCS o CMI. Il sintomo prevalente nella GWS era stanchezza cronica [50,51]. Inoltre, i veterani del Golfo disabili hanno più probabilità di essere in sovrappeso, hanno elevati livelli di gammaglutamiltransferasi, positivi agli screen per l'ipertensione e, rispetto ai veterani asintomatici, di sperimentare respirazione impari nel sonno [52]. È interessante notare che, tra i veterani della guerra del Golfo c'era una relazione specifica tra vaccinazioni multiple date durante l'impiego e successivi problemi di salute. Le vaccinazioni multiple in essi stessi non sembrano essere dannose ma combinate con lo "stress" dell'impiego possono essere associate ad effetti negativi per la salute

[53]. È stato suggerito che tale vaccinazione di massa abbia causato uno spostamento nella risposta immunitaria verso un modello di citochina di tipo 2 (Th2) [54], che è stata suggerita essere accompagnata da una malattia simile alla CFS. Inoltre, alterazioni sierologiche comprese la

ipergammaglobulinemia e anormali proteine sieriche sono state segnalate nel 45% dei pazienti GWS [55]. Iniezione di gel di silicone o olio di silicone per via intraperitoneale hanno provocato alti titoli di autoanticorpi verso il colesterolo [56]. La componente siliconica serve come un adiuvante così come si avvia il processo autoimmune [57]. Questa ricerca sottolinea il ruolo cruciale delle vaccinazioni multiple date ai veterani in un breve periodo, in eziologia di GWS. In conclusione, indipendentemente dalla sua eziologia, GWS si adatta bene con la definizione di ASIA e viene incluso come parte della 'Sindrome di Shoenfeld'.

5. Miofascite macrofagica

Nel 1998 è stata descritta una condizione emergente a causa sconosciuta caratterizzata da una lesione patognomica evidente alla biopsia muscolare chiamata miofascite macrofagica (MMF) [58]. Queste lesioni, con una dimensione massima di 1 cm, per lo più erano presenti nel muscolo deltoide e possono essere differenziato dalla malattia di Whipple e da istiocitosi infettive e da fascite diffusa disimmune e panniculite. La MMF è stata rilevata in pazienti adulti di mezza età con

sintomi di mialgia diffusa e fatica [59]. I macrofagi sono il maggior tipo di cellule nella lesione e sono stati trovati nel loro citoplasma agglomerati chiusi contenenti nanocristalli di alluminio [60]. In base ai risultati istopatologici, è tipica la presenza di infiltrazione focale di epimisio, perimisio e endomisio perifascicolare di monociti e macrofagi, solitamente inframezzati da una minore popolazione linfocitaria [58]. Studi hanno dimostrato che particelle di allume iniettati nel muscolo del topo sono presi dai macrofagi a formare un granuloma simil-MMF e un importante percentuale di particelle lasciano il muscolo in cui è stata fatta l'iniezione principalmente dentro cellule immunitarie. Queste cellule cariche di particelle di simil-allume hanno accesso ai linfonodi regionali e da qui guadagnano l'accesso ad organi distanti come milza, fegato e, alla fine il cervello, specialmente se producono i segnali che attirano le cellule infiammatorie o se esposte a barriera ematoencefalica debole [61]. Il terreno comune in pazienti con sviluppo di MMF era la precedente immunizzazione con vaccini diversi [epatite B (HBV), epatite A (HAV) o tosoide tetanico (TT)] contenenti idrossido di alluminio come adiuvante. MMF è ora riconosciuta come una persistenza duratura dell'allume nel sito di iniezione muscolare. Gherardi et al [62] hanno pubblicato nel 2003 una review su 457 adulti con MMF (70% donna con una età media alla biopsia di 45 anni) che, nei 10 anni prima, avevano ricevuto da 1 a 17 vaccino intramuscolari contenenti allume (nell'85% dei casi con vaccinazione HBV). Il tempo medio trascorso tra l'ultima somministrazione del vaccino

e l'inizio dei sintomi sistemici è stato di 7 mesi e di 11 mesi per la prima mialgia. Più frequentemente i sintomi lamentati erano: mialgie (89%), stanchezza cronica debilitante (77%), alterazioni evidenti cognitive che colpisce la memoria e l'attenzione (51%) e dispnea (50%). La mialgia inizia in genere dagli arti inferiori e poi diviene generalizzata. La debolezza muscolare era rara e l'aumento del livello di creatinichinasi nel siero è stato rilevato in meno della metà dei pazienti.

In uno studio effettuato nel 2000 da Cherino et al su dodici casi di MMF, tutti i pazienti hanno subito una scintigrafia con gallio dei muscoli e hanno mostrato di avere un assorbimento aumentato del mezzo di contrasto nelle zone dolorose lungo le fasce di muscolare dell'arto inferiore e nei tessuti para-articolari [63]. A proposito del coinvolgimento del sistema nervoso centrale, i pazienti MMF spesso si sono lamentati di disturbi soggettivi della memoria, difficoltà nel sostenere l'attenzione e variazioni dell'umore [64]. Nel 2003, uno studio case control ha dimostrato che la CFS è la condizione più frequente lamentata dai pazienti MMF [65]. Successivamente Exley et al [66] hanno segnalato il primo caso di coincidenza di MMF, CFS e sovraccarico di alluminio in un individuo. Oltre al CFS, tra il 15 ed il 20% dei pazienti con MMF possono sviluppare una malattia autoimmune o un disordine neuromuscolare disimmune quali: disturbi demielinizzanti simili a sclerosi multipla [67], tiroidite di Hashimoto, dermatomiosite, miopatia autoimmune necrotizzante, miastenia gravis e miosite. Bassi titoli di vari autoanticorpi, aumento dei biomarcatori infiammatori e stato anormale del ferro erano inoltre comunemente riconosciuti [59]. In conclusione, la lesione MMF è un granuloma immunogenico post

vaccinazione caratterizzato da inclusioni intracitoplasmiche che corrispondono a cristalli di idrossido di alluminio. Oltre alla mialgia generalizzata possono verificarsi altri sintomi diversi, in particolare complicazioni neurologiche.

6. Siliconosi

I siliconi sono una famiglia di polimeri sintetici basati su una catena silicio-ossigeno con vari gruppi funzionali organici. L'elastomero di silicone (silastic) è una delle tre forme comuni di silicone, le altre due sono liquidi e gel. Il silicone, essendo considerato un materiale inerte e quindi incapace di indurre reazioni immunitarie [68], è stato incorporato in una miriade di prodotti medicali e dispositivi comprese le valvole cardiache artificiali, protesi congiunte, shunt ventricolo-peritoneale, lenti intraoculari e altro ancora. Il più comune uso medico riconosciuto del silicone è come componente di protesi mammarie (SBI) che sono state introdotte nel 1960 per finalità ricostruttiva ed estetica. Gli effetti collaterali del silicone come infiammazione cutanea locale, linfadenopatia regionale, granuloma da silicone, sviluppo della sarcoidosi e altri sono stati segnalati dopo la ricostruzione del seno con protesi contenente gel di silicone. È stata descritta anche una remissione di tali condizioni cliniche a seguito di rimozione del gel di silicone impianto [69,70]. Dopo l'impianto, vi si forma intorno una capsula, in parte come risposta infiammatoria verso un corpo estraneo che è una reazione normale per un materiale non-degradabili troppo grande per essere fagocitato dai macrofagi [71]. Una delle complicazioni più comuni (circa il 50% dei casi) nei casi di protesi riempite con un gel al silicone, è l'aspetto di una contrattura capsulare [72]. Anche in assenza di rottura dell'impianto, la diffusione del silicone nei tessuti circostanti, chiamata 'spurgo' attraverso la sacca di elastomero di silicone, rappresenta un'altra complicazione possibile [73]. Il sanguinamento aumenta con il tempo, così viene potenziata la risposta infiammatoria intorno alla capsula. Inoltre è possibile sviluppare, una reazione allergica al silicone o al platino, un catalizzatore usato nella polimerizzazione del silicone [74]. È stato descritto come il silicone originante dagli impianti al seno rotti, possa causare noduli sottocutanei e portare allo sviluppo di una reazione locale conosciuta come siliconoma [75]. La comparsa di fibrosi capsulare intorno alla protesi è molto frequente. Tuttavia, il meccanismo che sta alla base di questo fenomeno non è stato ancora pienamente compreso. L'artrite del collagene indotta su modelli murini e il lupus murino MRL ha mostrato che in silicone è stato responsabile di un aumentato livello di IL-2 circolante in entrambi i modelli, così come la produzione di autoanticorpi anti-DNA nel modello MRL; inoltre, nell'impianto di silicone a lungo termine (12 mesi) nel modello della artrite del collagene indotta si è provocato un aumento dell'incidenza e della gravità dell'artrite [76,77].

Recentemente è stato proposto che le protesi in silicone inneschino una risposta immune locale specifica antigene-guidata attraverso l'attivazione delle cellule Th1/Th17 che suggerisce che la fibrosi sia promossa dalla produzione di citochine profibrotiche come conseguenza dell'incerta funzione delle cellule T regolatorie [78]. Nei pazienti con gravi reazioni immuno-mediate ai dispositivi impiantati in silicone si sono trovati aumentati livelli di IgG nel tessuto circostante e maggiori livelli di anticorpi anti-silicone confrontati con pazienti asintomatici impiantati [79].

Un'azione adiuvante è stata ipotizzata per mostrare il collegamento tra protesi mammarie e sviluppo di auto-anticorpi [80]. Nel 1999, Zandman-Goddard et al. hanno dimostrato che la presenza

di auto-anticorpi è aumentata in donne con sintomi e SBI impiantato rispetto alle donne asintomatiche che avevano subito la procedura [81].

Alludendo all'effetto co-adiuvante di questa sostanza, successivamente è stato segnalato il caso di una paziente con un impianto di silicone che ha subito vaccinazione epatite B ed ha sviluppato una sindrome da stanchezza cronica con caratteristiche autoimmuni [82]. Tutti i dati precedenti portano alla conclusione possibile che le particelle di silicone, disperse in tutti i tessuti del corpo, possono portare non solo alla produzione di anticorpi specifici, ma anche allo sviluppo di una reazione sistemica. Anche se precedentemente il silicone era considerato un materiale inerte, come altri adiuvanti è in grado di indurre fenomeni simili agli autoimmuni chiamati nei primi anni novanta "la

malattia da adiuvanti"[83]. Casi riportati e serie di casi di sclerosi sistemica, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico, malattia del tessuto connettivo così come altre malattie del tessuto connettivo, sviluppatasi in donne che hanno subito SBI, sono comparse nella letteratura medica subito dopo la loro introduzione, suggerendo una relazione causale tra gli impianti mammari e lo sviluppo di queste condizioni [84-87]. Il primo rapporto di caso di una malattia del tessuto connettivo che avvenne in una donna che aveva subito pochi anni prima iniezioni per ingrandire il seno è stato pubblicato da un gruppo giapponese nel 1964 [88]. Inoltre, sono stati segnalati diversi casi di sclerodermia, a seguito di protesi mammarie in silicone [89] ed è stata riconosciuta anche la presenza di anticorpi tipici della sclerosi sistemica come ad esempio l'anti-topoisomerasi [90]. Nel 1997 è stato descritto il caso di due sorelle con identico HLA, entrambe riceventi protesi mammarie al silicone che avevano sviluppato artrite poli-articolare e sintomi neurologici [91]. Diversi autori hanno ipotizzato l'eventuale legame tra protesi al silicone e attivazione del sistema immunitario. Karlson et al [92] hanno concluso che c'è solo un'isolata diminuzione nei livelli di C3 e C4 in donne con protesi mammarie, in assenza di altre anomalie. D'altra parte, Teuber et al [93] hanno trovato una significativa incidenza degli anticorpi anti-collagene nelle donne con SBI (nel 35% dei casi). Per riassumere, la maggior parte di questi rapporti suggerisce che gli impianti in silicone causano una reazione da corpo estraneo trascurabile e non specifica, a volte con gli anticorpi autoimmuni senza alcuna chiara associazione con evidenti malattie autoimmuni. Dobbiamo ricordare che ci potrebbe essere una predisposizione genetica per lo sviluppo di tali condizioni cliniche e su questo sfondo il silicone potrebbe giocare il ruolo di un "trigger ambientale" [94].

