

Rapporto IMID 2007

Documento di base sulla possibile adozione di un modello pluridisciplinare integrato nelle malattie croniche immunomediate

Authors: *Mauro Minelli**, *Augusto Arsieni***, *Giuseppe Iadarola****, *Emilio Serlenga*****,
*Maria Teresa Ventura*****

Il Rapporto è stato redatto d'intesa con le Associazioni dei Pazienti Immunopatici di Puglia.

1. Premessa

Assecondare e fornire risposte al generale "bisogno di salute" manifestato con crescente interesse dalla collettività, non può e non deve prescindere dall'individuazione e dall'analisi approfondita ed aggiornata della formazione, trasformazione e diffusione delle condizioni e dei fattori determinanti l'insorgenza dei processi patologici.

Tanto più che le indagini epidemiologiche condotte nel corso dell'ultimo decennio all'interno delle società industriali occidentali hanno portato alla luce un quadro foriero di nuovi interrogativi sulla effettiva sostenibilità degli attuali modelli sanitari, ma anche in grado di stimolare l'apporto di nuovi interventi mirati ed urgenti (1).

2. La valutazione dei "fattori-chiave" nelle malattie infiammatorie croniche

Un individuo su tre soffre di almeno una patologia cronica, uno su cinque presenta condizioni croniche multiple ed il 5% della popolazione presenta quattro o più condizioni croniche arrivando a richiedere, nei momenti di maggiore criticità, quasi l'80% dell'intero stanziamento dell'assistenza sanitaria pubblica (2).

Cifre che colpiscono e che, proiettate in Italia, dovrebbero trasformarsi nella bussola delle politiche della salute di un Paese nel quale, a fronte di un limitato o moderato incremento demografico, si continua a registrare un progressivo invecchiamento della popolazione, a sua volta elemento induttivo di crescente domanda sanitaria (3).

Ma, unitamente ai richiami demografici ed epidemiologici, sempre più va delineandosi e consolidandosi l'allarmante rilievo cosmico di un'altra crisi: quella che afferisce alle condizioni dell'ambiente (4, 5) e alla necessità di una prevenzione ad ampio raggio che non sia solo "diagnosi precoce", ma che coinvolga anche l'habitat in quanto elemento privilegiato da rispettare e tutelare a salvaguardia della salute collettiva (6,7).

Appare, d'altro canto, evidente come il "bisogno di salute" configuri la propria identità all'interno di una complessità di eventi in cui aspetti apparentemente distinti e marginali acquisiscono, di fatto, una sostanziale significatività d'assieme nel momento in cui ci si soffermi, per esempio, a considerare che *l'aumento della vita media e l'incremento dei cofattori di morbilità* costituiscono elementi in grado di elevare progressivamente l'incidenza della patologia cronica (8).

Si tratta di processi in continuo movimento all'interno di un circuito affatto virtuale nel quale il termine "cronicità" si arricchisce dinamicamente di contenuti e di valenze aggiuntive. Una di queste, descritta e definita come "iatrogenesi clinica" già da Ivan Illich nel 1976 (9), appare oggi quanto mai evidente e critica nelle dinamiche evolutive del sistema sanitario, in ragione dell'utilizzo più che mai prolungato di terapie farmacologiche composite e pressanti alle quali il malato cronico difficilmente riesce a sottrarsi (10).

E', dunque, sotto la pressione di tutti questi elementi che va progressivamente a consolidarsi l'emergenza sanitaria delle malattie infiammatorie croniche, nel contesto delle quali è possibile rilevare, quale denominatore comune, una basilare disfunzione dei meccanismi di controllo e di regolazione del "sistema organismo" (11).

3. Verità e falsità scientifiche sulle più diffuse patologie croniche

Nel corso degli ultimi anni la ricerca medico-scientifica è riuscita a fornire numerose informazioni sui meccanismi fisiopatologici di base per la corretta comprensione delle varie realtà nosologiche.

Si è potuti, così, passare da una lettura della malattia intesa come "patologia d'organo", ad un concetto di "alterazione di sistema". Alla disregolazione del sistema, comprendente apparati un tempo distinti, si attribuisce oggi la genesi univoca di quadri patologici precedentemente ritenuti distinti (12).

Tale consapevolezza, seppur supportata da riferimenti scientifici e dottrinali sempre più numerosi e qualificati (13,14,15,16), non riesce tuttavia ad esprimere la propria intrinseca validità nell'ambito delle strategie operative cliniche e terapeutiche adottate dai Sistemi Sanitari occidentali che, nel mentre riescono ad esprimere efficacia gestionale dell'acuzie clinica, continuano a dimostrare sostanziale inefficacia sul fronte delle Malattie Infiammatorie Croniche, con particolare riferimento a quelle Immunomediate (IMID) (17,18).

Sono, queste ultime, in sensibile aumento anche presso la popolazione giovanile (19) e, pertanto, la loro insorgenza non appare strettamente legata all'età biologica.

