



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione

www.agenziafarmaco.gov.it

A cura del Gruppo di lavoro
sull'analisi dei segnali dei vaccini

INDICE GENERALE

Premessa	6
Materiale e Metodi	7
Elenco Eventi/reazioni trattati	8
1. Alte	9
2. Adem, Demielinizzazione, Encefalopatia, Encefalite	10
3. Anafilassi	15
4. Anemia emolitica	18
5. Atassia	21
6. Cellulite	23
7. Convulsioni febbrili e non febbrili	26
8. Fallimento vaccinale	29
9. GBS	33
10. Intussuscezione	37
11. Iperpiressia	40
12. Ipotonia-iporesponsività	42
13. Malattia viscerotropica	45
14. Neurite brachiale	48
15. Neurite ottica	50
16. Paralisi di Bell	52
17. Trombocitopenia	54
18. Vasculite	56
Eventi segnalati ma non correlabili ai vaccini	59
1. Autismo	60
2. SIDS	68

Questo Rapporto deriva dalle attività condotte con il Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini, la cui composizione è riportata nella tabella 1.

Si riportano di seguito i nominativi dei referenti e degli altri colleghi che hanno contribuito alla stesura di questo rapporto:

AIFA: Antonella Basiotta, Caterina Bonetto, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Carmela Santuccio, Francesco Trotta

Istituto Superiore di Sanità: Caterina Rizzo

Regioni:

Regione	Nominativo
Basilicata	Locuratolo Francesco
Emilia Romagna	Pascucci Maria Grazia, Mauro Melis, Loredana Osbello
Friuli Venezia Giulia	Gallo Tolinda, Degani Giulia
Lazio	Nadia Mores, Stefano Sgricia, Viviana Nociti (Neurologia UCSC Roma)
Liguria	Cristiano Alicino, Giancarlo Icardi, Maria Caterina Merlano, Simona Zappettini
Lombardia	Giuseppe Monaco, Olivia Leoni
PA Bolzano	Bevilacqua Monica
PA Trento	Franchini Silva, Debastiani Elisabetta
Piemonte	Lorenza Ferrara
Puglia	Tafari Silvio, Calabrese Giulia, Chielli Angela, Lomastro Mariangela, Labate Giovanna
Sardegna	Maria Erminia Stochino, Arianna Deidda, Simona Lampus
Sicilia	Franco Belbruno, Claudia Minore
Toscana	Martina Moschini, Marco Rossi, Chiara Azzari
Umbria	Giampaolo Bucaneve, Maria Grazia Celani (Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera Perugia), Rosalba Elisabetta Rocchi, Anna Tosti
Veneto	Giovanna Zanoni, Laura Augusta Gonella, Roberta Opri

Tabella 1: Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini

Oltre ad AIFA, fanno parte del Gruppo i referenti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali per la FV e della prevenzione nominati dalle Regioni di appartenenza.

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
Abruzzo	Orsini Antonio <i>ASL Teramo</i>		
Basilicata			Locuratolo Francesco <i>Regione Basilicata-Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità</i>
Calabria			Sandro Giuffrida <i>ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica</i>
Campania	Rossi Francesco <i>Dipartimento di medicina sperimentale- SUN</i>		
Emilia Romagna	Ester Sapigni <i>Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Assistenza Territoriale</i>	Mauro Melis <i>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – Università di Bologna</i>	Pascucci Maria Grazia <i>Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica</i>
Friuli Venezia Giulia	Morsanutto Andrea <i>Servizio Assistenza Farmaceutica Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia Regione Friuli Venezia Giulia</i>		Tolinda Gallo <i>Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 4 "Friuli Centrale"</i>
Lazio	Mores Nadia <i>Gruppo Analisi dei Segnali – Commissione Regionale di Farmacovigilanza, Lazio</i>		Sgricia Stefano <i>Gruppo Analisi dei Segnali, Regione Lazio</i>
Liguria	Merlano Maria Caterina <i>ARS Liguria, Regione Liguria- Referente per la Farmacovigilanza Regione Liguria</i>		Cristiano Alicino <i>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova</i>
Lombardia	Giuseppe Vighi <i>Centro Regionale Farmacovigilanza -Regione Lombardia</i>	Olivia Leoni <i>Centro Regionale Farmacovigilanza- Regione Lombardia</i>	Giuseppe Monaco <i>Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale sanità- Regione Lombardia</i>
Marche		Stefano Sagratella <i>Centro Regionale Farmacovigilanza- Regione Marche</i>	Augusto Liverani <i>Asur AV1-Sisp di Urbino</i>
Molise	Tagliatela Maurizio <i>Università degli studi del Molise- Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute</i>		Michele Colitti <i>Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare</i>
PA Bolzano		Verena Moser <i>Provincia Autonoma di Bolzano-</i>	Monica Bevilacqua <i>Azienda Sanitaria dell'Alto Adige</i>

		Ripartizione Salute	Comprensorio Sanitario di Merano Serv. igiene e sanità pubblica
PA Trento		Elisabetta Debastiani Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	Silva Franchini Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento Centro per i servizi sanitari
Piemonte		Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2	Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
Puglia	Lomastro Mariangela Centro Regionale Farmacovigilanza -Regione Puglia	Angela Chielli Area Farmaceutica Territoriale ASL Bari	Silvio Tafuri Dipartimento Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Sardegna	Maria Erminia Stochino Unità Complessa di Farmacologia Clinica Azienda Ospedaliero - Universitaria Cagliari		
Sicilia	Caputi Achille Patrizio Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G.Martino Messina	Claudia Minore Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute Palermo	Franco Belbruno ASP Enna Ospedale Umberto I Enna
Toscana	Parrilli Maria Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza III Livello – Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatelyzza - Regione Toscana		Emanuela Balocchini Responsabile Servizi di Prevenzione in Sanità Pubblica e Veterinaria
Umbria	Bucaneve Giampaolo Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Direzione Regionale Salute, Coesione Sociale e Società della Conoscenza- Regione Umbria	Anna Tosti Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione-Regione Umbria
Valle d'Aosta		Daniela Barrera Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	Marina Verardo Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta
Veneto	Moretti Ugo Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona		Giovanna Zanoni Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
MinSal	Stefania Iannazzo Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito - Caterina Rizzo Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità		

Premessa

I vaccini e le vaccinazioni sono una risorsa inestimabile per la tutela della salute individuale e collettiva, nonostante ciò la loro affidabilità è sempre più frequentemente minata da timori spesso infondati o esageratamente amplificati di insorgenza di possibili eventi avversi gravi. A volte questi ultimi sono osservati dopo vaccinazione, spesso si tratta di eventi solo coincidenti temporalmente con la vaccinazione, più raramente possono essere reazioni avverse. Riconoscere che si tratta di reazioni avverse presuppone un background di conoscenze sulla patologia osservata, sulla tipologia di vaccino somministrato, sulla tempistica plausibile per l'insorgenza di quella specifica reazione con quello specifico vaccino. Una volta appurato che si tratta di una reazione avversa, rimane da verificare se nel caso particolare del soggetto vaccinato con quello specifico vaccino, il quadro osservato è correlabile alla vaccinazione eseguita, bisogna quindi effettuare una valutazione del nesso di causalità che dovrà tener conto della presenza o assenza di cause alternative (Algoritmo WHO vaccini: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/). Il primo passo è quindi quello di inquadrare la patologia osservata e capire di cosa si tratta, impresa a volte non facile in quanto non sempre si dispone delle informazioni complete. Poiché sono state riportate varie tipologie di eventi avversi dopo vaccinazione, si ritiene che aumentare la chiarezza e la disponibilità delle evidenze, sia non solo utile ma anche necessario, pertanto è stato elaborato con il gruppo di vaccino vigilanza il presente documento che si propone di:

1. presentare le definizioni di caso per un elenco di eventi avversi spesso gravi, aggiornando ed integrando le definizioni riportate nel DM 12/12/2003 alla luce delle evidenze disponibili;
2. fornire le finestre temporali per tipo di reazione e di vaccino ricavate dalla letteratura oppure da informazioni riportate nei riassunti delle caratteristiche del vaccino considerato; in alcuni casi gli unici dati disponibili erano i tempi di insorgenza della sospetta reazione avversa dopo vaccinazione ricavati da singoli case report e non da studi clinici;
3. indicare il background di incidenza per la specifica reazione/evento, se disponibile preferibilmente a livello nazionale.

L'intento è quello di fornire uno strumento per la valutazione delle reazioni avverse sperando di fare chiarezza in un ambito in cui le interpretazioni errate possono avere conseguenze molto rilevanti in sanità pubblica. Nell'elenco sono stati quindi inseriti anche eventi a volte segnalati dopo vaccinazione, ma per i quali le evidenze disponibili non supportano l'ipotesi di una relazione causale con il vaccino, proprio per fornire elementi di chiarezza e sfatare falsi miti che, frequentemente tornano ad essere fonte di preoccupazione per il pubblico.

Materiali e Metodi

1) Definizioni di caso: il presente documento prende spunto dalla necessità di aggiornare le definizioni di caso riportate nel DM 12/12/2003, in quanto quelle di alcuni eventi risultano superate dalla disponibilità di definizioni standard di caso riconosciute ed adottate a livello internazionale (es. Brighton Collaboration), mentre altre definizioni di eventi osservati e segnalati dopo vaccinazione sono del tutto assenti (ad es. intussuscezione).

Per gli eventi per i quali non è disponibile una definizione standard, saranno prese come riferimento altre linee guida nazionali o internazionali per la diagnosi/terapia degli stessi.

2) Finestre temporali: il periodo di tempo plausibile per l'insorgenza dell'evento osservato dopo vaccinazione, è ricavato per ogni tipologia di vaccino dalla letteratura scientifica oppure da informazioni derivate da studi condotti con il preparato specifico e riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3) Background di incidenza: derivato dalla letteratura scientifica e con particolare riferimento ai dati nazionali ove possibile altrimenti a quelli internazionali; se non diversamente riportato il dato epidemiologico è riferito alla popolazione generale o a specifici gruppi e non esclusivamente ai soggetti vaccinati.

**ELENCO
EVENTI/REAZIONI
TRATTATI**



1. ALTE (Apparent Life-Threatening Events)

1.1 Definizione di caso

Non è stata elaborata una definizione di caso di ALTE dalla Brighton Collaboration, né è riportata quale evento avverso a seguito di vaccinazione tra quelli inclusi nel DM 12/12/2003. La seguente definizione è stata proposta nelle Linee guida su ALTE elaborate dalla Società Italiana di Pediatria¹: per ALTE si intende, in un bambino al di sotto di un anno di età: *“un episodio che spaventa l’osservatore ed è caratterizzato dalla variabile associazione di: apnea (centrale od occasionalmente ostruttiva), variazione del colorito cutaneo (cianosi, pallore o eritrosi), marcata alterazione del tono muscolare (ipo o ipertono), apparente soffocamento. In alcuni casi l’osservatore teme che il bambino sia in pericolo imminente di vita o sia morto”*.

1.2 Finestre temporali

In letteratura non sono reperibili pubblicazioni che riportino dati sui tempi di insorgenza di ALTE dopo vaccinazione.

1.3 Background di incidenza

Secondo due studi prospettici ed una revisione sistematica, l’incidenza di ALTE è compresa tra 0,58 e 2,46 casi/1000 bambini nati vivi²⁻⁴. Gli episodi di ALTE costituiscono una frequente causa di accesso ai dipartimenti di emergenza-accettazione, quantificabile nello 0,6-0,8% di tutti gli accessi osservati nei bambini di età < 1 anno⁴⁻⁵.

1.4 Riferimenti Bibliografici

1. <http://sip.it/wp-content/uploads/2011/06/lineeguidaALTE-corretto-1-3.pdf>
2. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, et al. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child*. Mar 2005; 90(3): 297-300.
3. Semmekrot BA, van Sleuwen BE, Engelberts AC, et al. Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):229-36.
4. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2004 Nov. 89(11):1043-8.
5. Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J*. 2002;19:11-6.

2. ADEM, Demielinizzazione, Encefalopatia, Encefalite

2.1 Definizione di caso

I termini 'Encefalite', 'Encefalopatia', 'meningite/encefalite' erano riportate quali eventi avversi a seguito di vaccinazione tra quelli inclusi nel DM 12/12/2003. Nel 2007, l'Encephalitis Working Group della Brighton Collaboration ha condotto un aggiornamento dell'esistente definizione di caso di Encefalite¹ includendo in maniera più articolata i termini di encefalite, mielite ed encefalomyelite acuta disseminata (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM) fra le possibili patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC) temporalmente associate alla somministrazione dei vaccini. Il termine encefalite si riferisce strettamente alla diagnosi istopatologica di un'inflammatione del parenchima cerebrale con edema e morte cellulare neuronale associati a infiltrazione da parte di cellule infiammatorie con manicotti perivascolari di elementi immunocompetenti. Quando il processo infiammatorio interessa il parenchima del midollo spinale, si parla invece di mielite^{1,2}. La mielite trasversa è un sottotipo clinico di mielite caratterizzato da una condizione acuta di infiammazione/demielinizzazione che interessa tutto lo spessore del midollo spinale a livello di pochi segmenti vertebrali contigui³. L'encefalomyelite infine si definisce come l'interessamento contestuale del parenchima cerebrale e midollare². L'ADEM è considerata un'entità nosologica distinta dall'encefalite acuta, essendo caratterizzata da un danno prevalentemente demielinizzante, piuttosto che citotossico e dalla più stretta associazione temporale con eventi immunogenici specifici⁴.

Secondo il Brighton Collaboration Encephalitis Working Group, il termine precedentemente usato di encefalopatia è troppo generico e variabile, riferendosi ad un concetto clinico di disfunzione cerebrale globale caratterizzato eminentemente da un'alterazione dello stato di coscienza e più in generale delle funzioni cerebrali, più o meno associate ad altri segni e sintomi neurologici (per esempio le crisi epilettiche). Poiché la diagnosi istopatologica non è sempre perseguibile nella pratica clinica, lo scopo della definizione di caso è stato quello di precisare i criteri istopatologici, clinici e strumentali per la diagnosi delle patologie infiammatorie cerebrali sulla base dei livelli di evidenza¹.

Encefalite

Il **livello 1 di certezza diagnostica** consiste nella dimostrazione istopatologica di una infiammazione acuta del parenchima cerebrale (\pm delle meningi) per l'**encefalite**.

I **livelli 2 e 3 di certezza diagnostica** prevedono la diversa combinazione di un quadro di encefalopatia intesa come alterazione/riduzione del livello di coscienza, letargia o modificazioni della personalità per una durata > 24 ore, associato a sintomi diffusi (globali) di interessamento del SNC (ridotta o assente risposta all'ambiente circostante ovvero a rumori intensi e stimoli dolorosi; ridotto o assente contatto visivo; minima o assente risposta agli stimoli esterni; ridotta risvegliabilità; crisi epilettiche con perdita di coscienza) oppure a segni focali o multifocali riferibili al SNC (segni corticali focali, inclusi ma non limitati a: afasia, alessia, agrafia, cecità corticale; alterazioni/anomalie dei nervi cranici; deficit semplici o complessi del campo visivo; riflessi primitivi quali segno di Babinski,

riflesso glabellare, riflesso del muso e di suzione; deficit motori diffusi o focali, più spesso focali; alterazioni della sensibilità sia positive che negative, compresa la presenza di un livello di sensibilità; alterazione dei riflessi osteotendinei con ipo, iperreflessia o asimmetria dei riflessi; disfunzione cerebellare incluse atassia, dismetria e nistagmo cerebellare. Al quadro clinico si associa la presenza di indici di infiammazione del SNC (uno o più indicatori per il livello 2, un indicatore per il livello 3) quali febbre con temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$; pleiocitosi liquorale con $> 5\text{ WBC/mm}^3$ in bambini di età > 2 anni e $> 15\text{ WBC}$ nei bambini di età < 2 mesi; reperto EEG compatibile con encefalite come per esempio rallentamenti diffusi o multifocali del ritmo di fondo e scariche parossistiche periodiche o altre anomalie; neuroimmagini compatibili con encefalite (per esempio presenza alla TC di aree ipodense con potenziamento parenchimale o meningeo o girale al mezzo di contrasto, oppure presenza alla RMN di aree iperintense diffuse o multifocali nelle immagini pesate in T2, Diffusione (DWI) o FLAIR, suggestive di infiammazione/demielinizzazione. Il **livello 3A di certezza diagnostica** prevede che le informazioni disponibili sono insufficienti per distinguere fra un'encefalite acuta e un'ADEM; il caso non può essere classificato in maniera definitiva. Il **criterio di esclusione** per i livelli 2 e 3 di certezza diagnostica è rappresentato dalla possibilità di altre diagnosi¹.

Mielite

Il **livello 1 di certezza diagnostica** per la **mielite** consiste nella dimostrazione istopatologica di una infiammazione acuta del midollo spinale (\pm delle meningi).

I **livelli 2 e 3 di certezza diagnostica per la mielite** prevedono la diversa combinazione di un quadro di mielopatia intesa come lo sviluppo di una disfunzione sensitiva, motoria o autonoma attribuibile al midollo spinale che includa l'interessamento del I e II motoneurone, un livello di sensibilità e alterazioni intestinali, vescicali e della funzione erettile. Al quadro clinico si associano uno o più indicatori di infiammazione spinale per il livello 2, ovvero un solo indice per il livello 3, corrispondenti a febbre con temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$; pleiocitosi liquorale con $> 5\text{ WBC/mm}^3$ in bambini di età > 2 anni e $> 15\text{ WBC}$ nei bambini di età < 2 mesi; neuroimmagini che dimostrino l'infiammazione acuta o la demielinizzazione del midollo spinale (\pm delle meningi). Il **criterio di esclusione** per i livelli 2 e 3 di certezza diagnostica è rappresentato dalla possibilità di altre diagnosi.

