

SINDROME INFIAMMATORIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA)

Riassunto a cura Della Dott.ssa **Enrica Rampazzo** della review di Perricone *et al* pubblicata nel 2013 su Journal of Autoimmunity

Riferimento : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833>.
Traduzione a cura della Dott.ssa Alessia Zurlini

Indice generale

Alluminio come adiuvante.....	3
ASIA e vaccini: regalo con “sorpresa”.....	4
Vaccini e malattie autoimmuni.....	5
Papillomavirus.....	6
Epatite B.....	7
Vaccino influenzale.....	8
Vaccino anti-tuberculosi Bacillus Calmette-Guérin (BCG)e autoimmunità: un'altra spada a due lame.....	9
Altri vaccini e autoimmunità.....	10
Richiami, ricadute ed esacerbazione dei casi.....	11
La produzione di autoanticorpi post-vaccinazione.....	13
Osservazioni conclusive.....	14
Bibliografia.....	16

Alluminio come adiuvante

L'alluminio, utilizzato come adiuvante negli ultimi 90 anni, è una neurotossina. La ricerca sperimentale ha dimostrato come gli adiuvanti di alluminio abbiano una potenziale capacità di indurre gravi disordini immunologici negli esseri umani, è quindi necessario chiarire la potenziale minaccia della presenza di alluminio contenuto nei vaccini [117]. Gli adiuvanti vengono utilizzati per aumentare e indirizzare 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 delle cellule T helper (cellule Th1 e Th2). Sebbene sia una credenza comune che l'alluminio induca prevalentemente una risposta di tipo 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 chiarire il legame esistente tra l'alluminio utilizzato come base adiuvante dei vaccini e lo sviluppo di malattie autoimmuni dello spettro ASIA caratterizzate appunto da un'eccessiva risposta immunitaria TH1. In individui particolarmente sensibili gli adiuvanti a base di alluminio possono indurre malattie autoimmuni. Questo fenomeno, anche se raro, si verifica in una misura sconosciuta. Malattie autoimmuni/infiammatorie correlate a vaccinazioni a base di alluminio comprendono condizioni come l'artrite, il diabete mellito di tipo I, sclerosi multipla (SM) [39], lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da stanchezza cronica (CFS) e la sindrome della guerra del Golfo [27], miofascite macrofagica, sindrome di Guillain-Barré (GBS) [37], Alzheimer [41, 42].

ASIA e vaccini: regalo con "sorpresa"

Attualmente, un bambino negli Stati Uniti riceve da 9 a 12 vaccini diversi durante i primi 6 anni di vita, mentre la vaccinazione in età adulta di solito coinvolge specifici soggetti a rischio come individui immuno-compromessi, operatori sanitari, anziani o soggetti che si recano in aree a potenziale rischio. Recentemente un comitato di esperti della lega europea contro i reumatismi (EULAR) ha affrontato la questione della vaccinazione per pazienti con malattie autoimmuni [109]. Le raccomandazioni emerse sono che la valutazione iniziale di un paziente con una malattia autoimmune dovrebbe includere la valutazione dello stato vaccinale e inoltre che le vaccinazioni con virus attenuati, così come la vaccinazione anti-tuberculosi (BCG), dovrebbero essere evitate ogni volta possibile soprattutto in pazienti immunodepressi [110]. Poiché le infezioni possono innescare l'autoimmunità e potrebbero suscitare un'acutizzazione di una malattia autoimmune, la loro prevenzione può ridurre l'incidenza delle malattie così come le loro riacutizzazioni. Tuttavia, le reazioni ai vaccini differiscono sostanzialmente a seconda del background genetico del singolo destinatario. Per tale motivo sarebbe preferibile che il programma di vaccinazione fosse personalizzato [111]. Risulta quindi 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]. 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].

Vaccini e malattie autoimmuni

Numerosi studi su cavie animali forniscono una valida prova del concetto di sindrome ASIA indotta da alluminio contenuto nei vaccini [114, 120, 122-128]. Gli stessi adiuvanti inclusi in vaccini umani possono quindi, anche se raramente, indurre autoimmunità a seconda della suscettibilità genetica individuale [141]. Sono state segnalate diverse malattie neurologiche demielinizzanti post vaccinazione, la principale è la sindrome di Guillain-Barré (GBS), una poliradicoloneuropatia acuta che, di solito, si manifesta con una paralisi motoria simmetrica a rapida evoluzione ascendente, con perdita dei riflessi tendinei. Prove crescenti suggeriscono che GBS sia una malattia autoimmune. Diversi vaccini sono collegati alla comparsa di GBS tra cui quelli contro influenza, tetano, BCG, rabbia, vaiolo, parotite, rosolia, vaccino orale per il polio virus, difterite, "influenza suina" [129], l'influenza A (H1N1 2009) [130], epatite B [132]. Un'altra malattia demielinizzante associata ai vaccini è l'encefalomielite diffusa acuta (ADEM) descritta dopo vaccinazioni quali: Rabbia, DTP, vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, encefalite giapponese B, pertosse, influenza, epatite B e i vaccini per (influenza) suina [133], l'influenza A (H1N1 2009) [134], vaccino anti-HPV [135, 136]. Il vaccino anti-HPV Gardasil è stato associato all'insorgenza di casi di demielinizzazione infiammatoria che cadono all'interno della "sindrome ciclicamente isolata / sclerosi multipla" [137]. Casi di mielite trasversa (TM) sono stati associati a vaccini anti-HBV, MMR e DTP [138]. I vaccini per rosolia e per la malattia di Lyme sono stati associati a casi di Fibromialgia (FB) [139]. La sindrome da stanchezza cronica (CFS) sembra essere legata alla vaccinazione anti-HBV [140].