4. Limiti nell'appropriatezza dell'attuale assistenza sanitaria

Nei Paesi medicalizzati dell'Occidente le strategie terapeutiche sinora adottate sul fronte delle patologie croniche, oltre a costituire motivo di continuo dissesto del bilancio della Sanità Pubblica, dimostrano che la *Evidence-Based Medicine* (la bussola cui oggi sono affidate le strategie di indirizzo della medicina clinica e del suo governo) spesso non è utilizzata al massimo delle sue potenzialità e segnalano l'urgenza di un nuovo pensiero medico prioritariamente orientato a comprendere i complessi meccanismi alla base dei quadri morbosi, in tal modo superando i limiti della frammentazione specialistica e anatomica, fino alla realistica proposizione di nuovi modelli organizzativi d'intervento centralizzato (20,21).

Come dire, in altri termini, che alla domanda di salute della popolazione non può essere data una risposta parcellizzata, racchiusa nei recinti delle appartenenze ultraspecialistiche. Occorre una risposta ampia, fatta di scelte strategiche e di realizzazioni di politica sanitaria, una risposta soprattutto pluridisciplinare e oggi anche transculturale.

5. Dalla medicina d'organo alla medicina di sistema

L'approccio alla malattia viene, dunque, concettualmente ridefinito all'interno di un modello in cui cause diverse possono concorrere a produrre un certo effetto, per quanto un'identica causa possa produrre effetti estremamente diversi o, ancora, ciò che è effetto di alcune cause può diventare input per altri nuovi eventi patologici.

E' in questi ambiti che si configura la *complessità biologica* valutata nel contesto di una visione "sistemica" (immuno-neuro-endocrino-metabolica) delle malattie (fig.1), con particolare riferimento a quelle immunomediate (22).

L'enfasi sulla *differenza culturale* tra specialità d'organo e "medicina di sistema" appare oggi, pertanto, non più solo opportuna, ma anche conveniente oltre che eticamente doverosa. D'altro canto, se la reumatologia, la ginecologia, l'urologia, la pneumologia, la dermatologia, la otorinolaringoiatria, l'oculistica, la gastroenterologia, la nefrologia, si sono progressivamente sviluppate per dedicarsi alla diagnostica, soprattutto strumentale, delle "rispettive" patologie appannaggio di singoli organi, le terapie conseguenti non hanno potuto che privilegiare gli aspetti "locali" di trattamento.

Le specialità "di sistema" (immunologia, endocrinologia, neurologia), seguendo criteri e priorità differenti, hanno invece provato ad indagare la fisiologia di un sistema e le sue possibili alterazioni (fisiopatologia), con l'obiettivo di conoscere e approfondire le eventuali cause delle manifestazioni patologiche indotte a carico dei differenti organi ed apparati inclusi nel "supersistema dei sistemi" (23,24,25,26,27).

Gli aspetti diagnostici si sono, quindi, concentrati sulle alterazioni dell'intero organismo, e la terapia è risultata da una combinazione di interventi compositi nel duplice intento di controllare rapidamente l'infiammazione e indirettamente i sintomi, ma anche e soprattutto di correggere il difetto di base, fino a portare il paziente a "Guarigione Clinica", ovvero ad uno "stato di benessere prolungato, in assenza di qualsiasi terapia"(28).

Queste le premesse culturali che hanno sostanzialmente caratterizzato la buona pratica medica fino agli anni '80 quando, sotto la spinta delle prime iniziative "globali", la clinica ha cominciato a subire l'impatto delle *linee guida per singola patologia*.

A distanza di almeno 25 anni, quegli indirizzi appaiono oggi strumento superato dalle evidenze scientifiche accumulate e dalla insostenibilità medica ed economica del modello basato sul controllo del solo sintomo (29). Senza poi contare le asimmetrie dei censimenti epidemiologici che discendono da tali premesse aberranti (30).

In effetti, è dal rispetto oramai anacronistico di quelle "linee-guida" che scaturisce l'iter tortuoso di un modello che, fondato sull'esclusiva rilevanza del sintomo, porta ancora oggi il paziente immunopatico con *dermatite atopica* ad essere valutato inizialmente dal dermatologo, poi dallo pneumologo per l'eventuale sovrapposizione di un *asma bronchiale*, quindi dall'otorino se si aggiunge anche la *rinite* e dall'oculista se il quadro "si complica" con una *congiuntivite*, e ancora dall'endocrinologo nell'eventualità non remota di una *tireopatia autoimmune*, fino al gastroenterologo per eventuali evoluzioni successive, tutte apparentemente separate (nella visione "d'organo") eppure tutte incluse in un unico processo patologico il cui intrinseco dinamismo evolutivo è stato già da qualche anno sintetizzato ed efficacemente espresso nella suggestiva evocazione della "marcia allergica" (31,32,33).