I casi che soddisfano i criteri sia per l'encefalite sia per la mielite devono essere classificati come **encefalomieliti**¹.

ADEM

La definizione di caso dell'**ADEM** prevede livelli di evidenza più complessi rispetto alle encefaliti. Il **livello 1 di certezza diagnostica** definito si basa non solo sulla dimostrazione istopatologica di aree diffuse o multifocali di demielinizzazione ma anche sulla presenza di:

- un quadro clinico caratterizzato da encefalopatia e segni focali o multifocali riferibili al SNC (così come già definita per l'encefalite);
- un reperto alla Risonanza Magnetica (RM) caratterizzato da lesioni diffuse o multifocali della sostanza bianca nelle immagini pesate in T2, Diffusione (DWI) o FLAIR

- (± con potenziamento dopo somministrazione di gadolinio nelle sequenze pesate in T1);
- un andamento monofasico della patologia, ovvero l'assenza di recidive entro un minimo di 3 mesi dalla remissione.

Il **livello 2 di certezza diagnostica per l'ADEM** prevede la combinazione del quadro clinico e del reperto di RM, laddove il **livello 3 di certezza diagnostica** si basa sul solo dato clinico. È inoltre previsto un **livello 3A di certezza diagnostica**, corrispondente a quello definito per le encefaliti. I criteri di esclusione sono rappresentati da: la presenza di un'infezione acuta o di un'altra diagnosi alternativa, la ricomparsa o la recidiva della malattia dopo un periodo di 3 mesi di miglioramento clinico dalla remissione e la presenza di un reperto di neuroimmagini o istopatologico non compatibile con la diagnosi di ADEM. In presenza di una recidiva di segni e sintomi neurologici oltre i 3 mesi dalla remissione, si parla di encefalomyelite acuta disseminata recidivante (RADEM) o multifasica (MDEM), la cui definizione come patologia differente dall'ADEM è ancora controversa¹.

Neuromielite ottica

La **neuromielite ottica** (NMO, o malattia di Devic) è stata raramente descritta fra le patologie infiammatorie e demielinizzanti del SNC temporalmente associate alla somministrazione dei vaccini⁵. A lungo considerata come una variante della Sclerosi Multipla (SM), si distingue dalla neurite ottica propriamente detta, patologia infiammatoria del nervo ottico a varia eziologia descritta dettagliatamente nel capitolo 14, rappresentata dal più frequente interessamento bilaterale e dalla presenza di segni e sintomi attribuibili ad uno o più livelli del midollo spinale⁶. Attualmente, la NMO è riconosciuta come una distinta patologia demielinizzante del SNC, caratterizzata dall'interessamento bilaterale del nervo ottico e da un contestuale quadro di mielite trasversa, associati nel 75% dei casi alla presenza di anticorpi sierici altamente specifici diretti contro l'acquaporina 4 (AQP4)^{5,7}. La presentazione clinica può assumere sia un andamento monofasico, sia un decorso cronico recidivante con conseguente necessità di diagnosi differenziale rispetto all'ADEM e alla SM. In assenza di una definizione di caso specifica per la NMO, la diagnosi si basa sulle linee guida della European Federation of Neurological Societies e prevede criteri maggiori di tipo clinico-radiologico come la compresenza di neurite ottica in uno o in entrambi gli occhi e di mielite trasversa completa o incompleta e criteri minori o di supporto relativi all'evidenza alle neuroimmagini di una lesione midollare che interessi almeno tre segmenti contigui in assenza di altre lesioni che soddisfino i criteri per la diagnosi di SM, alla presenza nel siero e/o nel liquor di autoanticorpi NMO-IgG/AQP4 e all'esclusione di altre patologie note come causa di neurite ottica e mielite trasversa (come per esempio il Lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjögren)⁵.

2.2 Finestra temporale

La finestra temporale di insorgenza delle patologie infiammatorie e demielinizzanti a carico del SNC è relativamente variabile. In termini generali, tale finestra temporale per encefalite, mielite ed encefalomyelite si colloca tra 1-40 giorni a seguito di vaccinazione con tri-, tetra ed esavalente, fra 2-90 giorni per MPR e fra 1 giorno e 4 settimane per i

vaccini anti-influenzali⁸. Il tempo fra la stimolazione immunitaria e l'insorgenza di ADEM viene di solito riportato come compreso fra 2 giorni e le 4 settimane con una relativa variabilità fra gli studi, indipendentemente dal vaccino^{9, 10, 11}.

2.3 Background di incidenza

L'incidenza stimata delle encefaliti, encefalomieliti e mieliti acute varia ampiamente in relazione alla classe d'età considerata, alle caratteristiche demografiche della popolazione studiata, alla stagione dell'anno e alla presenza di specifiche epidemie. La prevalenza globale varia da 1–6 casi ogni 100,000 per anno negli studi sulle popolazioni ospedaliere a circa 7 casi ogni 100,000 abitanti per anno negli studi sulla popolazione generale. La popolazione pediatrica è considerata più a rischio di quella adulta². La maggior parte dei casi è riferibile a cause infettive (virali, batteriche, fungine o protozoarie), laddove raramente sono coinvolti fattori eziologici di natura tossica, metabolica, neoplastica e autoimmune². Le encefaliti, encefalomieliti o mieliti da immunizzazione sono estremamente rare e si verificano soprattutto in relazione ai vaccini a base di virus vivi attenuati⁹. Le prevalenze riportate in letteratura si attestano intorno a circa 1 caso ogni 1,000,000 di dosi somministrate dopo vaccino MPR, DTaP-IPV e H1N1^{9, 10, 11}. In una review sistematica del 2009 relativa ai casi di mielite trasversa successive a vaccinazione, sono stati identificati in letteratura 43 casi fra il 1970 e il 2009, la maggior parte dei quali correlati al vaccino per l'epatite B (13 casi), MPR (6 casi), DTP (4 casi) e per la rabbia (4 casi)¹². L'ADEM ha globalmente un'incidenza annuale stimata di circa 0.8 casi per 100,000 abitanti con un'età media di insorgenza di circa 6.5 anni^{4, 11, 13}. Nella maggior parte dei casi, il fattore eziologico è di natura virale, soprattutto virus del morbillo, della parotite epidemica, della rosolia, della varicella-zoster, nonché i virus Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simplex, epatite A e coxsackie, con un'incidenza variabile da 1 caso ogni 1000 pazienti con morbillo e varicella a 1 paziente ogni 5000 infezioni per la rosolia⁴. L'esposizione a vaccino è descritta in circa il 5% di tutti i casi di ADEM¹³. Svariati vaccini sono stati associati ad un aumentato rischio di ADEM ma al momento l'unica associazione epidemiologica e patologica accertata è quella con il vaccino antirabico Semple. In uno studio del 2013 su dati VAERS/Eudravigilance, i vaccini antipneumococcico, DTaP e MPR sono più frequentemente chiamati in causa nella classe di età 0-5 anni, laddove la vaccinazione anti HPV è più frequentemente riportata nei casi di ADEM con età compresa fra 6 e 17 anni. I vaccini anti-influenzali sono chiamati prevalentemente in causa nell'adulto¹¹.

2.4 Riferimenti bibliografici

1. Sejvar et al, The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5771-5792.
2. Bennetto et al. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl. 1):22–8.

3. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59:499–505.
4. Palace J. Acute disseminated encephalomyelitis and its place amongst other acute inflammatory demyelinating CNS disorders. *Journal of the Neurological Sciences* 306 (2011) 188–191
5. Sellner et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1019–1032.
6. Yin J et al. Clinical manifestations of neuromyelitis optica in male and female patients. *Neurol Res*. 2015 Nov;37(11):967-73.
7. Melamed E et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Jul 23;2(4):e134.
8. Huynh et al. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. *Journal of Clinical Neuroscience* 15 (2008) 1315–1322
9. Karussis et al. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmunity Reviews*; 13 (2014): 215–224.
10. DeStefano et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504–9.
11. Pellegrino et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Onset: Evaluation Based on Vaccine Adverse Events Reporting Systems. *PLoS One*, 2013; 8 (10): e77766.
12. Agmon-Levin N et al. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus*. 2009 Nov; 18 (13): 1198-204.
13. Rath et al. Evaluating the Brighton Collaboration case definitions, aseptic meningitis, encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis, by systematic analysis of 255 clinical cases. *Vaccine* 28 (2010) 3488–3495

3. Anafilassi

3.1 Definizione di caso

In base alla definizione di caso presente nel DM 12/12/2003 l'anafilassi è definita come una reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino.

L'aggiornamento dell'esistente definizione di caso si propone di rendere la definizione stessa più precisa e sensibile nonché utilizzabile dal segnalatore sia per i casi pediatrici che per gli adulti. Una definizione di caso per l'analisi e la presentazione di dati sulla sicurezza delle vaccinazioni è stata pubblicata dalla Brighton Collaboration nel 2007¹. Tale definizione, pur essendo molto dettagliata, è risultata idonea per gli studi clinici ma troppo complessa da applicare nella classificazione degli eventi avversi nella segnalazione spontanea²; pertanto, il gruppo di lavoro sull'anafilassi della Brighton Collaboration ha predisposto successivamente una check list e un glossario di termini per renderla utilizzabile². Le società scientifiche allergologiche internazionali, in particolare la World Allergy Organization (WAO)^{3,4} e l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)⁵ hanno creato e costantemente aggiornato definizioni più semplici e più facilmente applicabili, incluse in "Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'anafilassi". Per i suddetti motivi in questo documento si è ritenuto opportuno riportare la definizione dell'EAACI, che riprende quella elaborata nel Secondo Simposio del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e del Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) ampiamente utilizzata in precedenza⁶.

L'anafilassi si presenta come una reazione allergica grave a rapida insorgenza con rischio di vita. Secondo la definizione aggiornata⁵, possiamo ritenere che di tratti di anafilassi con elevata probabilità quando è soddisfatto uno qualsiasi dei seguenti tre criteri clinici entro pochi minuti fino a parecchie ore dall'esposizione al fattore scatenante:

1) insorgenza acuta di un quadro clinico che coinvolga la cute, le mucose, o entrambe (es. pomfi generalizzati, prurito, eritema, edema delle labbra, lingua, ugola) così come **ALMENO UNA DELLE SEGUENTI** condizioni:

- a) compromissione respiratoria (es. dispnea, respiro sibilante, broncospasmo, stridore, riduzione del picco espiratorio di flusso, ipossiemia);
- b) ipotensione o sintomi associati a disfunzione di organi (es. ipotonia [collasso], sincope, incontinenza).

2) Due o più delle seguenti manifestazioni a insorgenza rapida dopo esposizione a probabile allergene:

- a) manifestazioni cutaneo-mucose (es. pomfi generalizzati, prurito, eritema, edema delle labbra, lingua, ugola);
- b) compromissione respiratoria (es. dispnea, respiro sibilante, broncospasmo, stridore, riduzione del picco espiratorio di flusso, ipossiemia);
- c) ipotensione o sintomi associati (ipotonia [collasso], sincope, incontinenza);

- d) sintomi gastrointestinali persistenti (es. dolore addominale a crampi, vomito).
- 3) Calo pressorio con insorgenza rapida dopo esposizione ad allergene noto per il paziente
- lattanti e bambini: bassa pressione sistolica specifica per età* o diminuzione > 30% rispetto ai valori basali individuali;
 - adulti: pressione sistolica < 90 mm Hg o diminuzione > 30% rispetto ai valori basali individuali;

* bassa pressione sistolica specifica per età: inferiore a 70 mm Hg da 1 mese a 1 anno, inferiore a (70 mm Hg + [età x 2]) da 1 anno a 10 anni, < 90 mm Hg da 11 a 17 anni.

Per favorire l'analisi e la classificazione dei casi di sospetta anafilassi da vaccino si raccomanda comunque ai segnalatori di elencare in dettaglio i segni e i sintomi comparsi dopo la vaccinazione.

3.2 Finestra temporale

Sulla base della definizione suddetta, in presenza dei criteri, si individua una finestra temporale di rischio per anafilassi da qualsiasi causa, che varia da pochi minuti a diverse ore dopo l'esposizione al fattore scatenante.

Per quanto riguarda i vaccini, tale finestra è stata definita entro un'ora dalla somministrazione secondo l'OMS⁷ e, secondo l'American Academy of Pediatrics⁸ entro quattro ore secondo le linee guida e il sistema di indennizzo americano^{8,9}.

3.3. Background di incidenza

Uno studio molto ampio per tipologia di vaccini è stato pubblicato nel 2003: per le componenti utilizzate di routine in bambini e adolescenti è stato stimato un rischio di 0,65 casi di anafilassi per milione di dosi entro 4 ore dalla somministrazione nella fascia di età 0-17 anni¹⁰. Linee guida recenti del WHO⁶, per intervalli di insorgenza entro 1 ora dalla somministrazione, riportano i seguenti tassi vaccino specifici per milione di dosi: epatite B 1,1; influenza inattivata 0,7; influenza vivo attenuata 2; morbillo/MPR circa 1; DTP cellulare 6; tetano/DT 1-6. Nel 2015 è stata pubblicata un'analisi effettuata tramite link di banche dati sanitarie statunitensi e sono stati confermati i tassi noti di anafilassi post-vaccinica, con una media di 1,31/milione di dosi¹¹.

3.4 Riferimenti bibliografici

1. Ruggenberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, de Souza Brito G, Heinger U, Imoukhuede B, Khamesipour A, Erlewyn-Lajeunesse M, Martin S, Mäkelä M, Nell P, Pool V, Simpson N; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5675-84)

2. Gold MS¹, Gidudu J, Erlewyn-Lajeunesse M, Law B; Brighton Collaboration Working Group on Anaphylaxis. Can the Brighton Collaboration case definitions be used to improve the quality of Adverse Event Following

Immunization (AEFI) reporting? Anaphylaxis as a case study. *Vaccine*. 2010; 28(28): 4487-98. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.041. Epub 2010 Apr 29.

3. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, for the World Allergy Organization. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):593.e1-22.

4. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, , Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):193-204.

5. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, Cardona V, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Halken S, Lack G, Niggemann B, Rueff F, Santos AF, Vlieg-Boerstra B, Zolkipli ZQ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):168-75.

6. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391-7.

7. Immunization Safety Surveillance. Guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. II edition. WHO Western Pacific Region 2013.

8. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT. . Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43

9. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, Red Book 30th edition. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. AAP, 2015.

10. Bohlke K, Davis RI, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescent. *Pediatrics* 2003;112:815-20.

11. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, Hambidge SJ, Lee GM, Jackson LA, Irving SA, King JP, Kharbanda EO, Bednarczyk RA, DeStefano F. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep 28. pii: S0091-6749(15)01160-4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048 (in press)

4. Anemia emolitica autoimmune

4.1 Definizione di caso

Non esiste, a tutt'oggi, una definizione di caso di anemia emolitica autoimmune correlata alla vaccinazione proposta dalla Brighton Collaboration e, dato che oltre il 50% di questi quadri patologici non consentono l'identificazione di una chiara eziologia, non è possibile ricondurre con certezza tale disordine alla somministrazione di preparati vaccinali, pur escludendo le cause di anemia emolitica autoimmune secondaria. Nella letteratura scientifica internazionale sono reperibili alcuni "case report" o "case series" di anemia emolitica autoimmune occorsa successivamente alla vaccinazione influenzale¹, alla vaccinazione con preparato pneumococcico coniugato 13-valente², alla vaccinazione con DTP^{3,4}, con vaccino poliometrico orale^{4,5}, con vaccino trivalente anti-morbillo, parotite e rosolia⁴ e con preparato anti-epatite B prodotto con tecnologia ricombinante^{5,6}.

In generale, l'anemia emolitica autoimmune (*autoimmune hemolytic anemia* - AIHA) è un disordine immunologico raro, ma rilevante da un punto di vista clinico. La sua gravità può, infatti, variare da forme moderatamente sintomatiche a quadri rapidamente fatali^{7,8}.

L'anemia emolitica autoimmune è caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi, principalmente della classe della Immunoglobuline G (IgG) e/o della Immunoglobuline M (IgM), diretti contro i globuli rossi dello stesso individuo. Tali immunoglobuline sono in grado di determinare la distruzione degli eritrociti mediante l'attivazione del sistema del complemento e del sistema reticoloendoteliale⁸.

Le anemie emolitiche autoimmuni vengono, generalmente, classificate sulla base della caratteristica temperatura di reattività degli autoanticorpi diretti contro gli eritrociti. In particolare sono definite "ad anticorpi caldi" se causate da IgG e "ad anticorpi freddi", se causate da IgM^{8,9}.

La diagnosi di anemia emolitica autoimmune si basa su:

- riscontri clinici di anemia;
- riscontri laboratoristici di anemia:
 - diminuzione dell'emoglobina sierica
- riscontro di reperti laboratoristici suggestivi di emolisi:
 - aumento ematico della lattato deidrogenasi (LDH)
 - aumento della bilirubina indiretta sierica
 - diminuzione dell'aptoglobina sierica
 - aumento della conta reticolocitaria
 - presenza di emosiderina nelle urine
 - presenza di emoglobina nelle urine
 - presenza di sferociti all'esame dello striscio ematico

- riscontro di reperti laboratoristici diagnostici per la presenza di autoanticorpi:

- positività del Test di Coombs con riscontro di IgG e fattore 3 del complemento (C3) nelle anemie emolitiche autoimmuni ad anticorpi caldi e del solo C3 nelle anemie emolitiche autoimmuni ad anticorpi freddi.

