

Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon?

-Vaccini e malattie autoimmuni: la prevenzione di effetti nocivi per la salute e' all'orizzonte?

Maria Vadala¹(1,2), Carmen Laurino, Beniamino Palmieri², Dimitri Poddighe³(3)

ricevuto l'11 Maggio 2017 / accettato il 30 Maggio 2017 / pubblicato online il 20 Luglio 2017
EPMA (Associazione Europea per la medicina preventiva e personalizzata preventiva)

Estratto Le malattie autoimmuni, compresa la sclerosi multipla ed il diabete mellito di tipo 1, colpiscono il 5% circa della popolazione mondiale. Negli ultimi dieci anni, sono aumentati gli studi su diversi disturbi autoimmuni, come la porpora trombocitopenica idiopatica, la miocardite, l'insufficienza ovarica primitiva, il lupus eritematoso sistemico (SLE), conseguenti alla vaccinazione. In questa recensione, discutiamo il possibile meccanismo che e' alla base delle reazioni autoimmuni di seguito alle vaccinazioni e riesaminiamo casi di malattie autoimmuni che sono stati correlati alla vaccinazione. Il mimetismo molecolare e l'attivazione secondaria sono riferiti come meccanismi possibili attraverso i quali i vaccini possono causare reazioni autoimmuni.

Gli individui che possono essere suscettibili allo sviluppo di queste reazioni, sarebbero specialmente non solo quelli che hanno manifestato precedentemente fenomeni dopo la vaccinazione e quelli con allergie, ma anche individui che sono predisposti a sviluppare malattie autoimmuni, come chi ha una storia familiare di autoimmunita' o con autoanticorpi noti, e gli individui predisposti geneticamente.

Ricerche ulteriori sono incoraggiate per approfondire le correlazioni dirette tra vaccini e condizioni autoimmuni, ed il meccanismo biologico che ne e' alla base (lett.che c'e' dietro).

Introduzione Nel ventesimo secolo, la vaccinazione rappresenta la piu' efficace prevenzione delle malattie infettive epidemiologiche, come la poliomelite, il morbillo, la parotite e la rosolia [1]. Finora, sono stati autorizzati sul mercato piu' di 70 vaccini contro circa 30 agenti infettivi: la poliomelite, per esempio, e' scomparsa dagli USA non oltre il 1979 dopo una diffusa vaccinazione [2,3].

Sebbene i vaccini siano generalmente sicuri, con una scarsa incidenza di gravi reazioni avverse sistemiche, numerosi studi hanno evidenziato il verificarsi di effetti imprevisti a livello neurologico (sindrome di Guillain-Barre' , sclerosi multipla, autismo) , articolare (artrite ed artrite reumatoide), e autoimmune (lupus sistemico eritematoso, diabete mellito) dopo procedure multivaccinali singole o combinate (tabella 1) [4].

Nel 1994, Stratton e colleghi pubblicarono il primo studio su una relazione causale tra diversi vaccini (per es. vaccino per la difterite, tossina del tetano, e polio orale) e disturbi autoimmuni (per es. sindrome di Guillain-Barre' , diabete tipo 1 e sclerosi multipla) [5].

Questi disturbi autoimmuni (malattie reumatiche, endocrinologiche, gastrointestinali) sono aumentate significativamente negli ultimi 30 anni e colpiscono piu' del 5% degli individui di tutto il mondo nell'eta' corrispondente ai programmi vaccinali, cosa che e' molto diversa in paragone all'incidenza della malattia autoimmune spontanea [6-9]. Queste osservazioni sollevano il problema se la vaccinazione debba essere raccomandata o evitata nei pazienti

¹ Reparto di chirurgia generale e specializzazioni chirurgiche, Facolta' di Medicina, Clinica chirurgica, Univerista' di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

² Rete di consulenza, Modena, Italia.

³ Facolta' di Pediatria, ASST Melegnano e Martesana, Milano, Italia.

a rischio autoimmune [10].

L'eziologia ed il meccanismo scatenante della malattia autoimmune non sono ancora chiari [11], ma diversi studi suggeriscono che un componente del vaccino (agente virale/batterico inattivo o microrganismo vivo attenuato) o un agente in sovrapposizione di infezione selvaggia possono indurre la malattia autoimmune in soggetti con una predisposizione genetica [12,13]. Per esempio, *Borrelia Burgdoferi* e *Streptococco emolitico di gruppo A* contenuti nei vaccini per la malattia di Lyme e *S.Pyogenes* possono causare, rispettivamente, artrite cronica e malattia al cuore reumatica [14,15].

La reazione autoimmune ad antigeni specifici puo' essere specifica del tessuto (come tiroide, cellule β del pancreas), dove sono mirati antigeni unici specifici del tessuto, o sistemica, con molteplici tessuti colpiti, e sono mirati una varieta' di autoantigeni espliciti [2].

I principali meccanismi patogeni della malattia autoimmune sono i seguenti: (1) Mimetismo molecolare attraverso il quale agenti virali o batterici scatenano una risposta autoimmune contro gli antigeni: il ricevente suscettibile e' contagiato da un agente che trasporta antigeni immunologicamente simili agli antigeni ospiti ma innesca una risposta immunitaria diversa quando si presenta a cellule T. Come risultato, la tolleranza agli autoantigeni collassa, e la risposta immunitaria del patogeno specifico causa un danno al tessuto [11,16]; (2) l'attivazione secondaria (**bystander activation**) attraverso la quale agenti microbici rilasciano autoantigeni (**self antigens**) sequestrati dal tessuto **ospitante** che attivano le cellule presentanti l'antigene (APC) e le cellule quiescenti autoreattive T helper. Queste cellule T autoreattive, insieme ai macrofagi, secretano citochine, ed un effetto additivo ha come risultato un'inflammatione locale ed il reclutamento di ulteriori cellule T helper.

Abbiamo fatto una ricerca, Pubmed/Medline tra il 1980 ed il 2016, sulla questione dei disturbi autoimmuni in seguito alla vaccinazione per un esame all'avanguardia e delineare il possibile collegamento patogenico (vedi Tavola 1).

Tavola 1 malattie autoimmuni registrate dopola vaccinazione

Malattia autoimmune	Tipo di vaccino	Riferimento
Lupus sistemico eritematoso	HBV (epatite), Tetano, antrace	[17]
Artrite reumatoide	HBV, Tetano, febbre tifoide e paratifoide, MMR	[18]
Sclerosi multipla	HBV	[19-21]
Artrite reattiva	BCG (tubercolosi), DPT, MMR, HBV, influenza	[22-24]
Polimiosite, Dermatmiosite	BCG, vaiolo, DPT (difterite pertosse tetano)	[22-25]
Poliarterite nodosa	influenza, pertosse, HBV	[22-25]
Sindrome di Guillain-Barre'	influenza, polio, tetano	[26-28]
Diabete mellito tipo 1	HIB	[29-31]
Trombocitopenia idiopatica	MMR, HBV	[22-25]
Tiroidite di Hashimoto	HBV	[32]

: **Vaccino anti influenza e sindrome di Guillain-Barre'**

La sindrome di Guillain-Barre' (GBS) colpisce i nervi periferici, con successivo indebolimento dei muscoli e perdita di riflessi, in 2-8 casi su 100,000 persone all'anno, principalmente maschi [33,34].

E' stata rilevata in seguito ad infezioni gastrointestinali, o del tratto respiratorio superiore, virus herpes [8], virus Epstein-Barr [9], citomegalovirus [10], morbillo [11], ed anche vaccinazione; con l'espressione di anticorpi autoimmuni (compresi anche gangliosidi GM1, GDa1, GD1b, e GQ1b) che reagiscono in modo incrociato (cross-react) con gli epitopi sui

nervi periferici, portando alla demielinizzazione e danneggiamento dei nervi [35-38]. Circa il 20-30% dei casi di GBS e' positivo ai marcatori sierologici *Campylobacter jejuni* [39,40]. Piu' raramente *Haemophilus influenzae tipo B (Hib)* ed infezioni respiratorie o di altro tipo microbico mostrano un tasso di incidenza del 0.6-4/100,000 persone all'anno nel mondo; GBS e' stata anche correlata temporalmente alla somministrazione di diversi vaccini come antirabbica, polio, tetano, BCG (Bacillus Calmette-Guerrin), vaiolo, parotite, rosolia, epatite B, e difterite [25]. Comunque, l'associazione di GBS con il vaccino anti influenzale e' la piu' impressionante. Nachamkin con i suoi colleghi usando il vaccino contro l'influenza suina A (H1N1) su 20 topi, ha ipotizzato la responsabilita' dei [fattori] contaminanti, come complessi di acido sialico-emagglutinina (HA), o gli antigeni *C.jejuni* che imitano il ganglioside GM1, portando a[lla creazione di] anticorpi specifici ad alto titolo dopo l'inoculazione. Nel 1976, infatti, negli USA la campagna per la vaccinazione H1N1 ebbe un crollo dovuto ad un aumento, in 6 settimane, di 500 casi di GBS (comprese 25 morti) su 45 milioni di [soggetti] vaccinati [41]. Laski et al. [27] registro' un aumento del 2% di casi di GBS per milione di individui vaccinati ed anche nel piano di vaccinazione per l'influenza (1992-1993).

Hoshino et al. (2012) registro' il primo caso clinico di encefalomielite disseminata acuta (ADEM) e GBS associati alla vaccinazione H1N1 in un uomo di 36 anni [42]. L'uomo sviluppo' una ritenzione urinaria acuta, spossamento, intorpidimento degli arti, difficolta' a camminare nei 10 giorni successivi alla vaccinazione. Furono trovati anticorpi **positivi** anti-GM2, che si trovano spesso in GBS associata ad infezione da citomegalovirus [43]. Per di piu', TerryBerry et al. [44] esaminano il (CSF) livello di proteina nel fluido cerebrospinale (gamma normale 125/150 mg/L) che e' sempre elevato (>400mg/L) nei pazienti GBS per la presenza di anticorpi contro gli **autoantigeni mielina 18**. Questi risultati suggeriscono una eziologia multi-infettiva di GBS o un'aumentata suscettibilita' dei pazienti GBS alle infezioni, supponendo che GBS e' probabilmente una malattia autoimmune sia umorale che cellulare indotta da infezione con micro-organismi multipli [45].