È dalla coerente adozione di tali cognizioni ormai storicamente acquisite, nell'ottica del migliore approccio diagnostico e terapeutico possibile ad una determinata malattia, che scaturisce la necessità e, anzi, l'urgenza di considerare "cause prime" (*eziologia*), "meccanismi di generazione" (*patogenesi*) ed "evoluzione" (*storia naturale*) all'interno di un circuito integrato, noto e condiviso.

6. Obiettivi e percorsi assistenziali, gestionali e clinici

Potranno scaturire da queste procedure modelli organizzativi, gestionali ed anche educazionali, seppure non perfetti, almeno privi di incoerenze macroscopiche. Fra l'altro, in termini di sostenibilità dei costi, risulta evidente che, se una storia naturale di malattia allergica comincia con una dermatite atopica e termina in nell'anafilassi, passando per allergia alimentare ⁽³⁴⁾, asma bronchiale, rinite ed orticaria-angioedema, *i criteri di valutazione farmacoeconomica* ⁽³⁵⁾ dovrebbero decisamente mutare nell'eventualità in cui un intervento terapeutico si dimostri capace di controllare la malattia aperta, di ridurre il consumo di farmaci ma, soprattutto, di prevenire la naturale progressione della malattia stessa ⁽³⁶⁾.

Questo concetto fondamentale e documentato rende inderogabile la necessità di riconoscere *un'unica storia naturale* ed *un'unica patogenesi* per una coerente diagnostica e terapia delle varie manifestazioni cliniche di *un'unica patologia immuno-allergica*. E proprio dalle allergopatie è possibile trarre un chiaro riferimento esemplificativo delle anomalie riconducibili all'anacronistico "modello d'organo": non importa se siano comparsi sintomi a carico delle vie aeree superiori (*una rinite*) o dei bronchi (*l'asma*) o della congiuntiva o della cute (*una dermatite atopica* o *un'orticaria*), oggi è ormai acclarato che per interferire con l'eziologia di una qualsivoglia condizione allergica occorre "centralizzare" l'intervento medico indipendentemente dall'organo in cui sia primitivamente comparsa la fenomenologia clinica.

Con questi esempi provati non è facile, allora, capire per quale ragione non si debbano applicare concetti analoghi anche alle malattie autoimmuni e, più in generale, alle malattie infiammatorie croniche immunomediate ⁽³⁷⁾.

A proposito di *autoimmunità* ⁽³⁸⁾, essa è caratterizzata da eziologie tra loro quasi del tutto identiche e differenti solo in alcuni particolari tanto piccoli, a volte, quanto sufficienti a permettere che, anatomicamente, la malattia possa svilupparsi in organi diversi (le articolazioni nell'*artrite reumatoide*, il pancreas nel *diabete di tipo I*, la pelle nel *lupus cutaneo*, l'intestino nel *morbo di Crohn*) ^(39,40).

E' proprio per questa ragione che molti specialisti di aree diverse (reumatologi, neurologi, gastroenterologi, dermatologi...) si trovano, oggi, ad interessarsi di autoimmunità. Laddove l'autoimmunità (e con essa l'infiammazione cronica che ne caratterizza l'evoluzione) rappresenta, di fatto, il comune denominatore eziologico di tali patologie (41).

D'altro canto, esiste certamente l'aggravante del frequente co-interessamento di organi diversi contestualmente colpiti da autoimmunità, ciò che rende immediatamente chiaro il paradosso di una divisione fondata sull'anatomia, con il dermatologo che è costretto a trattare la malattia renale, il nefrologo che tratta l'impegno polmonare, lo pneumologo che tratta il coinvolgimento articolare...

Grazie ad una produzione scientifica straordinariamente prolifica in tal senso (42,43,44,45, 46) oggi sappiamo, avendo appreso che tali patologie sono tra loro correlate a livello genetico e patogenetico, che scongiurare l'insorgenza di autoimmunità pur mantenendo un efficiente livello di immunocompetenza (per combattere infezioni e tumori) è compito estremamente complesso e delicato all'interno di un sistema nel quale un comune apparato di controllo può risultare disregolato (47,48,49). Ciò contribuisce a spiegare l'aggregazione familiare di diverse malattie immunomediate, ma offre anche la speranza, e per molti versi oggi anche la certezza, che alcune identiche terapie funzionino in più di una malattia immunologica, nell'acquisita convinzione che le varie condizioni nosologiche coinvolgenti organi differenti possano avere, quale comune eziologia, la disregolazione immunitaria che induce ipersensibilità, autoimmunità ed infiammazione cronica (50).

Ed è alla luce di tali premesse che risulta ancora oggi poco comprensibile la sostanziale marginalità del ruolo attribuito, nella gestione ordinaria di tali patologie, alla figura dell'immunologo clinico che pure, nel contesto auspicabile di una pluridisciplinarietà condivisa, potrebbe studiarne le cause in ragione di una specifica competenza maturata in anni di specializzazione (51), e perché nel nostro Sistema Sanitario non vi siano che pochissime strutture riservate allo scopo.