L'eziologia della maggior parte delle anemie emolitiche autoimmuni è sconosciuta. Anemie emolitiche ad anticorpi caldi possono essere primarie (o idiopatiche) e secondarie a patologie linfoproliferative (es. leucemia linfatica cronica, linfoma), a patologie autoimmuni (es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia, rettocolite ulcerosa), o a neoplasie non linfoidi. Anemie emolitiche ad anticorpi freddi possono essere primarie (o idiopatiche) e secondarie a patologie infettive sostenute da microrganismi quali *Mycoplasma*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, virus di Epstein-Barr, Cytomegalovirus, o a patologie linfoproliferative. Occasionalmente i pazienti possono presentare forme miste, in cui sono contemporaneamente presenti entrambi i tipi di anticorpi, la cui eziologia è riconducibile a quanto precedentemente riportato. Infine, l'anemia emolitica autoimmune può essere indotta da farmaci quali α -metildopa e penicillina^{7,8}.

4.2 Finestra temporale

Per le medesime motivazioni sopra enunciate, non esiste una riconosciuta finestra temporale entro la quale tale patologia possa verificarsi. Nei "case report" o "case series" riportati in letteratura, la finestra temporale intercorrente fra la somministrazione del vaccino e la comparsa del quadro clinico di anemia emolitica autoimmune variava fra 2 e 116 giorni con la maggior parte dei casi verificatisi entro 6 settimane dalla somministrazione del vaccino¹⁻⁶.

4.3 Background di incidenza

L'incidenza di anemia emolitica autoimmune nella popolazione generale è stimata in 0,6 – 3 casi/anno ogni 100.000 individui. Nei soggetti di età inferiore a 20 anni, l'incidenza è pari a circa 0,2 casi/anni ogni milione di individui⁷⁻⁹.

4.4 Riferimenti bibliografici

1. Shlamovitz GZ, Johar S. A case of Evans' syndrome following influenza vaccine. *J Emerg Med.* 2013;44:e149-51.
2. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogenic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:313-23.
3. Downes KA, Domen RE, McCarron KF, Bringelsen KA. Acute autoimmune hemolytic anemia following DTP vaccination: report of a fatal case and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40:355-8.

4. Naleway AL, Belongia EA, Donahue JG, Kieke BA, Glanz JM; Vaccine Safety Datalink. Risk of immune hemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine* 2009;27:7394-7.
5. Pilotti G. [Thrombopenia and acute hemolytic anemia in the course of poliomyelitis vaccination]. *Minerva Pediatr.* 1975;27:637-9.
6. Martínez E, Domingo P. Evans's syndrome triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis.* 1992;15:1051.
7. Seve P, Philippe P, Dufour JF, Broussolle C, Michel M. Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol* 2008;1:189-204.
8. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258–71.
9. Vagace JM, Bajo R, Gervasini G. Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child* 2014;99:668-73.

5. Atassia

5.1 Definizione di caso

Il termine atassia denota disturbi nel fine controllo della postura e dei movimenti, che vengono effettuati senza “misura” e con errori di direzione. L’integrazione tra cervelletto, e i suoi sistemi afferenti (provenienti dai lobi frontali, dal tronco encefalo e dalle colonne posteriori del midollo spinale), ed efferenti (diretti ai nuclei dei nervi motori cerebrali e spinali) consente di coordinare la motilità volontaria e involontaria. Il sistema cerebellare gioca quindi un ruolo essenziale nell’esecuzione dei movimenti e nel controllo motorio attraverso la modulazione degli impulsi provenienti dalla corteccia motoria¹ e dagli organi di senso. Il risultato di tale integrazione è ritrasmesso alla corteccia cerebrale e comunicato alle strutture motorie, consentendo di regolare la sequenza temporale di attivazione delle singole unità motorie.

La definizione clinica di atassia indica l’incapacità ad eseguire movimenti volontari coordinati. Questa condizione può interessare gli arti, il tronco, gli occhi, il faringe, la laringe, ed altre strutture.

Il soggetto può avere difficoltà a camminare o anche solo a restare in piedi senza aiuto (la caratteristica iniziale e più evidente è solitamente un’andatura anomala con base allargata).

L’atassia può essere dovuta ad alterata funzione sensoriale o motoria. L’ atassia sensoriale può derivare da lesioni della colonna vertebrale o da malattie dei nervi periferici. L’atassia motoria può essere associata a malattie cerebellari (atassia cerebellare), malattie della corteccia cerebrale, malattie del talamo, malattie dei gangli della base, lesione traumatica al nucleo rosso, ed ad altre condizioni^{2,3}

e

Pleiocitosi nel liquor cefalorachidiano > 5 leucociti /mm3 (microlitro)⁴

e

Assenza di ogni microrganismo, diverso da quello presente nel vaccino, nel liquor cefalorachidiano determinata mediante coltura PCR, colorazione di Gram^{2,5}.

L’atassia non era riportata quale evento avverso a seguito di vaccinazione tra quelli inclusi nel DM 12/12/2003.

5.2 Finestre temporali

La latenza temporale media dalla vaccinazione all’insorgenza dell’atassia è 1 – 43 giorni^{6,7}

5.3 Background di incidenza

Il background di incidenza risulta essere 0,75/100.000 nei bambini di età inferiore ai 15 anni⁷.

5.4 Riferimenti bibliografici

1. Piña-Garza, J. Eric. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology (Seventh Edition). A Signs and Symptoms Approach. Elsevier 2013.
2. IOM (Institute of Medicine) 2012. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press.
3. Stedman's Medical Dictionary. The citation for the term is Stedman, Thomas Lathrop. 2006. Stedman's medical dictionary. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance CIOMS. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. 2012
5. Landrigan PJ, Witte JJ. Neurologic Disorders following live measles-virus vaccination. JAMA 1973; 223 (13):1459-1462.
6. Cutroneo PM, Italiano D, Trifirò G, Tortorella G, Russo A, Isola S, Caputi AP, Spina E. Acute cerebellar ataxia following meningococcal group C conjugate vaccination. J Child Neurol. 2014 Jan; 29 (1):128-30.
7. Van der Maas NAT, Vermeer de-Bondt PE, de Melker H, Kemmeren JM. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. Vaccine 27 (2009) 1970-1973.

6. Cellulite

6.1 Definizione di caso

La cellulite non era riportata tra gli eventi avversi a seguito di vaccinazione nel DM 12/12/2003. La cellulite al sito di iniezione costituisce un raro evento che può comparire in seguito alla somministrazione di un vaccino; nel 2007 la Brighton Collaboration (BC) ha pubblicato la definizione di caso¹: è una condizione infiammatoria della cute, infettiva e acuta, che si può espandere, e si distingue dall'infiammazione al sito di iniezione causata direttamente dai microorganismi contenuti nello stesso vaccino (nel caso di vaccini vivi)¹ o dai sali di alluminio usati come adiuvante in altri vaccini².

Nella definizione della BC sono riportati i seguenti livelli di certezza diagnostica decrescente :

livello 1a di certezza diagnostica

almeno tre dei seguenti quattro segni/sintomi:

- dolore localizzato o indolenzimento (al tocco leggero),
- eritema (intenso),
- indurimento o rigonfiamento,
- calore

e

- reazione al sito di iniezione (a livello del tessuto sottocutaneo, grasso, fascia o muscolo)

e

- conferma a seguito di analisi culturali di laboratorio,

se noti sono da considerare criteri di esclusione:

- rapida risoluzione spontanea

e/o

- mobilità alla palpazione

livello 1 b di certezza diagnostica:

- diagnosi di cellulite da personale medico qualificato cioè

- reazione nel sito di iniezione (a livello del tessuto sottocutaneo, grasso, fascia o muscolo) t

e

- conferma a seguito di analisi culturali di laboratorio

se noti sono da considerare criteri di esclusione

- rapida risoluzione spontanea

e/o

- mobilità alla palpazione

livello 2 di certezza diagnostica

almeno tre dei seguenti quattro segni/sintomi:

- dolore localizzato o indolenzimento (al tocco leggero),
- eritema (intenso),
- indurimento o rigonfiamento,
- calore

e

- reazione nel sito di iniezione (a livello del tessuto sottocutaneo, grasso, fascia o muscolo)
- diagnosi effettuata da personale sanitario

se noti sono da considerare criteri di esclusione

- rapida risoluzione spontanea

e/o

- mobilità alla palpazione

livello 3 di certezza diagnostica

almeno tre dei seguenti quattro segni/sintomi:

- dolore localizzato o indolenzimento (al tocco leggero),
- eritema (intenso),
- indurimento o rigonfiamento,
- calore

e

- reazione nel sito di iniezione (a livello del tessuto sottocutaneo, grasso, fascia o muscolo)
- diagnosi effettuata da qualsiasi persona (non necessariamente da personale sanitario qualificato)

E' frequentemente accompagnata da febbre e linfadenopatia. La diagnosi può essere confermata clinicamente o a seguito di analisi culturali di laboratorio^{1,3}. Probabile meccanismo d'azione: la maggior parte delle celluliti al sito di iniezione dopo immunizzazione è il risultato di un'infezione determinata dalla presenza della flora batterica che colonizza la cute e annessi cutanei o anche correlata ad un'ampia varietà di batteri esogeni che possono infiltrarsi negli strati più profondi della cute durante l'iniezione¹. Le celluliti provocate da *Streptococcus Pyogenes* possono evolvere rapidamente, estendendosi entro 12-24h dalla somministrazione, mentre quelle attribuibili ad altri microrganismi solitamente si possono manifestare nel corso di alcuni giorni⁴. La cellulite può manifestarsi in seguito a tecniche di iniezione non sicure (mancata disinfezione del sito di inoculo) o in caso di manipolazione delle fiale (più comunemente, fiale multi dose) o conservazione improprie³. La cellulite non è una controindicazione a ulteriori somministrazioni di vaccino. Usare un sito di inoculo alternativo alla successiva iniezione. Assicurarsi di adottare misure antisettiche.

6.2 Finestra temporale

L'evento si verifica mediamente dopo due giorni dalla somministrazione, e comunque entro 7¹. Questa finestra temporale che contraddistingue la cellulite nel sito di iniezione, come evento avverso successivo alla vaccinazione (AEFI), potrebbe essere giustificata tenendo in considerazione la natura del processo infettivo, secondario a un'infezione piogenica che si viene a presentare, e che come tale può manifestarsi in tempi relativamente brevi dopo la somministrazione¹.

6.3 Background di incidenza

Non nota/non applicabile

6.4 Riferimenti Bibliografici

1. Halperin S, Kohl KS, Gidudu J, Ball L, Hammer SJ, Heath P, et al. Brighton Collaboration Local Reaction Working Group for Cellulitis at Injection Site. Cellulitis at injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5803-20.
2. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front. Immun.* 3:406. doi: 10.3389/fimmu. 2012.00406
3. BC Communicable Disease Control Immunization Program Section IX – Adverse Events Following Immunization February 2013 (http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/D8098B26-CD7B-4A65-914C-AA98B15CC004/0/SectionIX_AdverseEventsFollowingImmunizationsFeb2013.pdf)
4. Lapphra K, Scheifele D. Vaccination site reaction or bacterial cellulitis? *Paediatr Child Health (Oxford)*.2009;14(4):245

7. Convulsioni febbrili e non febbrili

7.1 Definizione di caso

In base alla definizione di caso presente nel DM 12/12/2003 le convulsioni vengono definite come attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti. A seconda della temperatura corporea, le convulsioni si possono distinguere in: febbrili (temperatura ≥ 38 °C) o afebbrili.

Nel 2004 la Brighton Collaboration (BC) ha pubblicato la definizione di caso per renderla più precisa e sensibile¹ permettendo di raccogliere dati di qualità elevata e comparabili tra diversi Paesi^{2,3} anche se risulta essere complessa per l'uso di routine⁴.

Nella definizione di caso della BC, aggiornata nel 2007 l'attacco convulsivo generalizzato con i diversi livelli di certezza diagnostica decrescente è definito come:

- livello 1. improvvisa perdita di coscienza in presenza di testimoni e manifestazioni motorie generalizzate, toniche, cloniche, tonico-cloniche o atoniche.
- livello 2. storia di incoscienza*(non reattività a stimoli verbali e dolorosi) e manifestazioni motorie generalizzate, toniche, cloniche, tonico-cloniche o atoniche.
- livello 3. storia di incoscienza (non reattività a stimoli verbali e dolorosi) e altre manifestazioni motorie generalizzate⁵.

* l'improvvisa perdita di coscienza non è stata osservata, ma il paziente è stato trovato privo di sensi

§ quali agitazione, tremore, brividi, fremori

7.2 Finestra temporale

La latenza temporale media dalla vaccinazione all'insorgenza di eventi convulsivi generalizzati è stata largamente studiata in letteratura soprattutto per il vaccino DTP e MPR.

Griffin et al.⁵ hanno descritto convulsioni febbrili entro 3 giorni dalla somministrazione del vaccino DTP mentre per le convulsioni afebbrili solo 7 pazienti hanno presentato convulsioni afebbrili nell'arco di 30 giorni. Anche Gale et al.⁶ hanno raggiunto risultati sovrapponibili con una finestra temporale entro una settimana dalla somministrazione del vaccino DTP per le convulsioni febbrili mentre per quelle afebbrili gli autori sottolineano che il rischio di convulsioni è stato inferiore nei giorni seguenti la vaccinazione. In Farrington et al.⁷ le convulsioni febbrili sono state approssimativamente 3 volte più frequenti nei 3 giorni seguenti la vaccinazione. Barlow et al.⁸ hanno pubblicato un ampio studio di coorte (Vaccine Safety Datalink- VSD). Lo studio VSD ha incluso oltre 675 000 bambini di età inferiore ai 6 anni e oltre 340 000 dosi di vaccino DTP ed ha dimostrato che il vaccino aumenta il rischio di convulsioni febbrili nel giorno della vaccinazione di almeno 6 volte, ma poi rapidamente si riduce a un livello non significativo.

Il Red Book riporta una incidenza di convulsioni con o senza febbre pari a 1 per 1750 dosi somministrate di DTP e di 1 per 19.496 dosi di DTaP nelle 48 ore successive alla vaccinazione^{9,10}.

Barlow et al⁸ hanno dimostrato che il vaccino MPR aumenta il rischio di convulsioni febbrili a distanza di 8-14 giorni dopo la vaccinazione mentre non risulta aumentato il rischio di sviluppare convulsioni afebrili o patologie neurologiche. Il Red Book riporta una finestra temporale di 6-12 giorni dalla vaccinazione⁹. Una recente revisione della letteratura¹⁰ ha evidenziato che il periodo in cui si verifica un incremento degli episodi convulsivi risulta essere quello compreso nei giorni 5-15 dalla vaccinazione con MPR. Tale rischio risulta leggermente aumentato per la prima dose del vaccino quadrivalente contenente anche la varicella (MPRV) nei bambini fra 10 e 24 mesi¹¹.

7.3 Background di incidenza

Le convulsioni febbrili rappresentano gli eventi più frequenti nei bambini al di sotto dei 60 mesi e si stima che si verifichino nel 2-5% di tutta la popolazione pediatrica¹². Tuttavia, studi disponibili in letteratura mostrano differenze importanti nelle stime di incidenza e prevalenza del fenomeno¹³.

7.4 Riferimenti bibliografici

1. Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, Vermeer P; Brighton Collaboration Seizure Working Group. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004 Jan 26;22(5-6):557-62
2. Top KA, Constantinescu CM, Lafèche J, Bettinger JA, Scheifele DW, Vaudry W, Halperin SA, Law BJ. Applicability of the Brighton Collaboration Case Definition for seizure after immunization in active and passive surveillance in Canada. *Vaccine*. 2013 Nov 19;31(48):5700-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.048.
3. Ackerson BK, Sy LS, Yao JF, Craig Cheetham T, Espinosa-Rydman AM, Jones TL, Jacobsen SJ. Agreement between medical record and parent report for evaluation of childhood febrile seizures. *Vaccine*. 2013 Jun 12;31(27):2904-9.
4. Kohl KS, Magnus M, Ball R, Halsey N, Shadomy S, Farley TA. Applicability, reliability, sensitivity, and specificity of six Brighton Collaboration standardized case definitions for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2008 Nov 25;26(50):6349-60.
5. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1990, 263: 1641-1645
6. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population based case-control study. *JAMA*. 1994 Jan 5;271(1):37-41.
7. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case Series Analysis of Adverse Reactions to Vaccines: A Comparative Evaluation. *Am J Epidemiol*, 1996 Vol. 143, No. 11, 1165-1172

8. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mulloly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F and Chen RT, for the Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. *N Engl J Med*, August 30, 2001 Vol. 345, No. 9
9. Red Book, 29th Edition (2012): Report of the Committee on Infectious Diseases, Diseases, AAP Committee on Infectious; Pickering, Larry K.; Baker, Carol J.; Kimberlin, David W. Published by AAP, 2012.
10. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G, Romeo A, Franzoni E, Osti M, Capovilla G, Longhi R, Verrotti A. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*. 2013 Oct; 54 Suppl 7:13-22. doi: 10.1111/epi.12306.
11. Ma SJ, Xiong YQ, Jiang LN, Chen Q. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2015 Jun 11. pii: S0264-410X(15)00775-6. doi: 10.1016/j.vaccine. 2015.06.009. [Epub ahead of print] Review.
12. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):389-94. doi: 10.1542/peds.2010-3318. Review.
13. Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population-based study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 May 26. pii: S0021-7557(15)00064-9. doi: 10.1016/j.jped.2015.01.005. [Epub ahead of print].