Diversi meccanismi possono spiegare questa conclusione: (1) gli epitopi del vaccino possono dare inizio allo sviluppo di anticorpi e/o cellule T che agiscono in modo incrociato (cross-react) con gli epitopi sulle glicoproteine mieliche o assonali; (2) la distruzione delle membrane mieliche o assonali potrebbe essere direttamente dovuta al virus del vaccino o prodotti associati al vaccino; (3) una possibile suscettibilita' genetica [42, 46, 47] puo' essere il contesto di sottofondo. Ad oggi, non ci sono studi epidemiologici che affrontano la questione del rischio dello sviluppo di GBS in seguito alla vaccinazione, ritardare l'immunizzazione per un breve periodo (per es. un anno) in tutti i pazienti con pregressi neurologici e' consigliato per evitare dei rischi (specialmente dopo il tosseide tetano) [48].

Vaccino anti influenza e diabete

Il diabete di tipo 1 e' una malattia autoimmune specifica di un organo, caratterizzata dalla distruzione selettiva delle cellule β pancreatiche. La patologia mostra una diminuzione della massa delle cellule β con infiltrazione di cellule mononucleari nei **nidi** di Langerhans [49].

Attualmente, circa 15 milioni di persone, specialmente bambini piccoli, ne sono colpiti e studi epidemiologici evidenziano un aumento dell'incidenza del diabete mellito di tipo 1 nei paesi sviluppati, tra popolazioni geneticamente simili (per es. gemelli monozigoti), nell'ipotesi che fattori ambientali giochino un ruolo importante in tale processo [50-52].

Studi di osservazione stabiliscono un legame temporale tra le vaccinazioni pediatriche e lo sviluppo del diabete di tipo 1. Presumibilmente, qualsiasi vaccinazione dopo i 2 anni di eta' aumenta il rischio di diabete di tipo 1, ma se somministrata nel primo mese di vita protegge dal diabete di tipo 1 [53, 54].

Ricercatori hanno trovato un'incidenza minore del diabete di tipo 1 in popolazioni immunizzate alla nascita con il vaccino basato sul bacillo Calmette-Guerin [55], mentre altri hanno trovato una maggiore incidenza della malattia nei bambini che hanno ricevuto 4 dosi di vaccino Hib a 3, 4, 6 e 14 mesi di età [55]. Inoltre, 21.421 bambini che avevano ricevuto il vaccino coniugato Hib (USA, 1998-1999) furono seguiti per 10 anni ed il rischio dello sviluppo del diabete di tipo 1 era lo 0.78 paragonato ad un gruppo di 22.557 bambini che non avevano ricevuto il vaccino [55]. Hiivd e colleghi paragonarono l'incidenza del diabete di tipo 1 nei vaccini pediatrici somministrati di routine (compresi Hib, difterite, tetano, poliovirus, pertosse, morbillo, parotite, rosolia) in una coorte di 740 bambini danesi (nati tra il 1990 ed il 2000) [56]. Il diabete di tipo 1 fu diagnosticato in 681 bambini che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, comparati con bambini non vaccinati con la seguente ratio: 0.91 per il vaccino Hib; 1.02 per il vaccino difterite, tetano, e poliovirus inattivato; 1.06 per il vaccino pertosse a cellula intera; 1.04 per il vaccino morbillo, parotite e rosolia; 1.08 per il vaccino poliovirus orale. L'autore rilevo' che il rischio del diabete di tipo 1 aumentava tra i bambini che avevano uno o più fratelli e/o sorelle con il diabete, supponendo anche che ogni correlazione tra la vaccinazione ed il diabete di tipo 1 sarebbe più pronunciata tra bambini che erano geneticamente predisposti al diabete. Classen e colleghi suggerì che il tempismo della vaccinazione poteva essere significativo e che alcuni vaccini, compreso quello Hib, potevano aumentare il rischio di diabete di tipo 1 se somministrati all'età di 2 mesi o oltre [29, 57].

Tuttavia, questa ipotesi non fu confermata da uno studio successivo di 10 anni su più di 100,000 bambini finlandesi coinvolti in una sperimentazione clinica sul vaccino Hib [30]. In questo studio, non ci fu aumento di rischio di diabete di tipo 1 quando i bambini che avevano ricevuto 4 dosi di vaccino a 14-18 mesi, paragonati con quelli che avevano ricevuto una singola dose a 2 anni di età [58-59]. Inoltre, non c'era differenza di rischio di diabete tra bambini delle ultime due coorti e quelli di un gruppo di non vaccinati non concomitante.

Nella tavola 2, abbiamo riportato un sommario di studi epidemiologici, revisionato da una commissione scientifica specializzata, sulla correlazione tra il vaccino anti influenzale e l'aggravarsi della malattia autoimmune.

Vaccino HBV (anti epatite B) e sclerosi multipla

La sclerosi multipla (MS, multiple sclerosis), conosciuta anche come "malattia infiammatoria demielinizzante cronica", è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale (CNS) con la distruzione della mielina nel sistema nervoso centrale o nello strato di copertura delle fibre nervose. Si ritiene che il meccanismo patogeno della MS sia una risposta iperattiva o disfunzionale all'auto-antigene. Le cellule T attivate inducono un eccesso infiammatorio ed un attacco mediato da cellule di mielina del CNS (central nervous system) [69]. La correlazione potenziale tra il vaccino HBV (Hepatitis B vaccine) e lo sviluppo della sclerosi multipla fu registrato per la prima volta al Hospital Paris (Ospedale Parigi 1995-1997) in 35 pazienti nei quali aumentarono eventi demielinizzanti primari, compresi mutamenti infiammatori nel livello di proteina nel CSF (cerebro spinal fluid, liquido cerebrospinale) e lesioni nella materia bianca cerebrale su immagini da risonanza magnetica T2, entro 8 settimane dall'iniezione di vaccino HBV ricombinante [70, 71], su pazienti donne di età media di circa 30 anni. Queste erano ad alto rischio di MS perché tutte avevano avuto una sovrappresentazione dell'antigene leucocitario umano HLA-DR2 ed una predisposizione ereditaria alla malattia. Furono registrati al sistema di farmacovigilanza in Francia circa 200 casi di disordini demielinizzanti del sistema nervoso centrale *entro 2 mesi dalla vaccinazione HBV* [72] e 2 anni più tardi, il Governo francese sospese per gli adolescenti l'immunizzazione di routine nelle scuole [73]. Comunque, questi

studi furono criticati per le limitazioni metodologiche, compresi i metodi di accertamento dei casi e la selezione dei controlli, la convalida dello stato vaccinale, e la limitata forza statistica, poiché le scoperte di due studi su larga scala non avevano mostrato alcuna correlazione significativa tra il vaccino HBV e l'evento della MS [74, 75], ma sono anche state formulate opinioni diverse. Per esempio, uno studio non pubblicato mostrò attraverso il metodo "cattura-ricattura" che il numero reale di casi di MS correlato al vaccino HBV era 2-2.5 volte più elevato che il numero registrato ufficialmente dalla farmacologia in Francia. Hernan e colleghi realizzò uno studio di controllo dei casi su 163 casi di MS ed un gruppo di controllo di 1604 [casi], in Gran Bretagna all'interno del General Practice Research Database, e trovò un aumento dei **rapporti incrociati (OR, odd ratios)** per la sclerosi multipla (OR 3.1 ; CI 1.5-6.3) *entro i 3 anni conseguenti all'immunizzazione con HBV* [76]. Un altro studio epidemiologico sul controllo dei casi fu condotto negli Stati Uniti per valutare gravi reazioni avverse dopo la vaccinazione, attraverso un sistema di segnalazione spontaneo nel database VAERS. Gli adulti vaccinati HBV avevano un aumento significativo di OR (per MS (OR 5.2 ; CI 1.9-20) in confronto ad un gruppo campione corrispondente per età, sesso, e anno di vaccinazione, immunizzato soltanto con l'antitetanica [77]. Allo stesso modo, uno studio francese sulla demielinizzazione in età infantile [78] mostrò che la somministrazione del vaccino Engerix B era associata ad una tendenza in aumento di MS convalidata *dopo 3 anni* (OR 2.77; CI 1.23-6.24). Terney e colleghi descrissero un caso di una paziente (16 anni) che riportò sintomi neurologici *entro 10 settimane dopo immunizzazione HBV* [79]. La tomografia a risonanza magnetica (MRI) **di/del laboratorio assays and brain??** confermò una diffusa encefalomyelite acuta, collagenosi, sarcoidosi, ed un primo attacco di MS [80]. Il paziente fu trattato con iterapia di immunoglobuline per 10 volte (1g/Kg/al giorno) e mostrò un marcato miglioramento. Questo resoconto indica una correlazione temporale tra l'episodio di encefalomyelite e l'HBV. Il meccanismo di tale correlazione non è chiaro, ma Faure et al. ipotizzò che fosse dovuto al mimetismo molecolare: la proteina polimerasi HBV (HBV-pol), che potrebbe essere un contaminante nel vaccino ricombinante o plasma-derivato, potrebbe essere co-purificata con l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg) durante il processo produttivo, e potrebbe agire come autoantigene, scatenando una malattia autoimmune demielinizzante, come la MS [81]. La controversia tra gli studi citati suggerisce il bisogno di ulteriori ricerche sulla relazione tra il vaccino per l'epatite B (HBV) e lo sviluppo della sclerosi multipla (SM).

