

'SAIA' - Sindrome autoimmune/ infiammatoria indotta da adiuvanti: presente e futuro

'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: even and odd

C. Perricone, C. Alessandri, G. Valesini

Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Recently, Shoenfeld and Agmon-Levin described a potential new syndrome, namely ASIA - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, that comprises four medical conditions: silicosis, the Gulf war syndrome, the macrophagic myofasciitis syndrome and post-vaccination phenomena, characterized by hyperactive immune responses accompanied by a similar complex of signs and symptoms. Most relevantly, these conditions share a linkage represented by adjuvants. This common soil may possibly induce autoimmune or auto-inflammatory diseases in humans as it was demonstrated in different animal models. Reconsidering under a unified umbrella this apparently detached condition is not only intriguing, but also provocative, and may help in unraveling novel pathogenetic mechanisms, preventive measures, and therapeutic targets.

Reumatismo, 2011; 63 (2): 63-66

Gli adiuvanti più tipicamente utilizzati in grado di aumentare la risposta immunitaria antigene-specifica, senza peraltro avere proprietà antigeniche. Il termine deriva dal latino "adiuvare" che significa "aiutare" (1). Sono composti frequentemente utilizzati in medicina soprattutto al fine di amplificare la risposta ai vaccini allestiti con microorganismi uccisi o antigeni ricombinanti (2).

Infatti, a differenza dei vaccini contro microorganismi vivi attenuati, questi antigeni vaccinali non sono in grado di stimolare una risposta immunitaria efficiente come accade nel corso dell'infezione naturale e, per tale motivo, necessitano di un adiuvante.

Inizialmente gli adiuvanti sono stati sviluppati empiricamente, senza conoscere esattamente i loro meccanismi d'azione. Oggi sappiamo che gli adiuvanti svolgono il loro ruolo interferendo direttamente con l'im-

munità innata e inducendo una maggiore risposta dei linfociti T e delle cellule dendritiche, favorendo la memoria dei linfociti B ed aumentando le capacità neutralizzanti degli anticorpi (3).

Di fatto si comportano come attori, mimando altri composti altamente conservati nel corso dell'evoluzione, quali le pareti cellulari dei batteri, andandosi a legare ai recettori di tipo Toll (1). Questo evento comporta tutta una serie di effetti che coinvolgono le cellule del sistema immunitario con rilascio di citochine e fattori chemotattici, stimolazione dell'inflamosoma Nalp3, reclutamento ed attivazione di altre cellule immunitarie, in grado di favorire la risposta all'antigene (4).

Il fatto che gli adiuvanti siano potenzialmente in grado di indurre quadri clinici patologici e talora franchi fenomeni autoimmuni è noto da tempo e risulta sia da studi effettuati su modelli animali che nell'uomo.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Carlo Perricone
Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
e Specialità Mediche
Sapienza Università di Roma
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
E-mail: carlo.perricone@gmail.com

■ Bibliografia

1. Israeli Eitan, Agmon-Levin Nancy, Blank Miri, Shoenfeld Yehuda. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18: 1217-25.
2. Toubi E. Infections more than vaccines are inducers of autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12: 635-7.
3. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 2008; 205: 869-82.
4. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008; 453: 1122-6.
5. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 1994; 180: 2341-6.
6. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol* 2009; 30: 455-64.
7. Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1555-62.
8. Lerner A. Aluminum is a potential environmental factor for Crohn's disease induction: extended hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 329-45.
9. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2010; 36: 4-8.
10. Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): Old truths and a new syndrome? *J Autoimmun* 2011; 36: 1-3.
11. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 124-8.
12. Chang C, Gershwin ME. Indoor air quality and human health: truth vs mass hysteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27: 219-39.
13. Tsai YJ, Gershwin ME. The sick building syndrome: what is it when it is? *Compr Ther* 2002; 28: 140-4.
14. Valesini G, Litta A, Bonavita MS, Luan FL, Purpura M, Mariani M, et al. Geographical clustering of scleroderma in a rural area in the province of Rome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 41-7.
15. Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus* 2010; 19: 354-8.
16. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781-90.
17. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999; 26: 73-7.
18. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 648-52.
19. Parmet WE. Pandemic vaccines - the legal landscape. *N Engl J Med* 2010; 362: 1949-52.
20. Stewart AM. Mandatory vaccination of health care workers. *N Engl J Med* 2009; 361: 2015-7.

di Roma (Castel San Pietro Romano), con ben 6 casi su 572 soggetti adulti. Inoltre, altri 10 soggetti sani mostravano almeno una caratteristica clinica tipica della sclerodermia ed altri 11 presentavano positività per autoanticorpi.