8. Fallimento vaccinale

8.1 Definizione di caso

All'interno della Brighton Collaboration non è presente una definizione formale di caso di fallimento vaccinale. Poiché ogni vaccino ha il proprio *target*, sarebbe necessario che la definizione di fallimento vaccinale sia applicabile al singolo vaccino considerato. Nonostante ciò, è utile una definizione universalmente accettata per poter valutare e paragonare il beneficio reso dai vaccini. A tal riguardo secondo la *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance (Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance²)* la definizione di fallimento vaccinale confermato va distinta da quella del fallimento vaccinale sospetto.

- A. Fallimento vaccinale clinico confermato
E' definito come il verificarsi della patologia prevenibile e correlata al vaccino in un individuo che è stato vaccinato in maniera appropriata, considerati il periodo di incubazione e il tempo necessario per acquisire la protezione che segue l'immunizzazione. L'applicazione di tale definizione richiede la conferma clinica e laboratoristica (o epidemiologica, se possibile) che la patologia verificatasi è quella prevenibile dal vaccino (i.e. che l'agente patogeno e le manifestazioni cliniche siano proprie della patologia *target* del vaccino somministrato).
- B. Fallimento vaccinale sospetto
E' definito come il verificarsi in un individuo adeguatamente vaccinato di una patologia non confermata come target del vaccino somministrato (e.g il riscontro di malattia da pneumococco di sierotipo sconosciuto in una persona vaccinata in maniera appropriata). Anche in tale caso è necessario considerare il periodo di incubazione e il tempo trascorso per l'acquisizione della protezione conseguente all'immunizzazione.
- C. Fallimento vaccinale immunologico confermato
Accanto al fallimento vaccinale clinico esiste quello immunologico. In questo caso il fallimento non si manifesta con segni e/o sintomi clinici della patologia target del vaccino somministrato, ma con la mancata comparsa del *marker* che è indice della risposta protettiva dopo l'appropriata vaccinazione. Tale definizione richiede che esista il *marker*/correlato della protezione, e che tale indice sia testato dopo che sia trascorso l'intervallo di tempo appropriato dalla completa immunizzazione.
- D. Fallimento vaccinale immunologico sospetto
Tale fallimento consiste nella mancata comparsa del *marker* che è indice della risposta protettiva dopo la vaccinazione appropriatamente eseguita, qualora il test sia stato eseguito dopo intervallo di tempo inappropriato.

8.2 Finestra temporale

Il periodo di tempo plausibile per l'insorgenza dell'evento è compreso nelle 2-6 settimane successive al completamento del ciclo vaccinale, in relazione alla necessità che si elicitino una risposta immunitaria protettiva, fino alla durata stabilita della protezione³. Qualora la scheda tecnica stabilisca la necessità di effettuare dei richiami, si definisce fallimento vaccinale l'evento insorto a partire dalle 2 settimane successive alla somministrazione del richiamo e fino alla durata stabilita della protezione.

8.3 Background di incidenza

La presente analisi ha riguardato le principali evidenze descritte in letteratura in ordine alla frequenza del fallimento vaccinale relativamente all'endpoint clinico (comparsa della malattia che si intende prevenire), con riferimento a studi di campo effettuati per diversi vaccini.

Varicella: l'immunità indotta dal vaccino anti-varicella sembra essere di lunga durata, ma se ne riduce progressivamente l'intensità. I soggetti vaccinati possono sviluppare l'infezione *breakthrough*, caratterizzata dalla comparsa, dopo 42 giorni più dalla somministrazione del vaccino, di una forma di varicella molto lieve, senza sintomi e con poche lesioni cutanee (di solito meno di 50). La contagiosità di queste forme corrisponde a meno della metà di quella che si osserva nella varicella naturale³. Alcuni studi hanno mostrato che i tassi d'incidenza di infezione *breakthrough* di varicella sono compresi tra il 4% ed il 68% e che il tasso annuale sembra aumentare con il tempo trascorso dopo la vaccinazione⁴. Uno studio caso controllo condotto nel 2012 ha dimostrato che il tempo intercorso tra la vaccinazione anti-varicella con una dose e l'esposizione al virus era il più importante fattore di rischio per l'infezione *breakthrough*. È emerso che i bambini che erano stati vaccinati con una dose da più di 5 anni presentavano un rischio di contrarre la varicella 2.6 volte maggiore rispetto a chi era stato vaccinato da meno tempo⁵. Dopo due dosi, l'incidenza della varicella *breakthrough* si fa molto meno frequente.

Parotite: l'efficacia del vaccino contro la parotite varia dal 73% al 91% dopo una dose e dal 79% al 95% dopo due dosi³. Recentemente sono stati descritti diverse epidemie di parotite verificatesi in soggetti vaccinati, soprattutto studenti venuti in contatto durante delle feste. È stato però osservato che, anche nei casi di fallimento vaccinale, la vaccinazione protegge nei confronti delle complicanze associate alla parotite⁶. Un recente studio riguardante l'epidemia di parotite registrata in Olanda durante una festa studentesca ha stimato un'efficacia vaccinale intorno al 68% dopo due dosi⁷. Le possibili cause di una più bassa efficacia vaccinale includono il fallimento vaccinale secondario, l'intensa esposizione al virus oppure la circolazione di ceppi diversi da quelli vaccinali.

Tetano: in ordine al fallimento della vaccinazione anti-tetanica, non esistono evidenze in letteratura; deve essere notato che meno dell'1% dei casi segnalati negli Stati Uniti d'America è avvenuto in soggetti adeguatamente vaccinati².

Morbillo: sulla base dei dati registrativi dopo la prima dose di vaccinazione anti-morbillo circa il 5% dei vaccinati non presenta un titolo di IgG che raggiunge il correlato di protezione. Questa cifra si abbassa a valori inferiori all'1% dopo la somministrazione della seconda dose³. Non sono stati documentati in letteratura casi di morbillo in soggetti vaccinati.

Difterite e Poliomielite: queste malattie da diversi anni sono state eliminate dalla Regione Europea dell'OMS; pertanto, non è possibile valutare la frequenza di fallimenti vaccinali, ma si può presupporre che sia comunque bassa.

Meningite: dal 1999 al 2004 nel Regno Unito sono stati identificati 53 fallimenti vaccinali, in pazienti che si sono ammalati di malattia invasiva meningococcica, nonostante fossero stati vaccinati con il vaccino coniugato contro il meningococco C. Analizzando la situazione immunologica dei casi, è stato osservato che era presente in tutti un difetto della responsività delle cellule T alla stimolazione antigenica con il vaccino meningococcico C coniugato, con conseguente ridotta attivazione da parte delle cellule T nei confronti delle cellule B, nonostante la somministrazione di 3 o 4 dosi di vaccino³. Nel 2012 negli Stati Uniti d'America è stato descritto un caso di fallimento vaccinale in un soggetto di sesso maschile di 20 anni che ha presentato i sintomi da sepsi meningococcica 15 mesi dopo essere stato vaccinato con vaccino anti-meningococcico polisaccaridico quadrivalente (A, C, W-135, Y)⁸.

Pneumococco: in letteratura è riportato un singolo caso di fallimento vaccinale in una paziente di 85 anni vaccinata con vaccino 23-valente 50 giorni prima dell'esordio dei sintomi. La paziente ha sviluppato una polmonite per infezione da Streptococcus Pneumoniae sierotipo 19A, incluso nel vaccino⁹.

Epatite B: casi di epatite B clinica o di infezioni croniche da HBV sono risultati evidenti in soggetti che avevano avuto una risposta inferiore al correlato di protezione stabilito, valutata dopo il completamento del ciclo vaccinale³.

8.4 Riferimenti Bibliografici

1. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI), User manual for the revised WHO classification, Marzo 2013, WHO.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Definition and application of terms of vaccine pharmacovigilance (report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance). Genève: CIOMS; 2012.
3. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni, Ed. Elsevier 2012
4. Park CS, Kim DS, Kim KH. Varicella outbreak in the patients during group therapy: seroprevalence in a healthcare system during breakthrough varicella occurrence. ClinExp Vaccine Res 2013; 2:140- 3
5. Tafuri S, Guerra R, Cappelli MG, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Determinants of varicella breakthrough. Result of a 2012 case control study. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2014, 10:3, 667-670

6. Juisse Sane, Sigrid Gouma, Marion Koopmans, Hester de Melker, CorienSwaan, Rob van Binnendijk, Susan Hahné. Epidemic of Mumps among Vaccinated Persons, The Netherlands, 2009-2012, *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(4):643-648
7. Greenland K, Whelan J, Fanoy E, Borgert M, Hulshof K, Yap KB, et al. Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, *Vaccine* 2010
8. Kaiser P.B., Broderick M. Meningococcal polysaccharide vaccine failure in a patient with C7 deficiency and a decreased anti-capsular antibody response. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 8:5, 582-586; 2012
9. Tafuri S., Martinelli D., Grimaldi A., Lopatriello A., Giorgio V., Prato R. 23-valent pneumococcal vaccine failure in a patient who developed pneumonia: a case report. *New Microbiologica*, 34, 417-420, 2011

9. GBS: Sindrome di Guillain Barré

9.1 Definizione di caso

La Sindrome di Guillain Barré è una poliradicoloneuropatia acuta acquisita immunomediata¹.

Nel DM del 12/12/2003 la Sindrome di Guillain Barré è definita da una paralisi flaccida ad esordio acuto, rapidamente progressiva, simmetrica, ascendente, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica.

Nel 2010 sono state pubblicate le definizioni di caso della Brighton Collaboration per la sindrome di Guillain Barré e la sindrome di Fisher² con i diversi livelli di certezza diagnostica decrescente:

Livello 1 Sindrome di Guillain Barré

paralisi flaccida e bilaterale degli arti

e

riflessi tendinei profondi ridotti o assenti negli arti ipostenici (è importante che la forza sia saggiata tenendo conto di età, sesso e livello di funzionalità di base).

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di ipostenia muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

e

intervallo temporale tra l'esordio e l'acme (definito come percezione dei sintomi la peggiore mai provata nel corso della malattia e riportato dall'operatore sanitario) dell'ipostenia compreso tra le 12 ore ed i 28 giorni e successivamente stabilizzazione clinica

e

reperti elettrofisiologici compatibili con GBS

e

dissociazione albumino-citologica (per esempio valori elevati di proteine nel liquor al di sopra dei valori considerati normali dal laboratorio che ha eseguito il dosaggio e conta dei globuli bianchi (leucociti totali) < 50 cellule /mm³)

e

assenza di diagnosi alternative che possano spiegare il deficit di forza nelle seguenti sedi:

- intracranica (meningite carcinomatosa, encefalite del tronco cerebrale);

- midollo spinale (infarto, mielite, compressione)
- cellule delle corna anteriori del midollo spinale (virus della polio o di altri virus ad RNA in grado di provocare poliomielite, comprendente il West Nile virus)
- radici dei nervi spinali (polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, compressione della cauda equina)
- nervi periferici (irregolarità del metabolismo come ipermagnesiemia o ipofosfatemia, paralisi da zecche, intossicazione da metalli pesanti come arsenico, oro e tallio, neuropatia indotta da farmaci come ad esempio vincristina, composti del platino, nitrofurantoina, paclitaxel, porfiria, neuropatia da patologie critiche, vasculite, difterite)
- placca neuromuscolare (miastenia gravis, intossicazione da organo fosfati, botulismo)
- muscolari (miopatia da patologia critica, polimiosite, dermatomiosite, ipokaliemia, iperkaliemia).

Livello 2 Sindrome di Guillain Barré

paralisi flaccida e bilaterale degli arti

e

ridotti o assenti riflessi tendinei profondi negli arti ipostenici (è importante che la forza sia saggiata tenendo conto di età, sesso e livello di funzionalità di base)

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di ipostenia muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

o

in assenza della disponibilità dei risultati di esami sul liquor, studi elettrofisiologici consistenti con GBS

e

assenza di diagnosi alternative che possano spiegare il deficit di forza

Livello 3 Sindrome di Guillain Barré

paralisi flaccida e bilaterale degli arti

e

ridotti o assenti riflessi tendinei profondi negli arti ipostenici (è importante che la forza sia saggiata tenendo conto di età, sesso e livello di funzionalità di base)

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di ipostenia muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

e

assenza di diagnosi alternative che possano spiegare l'ipostenia.

Livello 1 Sindrome di Fisher

Oftalmoparesi bilaterale e riflessi tendinei bilaterali ridotti o assenti e atassia

e

assenza di ipostenia a carico degli arti inferiori

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di deficit di forza muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

e

dissociazione albumino – citologica (per esempio valori elevati di proteine nel liquor al di sopra dei valori considerati normali dal laboratorio che ha eseguito il dosaggio e conta dei globuli bianchi (Leucociti totali) < 50 cellule /mm³.

e

studi elettrofisiologici sulla conduzione dei nervi normali o che indicano l'interessamento solo delle fibre nervi sensitive

e

nessuna alterazione nello stato di coscienza o segni del tratto corticospinale

e

assenza di diagnosi alternative identificate

Livello 2 Sindrome di Fisher

Oftalmoparesi bilaterale e riflessi tendinei bilaterali ridotti o assenti e atassia

e

assenza di ipostenia a carico degli arti inferiori

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di deficit di forza muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

e

liquor con un totale di globuli bianchi <50 cellule/mm³ (con o senza valori di proteine nel liquor al di sopra dei valori considerati normali dal laboratorio che ha eseguito il dosaggio)

o

studi elettrofisiologici sulla conduzione dei nervi normali o che indicano l'interessamento solo delle fibre sensitive

e

nessuna alterazione nello stato di coscienza o segni del tratto corticospinale

e

assenza di diagnosi alternative identificate

Livello 3 Sindrome di Fisher

Oftalmoparesi bilaterale e riflessi tendinei bilaterali ridotti o assenti e atassia

e

assenza di ipostenia a carico degli arti inferiori

e

quadro monofasico della malattia (fluttuazioni nel livello di deficit di forza muscolare, prima di raggiungere l'acme, o durante la fase di stabilizzazione o nel successivo miglioramento, si verifica in alcuni casi a seguito di assunzione di terapie in grado di modificare l'andamento della patologia)

e

nessuna alterazione nello stato di coscienza o segni del tratto corticospinale

e

assenza di diagnosi alternative identificate

9.2 Finestra temporale

La finestra temporale di insorgenza della demielinizzazione si colloca tra 1 e 42 giorni a seguito di vaccinazione con vaccino influenzale³.

9.3 Background di incidenza

L'incidenza annua della GBS varia tra 1.1/100.000 and 1.8/100.000, ma aumenta con l'età e dopo i 50 anni va da 1.7/100.000 a 3.3/100.000⁴.

In Italia, a seguito di uno studio recente condotto su alcune regioni italiane⁵, l'incidenza annua della GBS è risultata pari 1,8/100.000, con differenze tra uomo e donna 2.30 (95% CI 1.99–2.60) negli uomini e 1.41 (95% CI 1.18–1.64) nelle donne.

9.4 Riferimenti Bibliografici

1. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Benedetti MD, Pugliatti M, Santuccio C, Raschetti R; ITANG study group. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol.* 2013 May;28(5):433-44

2. James J. Sejvar, Katrin S. Kohl, Jane Gidudu, Anthony Amato, Nandini Bakshi, Roger Baxter, Dale R. Burwen, David R. Cornblath, Jan Cleerhout, Kathryn M. Edwards, Ulrich Heining, Richard Hughes, Najwa Khuri-Bulos, Rudolf Korinthenberg, Barbara J. Law, Ursula Munro, Helena C. Maltezos, Patricia Nell, James Oleske, Robert Sparks, Priscilla Velentgas, Patricia Vermeer, Max Wiznitzer, The Brighton Collaboration GBS Working Group. Vaccine Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *2011 Jan 10; 29(3): 599-612.*

3. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1149-55.

4. Anita McGrogan, Gemma C. Madle, Helen E. Seaman, Corinne S. de Vries. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide A Systematic Literature Review *Neuroepidemiology* 2009; 32:150–163.

5. Maria Donata Benedetti, Maura Pugliatti, Roberto D'Alessandro, Ettore Beghi, Adriano Chiò, Giancarlo Logroscino, Graziella Filippini, Francesca Galeotti, Marco Massari, Carmela Santuccio, Roberto Raschetti. The ITANG Study Group. A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barré Syndrome in Italy. *Neuroepidemiology* 2015; 45:90–99

10. Intussuscezione

10.1 Definizione di caso

L'intussuscezione non è riportata quale evento avverso a seguito di vaccinazione tra quelli inclusi nel DM 12/12/2003.

La Brighton Collaboration ha sviluppato nel 2004 una definizione di caso specifica per l'intussuscezione acuta nella popolazione pediatrica quale evento avverso da immunizzazione¹. Questo documento è stato preparato a partire da un report specifico dell'OMS², aggiornato con le nuove evidenze disponibili.