Tavola 2 Sommario degli studi epidemiologici sulla relazione tra vaccino anti influenza e malattie autoimmuni

Tipo di vaccino	Disegno dello studio	Pazienti	Risultati: principali effetti collaterali stimati (95% CI o valore p)	Rif.
Studi compresi nel peso dell'evidenza epidemiologica per il Vaccino anti Influenza e Neurite Ottica				
vaccino influenzale	anti studio controllo	caso- } 108 pazienti neurite ottica	con OR per neurite ottica con inizio in qualsiasi momento dopo la vaccinazione: 1,2 (95%CI, 0,6-2,3)	[60]
	studio controllo	caso- } 1.131 pazienti neurite ottica } 3.393 controlli }	con OR per neurite ottica con inizio entro 18 settimane dalla vaccinazione: 1.01 (95%CI, 0,79-1,29)	[61]

Studi compresi nel peso dell'evidenza epidemiologica per il Vaccino anti Influenzale e ricaduta della SM negli adulti

Vaccino anti influenz	Prova controllata a doppio cieco e randomizzata	} 49 vaccinati } 58 trattati con placebo	Significativa differenza nella ricaduta di SM entro 28 gg o 6 mesi dalla vaccinazione:	[62]
	Studio del caso a crossover controllato	} 643 pazienti con diagnosi di SM definitiva o probabile	RR per la ricaduta di SM entro 2 mesi dalla vaccinazione 1.08 (95% CI, 0,37-3,10)	[63]

Studi compresi nel peso dell'evidenza epidemiologica per il Vaccino anti influenzale e GBS

Vaccino anti influenz	Studio di controllo	} 12 vaccinati	RR per inizio di GBS entro 18 sett. dalla vaccinazione 1,4 (95% CI, 0,7-2,1)	[64]
	Studio di controllo	Stagione 1979-1980: } 7 vaccinati } 412 non vaccinati	RR per inizio di GBS entro 8 sett. dalla vaccinazione nella stagione '79-'80: 0,6 (95% CI, 0,45-1,32)	[65]
		Stagione 1980-1981: } 12 vaccinati } 347 non vaccinati	RR per inizio di GBS entro 8 sett. dalla vaccinazione nella stagione '80-'81: 1,4 (95% CI, 0,80-1,76)	
Vaccino anti influenz	Studio autocontrollato	} 3 casi di GBS nel periodo a rischio(42 gg. dopo la vaccinazione) } 225 casi di GBS nel periodo di controllo	RR regolata per l'inizio di GBS entro 42 gg: dalla vaccinazione 0.99 (95% CI, 0.32-3,12; p = ,99)	[66]
	Studio autocontrollato	} 51 casi di GBS nel periodo a rischio (2-7 sett. dopo vacc). } 141 casi di GBS nel periodo di controllo (26-43 sett. dopo vacc.)	RR per l'ospedalizzazione per inizio di GBS durante 2-7 sett. dopo la vaccinazione: 1,45 (95% CI, 1,05-1,99)	[67]
	Studio retrospettivo	2005-2006: } 12 eventi nel periodo a rischio } 14,4 nel periodo di controllo	RR per inizio di GBS (tutte le età) 1-42 gg. dopo la vacc. durante la stagione 2005-2006: 0,83	[68]
		2006-2007: } 17 eventi nel periodo a rischio } 15,1 eventi nel periodo di controllo	RR per inizio di GBS (tutte le età) 1-42 gg. dopo la vacc. durante la stagione 2006-2007:1,13	
		2007-2008: } 23 eventi nel periodo a rischio } 16,7 eventi nel periodo di controllo	RR per inizio di GBS (tutte le età) 1- 42 gg. dopo la vacc. durante la stagione 2007-2008: 1,37	

Il vaccino HBV(epatite B) e il lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia infiammatoria autoimmune cronica e multisistemica con eziologia multifattoriale, inclusa la suscettibilità genetica, le differenze di genere e le alterazioni del sistema immunitario attivate da fattori ambientali, come la

radiazione ultravioletta (luce solare) agenti infettivi, soprattutto virus [82, 83]. La mortalità e la morbilità SLE sono significativamente migliorate nell'ultimo decennio e si è iniziato a sospettare che le infezioni virali siano causa dell'insorgenza o del peggioramento dei sintomi del SLE (0-55%) [84].

Diversi studi hanno riportato la relazione tra il vaccino SLE e HBV, con un'associazione temporale / causale statisticamente significativa, probabilmente a causa della bassa prevalenza dell'autoimmunità postvaccinale, del basso tasso di segnalazione degli effetti avversi post-vaccinali e dei diversi periodi di latenza tra la vaccinazione e l'insorgenza della malattia nonché una presentazione atipica di autoimmunità dopo il vaccino [85,86].

Ad esempio, uno studio di controllo di casi di 265 pazienti SLE e 355 soggetti di controllo ha mostrato che il 95% degli individui SLE ha riportato una storia di allergia ai farmaci, in particolare agli antibiotici. C'era scarsa associazione con la storia di mononucleosi, un marker di tardiva infezione da virus di Epstein-Barr, dispositivi medici impiantati o vaccinazione contro l'epatite B [87].

Il primo caso di SLE identificato dopo il vaccino HBV è registrato da Guiserix et al. [88]. Una donna di 26 anni presentata con febbre, eruzione cutanea del volto, delle braccia e delle gambe; e brividi dopo una settimana di una prima dose di vaccino ricombinante HBV (GenHevac-B). La biopsia cutanea e le prove immunologiche (anticorpi antinucleari, componente complementare di livello C3 e C4), eseguite mesi dopo, hanno confermato la diagnosi di SLE. Gli autori presumono che la proteina antigene superficie Hb possa svolgere un ruolo patogeno significativo e che il paziente con l'immagine clinica SLE dovesse interrompere il protocollo di immunizzazione, ripetendo il test dell'anticorpo antinucleare 3 mesi dopo [89].

Agmon-Levin e collaboratori hanno analizzato retrospettivamente i dati medici di 10 pazienti SLE che hanno sviluppato la malattia dopo la vaccinazione HBV (20% dopo la prima dose, 20% dopo la seconda dose e il 60% dopo la terza dose) [90]. Il periodo medio di latenza dalla prima immunizzazione HBV e l'inizio dei sintomi autoimmuni era di 56,3 giorni. Le tipiche manifestazioni di SLE comprendevano le articolazioni (100%), la pelle (80%), i muscoli (60%) e la fotosensibilità (30%). Sette pazienti (70%) hanno seguito il protocollo di vaccinazione anche se è stato notato un possibile evento avverso autoimmune con il periodo di follow-up compreso tra 1 e 17 anni. I risultati clinici hanno mostrato ANA e altri autoanticorpi positivi nel 90% dei pazienti, bassi livelli di complemento in tre dei quattro pazienti esaminati; e livelli elevati di citochina (recettore interleuchina-2 (IL-2), interferone-alfa (INFα) e fattore di necrosi tumorale (TNF)] in un solo paziente. Di conseguenza, con questo studio, altri hanno riferito un periodo di latenza di diversi giorni fino a 2anni tra l'immunizzazione e l'insorgenza della SLE, in quanto le condizioni autoimmuni del vaccino Post-HBV possono essere condizioni transitorie (es. Vasculite, artrite, eritema nodosum) ricaduta di una malattia definita (ad esempio, artrite reumatoide, sclerosi multipla, SLE) [9].

L'interazione causa-effetto tra il vaccino HBV e il SLE non è chiara, anche se l'autoimmunità della vaccinazione post-HBV potrebbe essere correlata ad un aumento del numero di complessi immunitari, nonché alla mimica molecolare tra alcuni componenti del vaccino (ad esempio, alluminio, lievito, thimerosal) e autoantigeni [92]. Questa teoria è supportata dallo studio di Kowal et al. [93] che ha dimostrato la crossreattività, a livello molecolare, tra anticorpi antibatterici pneumococcici e la produzione di anticorpi antiDNA, nei pazienti SLE. Gli individui che sviluppano una malattia cronica post-vaccinazione sono rari se confrontati con il numero di vaccini somministrati. Tuttavia, i medici e i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a chiedere regolarmente la vaccinazione preventiva e a riportare tale possibile associazione, poiché nella maggior parte dei paesi la segnalazione di eventi avversi del vaccino si basa sulla comunicazione volontaria e non obbligatoria.

Gli studi epidemiologici, riportati nella Tabella 3, hanno ipotizzato che il vaccino potrebbe

essere l'evento precipitante, ma questi studi non hanno fornito prove che collegano queste malattie autoimmuni al vaccino HBV.

Vaccino MPR e Porpora Trombocitopenia Idiopatica

Un altro effetto avverso autoimmune associato alla vaccinazione è l'induzione della Porpora Trombocitopenica Idiopatica (ITP), nota anche come trombocitopenia immunitaria, dopo il vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), in particolare entro 6 settimane dall'immunizzazione [95-97]. L'ITP è una condizione autoimmune, clinicamente caratterizzata da un basso numero di piastrine (meno di 100.000 piastrine per microlitro) a causa di una maggiore distruzione e diminuzione della produzione di piastrine e dalla presenza di autoanticorpi (IgG) rivolti agli antigeni della membrana piastrinica (glicoproteine IIb-IIIa) [98]. Le principali manifestazioni cliniche comprendono diversi gradi di purpura cutanea e della mucosa; le emorragie pericolose per la vita si verificano in meno del 5% dei pazienti adulti [99]. Il rischio ITP a seguito del vaccino MPR è visto più alto nei bambini di età compresa tra e 9 mesi, che è l'età stimata in cui i bambini avrebbero normalmente ricevuto il vaccino MPR. Lo sviluppo di ITP dopo la somministrazione di un vaccino vivo attenuato dal morbillo è stato descritto per la prima volta da Oski e Naiman nel 1966 [100].

OR=Proporzione delle possibilità RR=Proporzione del rischio CI=

Tavola 3: Sintesi degli studi epidemiologici sulla relazione tra il vaccino HBV e le malattie autoimmuni

Tipo vaccino	di	Disegno dello studio	Pazienti	Risultati: dimensione stimata dell'effetto primario (95% CI o valore p)	Rif.
Studi inclusi nel peso delle evidenze epidemiologiche per il vaccino HBV e la Neurite Ottica					
Vaccino HBV	Studio Controllo Caso	di del	} 108 pazienti con neurite ottica } 228 controlli	OR per neurite ottica con inizio in qualsiasi momento dopo la vaccinazione: 1,2 (95% CI, 0,5-3,1)	[60]
	studio controllo	caso-	} 1.131 pazienti con neurite ottica } 3.393 controlli	OR per neurite ottica con inizio entro 18 settimane dalla vaccinazione: 1,02 (95% CI, 0,68-1,54)	[61]
Studi inclusi nel peso delle evidenze epidemiologiche per il vaccino HBV e l'insorgenza di Sclerosi Multipla negli adulti					
Vaccino HBV	Studio Controllo Caso	di del	} 190 pazienti con Sclerosi Multipla } 534 controlli sani } 111 controlli con cancro al seno	RR regolato in base all'età dell'insorgenza di SM in qualsiasi momento dopo la vaccinazione rispetto ai controlli sani: 9 (95% CI, 0,5-1,6) RR regolato in base all'età dell'insorgenza di SM entro 2 anni dalla vaccinazione rispetto ai controlli sani: 0,7 (95% CI, 0,3-1,7) RR regolato in base all'età dell'insorgenza di SM in qualsiasi momento dopo la vaccinazione rispetto ai controlli con cancro al seno: 1,2 (95% CI, 0,5-2,9) RR regolato in base all'età dell'insorgenza del cancro entro 2 anni rispetto ai controlli di cancro al seno: 1,0 (95% CI, 0,3-4,2)	[19]
Vaccino HBV	Studio Controllo Caso	di del	} 332 pazienti con Sclerosi Multipla } 722 controlli	OR per l'insorgenza di SM in qualsiasi momento dopo la vaccinazione: 0,8 (95%CI, 0,5-1,4)	[60]
	Controllo Caso	del	} 163 pazienti con Sclerosi Multipla } 1604 controlli	OR per l'insorgenza di SM entro 3 anni dalla vaccinazione: 3,1 (95%CI, 1,5-6,3)	[76]