7. Sick building syndrome

Come da definizione della società americana per l'ingegneria di riscaldamento, refrigerazione e aria

condizionata (ASHRAE), il sick building (letteralmente edificio ammalato) è un posto in cui almeno il 20% degli occupanti riferisce sintomi di salute e disagio connesso con la loro permanenza nella struttura. Non può essere identificata una causa definitiva del problema [95].

La sick building syndrome (SBS) si riferisce ad un insieme di sintomi differenti e disturbi segnalati dagli occupanti di un edificio. Questo fenomeno può essere osservato prevalentemente in uffici, ma anche nelle scuole, in centri sanitari e zone residenziali. Nella SBS i sintomi in genere lamentati dagli occupanti includono: mal di testa, stanchezza, letargia, irritazione degli occhi e della gola, congestione nasale, respiro corto, difficoltà di concentrazione, secchezza della pelle, prurito e rash cutaneo. Altri sintomi come nausea, vertigini, starnuti, epistassi, costrizione toracica, dolori alla schiena e articolari, tachicardia, disturbi del sonno e sensibilità agli odori sono stati segnalati [96]. Nel 1984, l'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha stimato che sintomi di SBS potrebbero essere legate a fino al 30% dei nuovi edifici [97]. Le donne sembrano essere più colpite rispetto agli uomini [98] e i sintomi più diffusi sono letargia, irritazione della membrana mucosa e mal di testa [99]. Ciò nonostante, varianti di malattia relativa agli edifici possono essere rilevate a causa della loro diversità in rapporto con la natura degli inquinanti nonché con l'intensità e la durata dell'esposizione [100]. sebbene un agente causale definito non sia stato ancora identificato una scarsa qualità dell'aria interna (IAQ) causata dall'uso dell'aria condizionata (HVAC), è una delle

cause principali [101]. Questi sistemi possono non solo essere una fonte di contaminazione microbica, come batteri o spore, ma anche un fattore che contribuisce alla dispersione di sostanze chimiche nell'aria interna. L'associazione dei adiuvanti chimici ambientali, come tossine o gas di scarico, con l'insorgenza di infiammazione immuno-basata è già stata studiata [102]. Nel 1990, il SBS, insieme ad altre condizioni (sensibilità chimica multipla, danno da stress ripetuto, effetti collaterali di protesi mammarie al silicone, la GWS, CFS, la sindrome dell'intestino irritabile e la fibromialgia) è stato incluso in "sindromi somatiche funzionali" [103]. Nove su dieci sintomi

presenti in queste condizioni sono condivisi con le principali manifestazioni cliniche della sindrome di ASIA: mialgia, artralgie, stanchezza cronica, compromissione cognitiva neurologica, febbre, sintomi gastrointestinali e respiratori, manifestazioni cutanee e la comparsa di autoanticorpi [8]. Per questo motivo è stato proposto di includere SBS nella sindrome ASIA [96]. L'esposizione agli stimoli esterni, uno dei criteri più importanti in ASIA, è osservata anche in SBS dove la pre-esposizione è fornita da stimoli presenti nell'ambiente della costruzione come: amianto, idrocarburi, allergeni organici, muffe, micotossine e ftalati. Tutti questi stimoli esterni possono essere considerati come adiuvanti ambientali. La rimozione degli stimoli esterni è in grado di indurre la remissione della SBS [104]. Inoltre, considerati i criteri per l'ASIA, la presenza di anticorpi diretti per il sospetto adiuvanti può essere rilevata in SBS. Infatti, in pazienti con documentata esposizione alle muffe sono stati rilevati titoli elevati di anticorpi (IgA, IgM e IgG) agli antigeni neurali specifici [105]. Inoltre, è stata la presenza nel siero di IgE specifiche per i funghi si è rivelato sia collegata con la sindrome sick building in individui che lavorano in edifici umidi e ammuffiti [106]. Uno dei criteri minori per l'ASIA è l'eventuale evoluzione di una malattia autoimmune. Gray et al [107], hanno mostrato che i soggetti esposti a misto micotossine da muffe in un edificio danneggiato dall'acqua hanno un maggiore rischio di sviluppare autoanticorpi diretti a nuclei, muscolo liscio, mielina del sistema nervoso centrale o periferico e neurofilamenti.

I pazienti hanno segnalato una maggiore frequenza e intensità di sintomi, specialmente i sintomi neurologici e infiammatori rispetto al controllo.

8. ASIA e vaccini: regalo con "sorpresa"

Nell'ultimo secolo la scienza ha fatto all'umanità il dono dei vaccini che hanno rappresentato una rivoluzione copernicana riducendo significativamente la morbilità ed eliminando virtualmente la mortalità dovuta a malattie infettive [108]. Attualmente, un bambino negli Stati Uniti riceve 9-12 vaccini diversi durante i primi 6 anni di vita, mentre la vaccinazione in età adulta di solito coinvolge specifici soggetti ad alto rischio come individui immuno-compromessi, operatori sanitari, anziani o quei soggetti che si recano in aree a potenziale rischio.

La ricerca della dimostrazione che i vaccini sono fondamentali per i pazienti con malattie autoimmuni è stata recentemente affrontata da un comitato di esperti della lega europea contro i reumatismi (EULAR) [109]. Queste raccomandazioni dichiarano che la valutazione iniziale di un paziente con una malattia autoimmune dovrebbe includere la valutazione dello stato vaccinale. Altre raccomandazioni importanti includono il fatto che le vaccinazioni idealmente dovrebbero essere somministrate durante una fase stabile della malattia, che la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococco dovrebbe essere fortemente considerate, tali vaccinazioni possono essere somministrate durante l'uso di DMARD e di agenti anti-TNF, ma prima dell'inizio delle cellule B che riducono la terapia; e che i vaccini attenuati così come la vaccinazione BCG dovrebbe essere evitata ogni volta possibile soprattutto in pazienti immunodepressi [110]. Poiché le infezioni possono innescare l'autoimmunità e potrebbero suscitare una acutizzazione di una malattia autoimmune, la loro prevenzione può ridurre l'incidenza delle malattie così come la loro riacutizzazioni. Tuttavia, i vaccini differiscono sostanzialmente per il background genetico del singolo destinatario. Così, sarebbe meglio se il programma di vaccinazione fosse personalizzato[111]. Pertanto, è imperativo che la scienza si proponga di implementare strumenti quali genomica e proteomica, per consentire la previsione sulla popolazione di maggiore probabilità di essere non-responder o predisposti a sviluppare reazioni avverse ai vaccini. Thomas et al hanno rivisto questo problema raccogliendo un certo numero di esempi di polimorfismi del gene/genotipo principalmente nella famiglia genica HLA, legati alla variabilità inter-individuale alla vaccinazione [112].

Infatti, esistono due tipi di vaccinazione:

1) vaccinazione attiva, cioè quando viene utilizzato un agente (microbo o un virus) vivo, generalmente attenuato o un agente infettivo inattivato (o sue componenti), o i prodotti ottenuti

dalla ricombinazione genica, o quando viene iniettato il tossoide;

2) vaccinazione passiva, cioè l'uso di preparati di immunoglobuline o antitossine.

È stato segnalato un certo numero di disordini autoimmuni seguenti alle vaccinazioni (tabella 4).

vaccino	Disordine Autoimmune
HBV [113.114]	Poliarterite nodosa, lichen planus, pemfigoide bolloso, Purpura di Henoch-Schonlein Purpura, polineuropatia, eritema nodoso, porpora trombocitopenica idiopatica, miastenia gravis, sclerosi multipla, uveite, artrite reattiva, artrite reumatoide, LES, demielinizzazione del Sistema Nervoso centrale, mielite trasversa, pemfigo, malattia indifferenziata del tessuto connettivo, sindrome da fatica cronica
antrace [114]	LES
DTP/Dtap/TT [113]	Neurite ottica mielite, sindrome di Guillan-Barré. LES,
Influenza [113]	LES, artrite reumatoide, vasculite, artrite reattiva, sindrome di Guillan-Barré
MMR [113]	Porpora trombocitopenica idiopatica
parotite [113]	Diabete mellito tipo 1
HAV [113]	Porpora trombocitopenica idiopatica
Rabbia [113]	Neurite, sindrome di Guillan-Barré
Polio orale [114]	Sindrome di Guillan-Barré
rosolia [114]	Fibromialgia
Influenza suina [113]	Sclerosi multipla
BCG [113.114]	Polimiosite/dermatomiosite, artrite reattiva
HiB [114]	Diabete mellito tipo 1
HPV [114]	Vasculite, vasculite cerebrale, insufficienza ovarica primaria

Questi includono condizioni limitate e organospecifiche che possono verificarsi dopo la vaccinazione di routine [115] così come patologie più gravi e mortali. È evidente che un vaccino vivo attenuato è più incline di un vaccino ucciso ad attivare la risposta immunitaria. Forse questo è il motivo principale per cui la vaccinazione viva attenuata è più probabile che stimoli lo sviluppo di una malattia autoimmune o sintomi autoimmuni [116]. Nonostante il mimetismo molecolare e il by-stander activation in un individuo geneticamente predisposto siano stati reputati essere responsabili, il dito dovrebbe essere puntato verso gli adiuvanti. Uno in particolare ha generato parecchi angosce: l'alluminio.

In effetti, questo è stato utilizzato come adiuvante negli ultimi anni 90 ma è anche una neurotossina sperimentalmente dimostrata. La ricerca sperimentale ha mostrato come gli adiuvanti di allume abbiano una potenziale capacità di indurre gravi disordini immunologici negli esseri umani. Così, gli sforzi dovrebbero essere fatti nel chiarire la potenziale minaccia di allume contenuto nei vaccini

[117]. Un'altra grande preoccupazione per quanto riguarda la vaccinazione è che, in ogni momento, può andare storta. Per esempio, questo è il caso del primo vaccino antipolio (Salk). Questo conteneva una miscela di tre polio virus inattivati con formalina che, nelle condizioni di produzione su larga scala, potevano sfuggire a tale inattivazione. Nel 1955, presso il Laboratorio Cutter la produzione di un vaccino non completamente sicuro ha portato all'induzione di poliomielite acuta in un numero di soggetti che soffrono ora della cosiddetta sindrome post-polio [118]. Eppure

i dati disponibili suggeriscono che il rapporto tra il rischio ed il beneficio sia ancora prevalentemente a favore della vaccinazioni [119]. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per affrontare meglio questo problema.