La definizione di caso si basa su criteri clinici o su una combinazione di studi clinici e radiologici (livelli 2 e 3 di certezza diagnostica) per consentirne l'applicazione anche in aree in cui le risorse sono limitate o è difficoltoso l'accesso a strutture e specifiche expertise cliniche per ottenere una diagnosi certa (livello 1 certezza diagnostica). Tuttavia, è opportuno precisare che, dato il numero ampio di sintomi atipici noti per essere associati all'intussuscezione, nessuna definizione di caso potrà assicurare l'identificazione della totalità dei pazienti che presentano questa condizione patologica.

Di seguito vengono riassunti i 3 diversi livelli di certezza diagnostica decrescente per l'intussuscezione:

- **Livello 1 di certezza diagnostica**

Criteri chirurgici: la dimostrazione di invaginazione dell'intestino durante l'intervento chirurgico;

e/o

criteri radiologici: i) la dimostrazione di invaginazione dell'intestino attraverso l'uso di clisma d'aria o clistere con liquido di contrasto; ii) la dimostrazione di una massa intra-addominale con l'ecografia addominale con caratteristiche specifiche che ha dimostrato di essersi ridotta da un clisma idrostatico attraverso una successiva ecografia (post-riduzione);

e / o

criteri Autoptici: la dimostrazione di invaginazione dell'intestino.

- **Livello 2 di certezza diagnostica**

Criteri clinici: presenza di due criteri principali oppure un criterio principale e tre criteri minori. (il documento riportato come referenza 2 include una tabella con i dettagli e le definizioni di tutti i criteri principali e i criteri minori).

- **Livello 3 di certezza diagnostica**

Criteri clinici: quattro o più criteri minori

10.2 Finestra temporale

Come precisa la Brighton Collaboration, è opportuno ricordare che l'intussuscezione che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino può essere temporalmente associata con la somministrazione dello stesso, ma non vuol dire necessariamente che sia il risultato della vaccinazione. Ogni insorgenza di intussuscezione in un soggetto che ha ricevuto un vaccino dovrebbe essere confrontata con un gruppo di controllo (qui lo standard più

elevato è lo studio clinico randomizzato in doppio cieco) o contro un background di incidenza. La finestra temporale considerata³ è 1-21 giorni dopo la prima dose e 1-7 dopo la seconda dose. Tutti gli studi di tipo osservazionale condotti in particolare per stimare il rischio di intussuscezione dopo vaccinazione contro il rotavirus confermano che i rischi più alti sono entro 7 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino⁴⁻⁷

10.3 Background di incidenza

La stima dell'incidenza di intussuscezione nella popolazione pediatrica dell'UE è compresa tra 0,66 e 2,24 per 1000 bambini in pazienti ospedalizzati, e da 0,75 a 1,00 per 1000 bambini ricoverati in pronto soccorso⁸. L'incidenza di intussuscezione nei diversi Paesi varia in base a diversi fattori (ad esempio età, assistenza, lo stato socio-economico, area geografica)⁹.

Di recente, è stato condotto uno studio retrospettivo su tutta la popolazione pediatrica di età compresa tra 0-15 anni residente in Italia, basato sui dati delle dimissioni ospedaliere (SDO) nel periodo 1 gennaio 2002-31 dicembre 2012. I bambini sono stati identificati attraverso i ricoveri per invaginazione intestinale utilizzando i codici specifici ICD-9-CM. I risultati preliminari hanno mostrato un tasso di incidenza cumulativo di 36 casi per 100.000, con una maggiore incidenza tra i maschi (40 casi per 100.000 per i maschi vs 33 per 100.000 per le femmine). I tassi di invaginazione intestinale variano notevolmente per età, e una maggiore incidenza si osserva nel primo anno di vita con un valore di 80 casi per 100.000 nei bambini di età compresa tra 25 e 32 settimane¹⁰.

10.4 Riferimenti bibliografici

1. Bines JE, Kohl KS, Forster J, Zanardi LR, Davis RL, Hansen J, Murphy TM, Music S, Niu M, Varricchio F, Vermeer P, Wong EJ; Brighton Collaboration Intussusception Working Group. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004 Jan 26;22(5-6):569-74.
2. Bines JE, Ivanoff B. Acute intussusception in infants and young children: incidence, clinical presentation and management: a global perspective. WHO/V&B/02.19. Geneva: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; 2002.
3. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8907.pdf?ua=1
4. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, Esparza-Aguilar M, Montenegro Renoier El, Luna-Cruz ME, Sato HK, Hernández-Hernández Ldel C, Toledo-Cortina G, Cerón-Rodríguez M, Osnaya-Romero N, Martínez-Alcazar M, Aguinaga-Villasenor RG, Plascencia-Hernández A, Fojaco-González F, Hernández-PeredoRezk G, Gutierrez-Ramírez SF, Dorame-Castillo R, Tinajero-Pizano R, Mercado-Villegas B, Barbosa MR, Maluf EM, Ferreira LB, de Carvalho FM, dos Santos AR, Cesar ED, de Oliveira ME, Silva CL, de Los Angeles Cortes M, Ruiz Matus C, Tate J, Gargiullo P, Parashar UD. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2283-92.
5. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):513-9.
6. Escolano S, Farrington CP, Hill C, Tubert-Bitter P. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2139.

7. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, Selvam N, Selvan M, Lee GM, Nguyen M. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-12.
8. Huppertz HI, Soriano-Gabarró M, Grimprel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S22-9.
9. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One.* 2013 Jul 22;8(7):e68482.
10. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia- anno 2013 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-anno-2013>

11. Iperpiressia

11.1 Definizione di caso

Nel DM 12/12/2003 tra le sospette reazioni avverse “generali” a vaccino, l’“iperpiressia” è indicata come temperatura corporea $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$, senza essere meglio specificata tra le definizioni di caso. L’unica definizione di caso attualmente disponibile è relativa all’evento “febbre” piuttosto che all’evento “iperpiressia”, ed è stata elaborata nel 2004 dal gruppo di lavoro “Fever Working Group” della Brighton Collaboration. “Iperpiressia” è definita secondo il DM del 12/12/2003 come temperatura $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$, quindi anche in questa *Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*, si mantiene il termine iperpiressia, soprattutto in considerazione della maggiore rilevanza clinica, sebbene la Brighton Collaboration definisca solo l’evento “febbre” (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$).

Seppure più comunemente causata da infezioni, la febbre e quindi anche l’iperpiressia, può essere associata a fattori di varia natura: immunologica, neoplastica, ereditaria, metabolica e tossica. Essa è una reazione endogena, e si distingue dall’ipertermia, in cui l’aumento della temperatura corporea è causato da fattori esterni.

Il gruppo di lavoro della Brighton Collaboration ha sviluppato un set di linee guida per standardizzare la raccolta, l’analisi e la presentazione dei dati relativi alla febbre come evento avverso post immunizzazione (Tabella 1)^{1,2}.

Tabella 1. Linee guida per la valutazione della febbre

<ul style="list-style-type: none"> Definizione di febbre: aumento della temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4\text{ F}$) misurata in qualsiasi sito, con qualsiasi dispositivo validato.
<ul style="list-style-type: none"> La rilevazione della temperatura nel soggetto sottoposto a vaccinazione deve essere disponibile prima dell’immunizzazione.
<ul style="list-style-type: none"> Le rilevazioni tattili della febbre non sono forme accettabili di misura se non confermate da termometri
<ul style="list-style-type: none"> I termini per descrivere la febbre come ad esempio, "bassa", "leve", "moderata", "alta", "grave" o "rilevante", sono altamente soggettivi e sottoposti ad ampia interpretazione e, di conseguenza, devono essere evitati (se non validati o precedentemente definiti).
<ul style="list-style-type: none"> La rilevazione della temperatura in studi clinici deve essere eseguita ogni volta si sospetti la febbre, ma non meno di una volta al giorno, anche in assenza di sospetta febbre. Se viene rilevata la febbre, la temperatura deve essere misurata almeno due volte al giorno (mattina e sera) finché 2 misurazioni consecutive risultino $< 38^{\circ}\text{C}$.
<ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi dispositivo validato per fornire risultati accurati e riproducibili è accettato per la misurazione della temperatura corporea. L’appropriato sito anatomico, la durata della misura, e modalità di utilizzo del dispositivo conforme alle indicazioni, dovrebbero essere specificati per ogni tipo di dispositivo utilizzato e registrati su un diario.
<ul style="list-style-type: none"> Per tutti i casi e/o tutti i partecipanti allo studio, se del caso, devono essere registrate le seguenti informazioni: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Temperatura ✓ Metodo di misura della temperatura (sito anatomico e dispositivo) ✓ Descrizione clinica dettagliata del pattern della febbre ✓ Segni, sintomi e malattie concomitanti ✓ Esami di laboratorio e/o reperti patologici e diagnosi ✓ Persona che riporta e/o misura la temperatura (ad esempio, operatore sanitario, genitore/paziente o altri), e relativo recapito

<ul style="list-style-type: none">✓ Il posizionamento del dispositivo all'interno o sul sito anatomico✓ Livello di attività precedente e relazione con il pasto✓ Ora (del giorno) e condizioni ambientali✓ Durata della rilevazione✓ Data della diagnosi: tempo in cui l'evento incontra la definizione di caso✓ Data della fine dell'episodio: tempo in cui l'evento non incontra più la definizione di caso (es temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$).
<ul style="list-style-type: none">• La rilevazione della temperatura negli studi clinici, e quando possibile, nei sistemi di sorveglianza dovrebbe essere analizzata a intervalli di tempo definiti. Questi possono variare secondo l'attività biologica del vaccino in esame. L'intervallo tra immunizzazione e febbre dovrebbe essere determinato utilizzando la data della vaccinazione e la data della diagnosi.
<ul style="list-style-type: none">• La durata della febbre dovrebbe essere analizzata come numero di giorni con una o più rilevazioni della temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
<ul style="list-style-type: none">• La rilevazione della temperatura dovrebbe essere analizzata a intervalli di $0,5^{\circ}\text{C}$ e in termini di percentuale di soggetti la cui massima temperatura rientra entro tali intervalli nel corso di un determinato arco di tempo.

11.2 Finestre temporali

Il gruppo di lavoro della Brighton Collaboration non ha fornito indicazioni sulle finestre temporali. Secondo un gruppo di esperti della "Public Health Agency of Canada" e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la febbre si manifesta in genere entro 72 ore dall'immunizzazione con vaccini inattivati. La febbre correlata a immunizzazione con vaccino vivo può insorgere in tempi più lunghi (comunemente dopo 5-14 giorni dall'immunizzazione con vaccino parotite, morbillo, rosolia o vaccino della varicella)³.

11.3 Background di incidenza

Gli studi clinici sulle vaccinazioni di routine dell'infanzia hanno dimostrato che la febbre si verifica in genere nel 1% -10% dei vaccinati, ma può variare fino a frequenze comprese tra 30% -70% dei soggetti sottoposti a vaccini combinati o vaccino DTwP. Gli studi, tuttavia, non hanno fornito alcun valido confronto con il tasso di febbre tra i bambini non vaccinati di età simile per determinare il "tasso di fondo" di temperatura elevata in queste popolazioni².

11.4 Riferimenti Bibliografici

1. Marcy SM et al.; Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):551-6.
2. Kohl KS et al.; Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):389-94.
3. The Office of the Chief Medical Officer of Health Communicable Disease Control Unit Canada. Adverse events following immunization: interpretation and clinical definitions guide version 1.0 Luglio 2011.

12. Ipotonia-iporesponsività (Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE))

12.1 Definizione di caso

Presente nel DM 12/12/2003. Per l'evento ipotonia-iporesponsività (HHE), che si verifica in bambini di età inferiore ai 2 anni, la definizione di caso della Brighton Collaboration si articola in 3 livelli di certezza diagnostica (da utilizzare rispettivamente negli studi clinici controllati, nei sistemi di sorveglianza passiva, nell'analisi dei segnali provenienti dai sistemi di sorveglianza passiva)¹:

Livello 1:

esordio improvviso di:

- flaccidità muscolare o ipotonia
- e
- ridotta responsività o iporesponsività^a
- e
- pallore o cianosi

Livello 2:

esordio improvviso di:

ridotta responsività o iporesponsività^a oppure NON responsività

e

pallore o cianosi

e

tono muscolare sconosciuto

OPPURE

ipotonia^b

e

ridotta responsività o iporesponsività^a oppure NON responsività

e

mancata osservazione o ricordo del colore della cute.

Livello 3 :

esordio improvviso di:

ridotta responsività o iporesponsività^a oppure NON responsività

e

pallore o cianosi

e

normale tono muscolare

OPPURE

ipotonia^b

e

pallore o cianosi

e

sconosciuto livello di responsività agli stimoli verbali e sensoriali

^arisposta inferiore a quella abituale a stimoli verbali o ad altri stimoli della sensibilità tattile o dolorosa

^bla combinazione di segni che costituisce il livello 2 della certezza diagnostica è simile al livello 2 di certezza diagnostica della definizione di caso della Brighton Collaboration di convulsioni atoniche. Queste ultime però, sono generalmente di durata molto breve (inferiore ai 10 minuti) e lo stato post-convulsivo non è caratterizzato da non responsività o scarsa risposta agli stimoli verbali. Sarà pertanto il segnalatore a valutare se l'episodio debba essere riportato come "Livello 3 di certezza diagnostica per l'episodio di ipotonia-iporesponsività" o come "livello 2 di convulsioni"¹.

Gli episodi di ipotonia-iporesponsività sono stati ritenuti come probabilmente ma non sicuramente correlati alla vaccinazione antipertosse a cellula intera dall'Institute of Medicine (IOM) statunitense nel 1991 a seguito di revisione sistematica della letteratura, vennero poi confermati da trials clinici condotti in Europa, anche per i vaccini acellulari.² Gli HHE sono stati osservati anche dopo la somministrazione di altri vaccini come per difterite, tetano, Haemophilus Influenzae di tipo b, ed epatite B^{4,5}. Gli episodi di HHE sono stati osservati più frequentemente durante l'immunizzazione primaria soprattutto dopo la prima dose. Il follow-up dei bambini che hanno presentato un episodio di ipotonia-iporesponsività ha dimostrato un recupero completo senza esiti neurologici persistenti o difetti di sviluppo^{1,3}. Non è necessario alcun trattamento. La causa di questi episodi è sconosciuta. Episodi di HHE non sono una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi dello stesso vaccino³.

12.2 Finestra temporale

La finestra temporale di rischio per l'insorgenza di HHE si colloca entro 48 ore dalla vaccinazione^{1,3}

12.3 Background di incidenza

L'incidenza riportata degli episodi di ipotonia – iporesponsività successivi alla vaccinazione antipertosse sono¹:

- 21-71 episodi/100000 dosi dopo vaccino pertossico a cellule intere
- 7- 36 episodi/100000 dosi dopo vaccino pertossico acellulare

12.4 Riferimenti Bibliografici

1. Buettcher M et al., The Brighton Collaboration HHE Working Group, *Vaccine* 25 (2007) 5875–5881; Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation.
2. Luisella Grandori: Definizione di alcuni sintomi e loro possibile correlazione ai vaccini <http://www.acp.it/2013/05/definizione-di-alcuni-sintomi-loro-possibile-correlazione-ai-vaccini-4288.html>
3. The Office of the Chief Medical Officer of Health Communicable Disease Control Unit Canada. Adverse events following immunization: interpretation and clinical definitions guide version 1.0 Luglio 2011 scaricabile al seguente link:
 - a. <http://www2.gnb.ca/content/dam/gnb/Departments/hs/pdf/en/CDC/HealthProfessionals/AEFIsinterpretationandclinicaldefinitionsguide.pdf>
4. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL *et al.* (2003) Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program – Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hypo-responsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 112(5): e348.
5. Law BJ, Laflèche J, Ahmadipour N, Anyoti H -Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS) Annual report for vaccines administered in 2012- CCCR: Volume 40 S-3, December 4, 2014 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40s-3/index-eng.php>
6. Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Law BJ, Scheifele DW- The Canadian Immunization Monitoring Program, ACTIVE (IMPACT):Active surveillance for vaccine adverse events and vaccine-preventable diseases <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40s-3/index-eng.php>

13. Malattia viscerotropica

13.1 Definizione di caso

Il termine “malattia viscerotropica” venne usato per la prima volta nel 2001 per descrivere una insufficienza multiorgano insorta dopo vaccinazione contro la febbre gialla (YEL-AVD)¹. Tale sindrome può simulare la malattia stessa (YF) provocata da virus selvaggio, con il virus vaccinico che si replica in vari organi, portando spesso ad insufficienze multisistemiche ed *exitus*.

Dal primo caso riconosciuto di YEL-AVD nel 2001, più di 60 casi confermati e sospetti sono stati riportati in tutto il mondo. Tutti i casi di YEL-AVD si sono manifestati dopo la prima dose di vaccino YF, nessun caso dopo dosi booster.

Per la definizione di caso della Brighton Collaboration² si riconoscono 3 livelli di certezza diagnostica:

1. LIVELLO 1
 - ≥ 3 criteri maggiori
2. LIVELLO 2
 - 2 criteri maggiori
 - o
 - 1 maggiore e ≥2 minori
3. LIVELLO 3
 - ≥ 3 minori
 - o
 - 1 maggiore ed 1 minore

CRITERI MAGGIORI:

- **epatici:** bilirubinatotale ≥1.5X ULN (upper limit of normal)
- o
- **ALT O AST** ≥3X ULN
- **renali:** creatinina ≥1.5X ULN
- **muscoloscheletrici:** CPK≥5X ULN
- **respiratori:** saturazione d’ossigeno≤88% in aria ambiente
- o
- necessità di ventilazione meccanica
- **disordini piastrinici:** piastrine <100.000/μL
- **ipotensione:** necessità di farmaci vasopressori per mantenere la pressione sistolica.
- **coagulopatia:**
 - o INR≥1.5 o
 - o PT ≥1.5X ULN o
 - o aPTT ≥1.5X ULN o
 - o elevato FDP (fibrindegredationproducts) o
 - o emorragia in uno o più punti (esclusa l’ematuria).