Studi inclusi nel peso delle evidenze epidemiologiche per il vaccino HBV e il primo evento demielinizzante negli adulti

Vaccino HBV	Studio controllato	} 440 pazienti con malattia demielinizzante } 950 controlli	OR per l'insorgenza della malattia demielinizzante in qualunque momento dopo la vaccinazione: 0,9 (95%CI, 0,6-1,5)	[60]
	Studio controllato	} 1131 pazienti con neurite ottica } 3393 controlli	OR per l'insorgenza della neurite ottica entro 18 settimane dalla vaccinazione: 1,2 (95% CI, 0,68-1,54)	[61]
	Studio autocontrollato	} 234 pazienti con un primo evento demielinizzante	RR del primo evento demielinizzante 0-60 gg dopo la vaccinazione: 1,68 (95% Ci, 0,76-3,68). RR del primo evento demielinizzante 61-365 gg dopo la vaccinazione 1,33 (95% CI, 0,65-2,69). RR del primo evento demielinizzante indefinitamente (max 2,29 anni) dopo la vaccinazione: 1,35 (95% Ci, 0,61-3,01)	[94]

Da allora, i dati epidemiologici hanno dimostrato chiaramente i tassi di incidenza più elevati del vaccino ITP dopo l'MPR, somministrato da solo o in combinazione [101, 102]; e nel 1993, il Comitato per la Sicurezza dei Vaccini dell'Istituto di Medicina ha dichiarato la potenziale relazione tra il vaccino MPR e ITP [103]. Miller e colleghi hanno identificato 35 casi (tra i 12 e i 23 mesi) di ITP dopo la vaccinazione MPR e hanno stimato che il rischio attribuibile di ITP entro 6 settimane dalla vaccinazione MMR è di 1 su 32.300 vaccinazioni [8].

Questi risultati sono stati confermati nell'ulteriore studio di casi di controllo: 23 bambini (13 - 24 mesi) hanno sviluppato ITP dopo aver ricevuto la loro inoculazione della prima dose di MPR, presentando sintomatologia tra il 7° e il 28° giorno dopo la vaccinazione.

France e colleghi hanno valutato il rischio di ITP dopo l'immunizzazione con MPR in una grande popolazione (1.036.689 bambini di età compresa tra 12 mesi e 18 anni) [104]. Utilizzando anche dati elettroniche, hanno individuato 1673 individui come casi potenziali (conta delle piastrine bassa: $\leq 50.000 / \mu\text{L}$). Di questi, ne hanno esclusi 532 che avevano una causa nota di trombocitopenia (ad esempio, anemia aplastica, leucemia) e 546 che avevano 30 giorni di età al momento della diagnosi. Questi dati erano simili nella grandezza ai risultati di Miller et al. (IRR: 3,27) e di Black et al. (rapporto di probabilità: 6,10) [105, 106]. Inoltre, gli autori hanno trovato una significativa associazione (IRR: 7,1) sui bambini dai 12 ai 15 mesi. L'ipotesi che l'ITP correlato a MPR possa essere dovuto a un meccanismo immunologico specifico è supportato dai recenti risultati di Okazaki [109] che hanno rilevato anticorpi igG anti-morbillo e anti-rosolia in piastrine isolate da un caso (di 5 mesi) che ha sviluppato ITP entro 4 settimane dal vaccino sequenziale MPR. Gli anticorpi sono stati trovati nel 154° giorno della malattia quando il conteggio delle piastrine era molto basso ma non sono stati più rilevabili il 298° giorno (alla fine del periodo di trombocitopenia) o il giorno 373, quando la malattia è stata curata [107]. Alcuni casi di ITP che possono essere negativi per gli anticorpi anti-piastrine possono essere dovuti ad altri meccanismi: qui si sospetta la distruzione mediata dal sistema immunitario di cellule T o la riduzione della formazione di piastrine e con la presentazione di antigeni di glicoproteine a APC (Cellule Presentanti l'Antigene), viene stimolata la generazione di autoanticorpi, e l'ITP può verificarsi [108, 109].

Comunque, la ITP scompare in pochi giorni o settimane nella maggior parte dei casi: più del 90% dei bambini sono completamente curati entro 6 mesi dalla diagnosi e meno del 10% sviluppa malattie croniche [110]. In conclusione, anche se il vaccino MPR è associato ad un aumento del rischio di ITP, il rischio è minore rispetto ai virus selvaggi e il quadro clinico è

meno grave. I bambini con ITP cronica richiedono un approccio più cauto: ad esempio, il Comitato Britannico per gli Standard di Ematologia consiglia di misurare i titoli del morbillo prima della somministrazione del richiamo per decidere se è indicata un'ulteriore dose. Se un bambino non è stato precedentemente immunizzato, il rapporto rischio / beneficio della MPR dovrebbe essere pesato contro il rischio di morbillo nella comunità al momento [111].

Il vaccino MPR e l'artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica di eziologia sconosciuta, caratterizzata da una poliartrite infiammatoria che colpisce l'1% della popolazione adulta in tutto il mondo [112,113]. L'AR è causata da una combinazione di suscettibilità genetica e fattori ambientali, compresi non solo i livelli di anticorpi aumentati del virus del morbillo ma anche dal ceppo vaccino [114]. Alcuni casi descrivono l'artrite come una complicazione comune del virus della rosolia selvaggia negli adulti, ma si verifica meno spesso nei bambini; ciò in molti casi rappresenta la prima manifestazione clinica di AR [115].

Nussinovitich e colleghi (1995) hanno descritto il primo caso di monoartrite acuta con effusione in un bambino (di 19 mesi) entro 8 giorni dalla somministrazione del vaccino per parotite e morbillo, probabilmente a causa della componente della parotite [116]. I risultati del laboratorio hanno confermato quanto segue: (1) gli anticorpi della parotite (IgG) misurati 1 mese dopo dai test di fissazione del complemento erano 1/64; (2) Gli anticorpi del morbillo erano 1/16 (il titolo normalmente previsto dopo la vaccinazione era >1/8). Il paziente è stato trattato con cefuroxime per via endovenosa per 5 giorni, seguita da cefalexina per bocca per altri 21 giorni; e i suoi sintomi articolari si sono ridotti entro 24 h.

Un altro studio ha valutato l'incidenza delle manifestazioni articolari entro 6 settimane dall'immunizzazione con MPR [117]: ha incluso 2658 bambini vaccinati e 2359 non vaccinati, confermando un aumento del rischio di sintomi articolari (artralgia o artrite) nei bambini immunizzati.

Symmons et al. [23] suggeriscono tre possibili spiegazioni sulla potenziale associazione tra immunizzazione e sviluppo dell'artrite: (1) è dovuta alla presenza casuale di due fenomeni comuni: immunizzazione e artrite; (2) il vaccino attiva una forma specifica di artrite che è distinta dall'AR (artrite post-immunizzazione) e che di solito è autolimitata; e (3) il vaccino è uno dei fattori che possono innescare lo sviluppo di AR (come le infezioni). Alcuni studi sono stati identificati, in letteratura, da un comitato scientifico specifico per valutare il rischio di malattie autoimmuni dopo la somministrazione del vaccino MPR (tavola 4).

Tavola 4: Sintesi degli studi epidemiologici sulla relazione tra vaccino MPR e malattie autoimmuni

Tipo di vaccino	Disegno dello studio	Pazienti	Risultati: principali effetti collaterali stimati (95% CI o valore p)	Rif.
Studi inclusi nel peso dell'evidenza epidemiologica per il vaccino MPR e l'artralgia transitoria nelle donne e nei bambini				
Vaccino MPR	Studio retrospettivo	} 485 donne vaccinate	Vaccinati: 4 casi di artralgia (0,8%)	[118]
		} 493 donne non vaccinate	Non vaccinate: 3 casi di artralgia (0,6%). Differenze non statisticamente significative	
	Prova controllata a doppio cieco e randomizzata	} 268 vaccinati	Artralgia o artrite acuta entro 12 mesi dalla vaccinazione per rosolia: 1,73 (95% CI, 1,17-2,57)	[119]
		} 275 trattati con placebo		
	Studio retrospettivo	} 971 donne vaccinate sieronegative	Vaccinati: 4 pazienti diagnosticati come casi di artralgia acuta e 1 come indeterminato, sieropositivo, non vaccinato.	[120]
		} 2421 controlli sieropositivi, non vaccinati, adattati all'età		
		} 924 controlli	Controlli; 1 evento acuto	

		sieropositivi, non vaccinati, non adattati all'età		
Vaccino MPR	Prova controllata a doppio cieco e randomizzata	} Presenza del virus della Repubblica Dominicana 2 (RD2):	Artralgia o artrite acute entro 12 mesi dalla vaccinazione per rosolia nelle donne che esprimono RD2: 4,8 (95%CI, 1,2-18,8)	[121]
		} 41 vaccinati;		
	Studio a crossover controllato e a doppio cieco	} 581 coppie gemelle	Tasso di differenza massimo di artropatia tra gruppi con vaccino MPR e placebo a 7-9 gg dopo la vaccinazione: 0,8% (95% CI, 0,2-1,3)	[122]
	Studio a crossover controllato e a doppio cieco	} 581 coppie gemelle divise in due gruppi di 14-18 mesi 6 anni di età	OR regolata di artralgia nel gruppo di età 14-18 mesi entro 21 giorni dalla vaccinazione: 3,66 (95% CI, 1,74-7,70)	[123]
	Prova controllata a doppio cieco e randomizzata	} 2216 vaccinati con MPR II	Gruppo MPR II: reazioni articolari (principalmente artralgia transitoria) entro 30 gg dalla vaccinazione	[124]
	} 3521 non vaccinati			
	Controllo del caso	} 125 pazienti con artrite psoriasica;	OR per artrite psoriasica dopo la vaccinazione per la rosolia: 12,4 (95% CI, 1,20-122,14)	[125]
		} 163 pazienti con psoriasi		
		}		
Studi inclusi nel peso dell'evidenza epidemiologica per il vaccino MPR e il Diabete di tipo I				
Vaccino MPR	Controllo del caso	} 393 bambini con Diabete I;	OR per la diagnosi di Diabete tipo I; in qualunque momento dopo la vaccinazione MPR: 0,95 (95% CI, 0,71-1,28).	[126]
		} 786 controlli adattati per età, sesso e provenienza.	OR per diagnosi di Diabete tipo I in qualunque momento dopo la vaccinazione per morbillo: 0,74 (95% CI, 0,55-1,00).	
			OR per diagnosi di Diabete tipo I in qualunque momento dopo la vaccinazione per Parotite: 1,75 (95% CI, 0,54-5,70).	
	Controllo del caso	} 136 bambini con diabete tipo I	OR per la diagnosi di Diabete tipo I in qualsiasi momento dopo la vaccinazione per Rosolia: 1,24 (95% CI, 0,41-3,73).	[127]
		} 272 controlli adattati per età e registrazione dello stesso pediatra di famiglia.	OR per diagnosi di Diabete tipo I in qualunque momento dopo la vaccinazione MPR: 0,382 (95% CI, 0,201-0,798).	
			OR per diagnosi di Diabete tipo I in qualunque momento dopo la vaccinazione per morbillo: 0,777 (95% CI, 0,403-1,498)	
	Retrospettiva d'insieme	} 739.694 bambini	RR per diagnosi di diabete tipo I in qualunque momento dopo 1 dose di vaccino MPR in confronto ai non vaccinati: 1,14 (95% CI, 0,90-1,45)	

Vaccino HPV (papilloma virus) e insufficienza ovarica primaria

I vaccini HPV (come Gardasil® e Cervarix®) sono stati introdotti per combattere il cancro cervicale; tuttavia, sono stati riportati diversi casi di insorgenza o esacerbazioni di malattie autoimmuni dopo la vaccinazione [128]. Nel 2013, Colafrancesco ha esaminato tre donne

(due delle quali sono sorelle, ponendo così in rilevanza il legame genetico) che hanno sviluppato l'insufficienza primaria dell'ovaio entro 2 anni dalla vaccinazione per l'HPV [129]. Tutti i pazienti hanno sviluppato l'amenorrea secondaria, bassi livelli di estradiolo, alti livelli dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH) dopo la vaccinazione HPV ed elevati livelli di anticorpi (ad es. anticorpi anti-tiroide e anticorpi antiovarici). Gli autori hanno suggerito che l'uso di adiuvanti nel vaccino HPV potrebbe rappresentare un fattore di rischio per la sollecitazione ad una reazione autoimmune alla vaccinazione: i frammenti di DNA rilevati in 16 differenti vaccini Gardasil sembrano essere legati all'alluminio utilizzato nella formulazione del vaccino.

Vaccino HPV e SLE (lupus eritematoso sistemico)

Nel 2013, Gatto e colleghi hanno studiato casi di SLE nelle donne dopo la vaccinazione HPV [130]. L'insorgenza di SLE è avvenuta durante le dosi successive del programma di vaccinazione HPV e tutte le donne hanno avuto storia familiare di malattie autoimmuni. I principali pazienti remittenti con terapia immunosoppressiva presentavano effetti negativi lievi al vaccino subito dopo la prima dose del vaccino HPV e in seguito sviluppavano sintomi di SLE più gravi entro due mesi dalla successiva somministrazione del vaccino. In conclusione, gli autori hanno ipotizzato un potenziale collegamento causale tra la vaccinazione HPV e l'insorgenza o la ricaduta di SLE [130]. Quindi, anche se per la maggior parte dei pazienti i benefici dell'immunizzazione superano i rischi, i medici devono essere consapevoli delle probabilità di insorgenza di una malattia autoimmune o del suo inasprimento dopo la vaccinazione HPV. Una valutazione meticolosa del rapporto rischi-benefici pre-vaccinazione, una stretta osservazione durante e dopo ogni richiamo, nonché la valutazione della terapia concomitante con agenti immunomodulanti come l'idrossiclorochina (HCQ), sembra ragionevole per i pazienti con una malattia autoimmune. Nel 2013 Macartney e collega hanno esaminato la letteratura degli effetti avversi correlati al vaccino HPV e hanno rilevato reazioni quasi lievi come il rigonfiamento locale del sito di iniezione con dolore locale o generalizzato [131]. Le relazioni soggettive sono la principale fonte di registrazione di eventi avversi del vaccino, ma è necessario un approccio sistematico per monitorare la morbilità della vaccinazione. Inoltre, il breve follow-up istituzionalmente fissato dalle autorità sanitarie perde le reazioni avverse lievi e gravi a lungo termine e il vasto gruppo vaccinato geneticamente diversificato potrebbe meglio definire il problema. Pertanto, la sorveglianza a lungo termine dei vaccini tra i gruppi di popolazione interetnica definirebbe più accuratamente la loro sicurezza.

Vaccino HPV e sindrome ASIA

Recentemente diversi rapporti hanno suggerito di raggruppare diverse condizioni autoimmuni che sono innescate da stimoli esterni (es. esposizione al vaccino) come singola sindrome chiamata Sindrome Autoimmune Indotta dagli Adiuvanti (ASIA) []. Questa sindrome è caratterizzata dalla comparsa di mialgia, miosite, debolezza muscolare, artralgia, artrite, stanchezza cronica, disturbi del sonno, alterazioni cognitive e perdita di memoria. Questo termine è stato introdotto da Yehuda Shoenfeld, che ha evidenziato il ruolo patogeno degli adiuvanti nell'induzione di sindromi autoimmuni: questi composti simulano molecole evolutivamente conservate (ad es. pareti cellulari batteriche, LPS, CpG-DNA non metilato) e si legano a recettori [toll-like] (TLR). Attivano cellule dendritiche (DC), linfociti e macrofagi, aumentando successivamente il rilascio di chemochine e citochine da cellule [T-helper] e mastociti [133-137]. Gli additivi aggiunti nei vaccini possono indurre un'attivazione non specifica del sistema immunitario con una successiva espansione di linfociti autoreattivi (nel nostro caso mielino-specifici) che possono essere ulteriormente accelerati da cellule / circuiti regolatori difettosi, in soggetti geneticamente sensibili. Infatti, i principali individui a rischio di sindrome di ASIA sono i seguenti: (1) pazienti con

precedenti fenomeni autoimmuni post-vaccinazione, (2) pazienti con storia di autoimmunità, (3) pazienti con storia di reazioni allergiche, sono inclini a sviluppare l'autoimmunità (avendo una storia familiare di malattie autoimmuni, presenza di autoanticorpi, portando certi profili genetici, ecc.). [138]. Nel 2016 abbiamo descritto retrospettivamente una serie di casi che comprende 18 ragazze (12-24 anni) per la valutazione della [B]neuropatia con disfunzione autonoma immediatamente dopo il vaccino HPV [Gardasil® (9 ragazze) e Cervarix® (9 ragazze)] [139]. Tutte le ragazze si sono lamentate di sintomi somatoformi di lunga durata e invalidanti della sindrome da ASIA recentemente descritta (comprese astenia, mal di testa, disfunzioni cognitive, mialgia, tachicardia sinusale e eruzioni cutanee) che hanno sviluppato 1-5 giorni (n = 11), 5-15 giorni (n = 5) e 15- 20 giorni (n = 2) dopo l'ultima vaccinazione. La formula vaccinale HPV contiene alluminio (225 e 500 µg/ogni dose rispettivamente nel Gardasil® e Cervarix®) ma anche concentrazioni elevate di polisorbato 80 (50 mcg) che potrebbero anche indurre una maggiore permeabilità meningea che porta ad un ingresso facilitato di molte sostanze al SNC. Sulla base di queste osservazioni, potrebbe essere ipotizzato che il vaccino HPV potrebbe indurre una certa attivazione anormale di cellule immunitarie competenti nel SNC, come la glia. Tra i fattori di rischio per la sindrome di ASIA, si è sospettata l'ipersensibilità al metallo nelle ragazze, principalmente individui geneticamente predisposti, esposti alla vaccinazione. Abbiamo sperimentato cinque metalli adiuvanti (alluminio, mercurio, nichel, metilmercurio, thimerosal) nella nostra serie di casi con esame del sangue in vitro e test di trasformazione dei linfociti (MELISA®). Tuttavia, lo studio è stato frustrante, essendo le sette ragazze negative a ciascuno dei cinque metalli testati, mostrando una ipersensibilità ai metalli solo in nove pazienti: tossicità all alluminio (due ragazze), reattività al nichel (sette ragazze), seguita da mercurio (quattro ragazze) [140]. Il controllo dei casi e gli studi epidemiologici e un'analisi genetica dettagliata delle ragazze interessate e della loro famiglia potrebbero meglio definire il legame tra la vaccinazione e il danno del SNC.

Vaccino HPV e [mielite trasversale]

La mielite trasversale (MT) è il paradigma della mielopatia infiammatoria, in cui un processo immunitario-mediato provoca lesioni neurali del midollo spinale, con conseguenti gradi di debolezza, alterazioni sensoriali e disfunzioni autonome. MT può esistere come parte di una malattia del sistema nervoso centrale multifocale (ad esempio, sclerosi multipla), di una malattia multisistemica (ad es. SLE) o come entità idiopatica isolata [141]. Una recente rassegna (2014) sintetizza nove casi pubblicati di demielinizzazione del SNC, tra cui non solo mielite ma anche neurite ottica e encefalite, a seguito della vaccinazione HPV [142]. Ci sono precedenti rapporti di sindromi infiammatorie del SNC dopo la vaccinazione HPV che descrive un periodo da 10 giorni a 5 mesi dalla vaccinazione all'insorgenza del sintomo, con un intervallo minimo di 21 giorni nei casi in cui si sviluppa la mielite. Ad esempio, una ragazza immunocompetente di 14 anni ha notato che la sua mano sinistra si sentiva debole e intorpidita dopo 3 giorni di una prima dose di vaccino HPV (Gardasil®) e questi sintomi si sono diffusi al resto del braccio e alla regione toracica ipsilaterale, l'addome , e la gamba. A seguito di un esame medico, la ragazza aveva una sensazione bilaterale ridotta al tocco leggero, al dolore e alla vibrazione al di sotto del livello C5; debolezza muscolare del braccio e della gamba sinistra; e l'iperreflessia bilateralmente con il clono non presente e una risposta del plantare estensore sinistro. L'esame neurologico era altrimenti normale. Il rapporto tra la vaccinazione HPV e la successiva infiammazione del SNC rimane poco chiara. Nella genesi delle patologie infiammatorie del SNC post vaccinazione-HPV, sia la mimica molecolare tra l'antigene del vaccino e le proteine della mielina e materiali tossici nei componenti dei vaccini possono rappresentare potenziali fattori causali [143]. Per quanto riguarda l'etiologia, il paziente era immunocompetente e non esistevano segni sistemici di infezione. L'assenza di

cellule nell'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) e la presenza di bande [oligoclonal] con un aumento del rapporto di immunoglobulina M non specifico suggeriva uno sfondo di una condizione infiammatoria del SNC; tuttavia, il meccanismo di malattia, sia indotto da virus che con mediazione immunitaria, resta da determinare.

Base genetica per malattie autoimmuni in seguito a vaccinazione

Diversi studi hanno identificato le varianti genetiche della famiglia di geni dell'antigene dei leucociti umani (HLA), significativamente associati all'attivazione autoimmune indotta dal vaccino; alcune di queste varianti HLA includono HLA DRB1, HLA DRB2, HLA DR4, HLA e DRQ8 che sono implicati nei processi autoimmuni, come la rilevazione e la rimozione di antigeni durante l'infezione [144-146].

Uno studio significativo condotto nel 2008 ha riscontrato correlazioni statistiche tra sei varianti genetiche [tre varianti dell'interleuchina 4 (IL4), due varianti del fattore di regolazione dell'interferone (IRF1) e una variante di metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), il C677T allele] e gli eventi avversi dopo il vaccino contro il vaiolo [147].

IL4 è una citochina antiinfiammatoria coinvolta nella risposta immunitaria infiammatoria indotta cellulare, incluso l'inibizione della migrazione di monociti e cellule dendritiche nei tessuti infiammati e la promozione di percorsi efficaci dell'attuatore Th2 [148, 149]. La differenziazione delle cellule CD4+ T lontane dal percorso Th1 rende impossibile l'attivazione dei macrofagi. Con la sfida immunologica della vaccinazione, la differenziazione delle cellule CD4+ T in cellule armate Th1 e Th2 svolge un ruolo vitale nel determinare se la risposta immunitaria adattativa sarà dominata da effettori umorali o dall'attivazione macrofagica [150]. Pertanto, i polimorfismi genetici legati alla regolazione inappropriata dell'espressione IL-4 e / o dell'attività della citochina IL-4 possono sovradimensionare le risposte infiammatorie, portando allo sviluppo di eventi avversi. La inappropriata regolazione di IL-4 può anche svolgere un ruolo negli EA (evento avverso) risultanti dalla pulizia inappropriata delle cellule attuatrici immunitarie apoptotiche dopo l'infezione, poiché questa funzione è normalmente effettuata da macrofagi.

IRF1 è un fattore di trascrizione coinvolto nel rilascio di interferone citotossico e nell'apoptosi cellulare; può sollecitare l'attività dei macrofagi oltre la soglia dello sviluppo dell'EA [151]. L'IRF1 iperattivo può anche prolungare la vita delle cellule immunitarie che dovrebbero essere eliminate dopo l'infezione, prolungando il periodo di infiammazione e portando ad EA.

La variante MTHFR 677 è stata associata a molti fenotipi, compreso la funzione cardiovascolare, la riuscita del trapianto [transplant health], la tossicità dei farmaci immunosoppressivi e l'infiammazione sistemica [152, 153]. I livelli elevati di omocisteina del plasma stimolano le risposte infiammatorie endoteliali, che potrebbero contribuire ad eventi avversi. In alternativa, poiché la vaccinazione provoca 109 risposte immunitarie che coinvolgono la rapida proliferazione delle cellule, la domanda di metaboliti della sintesi del DNA sarebbe elevata e le alterazioni del livello o dell'attività dell'enzima MTHFR possono influenzare notevolmente questo processo.

I risultati di questo studio dimostrano l'utilità della convalida negli studi genetici di fenotipi complessi. Come per ogni associazione statistica, sono necessari studi di follow-up per individuare le varianti genetiche di suscettibilità e esaminare le conseguenze funzionali dei polimorfismi nei geni associati a EA. Dato che gli autori hanno individuato più SNP (Polimorfismo a Singolo Neucleotide) associati a AE nelle regioni di IL-4 e IRF, si dovrebbero intraprendere studi mirati per caratterizzare la variabilità genetica in queste regioni candidate. Mentre l'associazione di EA con un polimorfismo [non sinonimo] nel gene 113 per l'MTHFR punta il dito verso il significato funzionale di questo SNP, la profonda riquilificazione dovrebbe determinare se questo è veramente il caso. Per tutti e tre i geni candidati sono necessari studi funzionali per collegare i polimorfismi genetici agli EA dopo

l'immunizzazione.

Discussione

La maggior parte degli studi sugli eventi avversi correlati al vaccino riduce ad un'analisi di follow-up di 10- 20 giorni l'assunzione di eventi autoimmuni connessi. L'analisi della potenziale correlazione tra vaccino e eventi / malattie autoimmuni è sconcertante, non specifica e senza una diagnosi di taglio chiara, senza escludere altre infezioni da virus contemporanee, fattori ambientali o squilibri nutrizionali. Gli adiuvanti (ad es. alluminio, timerosal) nei vaccini sono stati correlati con i livelli di autoanticorpi, come ad esempio gli anticorpi [anti-cardiolipin] aumentati dopo la vaccinazione contro l'influenza nei pazienti con lupus, gli anticorpi anti-Epstein-Barr dopo la vaccinazione HPV [139, 154-156]. Gli adiuvanti aumentano e prolungano la risposta immunitaria, promuovendo la protezione fisica contro il patogeno e facilitando la sua traslocazione nei linfonodi [157]. Lo sviluppo di un vaccino inattivato sarebbe una soluzione per gli individui immunosoppressi. Tuttavia, i vaccini uccisi possono avere svantaggi come il rischio di inattivazione incompleta, il cambiamento nelle proprietà immunogeniche del virus e l'uso di dosi multiple [158, 159]. Il rapporto tra vaccini e autoimmunità è bidirezionale. Da un lato, l'immunizzazione impedisce le malattie infettive, e quindi a sua volta impedisce lo sviluppo di una malattia autoimmune aperta che in alcuni individui è innescato da infezioni. Inoltre, Singh et al. [160] suggeriscono che l'immunizzazione con determinati vaccini può stimolare il sistema immunitario a modulare o impedire la generazione di cellule patogene mediante l'induzione di cellule regolatrici e quindi prevenire l'autoimmunità. Gli eventi avversi dopo la vaccinazione suggeriscono fortemente che le vaccinazioni possono innescare l'autoimmunità in modo simile alle infezioni da prevenire. In questo modo, la vaccinazione dovrebbe essere considerata come parte del mosaico dell'autoimmunità, in cui l'abrogazione di una malattia autoimmune (e in caso di vaccinazione, la prevenzione di una malattia autoimmune) potrebbe contemporaneamente indurre un'altra malattia autoimmune.

Durante il processo di vaccinazione, solo una strategia globale e multidisciplinare può contribuire a ridurre il rischio che una nuova vaccinazione possa indurre reazioni autoimmuni: (1) la questione se le manifestazioni cliniche di natura autoimmune siano note per essere associate alla malattia infettiva che sarà l'obiettivo del nuovo vaccino deve essere sollevato. Se tali eventi sono stati segnalati, ad esempio, per le malattie streptococciche del gruppo A, occorre prestare attenzione per evitare di riprodurre il processo patogeno naturale; questo processo potrebbe includere l'identificazione e l'esclusione di epitopi naturalmente patogenici; () la mimica potenziale molecolare e immunologica tra antigeni vaccinali e componenti ospite dovrebbe essere ampiamente analizzata attraverso una combinazione di bioinformatica e studi immunologici.

Tavola 5 Sintesi delle valutazioni epidemiologiche e conclusioni di causalità per il vaccino contro l'epatite A

Tipo di vaccinazione	di	Evento avverso	Valutazione epidemiologica	Studi che contribuiscono alla valutazione epidemiologica	Conclusione su causalità
Vaccino contro l'epatite A		Mielite trasversale	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Sclerosi multipla	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Sindrome di Guillain-Barré	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Polineuropatia diffusa, infiammatoria, cronica	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata

Epatite autoimmune

Insufficiente

Nessuno

Inadeguata

Tavola 6 Sintesi delle valutazioni epidemiologiche e conclusioni di causalità per il vaccino contro l'epatite B

Tipo di vaccinazione	di	Evento avverso	Valutazione epidemiologica	Studi che contribuiscono alla valutazione epidemiologica	Conclusione su causalità
Vaccino l'epatite B	contro	Mielite trasversale	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Neurite ottica	Limitata	2	Inadeguata
		Insorgenza di sclerosi multipla negli adulti	Limitata	4	Inadeguata
		Insorgenza di sclerosi multipla nei bambini	Limitata	1	Inadeguata
		Ricaduta di sclerosi multipla negli adulti	Limitata	1	Inadeguata
		Ricaduta di sclerosi multipla nei bambini	Limitata	1	Inadeguata
		Primo evento demielinizzante negli adulti	Moderata	3	Inadeguata
		Primo evento demielinizzante nei bambini	Limitata	1	Inadeguata
		Sindrome di Guillain-Barré	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Polineuropatia diffusa, infiammatoria, cronica	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Insorgenza o aggravamento dell'artrite reumatoide	Limitata	1	Inadeguata
		Diabete di tipo I	Moderata	1	Inadeguata
		Fibromialgia	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata

Tavola 7 Sintesi delle valutazioni epidemiologiche valutazioni meccaniche e conclusioni di causalità per il vaccino contro l'influenza.

Tipo di vaccinazione		Evento avverso	Valutazione epidemiologica	Studi che contribuiscono alla valutazione epidemiologica	Conclusione e su causalità
Vaccino l'influenza.	contro	Mielite trasversale	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Neurite ottica	Limitata	2	Inadeguata
		Insorgenza di sclerosi multipla negli adulti	Limitata	2	
		Sindrome di Guillain-Barré	Moderata	9	Inadeguata
		Polineuropatia diffusa, infiammatoria, cronica	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata
		Fibromialgia	Insufficiente	Nessuno	Inadeguata

Occorre raccogliere informazioni sulla capacità relativa di tali epitopi di legarsi alle molecole MHC, di essere elaborati dalle cellule che presentano antigene e di essere riconosciute da cellule T autoreattive. La mimica molecolare in sé non è sufficiente per innescare la patologia autoimmune e potrebbero essere necessari altri fattori intrinseci alle infezioni, come i danni tissutali e la reazione infiammatoria di lunga durata. Ad esempio, un nuovo vaccino contro la malattia di Lyme contiene un epitopo immunodominante della proteina superficiale A di *Borrelia burgdorferi* che mostra una grande omologia all'antigene

associato alla funzione linfocitaria umana, una molecola di adesione della famiglia delle due integrine [161]. Sebbene questa omologia abbia sollevato preoccupazione per la sicurezza di questo vaccino, non vi era alcuna prova di una maggiore frequenza di artrite nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino per il Lyme [162]; (3) l'informazione indicativa può essere ottenuta mediante l'utilizzo di modelli sperimentali ad hoc di malattie autoimmuni. Diverse formulazioni e adiuvanti vaccinali possono essere confrontati rispetto alla loro potenziale capacità di indurre o migliorare l'espressione della patologia nei modelli rilevanti; (4) opportune indagini immunologiche, ad esempio la sierologia autoimmune, possono essere sistematicamente incluse nelle prove cliniche di fase I-III. In conclusione, occorre considerare la sorveglianza clinica di potenziali effetti avversi autoimmuni e di appropriate prove di laboratorio per l'inclusione nel protocollo di monitoraggio. Tale sorveglianza dovrebbe essere estesa attraverso la fase post-marketing se specifici eventi rari si devono escludere [10]. I rapporti sulle reazioni autoimmuni dopo la vaccinazione costituirebbero probabilmente meno dello 0,01% di tutte le vaccinazioni effettuate in tutto il mondo, anche se questa percentuale può essere soggetta a scarse segnalazioni. Abbiamo riportato una sintesi delle valutazioni epidemiologiche e delle conclusioni di causalità per i principali vaccini descritti in questa revisione, incluso la vaccinazione per l'epatite A, l'epatite B, l'influenza, la MPR e l'HPV (tabelle 5, 6, 7, 8 e 9).

Tavola 8 Riepilogo delle valutazioni epidemiologiche, valutazioni meccaniche e conclusioni di causalità per il vaccino MPR

Tipo di vaccino	Evento avverso Conclusioni di causalità	Valutazione epidemiologica	Studi che contribuiscono alla valutazione epidemiologica
Vaccino MPR	Mielite trasversale	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Neurite ottica	Limitata	1
Inadeguata	Insorgenza di Scl Mul in adulti	Limitata	2
Inadeguata	Insorgenza di Scl Mul in bambini	Limitata	1
Inadeguata	Sindrome di Guillain-Barré	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Polineuropatia diffusa, infiammatoria, cronica	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Artrite cronica nelle donne	Limitata	2
Inadeguata	Diabete di tipo I	Alta	5
Favorisce il			
	Fibromialgia	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata			rifiuto

Tavola 9 Riepilogo delle valutazioni epidemiologiche, valutazioni meccaniche e conclusioni di causalità per il vaccino HPV

Tipo di vaccino	Evento avverso Conclusioni di causalità	Valutazione epidemiologica	Studi che contribuiscono alla valutazione epidemiologica
Vaccino HPV	Mielite trasversale	Insufficiente	Nessuno

Inadeguata	Neurorielite ottica	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Sclerosi Multipla	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Sindrome di Guillain-Barré	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Polineuropatia diffusa,	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	infiammatoria, cronica		
	Sclerosi laterale amiotrofica	Insufficiente	Nessuno
Inadeguata	Artralgia transitoria	Limitata	1
Inadeguata			

Inoltre, molte di queste reazioni sono lievi e auto-limitate. Tuttavia, dobbiamo essere cauti, specialmente non solo nei casi con precedenti fenomeni post-vaccinazione e quelli con allergie, ma anche in soggetti che sono inclini a sviluppare malattie autoimmuni, come quelle con una storia familiare di autoimmunità o con autoanticorpi conosciuti e in individui predisposti geneticamente. In tali sottoinsiemi, il potenziale beneficio della vaccinazione dovrebbe essere soppesato contro il suo potenziale rischio [138].

Nel 2015, Soriano et al. supposero che siano a rischio quattro gruppi di individui: (1) pazienti con precedenti fenomeni autoimmuni post-vaccinazione, come i pazienti che hanno mostrato manifestazioni cliniche iniziali (febbre, artralgia) dopo la vaccinazione; (2) pazienti immunosoppressi con condizioni autoimmuni: in effetti, i vaccini vivi, inclusi i vaccini BCG (antitubercolare), MPR e i vaccini contro l'herpes zoster e la febbre gialla sono generalmente controindicati in questi pazienti a causa del rischio di una replicazione virale incontrollata [163]; (3) pazienti con una storia di reazioni allergiche: i componenti vaccinali includono allergeni potenziali come le proteine derivate dagli animali come l'uovo (presenti nei vaccini della febbre gialla, influenza e MPR), adiuvanti come l'alluminio (presente nei vaccini HPV, HNI (influenza) e HBV) e timerosal (vaccino HPV), antibiotici come gentamicina, neomicina, streptomina, polimixina B e stabilizzanti come la gelatina (presente nei vaccini della varicella e MPR) e il lattosio; (4) pazienti che sono inclini a sviluppare l'autoimmunità, compresi i pazienti che hanno una storia familiare di malattie autoimmuni; portatori asintomatici di autoanticorpi, quali alti livelli di anticorpi proteici anti-citrullinati (ACPA) nell'Artrite Reumatoide, anticorpi anti-mitochondriali (AMA) nella cirrosi biliare primaria, anticorpi anti-tiroide nella tiroidite di Hashimoto e anti-dsDNA nel Lupus Eritematoso Sistemico [164] ; portando certi profili genetici, compresi i pazienti con polimorfismi associati con il gene dell'insulina, il gene della tireoglobulina e il gene del recettore ormonale che stimola la tiroide [165].

Conclusioni e raccomandazioni degli esperti

La vaccinazione potrebbe mostrare effetti collaterali autoimmuni e potenzialmente anche innescare una malattia autoimmune piena. Questa suscettibilità all'autoimmunità indotta dal vaccino è probabilmente determinata anche dalla predisposizione genetica, che sottolinea ulteriormente l'importanza del "mosaico dell'autoimmunità " [4]. La vaccinazione riduce la morbilità e la mortalità degli individui, in particolare dei bambini. Tuttavia, il dilemma di chi e quando vaccinare rimane irrisolto e ulteriori ricerche sono necessarie per spiegare il meccanismo di azione. Infine, crediamo che il nostro impegno dovrebbe essere quello di pianificare indagini genetiche sui pazienti affetti da autoimmunità post-vaccinazione al fine di chiarire lo sfondo patogenico e la fisiopatologia della risposta autoimmune correlata al vaccino. Speriamo che questo approccio possa

portare a definire uno screen-test (patch test) per questo rischio e, infine, alla prevenzione delle reazioni avverse mediante la vaccinazione. Potrebbe rappresentare una “medicina personalizzata” che potrebbe potenzialmente migliorare i metodi di prevenzione e le opzioni terapeutiche, secondo le raccomandazioni della “Associazione Europea per la Medicina Predittiva, Preventiva e Personalizzata” [166].

Conformità agli standard etici

Finanziamenti:

Questo studio non è finanziato.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

References

References

1. Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med*. 2013;368(6):551-60.
2. Ansakorpi H, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome following H1N1-influenza vaccination: a case report. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(5):e25-8.
3. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(1):88-90.
4. Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(2):181-4.
5. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 1994;271(20):1602-5.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223-43.
7. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999;42(12):1395-403.
8. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
9. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. 2015;3(4):151-5.
10. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*. 2003;362(9396):1659-66.
11. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2068-74.
12. Langridge WH. Edible vaccines. *Sci Am*. 2000;283(3):66-71.
13. Todd JA, Wicker LS. Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in humans and animal models. *Immunity*. 2001;15(3):387-95.
14. Steere AC, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.

Arthritis Rheum. 1977;20(1):7-17.

15. Zabriskie JB, Freimer EH. An immunological relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med.* 1966;124(4):661-78.

16. Regner M, Lambert PH. Autoimmunity through infection or immunization? *Nat Immunol.* 2001;2(3):185-8.

17. Tudela P, Marti S, Bonal J. Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron.* 1992;62(2):236.

18. Symmons DP, Chakravarty K. Can immunisation trigger rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1993;52(12):843-4.

19. Ascherio A, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344(5):327-32.

20. Tourbah A, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology.* 1999;53(2):396-401.

21. Contavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, et al. Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:319-26.

22. Aharon-Maor A, Shoenfeld Y. The good, the bad and the ugly of vaccination. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(3):225-7.

23. Symmons DP, Chakravarty K. Can immunization trigger rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52:843-4.

24. Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:430-2.

25. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110(2):105-23.

26. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity- 'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun.* 2000;14:1-10.

27. Lasky T, Magder TG. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 1998;339: 1797-801.

28. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. *Clin Immunol.* 2003;107(2):116-21.

29. Classen JB, Classen DC. Association between type I diabetes and Hib vaccine: causal relation is likely. *BMJ.* 1999;319:1133.

30. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ.* 1999;318:1169-72.

31. Wakeberg J, Fredriksson J, Vaarala O, Ludvigsson J. Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1005:404-8.

32. Yu O, Bohlke K, Hanson CA, Delaney K, Rees TG, Zavitkovsky A, et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a vaccine safety datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(7):736-45.

33. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123-33.

34. Shui IM, Rett M, Weintraub E, Marcy M, Amato AA, Sheikh SI, et al. Vaccine safety datalink research team. Guillain-Barré syndrome incidence in a large United States cohort (2000-2009). *Neuroepidemiology.* 2012;39(2):109-15.

35. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA. Guillain-Barre syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect*

Dis. 2010;10(9):643-51.

36. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*. 2007;2(4):e344.

37. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):382-8.

38. Hardy TA, Blum S, McCombe PA, Reddel SW. Guillain-Barré syndrome: modern theories of etiology. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(3):197-204.

39. McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol*. 2001;153:610-4.

40. Offit PA. Thimerosal and vaccines—a cautionary tale. *N Engl J Med*. 2007;357:1278-9.

41. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110:105-23.

42. Hoshino T, Uchiyama Y, Ito E, Osawa S, Ohashi T. Simultaneous development of acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barré syndrome associated with H1N1 09 influenza vaccination. *Intern Med*. 2012;51:1595-158.

43. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366:1653-66.

44. Terryberry J, Sutjita M, Shoenfeld Y, Gilburd B, Tanne D, Lorber M, et al. Myelin- and microbe-specific antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J. Clin. Lab. Analysis*. 1995;9:308-19.

45. Shoenfeld Y, Isenberg D. *Natural autoantibodies* eds. Boca-Raton: CRC; 1993: p. 15-33.

46. Nachamkin I, Shadomy S, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*. 2008;198(2):226-33.

47. Lei T, Sutjita K, Kok KH, Chan KH, Chan EY, Hung IF. Antiganglioside antibodies were not detected in human subjects infected with or vaccinated against 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Vaccine*. 2012;30(16):2605-10.

48. Hughes RA, Choudhary PP, Osborn M, Rees JH, Sanders EA. Immunization and risk of relapse of Guillain-Barre syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1996;19:1230-1.

49. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes melitus. *J Exp Med*. 1901;5:397-428.

50. Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel. Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for vaccine safety workshop. The Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(3):217-22.

51. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.

52. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20.

53. Classen DC, Classen JB. The timing of pediatric immunization

- and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Pract.* 1997;6:449-54.
54. Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity.* 1996;24:137-45.
55. Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel. Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:217-22.
56. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1398-404.
57. Classen JB, Classen DC. Immunization in the first month of life may explain decline in incidence of IDDM in The Netherlands. *Autoimmunity.* 1999;31:43-5.
58. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County Minnesota. *Neurology.* 1990;40:780-6.
59. Todd JA, Wicker LS. Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in humans and animal models. *Immunity.* 2001;15:387-95.
60. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol.* 2003;60(4):504-9.
61. Payne DC, Rose CE, Kerrison J, Aranas A, Duderstadt S, McNeil MM. Anthrax vaccination and risk of optic neuritis in the United States military, 1998-2003. *Arch Neurol.* 2006;63(6):871-5.
62. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology.* 1997;48(2):312-4.
63. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26.
64. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med.* 1981;304(26):1557-61.
65. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barre syndrome in the United States, 1979-19 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA.* 1982;248(6):698-700.
66. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1301-4.
67. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2217-21.
68. Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, Li R, Yin R, Weintraub ES, et al. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):177-88.
69. Cohen JA. The future of multiple sclerosis treatment. *J Neurol Sci.* 2009;277(1):S55-61.
70. Tourbah A, Gout O, Liblau R, Lyon-Caen O, Boungnot C, Iba-Zizen MT, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology.* 1999;53:396-401.
71. Gout O, Lyon-Caen O. Sclerotic plaques and vaccination against hepatitis B. *Rev Neurol (Paris).* 1998;154:205-7.
72. Fourrier A, Bégaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touzè E, Decker N, et al. Hepatitis B vaccine and first episodes

- of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51:489-49.
73. Dittmann S. Special address: safety of hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 2000;18:S10-1.
74. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med.* 2001;344:319-26.
75. Ascherio A, Zhang SM, Hernàn MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:327-32.
76. Hernàn MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology;* 2004; 63(5): 838-42
77. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity.* 2005;38(4):295-301.
78. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009;72(10):873-80.
79. Terney D, Beniczky S, Barsi P, Kondàkor I, Perènyi J, Faludi B, et al. Multiple sclerosis after hepatitis B vaccination in a 16-year-old patient. *Chin Med J.* 2006;119(1):77-9.
80. Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine.* 3rd edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2003; 1-2200
81. Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med Hypotheses.* 2005;65(3):509-20.
82. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Investig.* 1997;100(12):3019-26.
83. Vaughan JH. The Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100(12):2939-40.
84. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5 (suppl 51):S72-9.
85. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus.* 2001;10(3):237-40.
86. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(3):131-9.
87. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(10):982-9.
88. Guiserix J. Systemic lupus erythematosus following hepatitis B vaccine. *Nephron.* 1996;74(441):1.
89. Borisova VV, Krel' VV. Systemic lupus erythematosus etiologically due to the hepatitis B and C viruses. *Ter Arkh.* 1992;64:92-3.
90. 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(13):1192-7.
91. Maillefert JF, Sibilia J, Toussiot E, Vignon E, Eschard JP,

- Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):978-83.
92. Santoro D, Stella M, Montalto G, Castellino S. Lupus nephritis after hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clin Nephrol*. 2007;67(1):61-3.
93. Kowal C, Weinstein A, Diamond B. Molecular mimicry between bacterial and self antigen in a patient with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 1999;29(6):1901-11.
94. Hocine MN, Farrington CP, Touze E, Whitaker HJ, Fourrier A, Moreau T, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. *Vaccine*. 2007;25(31):5938-43.
95. Vlach A, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 1996;97:738-9.
96. Jonville-Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and pasteurmerieux serums et vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:44-8.
97. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:1158-62.
98. Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep*. 2014;6(45).
99. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
100. Oski FA, Naiman JL. Effect of live measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med*. 1966;275(7):352-6.
101. Autret E, Jonville-Béra AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after isolated or combined vaccination against measles, mumps and rubella. *Therapie*. 1996;51(6):677-80.
102. Jonville-Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and pasteur-merieux serums et vaccins. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(1):44-8.
103. Institute of Medicine (US) Vaccine Safety Committee; Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. 1994;118-186.
104. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e687-92.
105. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001;84(3):227-9.
106. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):107-11.
107. Okazaki N, Takeguchi M, Sonoda K, Handa Y, Kakiuchi T, Miyahara H, et al. Detection of platelet-binding anti-measles and anti-rubella virus IgG antibodies in infants with vaccine-induced thrombocytopenic purpura. *Vaccine*. 2011;29(31):4878-80.
108. Tótl L, Nazi I, Jafari R, Arnold DM. Piecing together the humoral and cellular mechanisms of immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:631-9.

109. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):322-9.
110. Nieminen U, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkiperna A, Kekomäki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr.* 1993;82(3):267-70.
111. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120(4):574-96.
112. Raychaudhuri S, Thomson BP, Remmers EF, Eyre S, Hinks A, Guiducci C, et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet.* 2009;41(12):1313-8.
113. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(4):345-54.
114. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1199-209.
115. Grasland A, Vinceneux P. Rheumatic manifestations of vaccination. *Rheumat Eur.* 1999;28:25-7.
116. Nussinovitch M, Harel L, Varsano I. Arthritis after mumps and measles vaccination. *Arch Dis Child.* 1995;72(4):348-9.
117. Benjamin CM, Chew CG, Silman AJ. Joint and limb symptoms in children after immunization with measles, mumps and rubella vaccine. *BMJ.* 1992;304:1075-7.
118. Slater PE, Ben-Zvi T, Fogel A, Ehrenfeld M, Ever-Hadani S. Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women. *Vaccine.* 1995;13(16):1529-32.
119. Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, Middleton P, Mathias R, MacWilliam L, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet.* 1997;349(9061):1277-81.
120. Ray P, Black S, Shinefeld H, Dillon A, Schwalbe J, Holmes S, et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *J Am Med Assoc.* 1997;278(7):551-6.
121. Mitchell LA, Tingle AJ, MacWilliam L, Home C, Keown P, Gaur LK, et al. HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint manifestations. *J Infect Dis.* 1998;177(1):5-12.
122. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet.* 1986;327(8487):939-42.
123. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106(5):E62
124. dos Santos BA, Ranieri TS, Bercini M, Schermann MT, Famer S, Mohrdieck R, et al. An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;12(4):240-6.
125. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):672-6.
126. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes

in childhood. *Diabetologia*. 1991;34(3):176–81.

127. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(5):425–30.

128. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Brusadelli T, Pozzi M, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:293–4.

129. 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.

130. 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.

131. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*. 2013;36:393–412.

132. Cojocar M, Chicos B. ASIA or Shoenfeld's syndrome—an autoimmune syndrome induced by adjuvants. *Rom J Intern Med*. 2013;51(3–4):131–4.

133. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. 2009;18(13):1217–25.

134. Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants'. *Lupus*. 2012;21(2):118–20.

135. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(4):361–73.

136. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(4):287–93.

137. McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, Fleenor CJ, Van Rooijen N, Kappler JW, et al. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. *J Immunol*. 2009;183(7):4403–14.

138. Soriano A, Neshner G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacol Res*. 2015;92:18–22.

139. Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Carnovale C, Clementi E. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. *Immunol Res*. 2017;65(1):106–16.

140. Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Palmieri B. Somatoform and neurocognitive syndromes after HPV immunization are not associated to cell-mediated hypersensitivity to aluminum. *Toxicol In vitro*. 2017; 43:58–61

141. Garcia Allende N, Garcia Posada MJ, Radosta MF, Sánchez AV, Mayer Wolf M, Rodriguez V. Acute transverse myelitis in a traveler. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):242–4.

142. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):215–24.

143. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler*.

2009;15(1):116-9.

144. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Personalized vaccines: the emerging field of vaccinomics. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1659-67.

2008;8(11):1659-67.

145. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: the emerging field of vaccine adverse event immunogenetics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):431-2.

146. Stern LJ, Calvo-Calle JM. HLA-DR: molecular insights and vaccine design. *Curr Pharm Des*. 2009;15(28):3249-61.

147. Reif M, McKinney BA, Motsinger AA, Chanock SJ, Edwards KM, Rock MT, et al. Genetic basis for adverse events after smallpox vaccination. *J Infect Dis*. 2008;198(1):16-22.

148. Mangan DF, Robertson B, Wahl SM. IL-4 enhances programmed cell death (apoptosis) in stimulated human monocytes. *J Immunol*. 1992;148(6):1812-6.

149. Soruri A, Kiafard Z, Dettmer C, Riggert J, Kohl J, Zwirner J. IL-4 downregulates anaphylatoxin receptors in monocytes and dendritic cells and impairs anaphylatoxin-induced migration in vivo. *J Immunol*. 2003;170:3306-14.

150. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The immune system in health and disease*, vol. 5. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

151. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt 10):2341-64.

152. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Choumerianou D, et al. An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;100(3):409-14.

153. Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima H, Matsuda Y, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):183-90.

154. Lerner A. Aluminum as an adjuvant in Crohn's disease induction. *Lupus*. 2012;21(2):231-8.

155. Dimitrijevic L, Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Živančević-Simonović S. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine. *Lupus*. 2012;21(2):195-202.

156. Vista ES, Crowe SR, Tompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not 2-glycoprotein-I antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(2):168-74.

157. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. BASIA⁺—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4-8.

158. Gaspar LP, Mendes YS, Yamamura MY, Almeida LF, Caride E, Gonçalves RB, et al. Pressure-inactivated yellow fever 17DD virus: implications for vaccine development. *J Virol Methods*. 2008;150(1-2):57-62.

159. Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balser J, Morin MJ, Sisti M, et al. An inactivated cell culture vaccine against yellow fever. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1326-33.

160. Singh B. Stimulation of the developing immune system can prevent autoimmunity. *Autoimmunity*. 2000;14:15-22.

161. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science*. 1998;281:703-6.
162. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun*. 2001;16:309-18.
163. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22.
164. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1736-44.
165. Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun*. 2007;28:85-98.
166. Golubnitschaja O, Baban B, Boniolo G, Wang W, Bubnov R, Kapalla M, et al. Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation—EPMA position paper 2016. *EPMA J*. 2016;7:23.