9. L'evidenza in cavie animali

Una questione fondamentale nel "campo dei vaccini riguarda gli studi effettuati su grandi animali, come cani e scimmie, per identificare lo sviluppo di autoanticorpi e/o di malattie autoimmuni. E' stato riportato lo sviluppo di antilaminine, anti-bronectine e altri anticorpi associati al lupus in cani immunizzati [114]. Un numero maggiore di studi su topi e ratti sono disponibili. Lo sviluppo del diabete è stato documentato in topi NOD e ratti BB dopo la vaccinazione. Inoltre, studi su salmoni hanno dimostrato che l'immunizzazione con vaccini a base di olio induce la produzione di autoanticorpi [120]. Inoltre, il glucano, un polisaccaride del lievito *Saccharomyces cerevisiae*, è stato in grado di aumentare l'attività della malattia e causata morte precoce nei topi NZB / NZWF1 [121]. In uno studio del 1973, *S. cerevisiae* iniettato nel coniglio è stato in grado di provocare l'insorgenza di pielonefrite ematogena acuta [122]. Un articolo sorprendente è stato recentemente pubblicato da Lujan et al., gli autori descrivono una forma di sindrome ASIA negli ovini comuni. Le pecore a cui sono state inoculate ripetutamente vaccinazioni contenenti alluminio come adiuvante hanno mostrato episodi neurologici acuti con diminuita risposta agli stimoli esterni e meningoencefalite acuta pochi giorni dopo la vaccinazione. Successivamente hanno mostrato un fase eccitatoria, seguita da debolezza, estrema cachessia, tetraplegia e morte. L'allume trovato nei tessuti indica la presenza dell'adiuvante nel tessuto nervoso degli animali da esperimento [123]. Come accennato in precedenza, un adiuvante l'isoprenoide pristano, si è dimostrato capace di promuovere sindromi come il lupus e nefriti patologiche in entrambi i gruppi di topi soggetti ad autoimmunità e in quelli non soggetti dopo una singola somministrazione intra-peritoneale [124-126]. Inoltre, il triterpene squalene e gli adiuvanti di Freund (CFA / IFA) potrebbero anche provocare sindromi simili al lupus in topi BALB/c non soggetti ad autoimmunità [127]. Per concludere, il numero crescente di cavie animali fornisce una valida prova del concetto di sindrome ASIA [128].

10. Vaccini e malattie autoimmuni

Sono state segnalate diverse malattie neurologiche demielinizzanti dopo la vaccinazione, la principale è la sindrome di Guillain-Barré (GBS). Questa è una poliradicoloneuropatia acuta che, di solito, si manifesta con una paralisi motoria simmetrica a rapida evoluzione e ascendente, con perdita dei riflessi tendinei. È stato dimostrato che i sintomi neurologici di GBS sono preceduti da un'infezione acuta in due terzi dei casi. Ci sono prove crescenti che GBS sia una malattia autoimmune. In pazienti GBS si possono trovare gli autoanticorpi verso i gangliosidi; le loro cellule T possono cross-reagire con le componenti sane di nervi. Diversi vaccini sono collegati alla comparsa di GBS tra cui influenza, tetano, BCG, rabbia, vaiolo, parotite, rosolia, vaccino orale per il polio virus, vaccini per l'epatite B, oltre che derivati del plasma o vaccino ricombinante e vaccino per la difterite. Nel 1976, il vaccino per l'"influenza suina" o New Jersey 76 ha causato un grave aumento nell'insorgenza di GBS che si manifestava durante le 6-8 settimane dopo il vaccino. In un articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine, è stato segnalato che il rischio relativo della GBS associata alla vaccinazione, corretto per età, sesso e stagione del vaccino, era 1.7 [129].

Più recentemente, De Wals et al. [130] hanno trovato su un totale di 3.623.046 soggetti per anno di osservazione, 83 casi di GBS identificati durante i 6 mesi di follow-up. Di questi, erano stati vaccinati 25 contro l'influenza A del 2009 (H1N1) con un rischio relativo aggiustato di 1.80 (95% CI, 1.12-2.87). Il numero di casi GBS attribuibili alla vaccinazione è stata circa 2 per 1 milione di

dosi, concludendo che il rischio era piccolo e significativo ma superato dal vantaggio derivante dall'immunizzazione [130].

Tuttavia, Baxter et al. non osservarono ricorrenti casi di GBS che potessero essere considerati associati alla vaccinazione. Il principale limite era la relativamente piccola dimensione dello studio a causa della rarità della malattia [131]. Khamaisi et al. descrissero il caso di una donna di 52 anni che aveva sviluppato GBS dopo la seconda iniezione di vaccino anti-epatite B [132].

Un'altra malattia demielinizzante associata con i vaccini è l'encefalomielite diffusa acuta (ADEM). Questa è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale frequentemente descritta dopo la vaccinazione. Rabbia, DTP, vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, encefalite giapponese B, pertosse, influenza, epatite B e i vaccini per (influenza) suina sono stati nominati tra quelli coinvolti. Huynh et al. hanno focalizzato l'attenzione sul fattore precipitante suggerendo la presenza di una mutazione nel gene SCN1A, la teoria della re-infezione (la vaccinazione con un ceppo virale attenuato può causare problemi solo se somministrato in pazienti già affetti da un'infezione) potrebbe essere responsabile, ma ancora non è ritenuta sufficiente per lo sviluppo della sindrome [133]. Nel 2009 l'uso diffuso nel mondo del nuovo vaccino trivalente per l'influenza virus tipo A contro l'H1N1 (pandemica) 09 e per influenza stagionale, ha portato alla descrizione di un certo numero di casi di ADEM, suggerendo l'esistenza di una componente del vaccino che aumenta le probabilità di innescare questa condizione [134]. Simili preoccupazioni sono state sollevate dall'utilizzo di vaccino anti-HPV, in particolare Gardasil, che diversamente da Cervarix, contiene lievito [135]. Non di meno, Schäffer et al. hanno riportato un altro caso di ADEM dopo vaccinazione contro l'HPV, ma il vaccino utilizzato non è stato specificato [136]. Lo stesso vaccino Gardasil è stato associato all'insorgenza di 5 casi di demielinizzazione infiammatoria che cadono all'interno della "sindrome clinicamente isolata / sclerosi multipla" lo spettro diagnostico si è verificato entro 21 giorni dalla vaccinazione. La natura multifocale e atipica di questi rapporti ha suggerito che il vaccino può avere influenzato la natura e la gravità dell'infiammazione del sistema nervoso centrale [137]. I vaccini possono anche innescare altre rare condizioni neurologiche come la mielite trasversa (TM). In un recente documento, sono riportati 37 casi di TM associati con vaccini diversi, tra cui anti-HBV, MMR, DTP. Gli autori hanno trovato un'associazione temporale da alcuni giorni a 3 mesi, sebbene sia stato anche suggerito un più lungo lasso di tempo di fino a diversi anni [138]. Ablin et al [139] hanno poi affrontato il tema di infezioni e vaccinazione legate allo sviluppo di un altro disturbo caratterizzato principalmente da astenia e dolore muscolare: la fibromialgia (FB). Gli autori hanno puntato il dito verso i vaccini per rosolia e malattia di Lyme, anche se i dati correnti sono insufficienti al fine di stabilire una relazione causale [139].

I vaccini sembra abbiano un ruolo in un'altra condizione di patogenesi sconosciuta. La sindrome da stanchezza cronica (CFS) è caratterizzata da affaticamento inabilitante severo che dura per più di 6 mesi associato a disturbi fisici e mentali quali mal di testa, artralgia, mialgia, disturbi della memoria, mal di gola e gonfiore dei linfonodi. Nonostante il fatto che un'associazione tra la vaccinazione e CFS sia scarsamente documentata, in Canada parecchi rapporti hanno sostenuto che la CFS sia aumentata dopo l'immunizzazione per HBV. Di conseguenza, è stato creato un gruppo di lavoro al fine di indagare sull'associazione tra la vaccinazione anti-HBV e CFS. Sono stati evidenziati trenta casi di pazienti con CFS comparsa entro 3 mesi dopo l'immunizzazione per l'HBV. Tuttavia, l'analisi retrospettiva porta alla conclusione che non vi siano prove sufficienti per dimostrare un'associazione tra CFS e vaccino anti-HBV [140]. E' stato dimostrato che la rottura e la perdita di silicone da protesi mammarie in silicone possa portare a malattie autoimmuni, un effetto

cosiddetto di «malattia da adiuvante». Sembra che gli adiuvanti che sono inclusi in vaccini umani possano, anche se raramente, indurre autoimmunità.

Il fatto che sia non comune può essere spiegato dalla complessità della suscettibilità genetica individuale [141]. Tuttavia, un caso a ponte tra le condizioni di cui sopra (FB, CSF e perdita di silicone dall'innesto in silicone) è stata descritta da Agumon-Levin et al [82] infatti, una signora che presentava CFS accompagnato da FB, demielinizzazione ed autoanticorpi che si erano presentati dopo la seconda dose di vaccino per l'epatite B si aggravò dopo la terza vaccinazione. Inoltre,

il silicone delle protesi mammarie che la paziente aveva impiantato 6 anni prima della vaccinazione con nessun evento avverso, ha subito per una reazione locale con infiammazione dopo vaccinazione ed è stata rivelata una perdita di silicone. Se il vaccino per l'epatite B fosse una causa o un acceleratore della malattia rimane sconosciuto, così come se l'esposizione al silicone poteva aver contribuito ulteriormente al processo autoimmune [82].

11. HPV

Ci sono alcune preoccupazioni riguardo il vaccino per il papilloma virus umano (HPV) e la sua capacità di indurre una risposta autoimmune. Nel più grande studio post-marketing effettuato sinora, sono riportati 51 casi di disturbi autoimmuni, tra cui 26 non specificati, 1 sclerodermia, 1 dermatomiosite, 18 LES, 13 AR, 1 SS, e 4 segnalazioni di MMTc [142]. Gli autori hanno sottolineato come i dati sui disturbi autoimmuni non possano essere esaustivi, dato il tempo relativamente breve di follow-up e l'utilizzo dei rapporti VAERS. La maggioranza di questi rapporti (68%) infatti viene dal produttore e nella maggior parte di questi rapporti (89%) non sono stati inclusi sufficienti dati identificativi per consentire l'esame medico del singolo caso. Così, per meglio affrontare questo problema, da Chao et al è stato condotto uno studio osservazionale di sicurezza del vaccino quadrivalente contro l'HPV nelle donne non identificando alcun problema di sicurezza per le malattie autoimmuni [143]. Tuttavia, lo studio ha diverse limitazioni, tra cui la durata relativamente breve di osservazione. Infatti, è stato dimostrato che il periodo di tempo che intercorre dalla vaccinazione all'induzione dell'autoimmunità può richiedere anche anni [144]. Infatti, i veri vantaggi della vaccinazione contro l'HPV sono ancora oggetto di dibattito poiché donne infettate da HPV probabilmente non svilupperanno il cancro se vengono regolarmente sottoposte a screening [145]. Infine, è diventato tangibile che molti effetti collaterali dei vaccini potrebbero non essere stati riconosciuti finora. La definizione di ASIA ha cambiato l'idea che un medico debba cercare la presenza di un disturbo autoimmune ben definito. Piuttosto, invece, le vaccinazioni suscitano un corollario di segnali e sintomi che possono essere definiti sotto il nome di ASIA [146]. In linea con questo, Tomljenovic e Shaw hanno recentemente trovato prove di una vasculite autoimmune potenzialmente innescata dagli anticorpi cross-reattivi HPV-16 L1 legati ai vasi sanguigni della parete cerebrale in campioni post-mortem di tessuto cerebrale di due giovani donne che hanno sofferto di sintomi simil-vasculite cerebrale dopo la vaccinazione con il vaccino contro l'HPV Gardasil. Le anomalie comprendevano un aumento di segnalazione delle cellule T e una marcata attivazione del complemento con percorso classico dipendente dagli anticorpi nei tessuti vascolari cerebrali [147]. In un altro rapporto, una ragazza adolescente precedentemente sana è stata colpita da una morte inattesa improvvisa nel sonno 6 mesi dopo 3 iniezioni intramuscolari del vaccino quadrivalente HPV Gardasil. Post-mortem nel sangue e nel tessuto splenico ottenuti all'autopsia, sono stati trovati frammenti del gene del DNA del HPV-16 L1 simili a frammenti di DNA del gene HPV-16 contenuto nel Gardasil, suggerendo un possibile collegamento [148]. In accordo con ciò vi è la relazione di Chang e colleghi che ha descritto due pazienti che hanno presentato demielinizzazione del SNC in stretta relazione temporale con la somministrazione di vaccino contro l'HPV. Interessante è stato il primo caso, in cui la causalità era notevole poiché non vi erano problemi medici precedenti alla prima somministrazione del vaccino e i criteri di McDonald per la diagnosi di SM sono stati riscontrati nella risonanza magnetica del follow-up [149]. Non è quindi sorprendente trovare report di casi in letteratura cercando un'associazione tra vaccinazione HPV e la "madre" delle malattie autoimmuni, il LES [150]. Gatto e coll [151]. recentemente hanno descritto sei casi di LES e simil-LES conseguenti alla vaccinazione HPV; nei casi riportati diverse caratteristiche comuni sono state osservate, come la suscettibilità personale o familiare all'autoimmunità, così come una reazione avversa ad una dose precedente dello stesso vaccino. Sono state correlate con la vaccinazione HPV non solo condizioni potenzialmente pericolose per la vita, ma anche gravemente invalidanti. Insufficienza ovarica precoce (POF) nelle ragazze giovani ha significative conseguenze sulla salute futura e sulle prospettive di maternità. Ad una signora è stata diagnosticata la POF dopo che le sono stati somministrate tre dosi di vaccini HPV quadrivalenti ricombinanti. Gli autori hanno sottolineato la