CRITERI MINORI:

- **epatici:** ittero
- **renali:** emissione di urine <500mL/24h per gli adulti
- emissione di urine <0.5mL/Kg/h per i bambini <13 aa
- **muscoloscheletrici:** dipstick per ematuria positivo con una microscopia negativa
- **respiratori:** frequenza respiratoria (respiri/min) aumentata per l'età
- **disordini piastrinici:** presenza di porpora o petecchie
- **ipotensione:** pressione sistolica <90 mmHg per gli adulti o
 - <5° percentile per età nei bambini <16 aa.
- **coagulopatia:** emorragie clinicamente evidenti come:
 - epistassi
 - ematemesi
 - melena
 - ematochezia
 - emottisi
 - metrorragia o menorragia
 - emorragie gengivali
 - sanguinamento persistente dalla zona di puntura dell'ago ²

13.2 Finestra temporale

La latenza temporale media dalla vaccinazione alla comparsa dei primi sintomi è di 4 giorni (range 0-8 giorni)².

La latenza temporale tra l'insorgenza del YEL-AVD ed il decesso è di 7-30 giorni³.

13.3 Background di incidenza

Il tasso di mortalità per tutti casi di YEL-AVD nel mondo è del 63%, mentre l'incidenza della YEL-AVD negli USA ed Europa è di 0,3-0,4 casi per 100.000 dosi somministrate. Il tasso sale a 1,4-1,8 per 100.000 dosi somministrate nei soggetti con un'età >60 anni⁴. Vi è la possibile associazione tra un'anamnesi positiva a patologie della ghiandola del timo, malattie autoimmuni (LES, Addison, ecc), età > 60 anni soprattutto tra soggetti maschi, bambini < 11anni, giovani donne tra i 19 ed i 34 anni, casi multipli nella stessa famiglia ed il rischio di sviluppare una YEL-AVD dopo vaccinazione contro la febbre gialla. Tale possibile associazione risulta statisticamente significativa⁵.

13.4 Riferimenti bibliografici

1. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, et al. "Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases". Lancet 2001; 358(9276):98-104

2. Brighton Collaboration WG on "Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data". Vaccine 2012; 30, 33, 5038–5058

3. CDC. Yellow fever vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2010;59(RR-7):1-27.
4. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT et al. "Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events". Vaccine 2005;23(25):3256-63.
5. Vaccine: Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. 2014 Oct 7;32(44):5769-75.

14. Neurite brachiale

14.1 Definizione di caso

La Neurite Brachiale, anche conosciuta come Sindrome di Parsonage–Turner o Amiotrofia Nevralgica, è una patologia specifica del Sistema Nervoso Periferico (SNP), caratterizzata da insorgenza acuta di dolore molto intenso e scarsamente responsivo ai farmaci, da deficit motori e sensitivi focali agli arti superiori e da un lento recupero che può necessitare da qualche mese ad anni¹. Ogni parte del plesso brachiale può essere coinvolto, con qualsiasi combinazione di danno motorio e sensitivo.

Casi di neurite brachiale post-vaccinica, sono stati descritti a seguito di vaccinazione con anti HPV, pertosse, rosolia, difterite, HBV e influenza. Recentemente, il fenotipo clinico è stato meglio caratterizzato e la prognosi a lungo termine è cambiata: per tanti pazienti la prognosi è meno ottimistica di quello che si pensava². Alla luce di questi dati, la definizione di caso per neurite brachiale sarebbe opportuna secondo i seguenti criteri:

Livello 1

in presenza di:

1. comparsa di dolore acuto e severo al braccio (indifferentemente all'arto sito di inoculo del vaccino o anche bilateralmente), alla spalla/al collo/ al tronco seguito da sintomi motori, sensitivi ed autonomici con distribuzione irregolare (segno distintivo della patologia) che può durare da mesi ad anni

e

2. decorso monofasico dell'attacco.

In assenza di:

1. chiara e costante progressione dei sintomi oltre i 3 mesi, anche se con decorso monofasico

e

2. segni e sintomi indicativi di coinvolgimento di altri distretti del SNP, diversi dal plesso brachiale, e di coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale

e

3. limitazione dei movimenti passivi della spalla (segno distintivo della patologia osteoartrosica della spalla) e

4. segni e sintomi a distribuzione radicolare singola

e

5. altre possibili diagnosi alternative.

Livello 2 non applicabile

Livello 3 non applicabile

14.2 Finestra temporale

Da alcuni giorni fino a 28 giorni dalla somministrazione di vaccino³⁻⁶

14.3 Background di incidenza

Le sindromi del plesso brachiale sono rare⁷. L'incidenza annuale di amiotrofia brachiale o patologia idiopatica del plesso brachiale è stimata in 2-3 casi per 100.000⁸⁻¹⁰.

14.4 Riferimenti bibliografici

1. Van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol*. 2011 May 10;7(6):315-22. doi: 10.1038/nrneurol.2011.62.
2. Van Alfen N. The neuralgic amyotrophy consultation. *J Neurol*. 2007 Jun;254(6):695-704
3. P. Tsairis, P.J. Dyck, D.W. Mulder Natural history of brachial plexus neuropathy. Report on 99 patients. *Arch Neurol*, 27 (2) (1972), pp. 109–117
4. Debeer P1, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine*. 2008 Aug 18;26(35):4417-9
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 May 25;271(20):1602-5.
6. Institute of Medicine (US) Vaccine Safety Committee Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1994.
7. Mark B Bromberg, MD, Brachial plexus syndromes In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 2, 2015.)
8. Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, Nicolosi A. Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota, 1970-1981. *Ann Neurol*. 1985 Sep;18(3):320-3
9. MacDonald BK1, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):665-76.
10. Van Alfen N, Van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):438-50. Epub 2005 Dec 21

15. Neurite ottica

15.1 Definizione di caso

La neurite ottica¹ è una patologia infiammatoria del nervo ottico. Può essere classificata clinicamente in forma tipica e atipica. La forma tipica è caratterizzata da perdita visiva monoculare subacuta con insorgenza in ore-giorni, dolore perioculare lieve che si accentua al movimento dell'occhio e comparsa precoce di fosfeni e discromatopsia. Possono inoltre essere presenti il fenomeno di Uhthoff ovvero peggioramento della visione per minime variazioni della temperatura corporea e l'effetto Pulfrich ovvero percezione stereoscopica anomala degli oggetti in movimento. I sintomi raggiungono il nadir in 2 settimane per poi risolversi spesso spontaneamente. La papilla ottica è normale o edematosa. Nel 25% dei casi questa forma di neurite ottica è determinata da un processo infiammatorio demielinizzante nel nervo ottico, secondario a sclerosi multipla.

La forma atipica di neurite ottica si presenta con perdita visiva severa e progressiva, dovuta ad interessamento bilaterale² simultaneo o rapidamente sequenziale del nervo ottico, con intenso dolore perioculare, persistente spesso per più di 2 settimane. Possono essere presenti edema severo della papilla ottica, stelle maculari, emorragie retiniche, flogosi del segmento anteriore e posteriore dell'occhio ed essudati retinici. Questa forma di neurite ottica può comparire in associazione con altre patologie sistemiche, quali sarcoidosi, patologie del connettivo, vasculiti, granulomatosi di Wegener, o non sistemiche quali sclerosi multipla ed altre patologie neurologiche, o come forma isolata, che viene diagnosticata a seguito di follow-up a lungo termine.

La neurite ottica ad insorgenza nell'adulto è tipicamente idiopatica, demielinizzante, caratterizzata da perdita della visione/discromatopsia unilaterale, subacuta, dolorosa non associata ad altra sintomatologia sistemica o neurologica. Si presenta prevalentemente in donne caucasiche, di età compresa tra 18-45 anni, all'esordio nel 15-20% dei casi si pone diagnosi di sclerosi multipla³.

La neurite ottica ad insorgenza in età pediatrica è frequentemente bilaterale e severa, preceduta nel 30-50% dei casi da una manifestazione febbrile, reversibile nella maggior parte dei casi.

Casi di neurite ottica sono stati riportati in associazione con infezioni virali di influenza, parotite, varicella zoster, citomegalovirus, herpes virus-6, Epstein Barr e vaccinazioni, bacillo di Calmette-Guerin, tossoide tetanico, polisaccaride pneumococcico 23-valente, meningococcico gruppo C, antrace e vaccini antivirali, epatite B, morbillo.

Nel 5% dei casi di neurite ottica isolata e nel 20-30% dei casi di forme ricorrenti si rileva sieropositività degli anticorpi AQP4, anti aquaporina-4, che consentono di formulare diagnosi di neuromielite ottica (vedi capitolo 2).

La diagnosi differenziale va posta con altre patologie del nervo ottico quali le forme ischemiche, tossiche, infettive, post-infettive, da compressione, da carenza nutrizionale, malattie croniche, e della retina, retinopatia centrale, cistoide, su base vascolare venosa e/o arteriosa. Esami diagnostici da considerare sono indici sierologici di flogosi, radiografia del torace, MRI del nervo ottico, potenziali evocati visivi, OCT-Optical Coherence

Tomography, esame del liquor, anticorpi AQP4. La diagnosi di neurite ottica isolata e neurite ottica ricorrente viene posta retrospettivamente a seguito di lungo follow-up. La prognosi è generalmente buona, nella maggioranza dei casi si osserva recupero dell'acuità visiva, con possibili residue difficoltà nella percezione del contrasto o dei colori.

15.2 Finestra temporale

Comparsa di neurite ottica in pazienti pediatriche entro 4 settimane dalla somministrazione di vaccini con virus inattivati o attenuati, entro 12 settimane per HBV³.

15.3 Background di incidenza

L'incidenza della neurite ottica è 1-6,4 per 100.000 persone/anno, con prevalenza di 115 per 100.000³. L'incidenza della neurite ottica unilaterale varia da 0,94 a 2,18 per 100.000 per anno¹, con maggior incidenza nella popolazione femminile e differenze legate alla razza, più frequente negli asiatici. L'incidenza della neurite ottica ad insorgenza in età pediatrica è 0,09-1,8 su 100.000/anno con prevalenza stimata di 3,2 su 100.000³.

15.4 Riferimenti bibliografici

1. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):83-99.
Stübgen JP. A literature review on optic neuritis following vaccination against virus infections. *Autoimmun Rev.* 2013 Aug; 12(10): 990-7.
2. De la Cruz J, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. *Br J Ophthalmol.* 2006 May; 90(5): 551-4.
3. Stübgen JP. A literature review on optic neuritis following vaccination against virus infections. *Autoimmun Rev.* 2013 Aug; 12(10): 990-7.

16. Paralisi di Bell

16.1 Definizione di caso

Non è ancora disponibile una definizione di caso di Paralisi di Bell della Brighton Collaboration, né è riportata quale evento avverso a seguito di vaccinazione tra quelli inclusi nel DM 12/12/2003. Si definisce paralisi di Bell o paralisi periferica idiopatica del nervo facciale una paralisi o ipostenia dei muscoli facciali monolaterale^{1,2}. Il paziente sviluppa nel giro di 3 giorni (massimo 7) debolezza o paralisi dei muscoli di un lato del viso. I sintomi hanno un picco nella prima settimana e si risolvono gradualmente in un periodo compreso tra tre settimane e tre mesi. La paralisi di Bell è più comune in pazienti diabetici e nelle donne nel terzo trimestre di gravidanza³, e sebbene possa interessare persone di ogni fascia di età, il picco di incidenza è intorno ai 40 anni⁴. Le seguenti caratteristiche cliniche sono state identificate come elementi chiave della paralisi di Bell: *onset* acuto, periferica, unilaterale, non ricorrente, completa, monosintomatica, idiopatica⁵. Pur essendo considerata idiopatica è stata messa in relazione con infezioni virali ad esempio meningite virale o virus erpetico (HSV-1), dal momento che queste infezioni possono causare infiammazioni in grado di danneggiare il nervo che controlla i muscoli di un lato del volto; tuttavia gli studi non sono riusciti ad isolare DNA virale nei campioni bioptici, lasciando il ruolo causativo di HSV-1 in dubbio⁶. Sebbene alcune variazioni nell'incidenza di paralisi di Bell siano state riportate, non sembra esserci un pattern stagionale⁷. Il vaccino antinfluenzale non sembra essere un evento precipitante⁸. In un unico caso un vaccino intranasale usato solo in Svizzera è stato eliminato dal commercio dopo la rilevazione di un aumento dei casi di paralisi di Bell; tale vaccino conteneva una tossina termolabile di *Escherichia Coli* come adiuvante⁹.

16.2 Finestra temporale

La finestra temporale considerata per la paralisi di Bell è otto settimane dall'immunizzazione per vaccini inattivati¹⁰ e tre mesi per vaccini vivi attenuati^{2,9,11}. Da uno studio¹² condotto nella Banca Dati USA VAERS è riportato che il 40% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa per Paralisi di Bell esaminate nello studio hanno un'insorgenza nei primi 3 giorni ed il 77% entro un mese dalla vaccinazione con vaccini antinfluenzali.

16.3 Background di incidenza

L'incidenza stimata è circa 20-42 per 100.000 per anno¹³. Una associazione temporale tra somministrazione del vaccino e comparsa della paralisi di Bell si ritiene casuale. Una paralisi di Bell non costituisce una controindicazione ad ulteriori dosi di vaccino².

16.4 Riferimenti bibliografici

1. Baugh RF et al. Clinical Palsy Guideline: Bell's Palsy, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 149(3S) S1–S27

2. BC Centre for Disease Control. Communicable disease control manual. Chapter 2: Immunization program. Section IX – Adverse events following immunization [Internet]. Vancouver, BC: BCCDC; 2013 [cited 2012 Dec 11]. Available from: <http://www.bccdc.ca/dis-cond/comm-manual/CDManualChap2.htm>
3. Vrabec JT, Isaacson B, Van Hook, JW. Bell's palsy and pregnancy Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Dec;137(6):858-61
4. Tiemstra J and Khatkate N. Bell's Palsy: Diagnosis and Management AAFP, 2007, 76, 998-1002
5. Rath et al. All that palsies is not Bell's-The need to define Bell's palsy as an adverse event following immunization Vaccine, 2007, 26, 1-14
6. Linder T et al, Detection of herpes simplex and varicella zoster viruses in patients with Bell Palsy by the polymerase chain reaction technique. Ann. Otol Rhinol Laryngol 2006; 115:306-311;
7. Appendix B: Provincial Case Definitions for Reportable Diseases; Ontario: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/aefi_cd.pdf
8. Institute of Medicine. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, DC: National Academies Press; 2012.
9. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. N Engl J Med. 2004;350(9):896-903.
10. Adverse Event Following Immunization_ Interpretation and Clinical Definitions Guide_ New Brunswick Canada: <http://www2.gnb.ca/content/dam/gnb/Departments/h-s/pdf/en/CDC/HealthProfessionals/AEFIsinterpretationandclinicaldefinitionsguide.pdf>
11. Lee G.M et al H1N1 and seasonal Influenza Vaccine Safety in the Vaccine Safety Datalink Project. Am J Prev Me 2011; 41 (2): 121-128
12. Zhou W et al A potential sign of Bell's after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States 1991-2001, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2004; 13; 505-510
13. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton EW Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality, Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicines.

17. Trombocitopenia: Porpora trombocitopenica

17.1 Definizione di caso

Nel DM 12/12/2003 è riportata la definizione di Trombocitopenia intendendo con questo termine il quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso, caratterizzato da una conta piastrinica inferiore a 50.000/ml.

La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associati ad altre cause come ipersplenismo, disturbi autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immuno-mediati, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci né casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

La Brighton Collaboration ha elaborato una definizione di caso standard per la trombocitopenia¹, con i diversi livelli di certezza diagnostica decrescente:

Livello 1 di certezza diagnostica (PT confermata)

conta piastrinica inferiore a $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$

e

conferma con esame dello striscio di sangue

o

presenza di segni clinici o segni e sintomi di sanguinamento spontaneo.

Livello 2 di certezza diagnostica (PT non confermata)

conta piastrinica inferiore a $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$

Livello 3 non applicabile

La distruzione eccessiva può essere causata da microangiopatia, anomalie ereditarie delle piastrine o meccanismi immunologici.

La trombocitopenia nell'infanzia solitamente è conseguente a un'infezione virale; tuttavia può incorrere anche dopo immunizzazione contro epatite A e B, influenza, difterite-tetano-pertosse, *Haemophilus Influenzae b*, pneumococco, morbillo, parotite e rosolia, poliomelite, varicella, vaiolo, rabbia e HIV.

Il Gruppo di Lavoro della Brighton Collaboration sulla trombocitopenia evidenzia che essa è un evento avverso osservato dopo immunizzazione che può essere temporalmente associato ma non necessariamente causato dalla vaccinazione stessa.

17.2 Finestra temporale

La comparsa di porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) secondaria a vaccinazione è riportata fin dagli anni 80'; essa è stata segnalata occasionalmente in seguito all'uso di vari tipologie di vaccini ma l'associazione più stringente rimane quella con il vaccino Morbillo-Rosolia-Parotite (MPR)^{2,3}. In tal caso l'evento si verifica generalmente entro 6 settimane

dalla vaccinazione con una finestra temporale di rischio per l'insorgenza di trombocitopenia compresa tra 15 e 35 giorni in seguito a vaccinazione⁴.