In realtà, la pressoché totale assenza nei nostri ambiti territoriali di centri di riferimento, la mancanza di osservatori epidemiologici e di indicatori della prevalenza delle malattie immunomediate, e soprattutto la carenza di notizie sulla qualità dell'assistenza di questi pazienti cronici, rendono difficile l'iter scientifico ed operativo del medico specialista, e quello assistenziale dell'utente malato. Eppure, sulla base di tali presupposti sarebbe possibile organizzare un sistema di cure efficace per i pazienti. E' solo comprendendo questa commistione di organi colpiti da *una causa unica* che si possono disegnare ed organizzare percorsi adatti, senza lasciare che la malattia segua il suo corso e ponga a carico del malato l'onere di progettare da solo la propria assistenza. E' solo abbandonando la visione anatomica tradizionale e prendendo l'eziologia come principio ispiratore, che si può sperare di formulare una terapia realmente risolutiva.

Sanno bene queste cose le associazioni dei pazienti, e conoscono anche il costo personale e collettivo delle attuali carenze, con i "viaggi della speranza" in centri lontani alla ricerca di diagnosi e cure adeguate (52).

7. La scelta del modello pluridisciplinare di assistenza

In questi periodi di ristrettezze preoccupa la distanza tra le incoraggianti promesse delle sperimentazioni (53) e il trasferimento dei loro eventuali risultati nell'ambito del Sistema Sanitario. Qui, più che a tagli, occorre porre mano ad una seria opera di ristrutturazione imperniata sul contributo pluridisciplinare che veda l'apporto, in sede locale, dell'immunologo centralmente integrato in équipes dedicate e l'apertura di centri o reparti di riferimento.

Tanti esempi si potrebbero citare a conferma dei danni alla salute prodotti da ritardi culturali e sprechi di risorse, talora sottaciuti ed ignorati nell'indolente assenza di considerazione verso la maggior parte delle patologie croniche. D'altro canto, la stessa *formazione* necessita di docenti "dedicati", sicché il filo della trasmissione delle conoscenze, esile di per sé, rischia non di rado di spezzarsi già fra gli studenti dei corsi di laurea e delle scuole di specializzazione di area medica.

Tale preoccupante carenza se, da un lato, conferisce risalto ai pochi centri esistenti, dall'altro non può non evidenziarne l'intrinseca sofferenza per la disorganizzazione legata alla mancata comprensione della reale natura sistemica delle malattie infiammatorie croniche immunomediate e della necessità di porvi rimedio attraverso un modello pluridisciplinare come quello proposto dalla *International Union of Immunological Societies and the Federation of Clinical Immunology Societies (FoCIS)* ⁽¹⁷⁾: " *E' inevitabile che gli immunologi clinici si trasformino negli internisti del futuro. Anziché trattare l'asma, la psoriasi o la malattia di Crohn separatamente, hanno l'idea di avere a che fare con più varianti di una stessa malattia chiamata ora Disordine Infiammatorio Immuno-Mediato o IMID.*

La nuova categoria abbraccia le forme infiammatorie in cui l'attivazione del Sistema Immunitario riveste un ruolo chiave: le forme croniche più conosciute e diffuse, le autoimmunità, i rigetti nei trapianti d'organo e le progressioni cancerose. Per queste forme si deve ricorrere a terapie che non sopprimano il Sistema Immunitario, ma che piuttosto modulino in maniera mirata alcune sue componenti specifiche. È così che un trattamento biologico per riequilibrare il Sistema Immunitario potrà essere in grado, per esempio, di trattare contemporaneamente sia la Psoriasi che l'Infiammazione Cronica Intestinale e l'Artrite Reumatoide. La ragione è che la stessa disfunzione immunitaria può accompagnarsi a processi infiammatori acuti o cronici a carico di uno o più organi e tessuti.

La speranza è quella di identificare i pazienti a seconda della peculiare anomalia cellulare che si produce nel loro organismo, e non invece a seconda del punto in cui i fenomeni infiammatori diventano manifesti.

Nel futuro queste specialità sostituiranno quelle tradizionali definite per organo, nell'intento di eliminare le cause delle malattie, piuttosto che trattarne solamente i sintomi"

Da qui allora l'attesa, mutuata da uno slogan autorevolmente coniato nel 2004 ⁽⁵⁴⁾, di ricavare dalla scienza dell'immunologia il miglioramento della salute e la creazione di una nuova ricchezza tramite l'economia basata sulla conoscenza. Tutto ciò all'interno di un sistema di protezione sociale più che mai orientato al riconoscimento della centralità delle politiche per la cronicità e dei loro legami ed intrecci con la generalità di quanto programmato in sanità e a disposizione dei cittadini ⁽⁵⁵⁾.