necessità di informazioni dettagliate in merito all'istologia ovarica del ratto e l'andamento della fertilità post-vaccinazione HPV [152]. Inoltre, i casi di tre donne, tra cui due sorelle, che hanno sviluppato amenorrea secondaria dopo vaccino contro l'HPV sono stati recentemente descritti [153]. È interessante notare che sono stati rintracciati anticorpi anti-ovarico e antitiroperossidasi (TPO) in due casi su tre in seguito al vaccino; inoltre, dal momento in cui POF è stata sviluppata in due sorelle, è stata ipotizzata una predisposizione genetica al POF post-vaccinazione [153]. Infine, il vaccino HPV è stato correlato all'insorgenza de novo della sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS), un disturbo autonomo di origine incerta, in cui il rilevamento di anticorpi recettori di acetilcolina gangliare hanno sollevato, in alcuni casi, l'ipotesi di un'origine autoimmune [154]. Il caso della donna ventenne che ha sviluppato POTS nelle due settimane successive alla vaccinazione HPV in assenza di altri fattori di rischio, né di eventi precedenti la malattia, è stato riportato da Blitshteyn [155], che ha suggerito per la prima volta una relazione temporale plausibile tra POTS e vaccino HPV. Saputo tutto ciò, queste evidenze lasciano ipotizzare che il vaccino contro l'HPV possa innescare una risposta autoimmune. Questo sembra essere particolarmente vero per il Gardasil, che era stato testato in un trials in rapporto ad un placebo contenente alluminio dimostrando simili profili di sicurezza [156]. Uno sguardo più in profondità al vaccino potrebbe dare la risposta al produttore e, soprattutto, alle donne che lo useranno. Poi, poiché il programma di vaccinazione contro l'HPV è di copertura globale, la salute a lungo termine di molte donne potrebbe essere a rischio mentre i benefici del vaccino sono ancora sconosciuti. I medici devono rimanere all'interno delle rigorose regole della medicina basata sulle prove, al fine di controbilanciare i rischi e i benefici della vaccinazione [157].

12. HBV

Il vaccino HBV è stato utilizzato regolarmente per quasi 20 anni. Nonostante la maggior parte delle reazioni avverse siano locali e transitorie, i principali eventi collaterali possono includere fenomeni autoimmuni verso le proteine. Eritema nodoso, lichen planus, vasculite, glomerulonefrite, Sindrome di Evan, porpora trombocitopenica, ed artrite reumatoide reattiva sono stati descritti come eccezioni post-vaccinazione. Inoltre, disturbi demielinizzanti autoimmuni come sclerosi multipla, mielite trasversa e GBS, così come altre malattie autoimmuni franche tra cui LES, possono verificarsi con frequenze variabili anche se sporadiche. McMahon et al hanno sostenuto che gli eventi avversi causati dal vaccino HBV plasma-derivato possano insorgere a causa sia del materiale conservante thimerosal (un composto mercuriale che è stato trovato essere neurotossico, e che non è più incluso in vaccini HBV dal 1999) che dall'idrossido di alluminio utilizzato come adiuvante. Sono stati inoltre condannati altri componenti del vaccino come il lievito. Il lievito, per esempio, può ridurre il numero e la funzionalità delle cellule T regolatorie, un meccanismo che è coinvolto nella generazione dell'autoimmunità. La più grande coorte di casi diagnosticati con malattie immuno-mediate a seguito di immunizzazione con vaccino HBV è stata già menzionata nella introduzione [20]. Particolari preoccupazioni sono state sollevate dall'evidenza di maggiore demielinizzazione infiammatoria del SNC a seguito di vaccinazione HBV. Mikaeloff e collaboratori [158] trovano che questo appaia essere vero essenzialmente solo per il vaccino Engerix B, mentre il rischio è aumentato a lungo termine per la sclerosi multipla (SM). Sarebbe interessante conoscere le esatte composizioni dei diversi vaccini per HBV soprattutto in termini di contenuto di allume e lievito [158]. In tal senso, Hernàn e colleghi [159] hanno profondamente studiato il potenziale collegamento tra i vaccini e l'aumentato rischio di SM. Hanno condotto uno studio caso-controllo all'interno del General Practice Research Database del Regno Unito ed i loro risultati sono stati coerenti con l'ipotesi che l'immunizzazione con il vaccino per l'epatite B ricombinante sia associata ad un aumentato rischio di SM, mentre non c'era prova di aumentato rischio di SM associata a vaccinazioni per tetano ed influenza [159]. In particolare, nonostante l'associazione epidemiologica, finora non è stato trovato alcun nesso di causalità. Tuttavia, Konstantinou et al [160] hanno descritto il primo caso concernente l'occorrenza di 2 episodi di leucoencefalite in un paziente precedentemente sano dopo vaccinazione e richiamo con vaccino per l'epatite B. In questo unico caso, è stato suggerito un nesso di causalità diretta dovuta all'assenza di

precedente malattia neurologica diffusa, alla presenza di grandi lesioni singole con il coinvolgimento della materia grigia (insolite da trovare nei casi di SM), come dimostrato da MRI, alla risoluzione delle lesioni, come dimostrato da MRI, ai risultati istopatologici, all'assenza di nuovo deficit neurologico, alla mancanza di individuazione di nuove lesioni con MRI eseguite durante i 2,5 anni di follow-up e al verificarsi di 2 eventi neurologici simili ma separati clinicamente e radiologicamente subito dopo la somministrazione della seconda e terza dose di vaccino [160]. Nonostante la valutazione di una possibile associazione tra vaccinazione e LES abbia prodotto risultati contrastanti, un'associazione temporale è stata suggerita tra LES e vaccini diversi tra cui il vaccino anti-HBV. Uno studio caso-controllo ha trovato un odds ratio di 1.4 (0.9-2.21) per autoimmunità post vaccinazione per HBV. Agumon-Levin et al [161] dapprima vollero identificare caratteristiche comuni e atipiche di LES

diagnosticato a seguito di vaccinazione HBV [161]. Gli autori riscontrarono la presentazione di determinate manifestazioni che mostrano una frequenza simile (muscoli, articolazioni, pelle e fotosensibilità) nei 10 pazienti con LES post-vaccinazione, ma un eccezionalmente basso tasso di coinvolgimento ematologico, nonché l'assenza di nefrite da lupus [161]. Maillefert et al [162] suggerirono che il LES può esacerbare dopo vaccinazione con HBV, parzialmente in disaccordo con il risultati di Battafarano et al [163] che proposero che le vaccinazioni potessero essere aggiunte all'elenco dei possibili fattori scatenanti per LES solo quando i sintomi venivano sviluppati entro 3 settimane dal booster immunizzante, e integrando i risultati di Senécal et al [164] che hanno convenuto che la vaccinazione pneumococcica sia sicuro e utile in pazienti con LES, ma hanno segnalato un caso di esacerbazione di LES dopo la vaccinazione per l'epatite B [162-164].

Un'altra malattia autoimmune che può essere innescata dalle vaccinazioni, in particolare l'HBV, è il pemfigo. Questo è causato da autoanticorpi contro componenti intercellulari epiteliali e ci sono rapporti di associazione della malattia con vaccinazione per l'influenza e per tetano-difterite. Ciò nonostante, il primo caso di pemfigo a seguito di vaccinazione HBV (Engerix-B) è stata segnalata da Berkun et al [165]. Il paziente ha sviluppato pemfigo solo tre mesi dopo la vaccinazione, suggerendo una possibile associazione temporale e che il vaccino per se o per un suo adiuvante possa causare un'attivazione non-specifica del sistema immunitario e smascherare un già esistente

pemfigo silente [165]. Recentemente è stata inoltre descritta l'associazione tra vaccino HBV e l'insorgenza della malattia indifferenziata del tessuto connettivo (UCTD) [166]. È stato ipotizzato che alcuni componenti del vaccino HBV, come lievito e alluminio, possano contribuire allo squilibrio del rapporto Tregs/Th17 verso una risposta Th17 che è stato visto abbia un ruolo nella patogenesi di UCTD [167].

Inoltre, il vaccino per HBV può innescare altre condizioni autoimmuni ancora più rare come la dermatomiosite [168], la poliarterite sistemica nodosa [169] e manifestazioni neurologiche come lo stato epilettico [170]. Pertanto, è ipotizzabile che la vaccinazione HBV possa avere effetti significativi sul cervello attraverso vari meccanismi: dalla demielinizzazione all'iperattività.