Papillomavirus

I reali vantaggi della vaccinazione contro l'HPV sono ancora oggetto di dibattito poiché le donne infettate da HPV probabilmente non svilupperanno il cancro se vengono regolarmente sottoposte a screening [145]. Inoltre, è diventato tangibile che molti effetti collaterali dei vaccini potrebbero non essere stati riconosciuti finora. 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 Lupus Eritematoso Sistemico, 13 Artrite Reumatoide, 1 Sindrome di Sjogren, e 4 segnalazioni di Connettivite Mista (MMTC) [142]. È stato dimostrato che il tempo che intercorre tra la vaccinazione e l'induzione di autoimmunità può richiedere anche diversi anni [144], perciò gli autori hanno sottolineato come i dati sui disturbi autoimmuni non possano essere esaustivi, dato il tempo relativamente breve di follow-up e dato che la maggioranza (68%) dei rapporti VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) viene dal produttore del vaccino; inoltre nella maggior parte degli stessi (89%) non sono stati inclusi sufficienti dati identificativi per consentire l'esame medico del singolo caso [142]. La definizione di ASIA ha trasformato il concetto che un medico debba cercare la presenza di un disturbo autoimmune ben definito, piuttosto ha evidenziato che le vaccinazioni possano causare un corollario di segnali e sintomi che possono essere definiti sotto il nome di ASIA [146]. Diversi studi hanno dimostrato che il vaccino per il papilloma virus umano (HPV), il Gardasil in particolare [156], abbia la capacità di indurre una risposta autoimmune. Tra le patologie legate ad autoimmunità da vaccino HPV sono state indicate: vasculite autoimmune [147], morte inattesa [148], demielinizzazione del SNC e sclerosi multipla [149], LES [150, 151], insufficienza ovarica precoce (POF) [152], amenorrea secondaria [153], sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS) [154, 155]. Dato che 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 dovrebbero rimanere all'interno delle rigorose regole della medicina basata sulle prove, al fine di controbilanciare i rischi e i benefici della vaccinazione [157].

Epatite B

La più grande coorte di casi diagnosticati con malattie immuno-mediate a seguito di immunizzazione con vaccino HBV è stata studiata da Zafir Y *et al* [20]. Nonostante la maggior parte delle reazioni avverse siano locali e transitorie, i principali eventi collaterali possono includere fenomeni autoimmuni verso le proteine. Tra le patologie descritte come eccezioni post-vaccinazione HBV [113, 114] sono state descritte: eritema nodoso, lichen planus, vasculite, glomerulonefrite, Sindrome di Evan, porpora trombocitopenica, artrite reumatoide reattiva, leucoencefalite, pemfigo [165], malattia indifferenziata del tessuto connettivo (UCTD) [166, 167]. Inoltre, disturbi demielinizzanti autoimmuni come sclerosi multipla [159], mielite trasversa, GBS, leucoencefalite [160] e LES [161-164], possono verificarsi con frequenze variabili anche se sporadiche. McMahon *et al* [158] hanno sostenuto che gli eventi avversi causati dal vaccino HBV 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 nei vaccini HBV. Il lievito, un altro componente del vaccino, può scatenare risposte autoimmuni che possono ridurre il numero e la funzionalità delle cellule T regolatorie, un meccanismo che è coinvolto nella generazione dell'autoimmunità. 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].

Vaccino influenzale

Diversi studi dimostrano un'associazione tra il vaccino influenzale diverse patologie come: LES/APS (sindrome da anticorpi antifosfolipidi) [171], anticardiolipina [172] e a malattie neurologiche autoimmuni, GBS, ADEM (encefalomielite acuta disseminata) o TM (mielite trasversa) [173], arterite a cellule giganti e polimialgia reumatica (GCA/PMR) [174], narcolessia dell'infanzia [175], morte fetale nelle donne vaccinate [176]. 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].