Non a caso istanze plurali individuano in maniera condivisa, e dunque emblematica, ciò che i cittadini si attendono dal welfare del futuro. Le priorità sembrano concentrarsi intorno alla necessità di sviluppare un *approccio integrato ai percorsi assistenziali*, con un'attenzione particolare finalizzata alla personalizzazione degli stessi o, ancor meglio, alla possibilità di poter essere presi in carico dal sistema senza più doversi preoccupare in prima persona, o attraverso i propri familiari, di assecondare interventi frammentati, spesso scomposti, che oggi il servizio riesce ad offrire. Deriva da tutto ciò la necessità impellente di introdurre un nuovo modello di assistenza fondato, oltre che sull'aggiornamento degli assetti organizzativi, anche e soprattutto sulla riassegnazione delle competenze degli operatori e sulla ridefinizione degli ambiti scientifici e clinici.

D'altro canto le continue scoperte nel campo della genomica ⁽⁵⁶⁾, della proteomica ⁽⁵⁷⁾ e della biologia molecolare hanno ormai permesso di risalire alle cause primarie delle più diffuse patologie infiammatorie croniche, evidenziando la necessità di trasformare, come già detto, la pratica clinica da *medicina dei sintomi* a *medicina delle cause*.

8. Il contenimento qualitativo e quantitativo dei bisogni di assistenza

La conversione da medicina dei sintomi a medicina delle cause, a sua volta, potrebbe realmente consentire, laddove attuata, un più rapido turn-over dei pazienti nelle strutture sanitarie, giacché gli interventi diretti a contrastare le cause garantirebbero degenze temporalmente e numericamente più contenute, un sensibile decremento del numero di prescrizioni terapeutiche e, conseguentemente, un'adequata razionalizzazione e riduzione

del numero delle strutture stesse, resa possibile dall'eventuale accorpamento di reparti inizialmente differenziati.

La medesima identificazione dei fattori causali permetterebbe, inoltre, di definire le componenti sovrapponibili delle patologie infiammatorie croniche suggerendone la riclassificazione in funzione dei criteri comprendenti le componenti biologiche comuni (58), anziché degli aspetti morfologici e delle aree anatomiche di manifestazione.

Ed è proprio attraverso la caratterizzazione biologica inquadrata dall'analisi molecolare che è possibile accertare le interazioni esistenti tra singoli apparati e componenti dell'organismo, rivelando le condizioni autonome e quelle interdipendenti. E' del tutto evidente, allora, come le conseguenti attività sanitarie pluridisciplinari non possano che essere simultanee e combinate al fine di conseguire il migliore e più duraturo effetto terapeutico, abbattendo, fra l'altro, i costi degli interventi e, di conseguenza, dell'assistenza. D'altro canto se pure è indubitabile che sei medici siano sempre meglio di uno, risulta obiettivamente più opportuno prevedere sei medici interagenti all'interno di un sistema operativo unico e condiviso, piuttosto che sei reparti, sei diagnostiche e sei cure diverse per lo stesso paziente.

9. Il primato del modello IMID

L'istituzione dei "centri pluridisciplinari" IMID (*Immune Mediated Inflammatory Disorders*) acquisisce, per quanto detto, la significatività di un processo sanitario, economico, politico e sociale complessivamente efficace dal punto di vista organizzativo e finanziario. Nell'ottica del raggiungimento del miglior "costo/efficacia" per l'ormai inderogabile riconversione delle strutture sanitarie, il modello "IMID" rappresenta pertanto la soluzione preferenziale, in quanto influente sul maggior numero possibile di discipline mediche, con particolare riferimento a quelle in cui il sistema immunitario risulti affetto da patologia o rivesta un ruolo chiave nella progressione di altre forme patologiche infiammatorie "multiorgano" o sistemiche.

In tale realtà pluridisciplinare la diagnostica subisce anch'essa una riconversione di carattere tecnico, scientifico ed organizzativo, giacché l'inveterata analisi dei marcatori che documentano un danno già intervenuto negli organi e nei tessuti, può finalmente lasciare il posto all'analisi, più tempestiva ed efficace, di marcatori, come ad esempio quelli proteomici o enzimatici, che preludono alle progressioni patologiche. Per quanto attiene, in particolare, all'accertamento diagnostico delle forme da disfunzione immunitaria, la valutazione comporta, come detto, il trasferimento del paziente dall'osservazione "d'organo" a quella sistemica per cui, quand'anche l'origine di una specifica forma patologica dovesse risiedere in uno solo degli apparati organici, gli interventi terapeutici sugli altri comparti funzionalmente connessi al primo contribuiranno additivamente alla risoluzione del complessivo processo infiammatorio.

10. Conclusioni

L'analisi fin qui condotta secondo i dettami di una visione d'assieme all'interno della quale evidenziare un eventuale scompenso sistemico, presenta, a nostro avviso, il vantaggio di documentare un'attività infiammatoria che, oltre a preludere ad una possibile insufficienza secondaria a carico di organi e tessuti diversi, prova in maniera chiara l'esistenza di un processo patologico unico le cui variazioni determinano l'insorgenza e la progressione di fenomeni concorrenti e localizzati in aree anatomiche differenti.

E' così che eventi infiammatori multipli e differenziati diventano linearmente riconducibili ad una deficienza primaria di carattere immuno-neuro-endocrino (59,60,61,62,63) e, dunque, sistemica.

LETTERATURA ESSENZIALE

- 1) M. L Levy, A. Sheikh, S. Walker, and A. Woods
Should UK allergy services focus on primary care?
BMJ, June 10, 2006; 332(7554): 1347 - 1348.
- 2) G.F. Anderson
Medicare and chronic conditions
The New England Journal of Medicine – Vol.353:305-309; Juli 21, 2005 num.3
- 3) *Cittadinanzattiva-CnAMC, VII Rapporto sulle Politiche della Cronicità, 2006*
- 4) *Human immune system has not adapted to changes in the environment: increase in allergies due to the disappearance of protective factors* - Allergy News: 29 Jan 2007
SUOMEN AKATEMIA (ACADEMY OF FINLAND) Vilhonvuorenkatu 6 PO Box 99 - 00 501 Helsinki
- 5) InFocus Newsletter, September 2006
Environmental factors - what role in autoimmune diseases?
Progress in Autoimmune Diseases Research, NIH Autoimmune Diseases Coordinating Committee "Report to Congress," March 2005
- 6) M. T. Ventura, G. Giuliano, S. Manca
L'interazione uomo-ambiente: capire la vera origine della patologia
South Immunology Journal, 2007, Vol.2, Num. 3:..... - Copyright © 2007 by S. I. J. May 2007
- 7) D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M.
Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy.
J. Investing. Allergol. Clin. Immunol. 10(3),123-128 (2000)
- 8) W. Cookson
The alliance of genes and environment in asthma and allergy
Nature 1999 Nov.25; 402(6760 Suppl):B5-11
- 9) I. Illich
Nemesi medica - L'espropriazione della salute - Boroletti Editore– 2005
- 10) Queneau P et al.
Iatrogenie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas corrigés à partir d'une enquête transversale de l'APNET .
Bull Acad Natle Méd 1992; 176: 511-529
- 11) Jin Y , et al.
Scientists Implicate Gene (NAPL1) in vitiligo-associated multiple autoimmune disease.
The New England Journal of Medicine 2007;365:10-18.

- 12) P. Bellavite
Dinamiche evolutive delle malattie
Biodinamica – Tecniche Nuove, Milano, 1998
- 13) Yong Zhao
The two simultaneously occurring processes in one immune response: the positive immune reaction and immune tolerance.
Medical Hypotheses Vol. 67, Issue 6 , 2006, Pages 1384-1385
Available online 24 July 2006.
- 14) Kamradt T, Mitchison N.A.
Tolerance and autoimmunity
Advances in Immunology – N. Engl. J. Med, Vol. 344, No.9, March 1 2001, pp. 655-664
- 15) Chalubinski M.; Kowalski M. L.
Endocrine disrupters - potential modulators of the immune system and allergic response
Allergy, Vol. 61, Number 11, November 2006, pp. 1326-1335
- 16) I.C. Chikanza
Prolactin and Neuroimmunomodulation: In Vitro and in Vivo Observations
Neuroendocrine-Immune basis of the rheumatic diseases
Vol. 876 published June 1999 - Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999 - 876: 119-130
- 17) *New FOCIS Centers to Advance Clinical Immunology Research on a Global Scale.*
Immunology Research publication - May 15, 2003
- 18) *Scientific and clinical aspects of the management of immune-mediated inflammatory disorders (IMID)*
Arthritis News 21 Jul 2004 - Vox Medica
- 19) *Company expands research, development to focus on immune-mediated conditions*
Inflammatory Disorders - November 28, 2002
©Copyright 2002, Women's Health Weekly via NewsRx.com & NewsRx.net
- 20) G. Corgatelli
Utilizzo della Evidence based Medicine nella pratica del medico generale
Rivista SIMG – Aprile 1999
- 21) Stephen J. Kunitz
Holism and the idea of general susceptibility to disease
International Journal of Epidemiology 2002; 31:722-729
- 22) Barker J.M., and Eisenbarth G.S.
Prevalence of concomitant autoimmune disease - Autoimmune Polyendocrine Syndromes
The New England Journal of Medicine – Vol.350:2068-2079; may 13, 2004; N°20

- 23) Fasano A.
Systemic autoimmune disorders in celiac disease.
Current Opinion in Gastroenterology. 22(6): 674-679, November 2006
- 24) Caramaschi P., Biasi D., Volpe A., Carletto A., Cecchetto M., Bambara L.
Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases
Rheumatology International, Vol. 27, Number 4, pp: 407-410(4) - February 2007
- 25) Yuko I., Hiroyuki H., Tarane S., Tomoyoshi O., Shunichi B., Hiroyuki S.
Coexistence of pemphigus vulgaris and Hashimoto's thyroiditis
European Journal of Dermatology. Vol. 15, Number 1, 40-2 – January-February 2005
- 26) Kimhi O., Caspi D., Bornstein N.M., Maharshak MD., Gur A., Arbel Y., Comaneshter D., Paran D., Wigler I., Levartovsky D., Berliner S. and Elkayam O.
Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis
Seminars in Arthritis and Rheumatism. Vol. 36, Issue 4, Pag: 203-209 –February 2007
- 27) Del Rincon I., O'leary DH., Freeman GL., Escalante A.
Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis
Atherosclerosis. 2006 Nov. 9
- 28) *Protocollo di costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*
New York, 22 luglio 1946
- 29) Tinetti M.E., Bogardus S.T., Agostini J.V.
Potential pitfalls of diseases-specific guidelines for patients with multiple conditions.
The New England Journal of Medicine 2004; Vol.351: 2870-2874
- 30) Minelli M.
Le allergopatie respiratorie in Puglia e Basilicata: elevati costi sociali ed inappropriatazza degli interventi sanitari
South Immunology Journal, 2006, Vol.1, Num.2:30-40 - Copyright © 2006 by S. I. J. Dec. 2006
- 31) Saarinen UM., Kajosaari M.
Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old
Lancet. 1995 Oct 21;346(8982):1065-9
- 32) Wahn U.
What drives the allergic march?
Allergy, Vol. 55, Number 7, 1 July 2000, pp. 591-599(9)
- 33) M. Marogna, P. Falagiani, M. Bruno, A. Massolo, G. Riva
The Allergic March in Pollinosis: Natural History and Therapeutic Implications
International Archives of Allergy and Immunology 2004;135:336-342
- 34) Iadarola G.
Adverse Reaction to Food (allergy and "non allergy")
South Immunology Journal 2007, Vol.2, Num. 4: in pubblicazione - Copyright © 2007 by S. I. J. ...

- 35) Rademaker M., Lamb S.R
Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis
Expert Opinion on Pharmacotherapy, Vol.3, Number 3, 1 March 2002, pp. 249-255(7)
- 36) F. Mastrandrea, R.K. Salinari
Globalizzazione e Sanità: analisi degli effetti a breve, medio e lungo termine sul mercato dei beni e servizi.
Facoltà di Scienze della Formazione – Università di Bologna, marzo 2004
- 37) D. Rawlings, A.Astrakhan, T. Nguyen and S. Becker-Herman
Researchers discover connection between allergic diseases and autoimmune diseases
Article also appears in Allergy - Article Date: 06 Apr 2007
- 38) Noel R. Rose
The Autoimmune Diseases
InFocus, Vol.9, No.2, June 2001
- 39) Junko Nishio, Jason L. Gaglia, and Christopher Campbell, Stuart E.Turvey
Infused Spleen Cells Found Not To Impact Islet Recovery And Reversal Of Type 1 Diabetes In Mice
Diabetes News: Article Date: 26 Mar 2006
- 40) Kaila B, Grant D, Pettigrew N, Greenberg H, Bernstein CN.
Crohn's disease recurrence in a small bowel transplant.
Am J Gastroenterol. 2004 Oct;99(10):2067.
- 41) Vogt G, Chapgier A, Yang K et al.
Gains of glycosylation comprise an unexpectedly large group of pathogenic mutations.
Nat Genet 2005; 692-700
- 42) Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P.
High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis.
Human Reproduction, Vol. 17, No. 10, 2715-2724, October 2002
© 2002 European Society of Human Reproduction and Embryology
- 43) A. Ciampolillo , E. Guastamacchia , L. Amati , T. Magrone , I. Munno , E. Jirillo , V. Triggiani, R. Fallacara and E. Tafaro
Modifications of the Immune Responsiveness in Patients with Autoimmune Thyroiditis: Evidence for a Systemic Immune Alteration
Current Pharmaceutical Design, Vol. 9, Number 24, September 2003, pp. 1946-1950(5)
- 44) D.Dimitrova, S.Kalaydjiev, A.Mendizova, E.Piryova and L.Nakov
Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis
Copyright © 2005 American Society for Reproductive Medicine Published by Elsevier Inc.
Fertility and Sterility, Volume 84, Issue 5, Pages 1533-1535