13. Vaccino influenzale

L'influenza è una malattia infettiva causata da virus a RNA della famiglia Orthomyxoviridae. Seguendo questa osservazione e la capacità del virus di crescere in uova di gallina embrionate, scoperta nel 1931, militari degli Stati Uniti svilupparono il primo vaccino influenzale inattivato nel 1940. Gli attuali vaccini sono considerati sicuri ed efficaci da parte della comunità medica per la

popolazione generale ed anche per i pazienti con malattie reumatiche autoimmuni. Il legame con le malattie autoimmuni è ancora una materia di dibattito. Parecchi casi riportati mostrano un'associazione tra il vaccino influenzale e LES/APS (sindrome da anticorpi antifosfolipidi) [171]. Considerando pazienti con una precedente diagnosi di LES, Vista et al [172] dimostrarono che la vaccinazione antinfluenzale può indurre anticardiolipina di nuova insorgenza ma non anticorpi anti- β 2-glicoproteina-I [172], forse dando luogo a diverse manifestazioni cliniche e, forse, ad un pattern di autoanticorpi più "benigno". Come già menzionato, il vaccino per l'influenza era anche associato con malattia autoimmune neurologica, GBS e un collegamento è stato ritenuto

sospetto per i pazienti con ADEM (encefalomielite acuta disseminata) o TM (mielite trasversa) [173]. Un'altra facciata dell'ASIA potrebbe essere l'associazione tra arterite a cellule giganti e polimialgia reumatica (GCA/PMR) sviluppate dopo la vaccinazione antinfluenzale come descritto da Soriano

et al [174]. Il periodo di insorgenza potrebbe comprendere più di 30 anni, così gli autori hanno suggerito che, piuttosto che la specificità virale del vaccino, il ruolo principale fosse interpretato da adiuvanti contenuti, e in particolare, dall'alluminio [174]. Di grande impatto è stato l'improvviso

aumento della narcolessia dell'infanzia osservata in Finlandia subito dopo la epidemia di influenza pandemica e la vaccinazione con Pandemrix con adiuvante ASO3 (squalene). Il rischio di narcolessia era 12,7 volte maggiore nei vaccinati rispetto ai soggetti non vaccinati (intervallo di confidenza 95% 6.1-30.8), con un rischio di sviluppare la narcolessia attribuibile al vaccino di 1:16.000 degli individui vaccinati da 4 a 19 anni di età (95% di confidenza intervallo 01:13.000-1:21.000). Questi dati hanno suggerito che la vaccinazione abbia contribuito all'insorgenza della narcolessia. Inoltre, il robusto collegamento della malattia con l'allele HLA DQB1 * 0602 che è due volte più comune nel nord Europa, rafforza l'idea che l'immunità sviluppata mediata dal vaccino/adiuvante si geneticamente predisposta individualmente [175]. Infine, durante il programma di vaccinazione contro la influenza pandemica A (H1N1) nel 2009, le donne incinte che sono state a rischio di grave malattia influenzale sono state vaccinate e uno studio norvegese ha sottolineato che se da un lato la vaccinazione durante la gravidanza ha sostanzialmente ridotto il rischio di una diagnosi di influenza, dall'altro è stato aumentato il rischio di morte fetale nelle donne vaccinate (OR aggiustata 1.91; 95% IC, 1.07-3.41). Questo rapporto genera ulteriori preoccupazioni soprattutto per quanto riguarda la vaccinazione durante il delicato e prezioso meccanismo della gravidanza [176]. Così, il rapporto costo-beneficio della politica di vaccinazione per l'influenza richiede la considerazione di tutti questi eventi avversi, per esempio lo sviluppo di disordini autoimmuni. Alla luce di queste nuove acquisizioni, può essere tempo di rivedere le stime dell'efficacia e dell'economicità dei vaccini influenzali [177].

14. BCG e autoimmunità: un'altra spada a due lame

L'instillazione intra-vescicale di BCG è stata utilizzata con successo negli ultimi 40 anni nel trattamento del carcinoma della vescica urinaria. Nonostante la maggior parte dei pazienti tollerino il trattamento senza alcun grave effetto collaterale, c'è la possibilità che il BCG aumentando la risposta immunitaria locale, possa alterare l'equilibrio del sistema immunitario sistemico. Questo può portare allo sviluppo di reazioni autoimmuni. Shoenfeld et al. per primi hanno descritto quattro pazienti che hanno sviluppato artropatie croniche dopo aver ricevuto la terapia di BCG per il carcinoma della vescica, uno dei quali ha sviluppato la sindrome di Reiter [178]. Gli autori

affrontato la questione della 'spada a doppio taglio' della vaccinazione in pazienti che ricevono BCG per il carcinoma della vescica urinaria, suggerendo che questi pazienti devono essere consapevoli che essi potrebbero sperimentare lo sviluppo di artriti ed altri sintomi autoimmuni mediati dopo la terapia con BCG. Gli autori ipotizzato un fenomeno del 'Cavallo di Troia' dovuto alla vaccinazione, nel senso che il dono dell'immunizzazione può generare un attacco all'organismo ospite dall'interno. Ci sono parecchie preoccupazioni soprattutto per quanto riguarda alcuni antigeni immunitari geneticamente ingegnerizzati che limitando le reazioni immunitarie (ed autoimmuni), in tal modo

potrebbero anche limitare i potenziali effetti collaterali indesiderati della procedura. Inoltre, poiché questi eventi sono più significativi in individui geneticamente suscettibili (come portatori di HLA-B27 e tutti i pazienti precedentemente noti per avere condizioni autoimmuni), il trattamento dovrebbe essere prontamente fermato e lo screening HLA deve essere eseguito in pazienti a cui si pensa possa essere utile l'immunoterapia BCG [179].

15. Altri vaccini e autoimmunità

L'insorgenza di autoimmunità dopo vaccino difterite/tetano/ pertosse acellulare/polio (DTap-IPV) è aneddotica, mentre ci sono parecchi rapporti di pazienti con sviluppo di complicazioni neurologiche. Hoffman et al [180] hanno descritto un caso che esemplifica il legame tra queste due condizioni, riportando di un paziente che ha sviluppato encefalite limbica associata ad anticorpi anti-recettore N-metil-D-aspartasi (NMDA), un disordine autoimmune recentemente descritto mediato da anticorpi per la subunità NR1 del recettore del N-metil-D-aspartasi, 24 ore dopo aver ricevuto una vaccinazione di richiamo contro (DTPa-IPV). Nella fase prodromica, poco dopo l'immunizzazione, la somiglianza dei sintomi con quelli virali è intrigante e suggerisce la vaccinazione come possibile trigger della risposta autoimmune [180]. Altri vaccini relativamente sicuri possono provocare lo sviluppo di condizioni autoimmuni. Questo è il caso del vaccino per l'epatite A, che può innescare vasculite compresa la Purpura di Henoch-Schönlein (HSP). D'altro canto, l'insorgenza di questa condizione (da sola o insieme ad altre malattie autoimmuni) è stata associata con vaccini diversi, tra cui influenza, epatite B e vaccinazione pneumococcica [181]. Da allora è stato dimostrato che la produzione di IL-10 è stata aumentata significativamente dopo immunizzazione per epatite A e che la HSP è stata associata con presenza nel siero di elevati livelli di IL-10, ciò suggerisce che la produzione di IL-10, indotta dall'antigene dell'epatite A, può svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di HSP indotta da vaccino [182]. Un affare rischioso potrebbe essere la somministrazione dei vaccini a soggetti che vivono o che stanno andando in zone a specifico rischio per la malattie. Qui, le preoccupazioni sono aumentate anche per le vaccinazioni di routine poiché i vaccini di solito non raggiungono la stessa efficacia e sicurezza e per la vaccinazione è di solito volontaria e dipendente dalla volontà di rimanere in quella zona. Tuttavia, casi di autoimmunità dopo le vaccinazioni sono presenti in letteratura, come ad esempio quello di malattia di Kawasaki, sviluppata in un ragazzo giovane che è stato vaccinato contro la febbre gialla. Data l'età insolita di insorgenza della malattia, gli autori hanno suggerito un contributo chiave del vaccino nell'insorgenza di malattie conclamate [183].

16. Re-challenge, ricaduta ed esacerbazione dei casi

La nozione che la sospensione di ulteriori booster vaccinali in pazienti che precedentemente hanno sviluppato reazioni avverse dopo il primo vaccino è in effetti supportata da numerose osservazioni cliniche.

Casi di re-challenge, ricadute e riacutizzazioni di malattie reumatiche autoimmuni sono stati segnalati in letteratura a seguito di diversi tipi di vaccini, tra cui i vaccini per l'influenza e l'epatite B, suggerendo la reattività crociata o attivazione del meccanismo policlonale. Come summenzionato, Soriano et al [174] descrissero un caso di polimialgia reumatica indotta dal vaccino contro l'influenza in un paziente anziano che ha avuto ricaduta due anni più tardi, dopo una nuova somministrazione di vaccino contro l'influenza stagionale, mentre il paziente era in remissione clinica. Konstantinou et al [160] hanno segnalato il verificarsi di 2 episodi di leucoencefalite in un paziente precedentemente in buona salute dopo vaccinazione e richiamo con vaccino per l'epatite B. Quiroz-Rothe et al [184] hanno descritto un caso di polineuropatia post vaccinale simile alla sindrome di Guillain-Barré in un cane Rottweiler che ha mostrato due episodi separati di polineuropatia acuta dopo aver ricevuto due vaccini diversi (entrambi adiuvati) e dove è stata dimostrata la presenza di anticorpi contro la guaina mielinica del nervo periferico. Non c'era stata nessuna altra esposizione a sostanze tossiche o trauma tranne la vaccinazione con il vaccino inattivato per la rabbia che il cane aveva ricevuto 15 giorni prima che i segni clinici fossero notati. Tre mesi più tardi (dopo la remissione clinica indotta dagli steroidi) il cane si è presentato con

gli stessi segni clinici: l'anamnesi ha rivelato che il cane aveva ricevuto 12 giorni prima un vaccino inattivato tetravalente adiuvato di un diverso produttore di vaccini che non include l'antigene del virus della rabbia.

Gatto e coll [151] hanno descritto anche 6 casi di lupus sistemico seguiti alla vaccinazione quadrivalente anti papilloma virus umano (HPV). In tutti e sei i casi, sono state osservate diverse caratteristiche comuni, vale a dire, una predisposizione personale o familiare di autoimmunità

e una risposta avversa ad una precedente dose del vaccino, entrambi associati ad un rischio maggiore di autoimmunità conclamata post-vaccinazione. In uno di questi casi, una donna di 32 anni è stata diagnosticata come avente i criteri clinici di lupus eritematoso sistemico dopo la terza vaccinazione con Gardasil. La sua storia medica era irrilevante prima della vaccinazione. Tuttavia, una lieve debolezza, eruzione facciale malar e perdita dei capelli sono stati osservati dopo la prima vaccinazione (6 mesi prima del ricovero); Inoltre, reazioni locali alla vaccinazione, febbre, stanchezza, lieve eruzione e artralgia sono stati documentati a seguito della seconda dose, ma furono mal interpretate come un "raffreddore". Ulteriori casi di richiamo, ricaduta e esacerbazioni sono illustrate nella tabella 5.

17. la produzione di autoanticorpi post-vaccinazione

La produzione di autoanticorpi post-vaccinazione è divenuto uno dei criteri di sicurezza dei vaccini. Abu Shakra e colleghi hanno valutato 24 donne con LES che hanno ricevuto un vaccino influenzale.

Gli anticorpi che reagiscono con gli antigeni Sm, Sm/RNP, Ro e La sono stati osservati 6-12 settimane dopo vaccinazione e sei e tre pazienti hanno sviluppato anticorpi per l'immunoglobulina G e l'anticardiolipina M rispettivamente [192]. La produzione di autoanticorpi (per esempio anticorpo antinucleare, aCL e anti-beta-2 glicoproteina 1) è stata studiata anche in 92 operai medici sani dopo la vaccinazione antinfluenzale. Perdan-Pirkmajer et al., [193] trovarono che la vaccinazione antinfluenzale avesse causato cambiamenti transitori nei titoli ANA, tra cui lo

sviluppo di nuove ANA e un aumento statisticamente significativo dei titoli quando erano considerate le donne. Anticorpi di specificità sconosciuta contro timo di coniglio o estratti di milza umana sono stati trovati dopo vaccinazione in pazienti con RA e AS rispettivamente come se il vaccino potesse indurre de novo aCL IgG/IgM. Confermando precedenti studi che hanno mostrato alti titoli di anti-Sm, anti-Sm /ribonucleoproteina (RNP), anti-Ro e anti-La nei pazienti con LES 6

settimane dopo la vaccinazione antinfluenzale, nello studio di Perdan-Pirkmajer e collaboratori, i pazienti ANA positivi avevano anche la tendenza a sviluppare più anti-ENA dopo la vaccinazione [193].