Nell'ambito di questo studio un'indagine genetica epidemiologica non mostrava differenze negli aplotipi HLA fra pazienti e soggetti sani, ed induceva ad ipotizzare un ruolo preponderante di fattori ambientali non identificati (quali le onde elettromagnetiche di potenti antenne radio) nella genesi della patologia autoimmune (14). Queste osservazioni dimostrano la necessità di eseguire studi epidemiologici ampi e con follow-up a lungo-lunghissimo termine (almeno 20 anni) per stabilire eventuali rapporti causa-effetto.

Inoltre, andrebbero riconsiderate quelle forme di patologia misconosciuta e caratterizzata da sintomatologia apparentemente aspecifica, in precedenza attribuite a fattori ambientali esterni, nelle quali gli adiuvanti potrebbero giuocare un ruolo chiave anche in associazione con insulti, quali quelli infettivi (15).

Forse l'aspetto di maggior rilievo della sindrome è rappresentato dalla possibilità di identificare quadri clinici apparentemente slegati che invece trovano una matrice comune.

Una matrice non necessariamente autoimmune, in quanto non combaciante con nessuna delle patologie autoimmuni finora identificate, eppure, verosimilmente caratterizzata da anomalie del sistema immuni-

tario, elicitate dalla presenza di adiuvanti, che si estrinsecano in una sintomatologia, che, reinserita in tale contesto, diviene specifica della sindrome SAIA.

Certo è che il problema di maggior rilievo sollevato dall'identificazione della sindrome diviene di natura sociale.

Gli adiuvanti sono per lo più molecole prodotte dall'uomo e volontariamente utilizzate, come nel caso delle protesi al silicone (16, 17).

E il peso della problematica aumenta se si considera la tematica inerente i vaccini, che tanto hanno giovato della presenza di adiuvanti (18-20).

D'altro canto, data la bassa prevalenza dei casi di SAIA (ancora tutta da accertare) e la grande sicurezza dei vaccini, che rappresentano uno dei maggiori traguardi raggiunti dell'uomo moderno, il suggerimento rimane ovviamente di vaccinare, ma di accedere un campanello d'allarme nei casi ove potrebbe configurarsi una SAIA.

Il merito di Shoenfeld e di Agmon-Levin è quello di sollevare un punto di domanda su tutta una serie di condizioni cliniche spesso trascurate che potrebbero sottendere meccanismi patogenetici comuni.

Da qui ci viene fornito lo stimolo per ulteriori studi diretti verso la dimostrazione biologica dei meccanismi molecolari nascosti dietro tali quadri clinici nell'ambito del caleidoscopio delle malattie autoimmuni, senza dimenticare che il sistema-uomo è estremamente complesso nella sua individualità genetica e nell'unicità dell'ambiente nel quale vive e al quale è esposto.

RIASSUNTO

La 'SAIA' - sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti, è una nuova sindrome descritta recentemente da Yehuda Shoenfeld e Nancy Agmon-Levin. Quattro condizioni mediche, la siliconosi, la sindrome della guerra del Golfo, la sindrome miofascite macrofagica ed i fenomeni post-vaccinazione, sono state raggruppate sotto questo comune denominatore in quanto presentano simile sintomatologia clinica, sono caratterizzate da una prominente risposta iperattiva del sistema immune e sono indotte da adiuvanti. Scoprire meccanismi patogenetici comuni potrebbe essere di grande aiuto nell'adottare interventi preventivi e strategie terapeutiche efficaci.

Parole chiave: Autoimmunità, adiuvanti, vaccini, silicone.

Key words: Autoimmunity, adjuvant, vaccine, silicone.

Ad esempio, è stato dimostrato che il pristano (tetrametil-pentadecano), un terpenoide alcano naturale saturato, è in grado di indurre autoanticorpi lupus-associati in topi normali e manifestazioni cliniche simil-lupus in modelli sperimentali di lupus murino (5, 6).

È degno di nota inoltre il fatto che l'esposizione all'alluminio, che rappresenta uno dei metalli di maggiore distribuzione nel nostro ambiente ed il più utilizzato fra gli adiuvanti, può comportare la comparsa di cambiamenti comportamentali, neuropatologici e neurochimici fino alla riduzione delle performance nei test neurocognitivi ed alla comparsa di sintomi neurologici specifici nei lavoratori professionalmente esposti a tale metallo (7, 8).

Shoenfeld ed Agmon-Levin hanno riconosciuto in quattro condizioni morbose, la siliconosi, la malattia della guerra del Golfo, la sindrome da miofascite macrofagica ed i fenomeni post-vaccinazione, un minimo comun denominatore rappresentato dalla recente esposizione ad adiuvanti, quali induttori di iperattività del sistema immune. Queste diverse forme morbose sono accomunate da quadri clinici fra loro molto simili (9).

A questa neodefinita entità sindromica è stato attribuito il nome di 'ASIA' (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants), 'SAIA' nell'acronimo italiano (sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti) o sindrome di Shoenfeld.

Nell'ambito di questa sindrome andrebbero classificati pazienti precedentemente esposti ad adiuvanti che sviluppano un quadro clinico caratterizzato da mialgie, miositi, debolezza muscolare, artralgie e/o artriti, stanchezza cronica, sonno non-riposante, disturbi del sonno, manifestazioni neurologiche associate a demielinizzazione, disfunzione cognitiva, problemi mnesici, febricola, xerostomia ed altri non specifici (9).

Gli autori nel loro lavoro hanno anche proposto dei criteri diagnostici come schematizzato in tabella I (9).

Il fatto che il silicone ed i vaccini siano stati associati allo sviluppo di patologia au-

Tabella I - Criteri diagnostici proposti per la diagnosi di SAIA.

Criteri diagnostici proposti per la diagnosi di SAIA

Criteri maggiori

- a) Esposizione a stimoli ambientali (infezioni, vaccini, silicone, adiuvanti) prima delle manifestazioni cliniche
- b) Comparsa di manifestazioni cliniche tipiche
 - Mialgia, miosite o debolezza muscolare
 - Artralgia/artrite
 - Stanchezza cronica, sonno non-riposante, disturbi del sonno
 - Manifestazioni neurologiche (soprattutto associate a demielinizzazione)
 - Disfunzione cognitiva, problemi mnesici
 - Febbre, xerostomia
 - Rimozione dell'agente scatenante comporta miglioramento
 - Biopsia di organi bersaglio

Criteri Minori

- Comparsa di autoanticorpi diretti verso l'adiuvante sospetto
- Altre manifestazioni cliniche (sindrome del colon irritabile)
- Presenza di alcuni alleli HLA (i.e., HLA DRB1, DQB1)
- Evoluzione/sviluppo di una malattia autoimmune

toimmune/immunomediata in casi sporadici è fatto ormai accertato, sebbene la rarità di questi casi e l'intervallo temporale fra evento scatenante (protesi al silicone/vaccinazione, ecc.) e sviluppo di sintomatologia, abbiano finora limitato la possibilità di attribuire loro con certezza una relazione causa-effetto (10, 11).

Nondimeno, gli adiuvanti naturali che troviamo presenti negli alimenti, nelle plastiche e fra le sostanze responsabili dell'inquinamento atmosferico, si trovano spesso a concentrazioni minime talora non dosabili, e ciò rende ancor più difficoltoso includere nel novero una serie di quadri clinici aspecifici, spesso simili fra loro, in precedenza attribuiti all'esposizione a tali agenti esterni (12, 13).

È stato pure ipotizzato che altri fattori ambientali, quali le onde elettromagnetiche, possano intervenire nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni: già nel 1993 Valesini e collaboratori hanno descritto un'augmentata prevalenza di casi di sclerodermia in un piccolo paese in provincia