Secondo la Brighton Collaboration¹ l'intervallo temporale medio tra l'immunizzazione con il vaccino contro MPR e la comparsa dei sintomi è 12-25 giorni (range 1-83 giorni) ed il rischio di ospedalizzazione, per manifestazioni cliniche risulta aumentato tra il 15° ed il 28° giorno dopo vaccinazione.

La maggior parte degli episodi trombocitopenici conseguenti ad immunizzazione si risolvono entro tre mesi, raramente la piastrinopenia può persistere sino a sei mesi⁵.

17.3 Background di incidenza

La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) ha una frequenza stimata di 1 su 22.000-25.000 dosi vaccinali, a fronte di un evento PTI successivo ad infezione naturale che è frequente in seguito a morbillo (1/6.000), in seguito a rosolia (1/3.000), mentre è raro dopo parotite^{6,7}. L'incidenza della PTI sul totale delle pratiche vaccinali è pari a 0,18/milione di dosi².

17.4 Riferimenti Bibliografici

1. Robert P. Wise et al. Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data_ *Vaccine* 25 (2007) 5717–5724
2. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004 *Vaccine*. 2007 Jan 5;25(3):570-6
3. Arya LS, Ghai OP, Saraya AK. Thrombocytopenic purpura following DTP vaccination. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993 Oct-Dec;10(4):381-3
4. Immunization Safety Surveillance- Guidelines for Immunization programme managers on surveillance on adverse events following immunization; World Health Organization 2013
5. Grimaldi-Bensouda L. et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines, *Blood*. 2012 Dec 13; 120(25):4938-44
6. Conesa V, Nuñez Mf , Navarro JF, Mompel A, Ruiz J, Gómez A. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. A rare association. *Haematologica*. 2001 Mar;86(3):E09
7. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001 Mar; 84(3):227-9

18. Vasculite

18.1 Definizione di caso

Non esiste ancora una definizione di caso standardizzata e universalmente accettata relativa alle vasculiti poiché sono un gruppo eterogeneo di patologie e di difficile inquadramento in un'unica definizione di caso. La Vasculite è un insieme di affezioni caratterizzate sul piano istologico dalla presenza di fenomeni infiammatori e necrotici a carico delle pareti dei vasi sanguigni con conseguente ischemia dei tessuti da essi irrorati¹, inoltre, hanno eziologia diversificata e solo parzialmente compresa e un ampio spettro di manifestazioni cliniche sia all'esordio che durante il loro decorso². Inoltre il polimorfismo del quadro clinico delle vasculiti fa sì che i pazienti vengano sottoposti all'osservazione di diversi specialisti.

La nomenclatura proposta nel 2012 dall'Internazional Chapel Hill Consensus Conference ha rappresentato il più recente tentativo di concettualizzare la vasculite e lo spettro di manifestazioni cliniche ad essa correlate³. La Peadiatric Rheumatology European Society (EULAR/PRes)⁴ ha approvato i criteri di consenso per la classificazione delle vasculiti con un focus specifico sulla popolazione pediatrica, successivamente aggiornati nei criteri EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008⁵. Una vasta gamma di agenti eziologici è stata collegata con le vasculiti come microrganismi infettivi, malattie del tessuto connettivo, neoplasie, diversi farmaci tossine, ma altre cause rimangono sconosciute. Le vasculiti possono essere attivate da un agente infettivo o possono essere una complicanza della disregolazione autoimmune primaria e/o terapia immunosoppressiva⁶. Alcune forme di vasculite sono state osservate e riportate come eventi avversi a seguito della vaccinazione (AEFI) con diversi vaccini (Tabella 1). Nel corso della pandemia per l'influenza H1N1 nel 2009, le vasculiti sono state monitorate come "eventi avversi di particolare interesse" da parte delle autorità regolatorie.

L'AIFA, in collaborazione con la Brighton Collaboration, sta lavorando alla creazione di una definizione di caso. Per tale scopo nel 2014 è stato costituito un gruppo di lavoro dedicato che attualmente risulta composto da professionisti con expertise differenti e provenienti da diverse aree geografiche.

18.2 Finestra temporale

Il tempo di insorgenza dipende dal tipo di vasculite. L'analisi svolta in tre database (Vigibase, Eudravigilance e VAERS)⁷ ha evidenziato che nel 31% dei casi non è disponibile l'informazione sul tempo di insorgenza dopo vaccinazione ma restringendo l'analisi agli eventi in cui questo dato è riportato, nel 67.5 % dei casi la vasculite si manifesta entro i primi 10 giorni dopo la vaccinazione e nel 32.5% dei casi dopo 10 giorni.

18.3 Background di incidenza

La vasculite nei bambini è rara. L'incidenza annuale di nuovi casi è stimata essere 53,3/100,000 soggetti⁸. Tuttavia, l'incidenza della vasculite dipende prevalentemente dall'età e

dalla posizione specifica. Le manifestazioni pediatriche più frequenti sono la porpora di Henoch-Schönlein (HSP) (10-20 / 100,000) e la malattia di Kawasaki (KD) (1-19 / 100,000), ma anche questi valori variano da paese a paese, con più alti tassi di casi di KD segnalate in Giappone (134/100,000)⁸⁻¹⁰.

Negli adulti, il sottotipo più comune è la vasculite cutanea dei piccoli vasi (nota anche come vasculite da ipersensibilità). Nell'epidemiologia dei diversi tipi di vasculite ci sono significative differenze geografiche ed etniche come per esempio la poliangite microscopica (MPA) più presente nelle regioni asiatiche, e la predominanza di granulomatosi con poliangite (GPA) in Nord Europa e in Nord America¹¹: l'Arterite di Takayasu (TAK) è più comune in Giappone, e l'arterite a cellule giganti (GCA) in Europa e Nord America¹¹. L'incidenza di GCA è fino a 66/100.000 in una coorte di età compresa tra 70-79 anni, rispetto al picco di incidenza di 65 per milione di AAV (antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis) in una coorte di età compresa tra 65 e 74 anni¹¹. Inoltre, c'è una maggiore incidenza di MPA e GCA dopo i 65 anni. Differenze geografiche ed etniche simili sono state segnalate anche per le malattie sistemiche associate a vasculiti, tra cui il lupus eritematoso sistemico (SLE) e la sarcoidosi¹². L'epidemiologia delle vasculiti dipende anche da fattori ambientali, comprese le infezioni. Una campagna di vaccinazione contro l'epatite B (HBV) in Francia è stata seguita da un calo di incidenza della poliarterite nodosa (PAN)¹³.

18.4 Riferimenti Bibliografici

1. Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis--is it time to reclassify? *Rheumatology* (Oxford, England). 2011;50:643-5.
2. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27:3-17.
3. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17:603-6.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65:936-41.
5. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69:798-806.
6. Zafrir Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Post-influenza vaccination vasculitides: a possible new entity. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2009;15:269-70
7. Felicetti P, Trotta F, Bonetto C, Santuccio C, Pernus YB, Burgner D, Chandler R, Girolomoni G, Hadden RD, Kochar S, Kukucu M, Monaco G, Ozen S, Pahud B, Phuong L, Bachtar NS, Teeba A, Top K, Varricchio F, Wise RP, Zanoni G, Živkovic S, Bonhoeffer J; Brighton Collaboration Vasculitis Working Group. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine*. 2015 Sep 18. pii: S0264-410X(15)01293-1
8. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197-202.
9. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364(9433):533-44.

10. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium. *Pediatr Res* 2003; 53: 153–87.
11. Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17:607-10.
12. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308-18.
13. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27:19-31.

**EVENTI
SEGNALATI
MA NON
CORRELABILI
AI VACCINI**



Eventi segnalati non correlabili causalmente ai vaccini:

1. Autismo

1.1 Definizione di caso

Definizione di caso secondo la classificazione Internazionale delle Malattie – decima Revisione OMS:

Un disordine dello sviluppo che compare nei primi 3 anni di vita, e colpisce il normale sviluppo cerebrale delle abilità sociali e di comunicazione.

Definizione di autismo infantile secondo la Decima Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD- 10):

F84.0 AUTISMO INFANTILE

Disturbo evolutivo di tipo globale definito:

- a) dalla presenza di una compromissione dello sviluppo che si rende manifesta prima dei 3 anni;
- b) da un tipo caratteristico di funzionamento anormale nelle aree di interazione sociale, della comunicazione e del comportamento che è limitato, stereotipato e ripetitivo.

In aggiunta a queste specifiche caratteristiche diagnostiche sono frequenti diversi altri problemi specifici come fobie, disturbi del sonno e dell'alimentazione, carattere collerico e (auto) aggressività.

Disturbo autistico

Psicosi infantile

Sindrome di kanner

F84.1 AUTISMO ATIPICO

Disturbo evolutivo di tipo globale che si differenzia dall'autismo infantile per l'età di insorgenza o per il mancato riscontro di tutti e tre i requisiti diagnostici.

Questa sottocategoria deve essere utilizzata quando una compromissione dello sviluppo si rende manifesta solo dopo i 3 anni ed in assenza di un'anormalità sufficientemente dimostrabile in una o due delle tre aree psicopatologiche richieste per la diagnosi di autismo (vale a dire interazioni sociali, comunicazione, comportamento limitato, stereotipato e ripetitivo), pur in presenza delle caratteristiche di anormalità nell'altra o nelle altre aree. L'autismo atipico compare più spesso in soggetti gravemente ritardati e in individui con grave disturbo evolutivo specifico della comprensione del linguaggio.

Psicosi infantile atipica

Ritardo mentale con caratteristiche autistiche

1.2 Finestra temporale

Non pertinente, perché trattasi di evento segnalato ma non correlabile causalmente ai vaccini.

1.3 Background di incidenza

La presunta associazione tra vaccinazioni (in particolare con vaccini MPR) e l'insorgenza dell'autismo, è tornata di attualità nel secondo semestre 2012 quando sono stati segnalati tre casi di autismo associati alla somministrazione di vaccino MPR su 158 segnalazioni.

La presenza di una possibile associazione causale tra vaccinazione con il vaccino MPR e autismo è stata estensivamente studiata. Di solito l'autismo viene diagnosticato nel secondo anno di vita o in età prescolare, anche se in alcuni bambini la diagnosi è più tardiva. È stato inoltre riportato che il 20% circa dei bambini con autismo presenta una regressione del comportamento; questi bambini, cioè, hanno uno sviluppo neurocomportamentale apparentemente normale fino a un certo punto della loro vita, quando perdono le capacità di comunicazione acquisite fino a quel momento. L'autismo può aver molte cause e si ritiene che tra i fattori più importanti vi siano quelli genetici e la presenza alla nascita di anomalie cerebrali.

L'ipotesi che la vaccinazione MPR possa essere associata ad autismo è stata sollevata negli anni Novanta da uno studio inglese¹, in cui si sosteneva che il vaccino trivalente MPR potesse provocare un'infiammazione della parete intestinale, responsabile del passaggio in circolo di peptidi encefalo-tossici. Questa ipotesi ha avuto una vasta risonanza sulla stampa anglosassone, ed è stata successivamente valutata da numerosi studi condotti sia in Europa che negli USA²⁻¹⁵. Nessuno degli oltre 20 studi condotti negli ultimi 13 anni ha confermato che possa esserci una relazione causale tra vaccino MPR e autismo. Inoltre, gli stessi autori dello studio inglese hanno successivamente ritirato le loro conclusioni e dichiarato che i dati presentati erano insufficienti per stabilire un'eventuale relazione causale¹⁶ e nel 2010 la nota rivista medica "The Lancet", che aveva pubblicato lo studio sopra citato nel 1998¹, ha formalmente ritirato tale articolo¹⁷. Oltretutto è stato recentemente riportato che, oltre ai difetti epidemiologici di questo studio, numerosi fatti circa la storia anamnestica dei pazienti fossero stati alterati dall'autore per supportare i risultati e che l'intero studio fosse distorto da interessi economici¹⁸.

La possibile relazione tra vaccini MPR e autismo è stata ampiamente analizzata da un gruppo indipendente di esperti negli Usa (Institute of Medicine, IOM) sulla base di quattro studi osservazionali controllati con un'elevata qualità metodologica disegnati per testare l'associazione tra MPR ed autismo. Tutti gli studi identificati, in modo consistente, riportano un'associazione nulla. Inoltre non viene rilevata alcuna evidenza di tipo meccanicistico a supporto dell'associazione MPR – autismo. Pertanto, le conclusioni dello IOM, dopo un'approfondita revisione degli studi clinici ed epidemiologici esistenti, sono a favore dell'esclusione della relazione causale tra il vaccino MPR e l'autismo¹⁹. Lo IOM non considera l'assenza di evidenza come prova per sostenere l'assenza di una relazione causale tra vaccino Difterite – Tetano – Pertosse ed autismo. Lo IOM non ha identificato in letteratura nessuna documentazione che riporti evidenza clinica, diagnostica oppure sperimentale di autismo dopo la somministrazione di vaccini contenenti anatossina

difterica, anatossina tetanica ed antigeni della pertosse acellulare da soli od in associazione.

I Centers for Disease control and prevention (CdC) statunitensi e altre organizzazioni inclusa l'American Academy of Pediatrics, un'organizzazione professionale con 60 mila membri, hanno raggiunto le stesse conclusioni di rifiutare l'associazione causale^{20,21}.

Una recente *review*²² ha inoltre riportato e valutato i numerosi studi epidemiologici condotti in diversi Paesi europei e americani per indagare la relazione tra vaccino MPR e autismo, concludendo che non esiste un nesso causale. L'ampia dimensione delle popolazioni studiate ha permesso di raggiungere un livello di potere statistico sufficiente a rilevare anche rare associazioni²².

Inoltre, i potenziali meccanismi biologici finora ipotizzati per spiegare come il vaccino MPR possa scatenare l'insorgenza di una sindrome autistica sono solo teorici e non supportati da evidenze scientifiche^{19,22}. Non è stato dimostrato che il vaccino trivalente sia causa di infiammazione cronica intestinale o perdita della funzione della barriera intestinale, né esiste alcuna evidenza di un possibile ruolo del sistema immunitario nell'autismo.

Anche se alcuni dati suggeriscono che l'incidenza di autismo sia in aumento non è chiaro se questo aumento sia reale o dovuto a una migliorata conoscenza della sindrome tra i medici o all'utilizzo di una più ampia definizione di caso per la diagnosi, e comunque non è stata rilevata alcuna correlazione tra incremento dell'incidenza dell'autismo e incremento dei tassi di copertura vaccinale con il vaccino trivalente²².

Al contrario, uno studio recente ha messo in evidenza che negli Stati Uniti la vaccinazione contro la rosolia, che nella maggioranza dei casi viene somministrata come vaccino MPR, ha evitato, dal 2001 al 2010, centinaia e forse migliaia di casi di disturbi dello spettro autistico²³.

Una revisione sistematica della *Cochrane Collaboration* pubblicata nel 2012 non evidenzia alcun rischio di autismo a seguito di vaccinazione MPR²⁴.

Risulta opportuno, invece, considerare la rilevanza della promozione della vaccinazione MPR con due dosi al fine dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita anche nel nostro Paese.

Da quanto riportato appare evidente che, a differenza di altre presunte associazioni tra eventi avversi e vaccini per le quali non possono essere tratte conclusioni a causa della presenza di molteplici incertezze nel caso della presunta associazione tra MPR ed autismo esistono un numero considerevole di studi disponibili condotti in *setting* diversi (diversi modelli assistenziali, diversi paesi) che riportano risultati consistenti tra loro e che non sostengono l'ipotesi di una relazione causale vaccino – autismo. Tra questi anche una metanalisi del 2014²⁵ che include cinque studi di coorte con 1.256.407 bambini oltre a quattro studi caso-controllo con 9.920 bambini, ed uno studio caso-controllo del 2015²⁶, condotto sulla popolazione giapponese, entrambi mostrano una mancanza di correlazione vaccinazione-autismo. Inoltre uno studio pubblicato nel 2015²⁷ su JAMA, condotto su un database di 95.727 bambini ha valutato se l'incidenza di Disturbo dello Spettro Autistico (DSA) in bambini con fratelli più grandi di cui 994 (1,04 %) avevano ricevuto diagnosi di DSA differisca nei fratelli minori che erano stati vaccinati con MPR, rispetto a quelli non immunizzati e, nei riguardi della popolazione generale se l'incidenza di DSA vari in

funzione dello stato vaccinale rispetto all'immunizzazione con MPR, per entrambi i quesiti la risposta è stata negativa.

Nella Tabella 1 viene presentata una sintesi delle evidenze disponibili.