18. Osservazioni conclusive

Nonostante l'enorme quantità di denaro investito nello studio dei vaccini, ci sono pochi studi osservazionali e praticamente nessuno studio clinico randomizzato che documentino l'effetto sulla mortalità di qualsiasi dei vaccini esistenti. Un recente documento ha mostrato un aumentato tasso di ospedalizzazione con l'aumento del numero di dosi di vaccino e un rapporto di tasso di mortalità per 5-8 dosi di vaccino contro 1-4 dosi di 1.5, che indica un aumento statisticamente significativo di

decessi associati con alte dosi di vaccino. Poiché i vaccini sono somministrati a milioni di bambini ogni anno, è imperativo che le autorità per la salute abbiano dati scientifici da studi di tossicità sinergica su tutte le combinazioni di vaccini che gli infanti potrebbero ricevere al fine di migliorare

la sicurezza del vaccino [194].

Inoltre, da un lato gli effetti benefici non specifici dei vaccini sulla sopravvivenza possono essere sottovalutati, dall'altro lato l'effetto negativo di altri vaccini non può essere catturato dagli studi correnti [195]. E' un dato di fatto che, in caso di fenomeni autoimmuni collegati al vaccino possano avere tra la somministrazione del vaccino e la comparsa di sintomi clinici periodi di latenza più lunghi (mesi o anni dopo la vaccinazione) rispetto all'intervallo di tempo comunemente stabilito negli studi per la valutazione del rischio del vaccino [196].

Tabella 5

Re-challenge, ricadute e esacerbazioni dei casi di malattia autoimmune/reumatica a seguito di vaccinazione, inclusa vasculite. Sommario dei casi più significativi in letteratura (Source: PubMed/Medline).

Diagnosi	Età(anni), sesso	tipo di vaccino	intervallo di tempo	di	dati pertinenti	Referenze
PMR	67, F	Inf-V	2-3 sett.		RICADUTA PMR 7 anni prima	Gerth HJ, 1992 [185]
GCA/PMR	64, F	Inf-V	3 gg		RICADUTA PMR 2 anni prima in remissione clinica Vaccinazione cper epatite B 6 mesi prima della ricaduta	Saadoun D et al., 2001 [186]
PMR	68, F	tetano	Qualche dopo	gg	RICADUTA PMR 4 anni prima	Saadoun D et al., 2001 [186]
Leucoencefalite	39, F	rHBV-V Engerix B_3rd dose	11 gg		RE-CHALLENGE precedente episodio 4 mesi prima che avvenne 4 sett. Dopo la seconda dose di vaccino HBV Engerix B	Kostantinou D et al., 2001 [160]
SGB	3,5 M cane Rottweiler	Tetraivalente inattivato senza vaccino per la rabbia	15 gg		RE-CHALLENGE Primo episodio 3 mesi prima a seguito del vaccino inattivato per la rabbia	Quiroz-Rothe E et al., 2005 [184]
PMR	71 F	Inf-V	2 sett.		PMR 2 anni prima comparsa 2 mesi dopo Inf-V	Soriano A et al., 2012 [174]
HSP	23, M	Inf-V	21 gg		ESACERBAZIONE HSP e residua insufficienza renale	Damjanovic I et al., 1980 [187]
PAN	45, M	rHBV-V Engerix B_2 dose	N/A		ESACERBAZIONE mialgia, artralgia e rigidità mattutina 2 sett. Dopo la prima	De Keyser F et al., 2000 [188]

				dose 1 mese prima	
TD	61, F	rHBV-V Engerix B_2 dose	Oltre il mese seguente	ESACERBAZIONE Mialgia, fatica e dolore oculare dopo la prima dose di Engerix B	Zaas A et al., 2001 [189]
GPA	20, M	Inf-V somministrato in corso di glomerulonefrite attiva	Non specificato – poco dopo la somministrazione	ESACERBAZIONE ricaduta fatale	Spaetgens B et al., 2009 [190]
GPA	67, F	Inf-V	12 gg	ESACERBAZIONE GPA in remissione da 2 anni	Birck R et al., 2009 [191]
LES	32, F	q-anti HPV-V Gardasil_ 3 dose	5 gg	ESACERBAZIONE Lieve debolezza, eruzione facciale malar, perdita di capelli fin dalla prima dose di Gardasil Storia familiare di malattie autoimmuni della tiroide	Gatto M et al., 2012 [151]

Lista delle abbreviazioni: PMR, polimialgia reumatica; GCA, arterite a cellule giganti; SGB, sindrome di Guillain-Barré; HSP, purpura Henoch Schonlein; PAN, poliarterite nodosa; TD, malattia di Takayasu; GPA, granulomatosi con poliangioite (o granulomatosi di Wegener); LES, lupus eritematoso sistemico; rHBV-V, vaccino anti-HBV ricombinanti; Inf-V, vaccino contro l'influenza stagionale; q-anti HPV-V, quadrivalente anti vaccino papilloma umano; N/A, non disponibile.

La Corte suprema americana ha stabilito che i produttori di vaccini sono immuni da cause che valutino se il progetto del vaccino sia difettoso [197]. Così, c'è la necessità di progetti di trial clinici innovativi e i vaccini stessi dovrebbero essere ridisegnati. In effetti, piuttosto che generare risposte attraverso infezioni, l'immunostimolazione può essere ottenuta con sempre più complesse

modalità di presentazione dell'antigene che vanno dall'introduzione di proteine selezionate, all'immunogeni gene-derivati, particelle virus-simili, matrici strutturate o virus attenuato. Nello scenario, il ruolo degli adiuvanti dovrebbe essere rivalutato [198]. È anche vero che il tasso di vaccinazione durante l'infanzia debba essere migliorato. Ma, per compire questo, i clinici devono dare l'esempio e attenersi alle raccomandazioni del vaccino per se stessi e per i loro bambini. Questo, a sua volta, può ridurre l'incidenza di imprevisti eventi avversi post-vaccinazione [199]. Per concludere, l'accumulo di molti studi e l'associazione temporale tra l'insorgenza di malattie autoimmuni e vaccinazione HBV, ma anche per influenza e altri, ha condotto alcuni autori ad

ipotizzare la presenza di un nesso di causalità. Tale nesso non significa necessariamente che il vaccino sia l'effettivo o singolo iniziatore del processo autoimmune, ma piuttosto può servire come un innesco per la presentazione di una malattia palese o l'esacerbazione di una non sintomatica in alcuni individui che sono probabilmente geneticamente inclini a sviluppare un tale devastante evento avverso [200]. Questa e altre questioni sono state discusse profondamente in una riunione

più tardi riassunta da Orbach et [201]. I punti di emergenza principale erano che la causa vaccino-autoimmunità ed il rapporto di effetto sono ancora da approfondire. Inoltre, gli adiuvanti ed i conservanti possono causare fenomeni autoimmuni; ma il tempismo di immunizzazione, e soprattutto il background genetico dell'individuo sono di massima importanza nel determinare l'insorgenza di fenomeni autoimmuni. L'opinione generale nell'incontro è stata che i vaccini sono cruciali per debellare le malattie infettive con alto tasso di morbilità e mortalità e non dovrebbero essere pertanto ritirati complessivamente [201]. Forse, tra vent'anni i medici saranno duellando con particelle dell'autoimmunità caratterizzate meglio, e i vaccini potranno diventare completamente sicuri così come efficaci. Tuttavia, il riconoscimento dell'ASIA ha avviato la modifica per mettere ulteriori sforzi nell'individuare il buono, il brutto ed il cattivo dei vaccini e in particolare degli adiuvanti come innesco di autoimmunità. Come abbiamo detto, i dati disponibili

suggerisce che i benefici della vaccinazione superano i rischi. Tuttavia, dovrebbe essere rivolta particolare attenzione al fine di sviluppare vaccini più sicuri. Complessivamente, queste evidenze hanno portate alla luce l'idea che almeno alcuni tipi di malattia autoimmune possano essere innescati da vaccini, una circostanza che i medici dovrebbero conoscere.

Allo stesso modo, anche se le protesi mammarie in silicone sono sicure per la maggior parte di soggetti, lo screening per i fenomeni autoimmuni preesistenti e test genetici sono stati proposti come strumenti utili per la futura stratificazione del rischio prima dell'impianto, al fine di evitare

eventi avversi reumatici autoimmuni in soggetti predisposti e la successiva spiegazione medica [202]. Infine, dovrebbe essere sottolineato che ogni paziente deve essere individualizzato, se ci può

essere una comprensione razionale dell'eziologia individuale nella comparsa di una malattia autoimmune, cioè la plausibilità biologica e medica è essenziale. Le relazioni tra predisposizione genetica e fattori ambientali hanno acquisito maggiore attenzione e sono ampiamente discussi nella letteratura recente, comprese discussioni di geoepidemiologia, infezione, modelli animali, epigenetica, uso di gemelli e sesso [203-226].

BIBLIOGRAFIA

SINDROME INFIAMMATORIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA)

- [1] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA—Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4–8.
- [2] Shoenfeld Y. Autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants provides a diagnostic framework for enigmatic conditions. *The Rheumatologist* 2011;6:26–32.
- [3] Carvalho JF, Barros SM, Branci JC, Fonseca JE. ASIA or Shoenfeld's syndrome: highlighting different perspective for diffuse chronic pain. *Acta Rheumatol Port* 2011;36:10–2.
- [4] Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun* 2011;36:1–3.
- [5] Hughes GRV. Foreword. *Lupus* 2012;21:117.
- [6] Shoenfeld Y, Huges GRV, Agmon-Levin N. The spectrum of ASIA: 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants'. *Lupus* 2012;21:118–20.
- [7] Rosenblum H, Shoenfeld Y, Amital H. The common immunogenic etiology of chronic fatigue syndrome: from infections to vaccines via adjuvants to the ASIA syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25:851–63.
- [8] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity, vol. 18; 2009. p. 1217–25.
- [9] Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:163–7.
- [10] Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geo-epidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:168–77.
- [11] Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Pouria S, et al. Infectome: a platform to trace infectious triggers of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:726–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.12.005>.
- [12] Toubi E. ASIA—autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. *Isr Med Assoc J* 2012 Feb;14(2):121–4.
- [13] Cervera R. 'ASIA': a new systemic autoimmune syndrome? *Lupus* 2011;20:665–6.
- [14] Vera-Lastra O, Medina G, del Pilar Cruz-Dominguez M, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012;21:128–35.
- [15] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18:1217–25.
- [16] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminium salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9:847–56.
- [17] Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of aut antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:636–43.
- [18] Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJD, Zajac AJ, Miller JD, et al. Counting antigen specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity* 1998;8:177–87.
- [19] Lehmanann PV, Forthuber T, Miller A, Sercz EE. Spreading of T cell autoimmunity to cryptic determinants of an antigen. *Nature* 1992;358:155–7.
- [20] 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.
- [21] <http://www.invivogen.com>. 2013.
- [22] Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes: XVII–XXIV. *J Pathol Bacteriol* 1926;29:31–40.
- [23] Hogenesch H. Mechanism of immunopotential and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol* 2012;3:406. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00406>.
- [24] Hogenesch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine* 2002; 31:20:534–9.
- [25] Flach TL, Ng G, Hari A, Desrosiers MD, Zhang P, Ward SM, et al. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. *Nat Med* 2011;17:479–87.
- [26] Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011;12:509–17.
- [27] Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* 2012;21:223–30.
- [28] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009;27:229–65.
- [29] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008;19:1122–6.
- [30] Li H, Willingham SB, Ting JP, Re F. Cutting edge: inflammasome activation by alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. *J Immunol* 2008;181:17–21.
- [31] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts mediate NALP-3 inflammasome activation via phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9:847–56.
- [32] 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;1:148–55.
- [33] Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 2008; 14:205:869–82.
- [34] Ulanova M, Tarkowski A, Hahn-Zoric M, Hanson LA. The common vaccine adjuvant aluminum hydroxide up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin-4-dependent mechanism. *Infect Immun* 2001;69:1151–9.

- [35] Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med* 2011;17:996–1002.
- [36] Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett* 2011, 10;203:97–105.
- [37] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré syndrome—a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:121–30.
- [38] Zivkovic I, Stojanovic M, Petrusic V, Inic-Kanada A, Dimitrijevic L. Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:492–502.
- [39] Bogdanos DP, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. *Clin Dev Immunol* 2005;12:217–24.
- [40] Weber MS, Benkhoucha M, Lehmann-Horn K, Hertenberg D, Sellner J, Santiago-Raber ML, et al. Repetitive pertussis toxin promotes development of regulatory T cells and prevents central nervous system autoimmune disease. *PLoS One* 2010, 30;5:e16009.
- [41] Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *Int J Alzheimers Dis* 2011;2011:276393.
- [42] Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, Taylor GA, Edwardson JA, Candy JM. Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminum accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet* 1994;343:993–7.
- [43] Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84:227–9.
- [44] Israeli E. Gulf War syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Lupus* 2012;21:190–4.
- [45] Staines D. Do vasoactive neuropeptide autoimmune disorders explain pyridostigmine's association with Gulf War syndrome? *Med Hypotheses* 2005;65:591–4.
- [46] Lucas KE, Rowe PC, Armenian HK. Latency and exposure-health associations in Gulf War veterans with early fatigue onsets: a casecontrol study. *Ann Epidemiol* 2007;17:799–806.
- [47] Gronseth GS. Gulf war syndrome: a toxic exposure? A systematic review. *Neurol Clin* 2005;23:523–40.
- [48] McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, Oliver M, Gucer P, Gaitens JM, et al. Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium. *J Toxicol Environ Health A* 2011;74:678–91.
- [49] Thomas HV, Stimpson NJ, Weightman AL, Dunstan F, Lewis G. Systematic review of multi-symptom conditions in Gulf War veterans. *Psychol Med* 2006;36:735–47.
- [50] Ciccone DS, Weissman L, Natelson BH. Chronic fatigue syndrome in male Gulf war veterans and civilians: a further test of the single syndrome hypothesis. *J Health Psychol* 2008;13:529–36.
- [51] Ismail K, Kent K, Sherwood R, et al. Chronic fatigue syndrome and related disorders in UK veterans of the Gulf War 1990-1991: results from a two-phase cohort study. *Psychol Med* 2008;38:953–61.
- [52] Amin MM, Belisova Z, Hossain S, Gold MS, Broderick JE, Gold AR. Inspiratory airflow dynamics during sleep in veterans with Gulf War illness: a controlled study. *Sleep Breath* 2010;15:333–9.
- [53] Hotopf M, David A, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf War: cross sectional study. *BMJ* 2000;320:1363–7.
- [54] Rook GAW, Zumla A. Gulf war syndrome: is it due to a systemic shift in cytokine balance towards a Th2 profile? *Lancet* 1997;349:1831–3.
- [55] Grady EP, Carpenter MT, Koenig CD, Older SA, Battafarano DF. Rheumatic findings in Gulf War veterans. *Arch Intern Med* 1998;158:367–71.
- [56] Alving CR, Swartz Jr GM. Antibodies to cholesterol, cholesterol conjugates and liposomes: implications for atherosclerosis and autoimmunity. *Crit Rev Immunol* 1991;10:441–53.
- [57] Alving CR, Wassef NM, Potter M. Antibodies to cholesterol: biological implications of antibodies to lipids. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;210:181–6.
- [58] Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012;21:184–9.
- [59] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* 1998;352:347–52.
- [60] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821–31.
- [61] Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med* 2013 Apr 4;11:99. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-99>.
- [62] Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:699–712.
- [63] Cherin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforêt P, Eymard B, et al. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1520–6.
- [64] Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* 2009;103:1571–8.
- [65] Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:569–70.
- [66] Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypothesis* 2009;72:135–9.
- [67] Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001;124:974–83.
- [68] Carvalho JF, Barros SM, Branco JC. Asia or Shoenfeld's syndrome: highlighting different perspectives for diffuse chronic pain. *Acta Reumatol Port* 2011;36:10–2.
- [69] Kaiser W, Biesenbach G, Stuby U, Grafinger P, Zazgornik J. Human adjuvant disease: remission of silicone induced autoimmune disease after explantation of breast augmentation. *Ann of the Rheum Diseases* 1990;49:937–8.
- [70] Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J* 2012 Feb;14(2):137–8.
- [71] McCarthy J, editor. *Aesthetic breast surgery*. Philadelphia: Saunders; 1990.
- [72] Gylbert L, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:73–377.
- [73] Barker DE, Retsky MI, Schultz S. 'Bleeding' of silicone from bagel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. *Plast Reconstr Surg* 1978;61:836–41.
- [74] Flassbeck D, Pfeleiderer B, Klemens P, Heumann KG, Eltze E, Hirner AV. Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants. *Anal Bioanal Chem* 2003;375:356–62.
- [75] Sagi L, Baum S, Lyakhovitsky A, Barzilai A, Shpiro D, Trau H, et al. Silicone breast implant rupture presenting as bilateral leg nodules. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e99–101. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03196.x>.
- [76] Schaefer CJ, Wooley PH. The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr/lpr mice. *J Rheumatol* 1999;26:2215–21.
- [77] Schaefer CJ. The influence of silicone implantation on experimental models of autoimmunity. EDT Collection for Wayne State University; January 1, 1997.
- [78] Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:327e–37e. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31823aeacf>.
- [79] Goldblum RM, Pelley RP, O'Donnell AA, Pyron D, Hegggers JP. Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts. *Lancet* 1992;340:510–3.
- [80] Bar-Meir E, Teuber SS, Lin HC, Alosacie I, Goddard G, Terybery J, et al. Multiple auto-antibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1995;8:267–77.
- [81] Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of auto-antibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999;26:73–7.
- [82] Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with auto-antibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* 2008;8:52–5.
- [83] Shoaib BO, Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a 414 multiple sclerosis-like syndrome. *South Med J* 1996;89:179–88.
- [84] Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Silicone and scleroderma revisited. *Lupus* 2012;21:121–7.
- [85] Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:694–7.
- [86] 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;18:1226–32.
- [87] Bar-Meir E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone gel breast implants and connective tissue disease—a comprehensive review. *Autoimmunity* 2003;36:193–7.
- [88] Miyoshi KMT, Kobayashi Y, Itakura T, Nishijo K. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in men. Disorders developed after augmentation mammoplasty. *Jpn Med J* 1964;2122:9–14.
- [89] Kivity S, Katz M, Langevitz P, Eshed I, Olchovski D, Barzilai A. Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East: morphea following silicone implantation. *Lupus* 2012;21:136–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311429551>.
- [90] Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, et al. Different distribution of HLA class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain. *Immunobiology* 2001;204:458–65.
- [91] Meier LG, Barthel HR, Seidl C. Development of polyarthritis after insertion of silicone breast implants followed by remission after implant removal in 2 HLA-identical sisters bearing rheumatoid arthritis susceptibility genes. *J Rheumatol* 1997;24:1838–41.
- [92] Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Hennekens CH, Bloch KJ. Serologic evaluations of women exposed to breast implants. *J Rheumatol* 2001;28:1523–30.
- [93] Teuber SS, Rowley MJ, Yoshida SH, Ansari AA, Gershwin ME. Anti-collagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993;6:367–77.