Vaccino anti-tuberculosis Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e autoimmunità: un'altra spada a due lame

Il vaccino anti-tuberculosis BCG è stato utilizzato 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 portando 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 affrontano la questione dell'"arma a doppio taglio" della vaccinazione in pazienti che ricevono BCG per il carcinoma della vescica urinaria, suggerendo che questi pazienti devono essere consapevoli che potrebbero sviluppare artriti ed altri sintomi autoimmuni mediati dopo la terapia con BCG. 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].

Altri vaccini e autoimmunità

Diversi studi documentano lo sviluppo di complicazioni neurologiche dopo vaccino difterite/tetano/ pertosse acellulare/polio (DTap-IPV). 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). Altri vaccini come quelli per epatite A, epatite B, influenza, e vaccinazione pneumococcica, considerati relativamente sicuri, possono provocare lo sviluppo di patologie autoimmuni come per esempio la vasculite, compresa la Purpura di Henoch-Schönlein (HSP) [181, 182]. Un altro esempio di autoimmunità dopo vaccinazione è la malattia di Kawasaki, sviluppata dopo vaccinazione 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].

Richiami, ricadute 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 l'attivazione del meccanismo policlonale. 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. Gatto *et 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 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.

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	dati pertinenti	Reference
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 gg dopo	RICADUTA PMR 4 anni prima	Saadoun D et al., 2001 [186]
Leucoencefalite	39, F	rHBV-V Enderix B_3rd dose	11 gg	RE-CHALLENGE precedente episodio 4 mesi prima che avvenne 4 sett. Dopo la seconda dose di vaccino HBV Enderix B	Kostantinou D et al., 2001 [160]
SGB	3,5 M cane Rottweiler	Tetravalente 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	Damjanov I et al., 1980 [187]
PAN	45, M	rHBV-V Enderix B_2 dose	N/A	ESACERBAZIONE mialgia, artralgia e rigidità mattutina 2 sett. Dopo la prima dose 1 mese prima	De Keyser F et al., 2000 [188]
TD	61, F	rHBV-V Enderix B_2 dose	Oltre il mese seguente	ESACERBAZIONE Mialgia, fatica e dolore oculare dopo la prima dose di Enderix 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 poliangiote (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 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 alcune 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].

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, se da un lato gli effetti benefici non-specifici dei vaccini sulla sopravvivenza possono essere sottostimati, dall'altro lato l'effetto negativo di altri vaccini non può essere colto dagli studi correnti [195]. E' un dato di fatto che i fenomeni autoimmuni collegati a vaccinazione, possano presentarsi dopo periodi di latenza più lunghi (mesi o anni dopo la vaccinazione) rispetto all'intervallo di tempo comunemente stabilito negli studi per la valutazione dei rischi da vaccino [196]. La Corte suprema americana ha stabilito che le aziende produttrici di vaccini siano immuni da cause legali che li accusino della difettività del disegno vaccinale [197], esiste quindi la necessità di progetti e di trials 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 piuttosto che generare risposte attraverso infezioni. In questo scenario, il ruolo degli adiuvanti dovrebbe essere rivalutato [198] e il tasso di vaccinazione durante l'infanzia dovrebbe essere ridisegnato e migliorato. Ma, per raggiungere questo obiettivo, i medici devono dare l'esempio e rispettare le raccomandazioni del vaccino per se stessi e i loro figli. Questo, a sua volta, può ridurre l'incidenza di eventi avversi imprevedibili 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 approfonditamente in una riunione riassunta da Orbach et al [201]. La questione principale emersa è che la relazione causa-effetto tra vaccino e autoimmunità è 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 staranno duellando con particelle dell'autoimmunità meglio caratterizzate, e i vaccini potranno diventare completamente sicuri, così come efficaci. Tuttavia, il riconoscimento di ASIA sottolinea la necessità di aumentare gli sforzi nell'individuare il buono, il brutto ed il cattivo dei vaccini e in particolare degli adiuvanti come inneschi di autoimmunità. I dati disponibili suggeriscono 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 portato alla luce l'idea che almeno alcuni tipi di malattia autoimmune possano essere innescati da vaccini, una circostanza che i medici dovrebbero conoscere.

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].

Tabella 4*Disordini autoimmuni seguenti alle vaccinazioni*

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, leucoencefalite, uveite, artrite reattiva, artrite reumatoide, LES, demielinizzazione del Sistema Nervoso centrale, mielite trasversa, pemfigo, malattia indifferenziata del tessuto connettivo, dermatomiosite, sindrome da fatica cronica, stato epilettico
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

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, Sercac 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:S34–9.
- [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 IA. 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 Acquises 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 bioresistant 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, Dedousis 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, Zafrir 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 autsplenectomy: 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, Rezaei 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] Zafrir 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] Karlsson 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.