- 45) Bajaj AK1, Saraswat A2
Systemic contact dermatitis
Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2006;72:99-102
- 46) L.A. Criswell, K.A. Pfeiffer, R.F. Lum, B.Gonzales, J. Novitzke, M. Kern, K.L. Moser, A. B. Begovich, V.E.H. Carlton, W.Li, A.T. Lee, W. Ortmann, T.W. Behrens, and P.K. Gregersen
Analysis of Families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W Allele Associates with Multiple Autoimmune Phenotypes
The American Journal of Human Genetics, vol. 76 (2005), pages 561–571
- 47) Ling EM, Smith T, Nguyen XD et al.:
Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease
The Lancet, Vol. 363, Issue 9409, Pages 608-615
- 48) D. Bresson, L. Togher, E. Rodrigo, Y.Chen, J.A. Bluestone, K.C. Herold and M.von Herrath
Anti-CD3 and nasal proinsulin combination therapy enhances remission from recent-onset autoimmune diabetes by inducing Tregs
J. Clin. Invest. 116:1371-1381 (2006) - Copyright ©2006 by the American Society for Clinical Investigation
- 49) A. Zanin-Zhorov, L. Cahalon, G. Tal, R. Margalit, O. Lider and I.R. Cohen
Heat shock protein 60 enhances CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell function via innate TLR2 signaling
J. Clin. Invest. 116:2022-2032 (2006)- Copyright ©2006 by the American Society for Clinical Investigation
- 50) R. Paganelli
L'innovazione nella medicina e le ricadute sull'assistenza in materia di patologie infiammatorie croniche immunomediate.
South Immunology Journal 2006, Vol.1, Num.2:27-29 - Copyright © 2006 by S. I. J. Dec. 2006
- 51) K. Urquhart
Public Relations Co-ordinator – British Society for Immunology
Immunology a future view - 2005
- 52) S. De Florio
Rivoluzione IMID: quando curare vuol dire guarire
South Immunology Journal 2006, 0:11-16 - Copyright © 2006 by S. I. J. June 2006
- 53) L. Turco (intervista curata da L. Cesari)
La grande sfida: trasferire le conoscenze dalla ricerca di base a quella clinica, fino alla pratica medica
South Immunology Journal 2006, 2:14-15 - Copyright © 2006 by S. I. J. Dec. 2006
- 54) Canadian Society Immunology and the National Research Council Canada (NRC)
FOCIS International Union of Immunological Societies and the Federation of Clinical Immunology Societies
The Immunology 2004 conference

- 55) S. Inglese
Malattie Croniche
AvvenireMedico – Febbraio 2004
- 56) Manfred Herold
Genetics of autoimmune disease
eJIFCC 2006,17(3) Paper 4 - 12 September 2006
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
- 57) Harry JL, Wilkins MR, Herbert BR, Packer NH, Gooley AA, Williams KL.
Proteomics: capacity versus utility.
Genomics Journals and Functional Genomics Journals - Electrophoresis. 21(6):1071-81
Publication Date: Wednesday, June 28, 2000
- 58) American Autoimmune Related Diseases Association
A comprehensive list of autoimmune diseases
Research Report - 2006-10-20
- 59) Esther M. Sternberg (*Series Editor*)
Neural-immune Interactions in Health and Disease
J. Clin. Invest. Vol.100, Number 11, December 1997, 2641-2647
- 60) J. Janowski, B. Zahorska-Markiewicz and M. Olszanecka-Glinianowicz
Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance
Metabolism – Vol. 55, Issue 11 , November 2006, Pages 1495-1499
- 61) E.Mocchegiani, L.Santarelli, L.Costarelli, C.Cipriano, E. Muti, R.Giacconi and M.Malavolta
*Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing:
Role of zinc and arginine*
Ageing Research Reviews – Vol. 5, Issue 3 , August 2006, Pages 281-309
- 62) P.H. Dessen, B.I. Joffe
Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis
Arthritis & Rheumatism Vol.54, Issue 9 , Pages 2765 - 2775 - Published Online: 31 Aug 2006
- 63) N.Busso, A. So, V.Chobaz-Péclat, C.Morard*, E.Martinez Soria, D.Talabot-Ayer and C.Gabay
Leptin Signaling Deficiency Impairs Humoral and Cellular Immune Responses and Attenuates Experimental Arthritis
The Journal of Immunology, 2002, 168: 875-882.

Affiliation:

* *Ambulatorio di Immunologia clinica e Allergologia*

U.O. Medicina Interna - Ospedale " San Pio" – Campi Salentina (LE)

** *Responsabile Specialistica Ambulatoriale Allergologia – ASL/Brindisi*

*** *Ambulatorio di Allergologia ed Immunologia Clinica*

S.C. Medicina Interna Ospedaliera

Ospedali-Università – Foggia

*** *Medico Specialista in Allergologia ed Immunologia Clinica*

Dirigente Medico Centro Emotrasfusionale – Osp. Civile Canosa di Puglia

**** *Dip. Medicina Interna, Immunologia e Malattie infettive – Università di Bari*