- [94] Rahamim-Cohen D, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity. A classical case of inhalation of a polyclonal activating factor in a genetically and hormonally susceptible patient leading to multiple autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2001;3:381–2.
- [95] Fanger PO. Hidden olds in sick buildings. *ASHRAE* 1988;30:40–3.
- [96] Israeli E, Pardo A. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants. *Mod Rheumatol* 2011;21:235–9.
- [97] Norback D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:55–9.
- [98] Brasche S, Bullinger M, Morfeld M, Gebhardt HJ, Bischof W. Why do women suffer from sick building syndrome more often than men? subjective higher sensitivity versus objective causes. *Indoor Air* 2001;11:217–22.
- [99] Burge S, Hedge A, Wilson S, Bass JH, Robertson A. Sick building syndrome: a study of 4373 office workers. *Ann Occup Hyg* 1987;31:493–504.
- [100] Bardana Jr EJ, Montanaro A, O'Hollaren MT. Building-related illness. A review of available scientific data. *Clin Rev Allergy* 1988;6:61–89.
- [101] Ruhl RA, Chang CC, Halpern GM, Gershwin ME. The sick building syndrome. II. Assessment and regulation of indoor air quality. *J Asthma* 1993;30:297–308.
- [102] Steerenberg PA, Withagen CE, Dormans JA, van Dalen WJ, van Loveren H, Casee FR. Adjuvant activity of various diesel exhaust and ambient particles in two allergic models. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:1421–39.
- [103] Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910–21.
- [104] Tsai YJ, Gershwin ME. The sick building syndrome: what is it when it is? *Compr Ther* 2002;28:140–4.
- [105] Campbell AW, Thrasher JD, Madison RA, Vojdani A, Gray MR, Johnson A. Neural autoantibodies and neurophysiologic abnormalities in patients exposed to molds in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* 2003;58:464–74.
- [106] Lander F, Meyer HW, Norn S. Serum IgE specific to indoor moulds, measured by basophil histamine release, is associated with building-related symptoms in damp buildings. *Inflamm Res* 2001;50:227–31.
- [107] Gray MR, Thrasher JD, Crago R, Madison RA, Arnold L, Campbell AW, et al. Mixed mold mycotoxicosis: immunological changes in humans following exposure in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* 2003;58:410–20.
- [108] Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus* 2001;10:237–40.
- [109] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–22.
- [110] Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11:572–6.
- [111] Perricone C, Agmon-Levin N, Valesini G, Shoenfeld Y. Vaccination in patients with chronic or autoimmune rheumatic diseases: the ego, the id and the superego. *Jt Bone Spine* 2012;79:1–3.
- [112] Thomas C, Moridani M. Interindividual variations in the efficacy and toxicity of vaccines. *Toxicology* 2010;278:204–10.
- [113] Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996;9:699–703.
- [114] Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2004;6:430–2.
- [115] Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *J Am Med Assoc* 1997;278:1176–8.
- [116] Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:235–45.
- [117] Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem* 2011;18:2630–7.
- [118] Selmi C, Battezzati PM, Gershwin ME, Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccines in the 21st century: the genetic response and the innocent bystander. *Autoimmun Rev* 2005;4:79–81.
- [119] Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:155–68.
- [120] Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:648–52.
- [121] Harima HA, Mendes NF, Mamizuka EM, Mariano M. Effect of glucan on murine lupus evolution and on host resistance to *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Lab Anal* 1997;11:175–8.
- [122] Johnston WH, Latta H. Acute hematogenous pyelonephritis induced in the rabbit with *Saccharomyces cerevisiae*. An electron microscopic study. *Lab Invest* 1973;29:495–505.
- [123] Luján L, Pérez M, Salazar E, Álvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res* 2013;56:317–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8404-0>.
- [124] Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 1994;180:2341–6.
- [125] Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH. Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10934–8.
- [126] Satoh M, Richards HB, Shaheen VM, Yoshida H, Shaw M, Naim JO, et al. Widespread susceptibility among inbred mouse strains to the induction of lupus autoantibodies by pristane. *Clin Exp Immunol* 2000;121:399–405.
- [127] Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother* 2004;58:325–37.
- [128] Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y. Autoimmune (Auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA) – animal models as a proof of concept. *Curr Med Chem* 2013;20:4030–6.
- [129] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797–802.
- [130] De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *J Am Med Assoc* 2012;308:175–81.
- [131] Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. CISA Network. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis* 2012;54:800–4.
- [132] Khamaisi M, Shoenfeld Y, Orbach H. Guillain-Barré syndrome following hepatitis B vaccination. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:767–70.
- [133] Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedouis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci* 2008;15:1315–22.
- [134] Maeda K, Idehara R. Acute disseminated encephalomyelitis following 2009 H1N1 influenza vaccination. *Intern Med* 2012;51:1931–3.
- [135] Mendoza Plasencia Z, González López M, Fernández Sanfiel ML, Muñoz Montes JR. Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus. *Neurologia* 2010;25:58–9.
- [136] Schäffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topkian R, Haring HP, Aichner FT. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol* 2008;255:1818–20.
- [137] Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009;15:116–9.
- [138] Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 2009;18:1198–204.
- [139] Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun* 2006;27:145–52.
- [140] Appel S, Chapman J, Shoenfeld Y. Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality? *Autoimmunity* 2007;40:48–53.
- [141] Shoenfeld Y. Infections, vaccines and autoimmunity. *Lupus* 2009;18:1127–8.
- [142] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Post-licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *J Am Med Assoc* 2009;302:750–7.
- [143] Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:193–203.
- [144] Shoenfeld Y. HPV vaccines and autoimmune diseases. *J Intern Med* 2012;272:98.
- [145] Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *J Am Med Assoc* 2009;302:795–6.
- [146] Perricone C, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Novel pebbles in the mosaic of autoimmunity. *BMC Med* 2013;11:101. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-101>.
- [147] Tomljenovic L, Shaw CA. Death after quadrivalent human. Papillomavirus (HPV) vaccination: causal or coincidental? *Pharmaceut Reg Affairs* 2012;S12: S001. <http://dx.doi.org/10.4172/2167-7689.S12-001>.
- [148] Lee SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil® vaccination—a case report. *Adv Biosci Biotechnol* 2012;3:1214–24.
- [149] Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bomprezzi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011;82:1296–8.
- [150] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. SLE systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* 2012;21:158–61.
- [151] Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013;32:1301–7.
- [152] Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep* 2012;2012. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-006879>. pii: bcr2012006879.
- [153] Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol* 2013;70:309–16.
- [154] Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82:308–13.
- [155] Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *Eur J Neurol* 2010;17:e52.
- [156] Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. *J Law Med Ethics* 2012;40:673–81.
- [157] Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med* 2013;45:182–93.
- [158] Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009;72:873–80.
- [159] Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis A prospective study. *Neurology* 2004;63:838–42.

- [160] Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A. Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant Hepatitis B vaccination in a single patient. *Clin Infect Dis* 2001;33:1772–3.
- [161] Agmon-Levin N, Zafirir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus* 2009;18:1192–7.
- [162] Mailliefert JF, Tavernier C, Sibilia J, Vignon E. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination: comment on the article by Battafarano et al and the letter by Senécal et al. *Arthritis Rheum* 2000;43:468–9.
- [163] Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998;41:1828–34.
- [164] Senécal J-L, Bertrand C, Coutlée F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autosplenectomy: comment on the article by Battafarano et al (letter). *Arthritis Rheum* 1999;42:1307–8.
- [165] Berkun Y, Mimouni D, Shoenfeld Y. Pemphigus following hepatitis B vaccination—coincidence or causality? *Autoimmunity* 2005;38:117–9.
- [166] Bruzzese V, Zullo A, Hassan C. Connective tissue disease following hepatitis B vaccination. *J Clin Rheumatol* 2013;19:280–1.
- [167] Perricone C, Shoenfeld Y. Hepatitis B vaccination and undifferentiated connective tissue disease: another brick in the wall of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Asia). *J Clin Rheumatol* 2013;19:231–3.
- [168] Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. HBV vaccine and dermatomyositis: is there an association? *Rheumatol Int* 2008;28:609–12.
- [169] de Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. *Eur J Intern Med* 2008;19:575–8.
- [170] de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Status epilepticus and lymphocytic pneumonitis following hepatitis B vaccination. *Eur J Intern Med* 2008;19:383–5.
- [171] Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008;8:124–8.
- [172] Vista ES, Crowe SR, Thompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not β 2-glycoprotein-I antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21:168–74.
- [173] Agmon-Levin N, Kivity S, Shoenfeld Y. Influenza vaccine and autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2009;11:183–5.
- [174] Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Gioviale M, Fonnesu C, Landolfi R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus* 2012;21:153–7.
- [175] Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33536.
- [176] Häberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013;368:333–40.
- [177] Soriano A, Manna R. Quantifying the efficacy of influenza vaccines. *Lancet Infect Dis* 2012;12:659–60. author reply 660–1.
- [178] Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. BCG and autoimmunity: another two-edged sword. *J Autoimmun* 2001;16:235–40.
- [179] Tishler M, Shoenfeld Y. BCG immunotherapy—from pathophysiology to clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:225–9.
- [180] Hofmann C, Baur MO, Schrotten H. Anti-NMDA receptor encephalitis after Tdap-IPV booster vaccination: cause or coincidence? *J Neurol* 2011;258:500–1.
- [181] Jariwala S, Vernon N, Shliozberg J. Henoch-Schönlein purpura after hepatitis A vaccination. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:180–1.
- [182] Park SJ, Shin JI. Henoch-Schönlein purpura after hepatitis a vaccination: the role of interleukin 10? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:550.
- [183] Schmöeller D, Keiserman MW, Staub HL, Velho FP, Grohe MF. Yellow fever vaccination and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1037–8.
- [184] Quiroz-Rothe E, Ginel PJ, Pérez J, Lucena R, Rivero JLL. Vaccine-associated acute polyneuropathy resembling Guillain-Barré syndrome in a dog. *Eur J Companion Anim Pract* 2005;15(2).
- [185] Gerth HJ. Polymyalgia rheumatica and influenza vaccination. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:1259–60.
- [186] Saadoun D, Cacoub P, Mahoux D, Sbai A, Piette JC. Postvaccine vasculitis: a report of three cases. *Rev Med Interne* 2001;22:172–6.
- [187] Damjanov I, Amato JA. Progression of renal disease in Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *J Am Med Assoc* 1979;242:2555–6.
- [188] De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, Elewaut D, Verplanck P, Peene I, et al. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:81–5.
- [189] Zaas A, Scheel P, Venbrux A, Hellmann DB. Large artery vasculitis following recombinant hepatitis B vaccination: 2 cases. *J Rheumatol* 2001;28:1116–20.
- [190] Spaetgens B, van Paassen P, Tervaert JW. Influenza vaccination in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3258. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp398>. author reply 3259.
- [191] Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence? *J Clin Rheumatol* 2009;15:289–91. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181b55fe4>.
- [192] Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2002;21:369–72.
- [193] Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N, Čučnik S, Žigon P, Kveder T, et al. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus* 2012;21:175–83.
- [194] Goldman GS, Miller NZ. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2010. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:1012–21.
- [195] Aaby P, Whittle H, Stabell Benn C. Why vaccine programmes can no longer ignore non-specific effects. *BMJ* 2012;344:e3769.
- [196] Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Association between vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet Infect Dis* 2013;13:730–1.
- [197] Kesselheim A. Safety, supply and suits —; litigation and the vaccine industry. *N Engl J Med* 2011;364:1485–7.
- [198] Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med* 2013;368:551–60.
- [199] Diekema DS. Improving childhood vaccination rates. *N Engl J Med* 2012;366:391–3.
- [200] Zafirir Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Post-influenza vaccination vasculitides: a possible new entity. *J Clin Rheumatol* 2009;15:269–70.
- [201] Orbach H, Shoenfeld Y. Vaccination infection and autoimmunity: myth and reality VIAMR 2005-10-26-28, Beau-Rivage Palace Hotel, Lausanne, Switzerland. *Autoimmun Rev* 2007;6:261–6.
- [202] Hajdu S, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2011;41:203–11.
- [203] Selmi C, Lu Q, Humble MC. Heritability versus the role of the environment in autoimmunity. *J Autoimmun* 2012;39:249–52.
- [204] Leung PS, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, et al. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. *J Autoimmun* 2013;41:79–86.
- [205] Tiniakou E, Costenbader KH, Kriegel MA. Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2013;149:182–91.
- [206] Rose AM, Bell LC. Epistasis and immunity: the role of genetic interactions in autoimmune diseases. *Immunology* 2012;137:131–8.
- [207] Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, et al. Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment. *J Autoimmun* 2012;38:J156–69.
- [208] Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saïdenberg-Kermanch N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun* 2012;39:222–8.
- [209] Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013;12:523–36.
- [210] Shoenfeld Y. The future of autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:113–20.
- [211] Chighizola C, Meroni PL. The role of environmental estrogens and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:A493–501.
- [212] Strickland FM, Hewagama A, Lu Q, Wu A, Hinderer R, Webb R, et al. Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus. *J Autoimmun* 2012;38:J135–43.
- [213] Pollard KM. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *J Autoimmun* 2012;38:J177–86.
- [214] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res* 2012;54:204–13.
- [215] Barbeau WE. What is the key environmental trigger in type 1 diabetes—is it viruses, or wheat gluten, or both? *Autoimmun Rev* 2012;12:295–9.
- [216] Germolec D, Kono DH, Pfau JC, Pollard KM. Animal models used to examine the role of the environment in the development of autoimmune disease: findings from an NIEHS expert panel workshop. *J Autoimmun* 2012;39:285–93.
- [217] Selmi C, Leung PS, Sherr DH, Diaz M, Nyland JF, Monestier M, et al. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J Autoimmun* 2012;39:272–84.
- [218] Uibo R, Tian Z, Gershwin ME. Celiac disease: a model disease for gene-environment interaction. *Cell Mol Immunol* 2011;8:93–5.
- [219] Rook GA. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Dig Dis* 2011;29:144–53.
- [220] Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun* 2012;39:259–71.
- [221] Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:405–26.
- [222] Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev* 2012;11:604–9.
- [223] Tobon GJ, Pers JO, Canas CA, Rojas-Villarraga A, Youinou P, Anaya JM. Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmun Rev* 2012;11:259–66.

- [224] Zhang Y, Gao D, Kluetzman K, Mendoza A, Bolivar VJ, Reilly A, et al. The maternal autoimmune environment affects the social behavior of offspring. *J Neuroimmunol* 2013;258:51–60.
- [225] Luckey D, Bastakoty D, Mangalam AK. Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: studies using HLA transgenic mice. *J Autoimmun* 2011;37:122–8.
- [226] Fu SM, Deshmukh US, Gaskin F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. *J Autoimmun* 2011;37:104–12.