Tabella 1 Vaccini ed autismo: sintesi delle evidenze disponibili

<p>1) Chen W., S. Landau, P. Sham e E. Fombonne. 2004. No evidence for links between autism, MPR and measles virus. <i>Psychological Medicine</i> 34 (3): 543 – 553.</p> <p>2) Dales L., S. J. Hammer e N. J. Smith. 2001. Time trends in autism and in MPR immunization coverage in California. <i>Journal of the American Medical Association</i> 285 (9): 1183 – 1185.</p> <p>3) Fombonne E., e S. Chakrabarti. 2001. No evidence for a new variant of measles – mumps – rubella – induced autism. <i>Pediatrics</i> 108 (4): E58.</p> <p>4) Fombonne E, R. Zakarian, A. Bennett, L.Y. Meng e D. Mc Lean – Heywood. 2006. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. <i>Pediatrics</i> 118 (1): E139 – E150.</p> <p>5) Geier D. A. e M. R. Geier. 2004 a . A comparative evaluation of the effects of MPR immunization and mercury doses from thimerosal – containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. <i>Medical Science Monitor</i> 10 (3): P133 – P139.</p> <p>6) Honda H., Y. Shimuzu e M. Rutter. 2005. No effect of MPR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. <i>Journal of Child Psychology and Psychiatry and allied Disciplines</i> 46 (6): 572 – 579.</p> <p>7) Kaye J. A., M. D. Melero – Montes e H. Jick. 2001. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: A time trend analysis. <i>British Medical Journal</i> 322</p>	<p>Limiti degli studi: i dati provengono da un sistema di sorveglianza passivo e mancavano del confronto con una popolazione non vaccinata o di un confronto adatto a evitare un errore sistematico ecologico²⁷. Mancando i dati personali e individuali non era possibile effettuare un confronto tra i tassi d'incidenza di autismo prima e dopo la vaccinazione nella popolazione in studio che si sottoponeva nella stragrande maggioranza a immunizzazione attiva con MPR</p>
--	---

<p>(7284): 460 – 463.</p> <p>8) Makela A., J. P. Nuorti e H. Peltola. 2002. Neurologic disorders after measles – mumps – rubella vaccination. <i>Pediatrics</i> 110 (5): 957 – 963.</p> <p>9) Mrozek .-Budzyn D., e A. kieltryka. 2008. The relationship between MPR vaccination level an the number of new cases of autism in children [in Polacco] . <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> 62 (3): 597 – 604.</p> <p>10) Steffenburg S., U. steffenburg e C. Gillberg. 2003. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: Comorbidity, pre – and perinatal background, and seizure characteristics. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 45 (11): 724 – 730.</p> <p>11) Takahashi H., S. aria, K. Tanaka – Taya e N. Okabe. 2001. Autism and infection / immunization episodes in Japan. <i>Japanese Journal of Infectious Diseases</i> 54 (2): 78 – 79</p> <p>12) Takahashi H., s. Suzumura, F. Shirakizawa</p> <p>N. Wada, K. Tanaka – taya, S. arai, N. Okabe, H. ichikawa e T. sato. 2003. An epidemiological study in Japanese autism concerning routine childhood immunization history. <i>Japanese Journal of Infectious diseases</i> 6 (39): 114 – 117).</p>	
<p>1) DeStefano F., T. K. Bhasin, W. W. Thompson, M. Yeargin – Allsop e C. Boyle. 2004. Age at first measles – mumps – rubella vaccination in children with autism and school – matched control subjects: A population – based study in metropolitan Atlanta. <i>Pediatrics</i> 113 (2): 259 – 266.</p> <p>2) Richler J., R. Luyster, S. Risi, W. L. Hsu, G. dawson, r. Bernier, M. Dunn, S. Hepburn, S. L. Hyman, W. M. McMahon, J. Goudie – Nice, N. Minshew, S. rogers, M. Sigman, M. A. Spence, w. A. Goldberg, H. tager –</p>	<p>Studi con gravi limiti metodologici che precludono la loro inclusione nella valutazione del legame tra vaccino MPR - morbillo parotite rosolia e autismo.</p>

<p>Flusberg, F. R. Volkmar, e C. Lord. 2006. Is there a “regressive phenotype2 of autism spectrum disorder associated with the measles – mumps – rubella vaccine ? A CPEA study. <i>Journal of Autism and developmental Disorders</i> 36 (3): 299 – 316.</p> <p>3) Schultz S. T., H. S. Klonoff – Cohen, D. L. Wingard, N. A. Akshoomoff, c. A. Macera e M. Ji. 2008. Acetaminophen (paracetamol) use, measles – mumps – rubella vaccination and autistic disorder – the results of a parent survey. <i>Autism</i> 12 (3): 293 – 307.</p> <p>4) Taylor B., E. Miller, R. Ligan, N. Andrews, A. Simmons e J. Stowe. 2002. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism : Population study. <i>British medical Journal</i> 324 (7334): 393 – 396.</p> <p>5) Uchiyama T., M. Kurosawa e Y. Inaba. 2007. MPR – vaccine and regression in autism spectrum disorders: Negative results presented from Japan. <i>Journal of Autism and developmental Disorders</i> 37 (2): 210 – 217.</p>	
<p>1) Farrington C. P., E. Miller e B. Taylor. 2001. MPR and autism: Further evidence against a causal association. <i>Vaccine</i> 19 (27): 3632 – 3635.</p> <p>2) Madsen K. M., A. Hviid A., M. Vestegaard, D. Schendel, J. Wohlfahrt, P. Thorsen, J. Olsen e M. Melbye. 2002. A population – based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. <i>New England Journal of Medicine</i> 347 (19): 1477 – 1482.</p> <p>3) Mrozek-Budzyn D., A. Kieltyka e R. Majewska. 2010. Lack of association between measles – mumps – rubella vaccination and autism in children: A case</p>	<p>Studi che non hanno dimostrato l’associazione vaccinazione autismo</p>

<p>– control study. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 29 (5): 397 – 400.</p> <p>4) Smeeth L., C. Cook, P. E. Fombonne, I. Heavey, P. L. C. Rodrigues, P. G. Smith e P. A. J. Hall. 2004. MPR vaccination and pervasive developmental disorders: A case – control study. <i>Lancet</i> 364 (9438): 963 – 969.</p> <p>5) Taylor B., E. Miller, C. P. Farrington, M. C. Petropoulos, I. Favor - Mayaud, J. Li e P. A. Waight. 1999. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. <i>Lancet</i> 353 (9169): 2026 – 2029.</p>	
--	--

I sospetti di un legame tra autismo e vaccinazioni non si limitano ai vaccini MPR ma riguardano in generale diversi prodotti ed in particolare i vaccini contenenti tiomersale. La sicurezza relativa alla presenza di questo componente nei vaccini è stata valutata in passato dalle Autorità regolatorie nel 1990, 2000, 2004 e 2006: nonostante ciò timori e sospetti non sembrano essere definitivamente fugati²⁸⁻³¹. In un recente lavoro³² gli autori hanno preso in rassegna gli studi disponibili condotti nel Regno Unito, USA e Giappone che hanno di fatto escluso l'esistenza di un legame tra vaccini contenenti sodio – metilmercurio – tiosalicilato ed autismo.

1.4 Riferimenti bibliografici

1. Wakefield AJ et al. Ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998 351 (9103):637-41.
2. Gillberg C, Heijbel H. MMR and autism. *Autism*, 1998;2:423-424
3. Taylor B, Miller E, Farrington CP et al. Autism and measles, mumps rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-2029.
4. Kaye JA, del Mar-Melero-Montes M, Jick H. Mumps measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *Br Med J*, 2001;322:460-463.
5. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4).
6. Taylor B. Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles mumps and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*, 2002; 324:393-396.
7. Madsen KM, et al A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002, 347; 19:1477-1482
8. DeStefano F, KarapurkarBhasin T, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first MMR vaccination in children with autism and school-matched control subjects: A population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatric*, 2004; 113: 259-266.
9. Makela A, Nuoti P, Peltola H. Neurologic Disorders after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2002 110; 5:957-963

10. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19:3632-5.
11. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285:1183-5
12. Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998;351:1327-8
13. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *PediatrInfectDis J* 2000;19:1127-34
14. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118:e139-50
15. DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J GenPract* 2001; 51:226-7.
16. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*, 2004; 363(9411):750.
17. Editors of the Lancet. Retraction: Ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 2010;375:445.
18. Goodle F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ* 2011;342:64-66.
19. Institute of Medicine of the National Academies. Immunization Safety Review Committee. Board on Health promotion and Disease prevention. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. The National Academies Press. 2004. http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10997&page=1
20. American Academy of Pediatrics. Facts for Parents about Autism and Vaccine Safety. Published March 1 2008. Ultimo accesso 12 aprile 2012
21. Halsey N, Hyman S, and the Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorders. *Pediatrics* 2001;107(5): e84-107
22. Gerber SJ, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*, 2009; 48(4):456-461.
23. Berger BE, Navar-Boggan AM, Omer SB. Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination - United States , 2001-2010. *BMC Public health* 2011, 11:340
24. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in 461 children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 462 10.1002/14651858.CD004407.pub3. 463
25. Taylor EL, Swerdfeger AL, Elick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case control and cohort cases, *Vaccine*, 2015, 13; 33(42): 5497
26. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder, *Vaccine* 2015, 15, 33(21): 2511-6
27. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ, Autism Occurrence by MMR Vaccine status among US children with older siblings with and without autism, *JAMA*, 2015, 313 (15): 1534-40
28. EMEA/20962/99, 468
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003902.469.pdf 470
29. EMEA/CPMP/1578/00 471
30. EMEA/CPMP/VEG/1194/04 472
31. EMEA/CHMP/VWP/19541/2007 473
32. C. Betterle. G. Zanoni. Malattie autoimmuni e vaccinazioni *L'Endocrinologo* 2014; 15:260-79. DOI 10.1007/s40619-014-0080-3

2. SIDS

2.1 Definizione di caso

La maggior parte dei decessi che si verificano nei primi due anni di vita sono da attribuire a cause note, rappresentate in primo luogo dalle malformazioni congenite e dalle cause perinatali. Per una quota ridotta di eventi il decesso si verifica in assenza di qualunque causa evidente.

La prima definizione di SIDS (Sudden Infant Death Syndrome: sindrome della morte improvvisa del lattante) o morte in culla è stata proposta nel 1969 nel corso del *Second International Conference on Causes of Sudden Death*: "*The sudden death of any infant or young child, which is unexpected by history, and in which a thorough post-mortem examination fails to demonstrate an adequate cause for death*".¹

Nel 1991 un gruppo di esperti ha rivisto questa definizione restringendo la fascia di età nei primi 12 mesi di vita, con l'inclusione di un'indagine approfondita della scena della morte, di un'autopsia e di una revisione della storia clinica.²

La definizione attuale, proposta dalla Brighton Collaboration nel 2007 (<https://brightoncollaboration.org>), include tutti i decessi inattesi che si verificano nei primi due anni di vita e che non trovano alcuna altra spiegazione dopo un'indagine *post-mortem* completa che includa un'autopsia, l'esame dello scenario in cui si è verificata la morte e l'analisi della storia clinica del bambino. In particolare le morti inattese nel primo anno di vita prendono il nome di SIDS.³

Sulla base del tipo di accertamento effettuato vengono proposti dalla Brighton Collaboration tre livelli di "certezza diagnostica":

Livello 1. Morte improvvisa di un bambino nei primi due anni di vita che rimane non spiegata dopo aver escluso altre cause di morte attraverso tutti e quattro i criteri sottoindicati:

- 1) revisione della storia clinica
- 2) descrizione della scena della morte
- 3) esame autoptico completo secondo protocolli standardizzati
- 4) indagine condotta da personale qualificato (polizia o medico) della scena della morte

Livello 2. Morte improvvisa di un bambino nei primi due anni di vita che rimane non spiegata dopo aver escluso altre cause di morte attraverso tutti e tre i criteri sottoindicati:

- 1) revisione della storia clinica
- 2) descrizione della scena della morte
- 3) esame autoptico

Livello 3. Morte improvvisa di un bambino nei primi due anni di vita che rimane non spiegata dopo aver escluso altre cause di morte attraverso tutti e due i criteri sottoindicati:

- 1) revisione della storia clinica
- 2) descrizione della scena della morte

In Italia le modalità di approfondimento diagnostico sui decessi avvenuti senza causa apparente nel primo anno di vita, sono riportate nell'articolo 1 del decreto del Ministero della Salute denominato "Protocollo di indagini e di riscontro diagnostico nella morte improvvisa infantile".⁴ Nell'allegato 1 del decreto viene fornita la seguente definizione di SIDS: "La sindrome della morte improvvisa infantile (*Sudden Infant Death Syndrome - SIDS*), conosciuta anche come morte in culla ("*Cribdeath*" e "*Cotdeath*") o morte improvvisa del lattante, consiste nel decesso improvviso di un bambino di età inferiore ad un anno, che rimane inspiegato dopo una approfondita indagine, comprensiva di un dettagliato esame delle circostanze e del luogo dove è avvenuta la morte, della revisione della storia clinica e di una autopsia completa."

2.2 Finestra temporale

Non pertinente perché trattasi di evento segnalato ma non correlabile ai vaccini.

2.3 Dati di incidenza

L'incidenza di SIDS nel primo anno di vita presenta una grande variabilità tra paesi con la mortalità compresa tra 0,2 e 6 x 1.000 nati vivi,³ inoltre le varie indagini mostrano un decremento dell'incidenza nel tempo in relazione con la riduzione della mortalità infantile.

In Italia è stato condotto uno studio relativo alla mortalità per SIDS (ICD IX 798.0) in età post neonatale (31-365 giorni).⁵ La mortalità per SIDS (post neonatale) è passata da 1,32 per 10.000 nati vivi nel 1991 a 0,45 per 10.000 nel 2001. Relativamente al triennio 1990-2001 è stata condotta anche una revisione delle descrizioni in chiaro delle cause di morte allo scopo di identificare tutti i decessi da cause inattese (comprese le SIDS) nel periodo post-neonatale e nel secondo anno di vita. La mortalità per cause inattese è risultata di 1,94 per 10.000 nati vivi nel periodo post neonatale e di 0,23 per 10.000 bambini nel secondo anno di vita.

2.4 Riferimenti Bibliografici

1. Beckwith JB. Discussion of terminology and definition of the sudden death syndrome. In: Sudden infant death syndrome: proceedings of the second international conference on the causes of sudden death in infants. Seattle: University of Washington Press; 1970. p. 14-22.
2. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991;11:677-84.

3. Jorch G, Tapiainen T, Bonhoeffer J, Fischer TK, Heininger U, Hoet B, Kohl KS, Lewis EM, Meyer C, Nelson T, Sandbu S, Schlaud M, Schwartz A, Varricchio F, Wise RP; Brighton Collaboration Unexplained Sudden Death Working Group. Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5707-16.
4. DECRETO del Ministero della Salute 7 ottobre 2014 Protocolli diagnostici nei casi della morte improvvisa infantile e della morte inaspettata del feto. (GU Serie Generale n.272 del 22-11-2014 - Suppl. Ordinario n. 89).
5. Comitato Operativo Studio Hera. Mortalità nei primi due anni di vita in Italia: Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) e altre morti inattese. Rapporti ISTISAN. 2005 05/02.

Tabella riassuntiva di tutti gli eventi

Evento avverso	Intervallo temporale	Frequenza
Adem, Demielinizzazione, Encefalite, Encefalopatia	0-90 giorni	ADEM 0.8/100000 /anno
Alte	Non disponibile	0,58 e 2,46 casi/1000 bambini nati vivi/anno
Anafilassi	0-4 ore	0.65/1 milione di dosi*
Anemia Emolitica	2-116 giorni	0,6 – 3 casi/anno/100.000 ab
Atassia	1-43 giorni	0,75/100.000 ab (<15 anni)/anno
Cellulite	2-7 giorni	Non disponibile
Convulsioni febbrili/non febbrili	afebrili 3-30 giorni(DTP) febbrili 5-15 giorni (MPR) 6-12 giorni (MPRV)	Febbrili 2.5% popolazione pediatrica di età (6-60 mesi di età)
Fallimento vaccinale	2-6 settimane	Fare riferimento al testo
GBS	Antinfluenzali 1-42 giorni	1.1-1.8/100.000/anno 1.7-3.3/100.000 (> 50 anni) anno
Intussuscezione	7 giorni	0,75 a 1,00 per 1000 bambini in Pronto Soccorso
Iperpiressia	vaccini attenuati 72 ore vaccini vivi 5-14 giorni	Non disponibile
Ipotonia-iporesponsività	0-48 ore	Vaccino pertossico cellule intere 21-71/100.000 dosi* Vaccino pertossico acellulare 7-36/100.000 dosi*
Malattia viscerotropica	0-8 giorni	0,3-0,4 /100.000 dosi* 1,4-1,8/100.000 dosi (> 60 aa) *
Neurite brachiale	2-28 giorni	2-3 /100.000/anno
Neurite ottica	4-12 settimane pz pediatrici	1-6,4 per 100.000 persone/anno adulto 0,09-1,8 su 100.000/anno pz pediatrico
Paralisi di Bell	3 mesi	20-42/100.000/anno
Trombocitopenia	1-83 giorni (secondo BC)	0,18/milione di dosi*
Vasculite	Entro 10 giorni nel 46%	53.3/100.000/anno

* dato per 100.000 o milione di dosi. Nella maggior parte degli altri eventi avversi viene riportato il dato di incidenza generale della patologia/anno/100000 individui.

Lista delle abbreviazioni

Abbreviazione	Forma non abbreviata
ADEM	Acute Disseminated Encephalomyelitis
AIHA	Autoimmune hemolytic anemia
ALTE	Apparent Life-Threatening Events
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
DTaP-IPV	Difterite, tetano, pertosse e poliomielite
DTwP	Difterite, tetano e pertosse
EEG	Elettroencefalogramma
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network
GBS	Guillain Barré Syndrome
HHE	Hypotonic-Hyporesponsive Episode
MPR	Morbillo, parotite e rosolia
MPRV	Morbillo, parotite, rosolia e varicella
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SNC	Sistema nervoso centrale
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization