

## **Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna periodo 2006-2009**

a cura di:

Maria Giulia Gatti, Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl Modena  
Maria Grazia Pascucci, Flavia Baldacchini Servizio Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna  
Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna

## **Sommario**

Note metodologiche Pag. 3

Introduzione Pag. 3

Premessa Pag. 3

### **Capitolo1- Descrittiva generale**

1.1 Frequenza delle segnalazioni Pag.5

1.2 Segnalatori Pag.8

1.3 Definizioni di caso e di rilevanza Pag.8

1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti Pag.14

*Co-somministrazioni* Pag.17

*HPV* Pag.18

1.5 Descrittiva dei casi rilevanti Pag.23

Sintomi neurologici Pag.23

Ipersensibilità Pag.25

Febbri importanti Pag.28

Reazioni locali gravi Pag.29

HHE Pag.30

Pianto persistente Pag.30

Piastrinopenie, petecchie Pag.30

Reazioni vagali rilevanti Pag.31

Artriti Pag.31

1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS) Pag.32

1.7 Esiti Pag.34

Bibliografia Pag.35

### **Capitolo2 - Case Report**

2.1 ALTE Pag.36

2.2 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica Pag.36

2.3 Altro rilevanti Pag.36

2.4 Anemia emolitica autoimmune Pag.39

2.5 Apnea, dispnea Pag.40

2.6 Artriti, edemi-ematomi articolari, artalgie Pag.40

2.7 Diabete Pag.41

2.8 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie	Pag.42
2.9 Enuresi	Pag.43
2.10 Eritema nodoso	Pag.43
2.11 Flushing	Pag.44
2.12 Fotofobia	Pag.44
2.13 Linfadenopatie	Pag.44
2.14 Manifestazioni cutanee di non chiara natura	Pag.44
2.15 Manifestazioni neurologiche	Pag.45
<i>Altro Neurologici</i>	Pag.46
<i>Atassia/ disequilibri/ instabilità posturale</i>	Pag.47
<i>Cefalee rilevanti</i>	Pag.47
<i>Convulsioni a-febrili</i>	Pag.47
<i>Disturbi del linguaggio</i>	Pag.49
<i>Guillain Barrè</i>	Pag.49
<i>Ipostenie localizzate: arti, emisoma</i>	Pag.50
<i>Ipotonia, atteggiamento "floppy"</i>	Pag.50
<i>Meningiti, encefaliti cerebelliti ed encefalopatie in genere</i>	Pag.50
<i>Neuropatie</i>	Pag.51
<i>Nistagmo</i>	Pag.51
<i>Parestesia, disestesia, ipo-iperestesia</i>	Pag.51
<i>Strabismo</i>	Pag.52
<i>Tremori, spasmi di ndd, ipertono</i>	Pag.52
2.16 Melena	Pag.54
2.17 Reazioni erpetiformi, zoster	Pag.54
2.18 Scotomi	Pag.55
2.19 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità	Pag.55
2.20 Tumefazioni scrotali	Pag.55
2.21 Vasculite	Pag.56
2.22 Zoppia	Pag.56
Appendice	Pag.60
Legenda vaccini	Pag.60
Tabelle allegate	Pag.61

## Premessa

Il seguente rapporto nasce dalla volontà di informare e formare gli operatori vaccinali ed è eseguito -in collaborazione- da operatori epidemiologi, statistici e pediatri.

A partire da questi presupposti e per la necessità di rendere tale strumento il più possibile informativo per coloro ai quali è dedicato, in alcune sue parti si discosta lievemente dalle analisi sulle reazioni ai vaccini effettuate in ambito di farmacovigilanza. In particolare alcune “definizioni di caso” utilizzate sono differenti rispetto a quelli usate correntemente dagli operatori AIFA.

Le differenze principali si riassumono nella definizione di gravità<sup>1</sup>della reazione e di sintomi attesi<sup>2</sup>. Le analisi sulla gravità qui sono state sostituite da analisi sulla “rilevanza clinica” -si veda il paragrafo dedicato- ritenuta più adatta agli obiettivi che si è voluto perseguire, i “sintomi attesi” poi vengono ristretti ai soli sintomi sicuramente correlati al vaccino in letteratura e di entità lieve. In ogni caso nel presente report non si è mancato di analizzare i ricoveri e gli esiti per i gruppi di reazione principali, eventi cardine su cui si basa la definizione di gravità dell’AIFA, ed è presente inoltre un piccolo paragrafo dedicato ai ricoveri e agli accessi ai servizi di Pronto Soccorso (PS). Si sottolinea infine che in questo report non sono state eseguite analisi di correlazione causale tra sintomo e vaccino.

## Introduzione

Come ormai consuetudine degli ultimi anni, si è proceduto anche quest’anno in collaborazione tra Servizio Politica del Farmaco regionale, Servizio Sanità Pubblica regionale e Servizio Epidemiologia della Ausl di Modena, all’analisi dei dati di reazione avversa ai vaccini segnalati in Emilia-Romagna nei i soggetti di età pediatrica, creando un report dedicato al periodo 2006-2009.

## Note metodologiche

L’analisi è stata compiuta considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini effettuati nei soggetti minorenni pervenute ai Servizi di Farmacovigilanza aziendale della Regione Emilia-Romagna e inserite nel Data Base Aifa utilizzando come criterio gli anni di segnalazione 2006, 2007, 2008 e 2009.

Le informazioni utilizzate come variabili nell’analisi sono state le seguenti: data di nascita e sesso del soggetto, data e ora di somministrazione del vaccino, data e ora di insorgenza della reazione, data di risoluzione della reazione, sintomi, ricovero o intervento sanitario effettuato, esito, segnalatore, nome commerciale del o dei vaccini, numero della dose, farmaci concomitanti utilizzati, terapia effettuata dopo la reazione, Ausl di segnalazione.

L’archivio cartaceo del Servizio Politica del Farmaco è stato utilizzato per verificare alcune variabili.

Gli indicatori utilizzati sono principalmente rappresentati dai valori assoluti di frequenza degli eventi avversi o dei vaccini segnalati e dai tassi di frequenza. I tassi sono stati calcolati, per quanto riguarda i sintomi, utilizzando come numeratore le reazioni segnalate e come denominatore il numero totale di dosi somministrate nel periodo mentre per quanto riguarda i tassi di reazione per vaccino, il tasso è stato calcolato utilizzando al numeratore il numero di segnalazioni o di sintomi per vaccino e al denominatore il numero di dosi somministrate per vaccino nel periodo.

I limiti di confidenza dei tassi, che rappresentano l’insieme di valori nel quale con una certa probabilità cade il risultato vero o di popolazione del parametro osservato, se si considera la coorte in studio un campione, sono stati calcolati considerando l’evento raro tramite la formula di Poisson-Byar.

---

<sup>1</sup> Definizione di “Gravità” secondo criteri dell’AIFA **Gravità**: *l’importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni media gravità’ o gravità’ moderata ecc.* Una reazione e’ grave solo se: è fatale, se ha provocato o prolungato l’ospedalizzazione, invalidità grave o permanente o ha messo in pericolo la vita del paziente. Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto farmaci sospetti in gravidanza. Riferimento: **DM 12 dicembre 2003)** Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

<sup>2</sup> Reazione avversa “Attesi” secondo i criteri dell’AIFA **Reazione avversa attesa** : una reazione la cui natura o gravità è indicata o corrisponde a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Le analisi statistiche compiute per la valutazione delle distribuzioni di frequenza di variabili categoriche sono state eseguite utilizzando il test del Chi quadrato, per valutazioni relative alla distribuzione di una variabile continua tra due gruppi è stato usato ove possibile il test T per campioni indipendenti, e su diversi gruppi il test ANOVA. Ove non possibile, perché non soddisfatti i prerequisiti sulla distribuzione della variabile continua nei diversi gruppi in studio, sono stati utilizzati test non parametrici come ad esempio il Mann-Whitney test.

Per testare il contributo di alcuni vaccini alla occorrenza di particolari sintomi si sono usati modelli di regressione logistica la cui variabile dipendente in ogni analisi effettuata è rappresentata dalla probabilità - "ODDS"- di occorrenza del sintomo di interesse e le cui variabili indipendenti dicotomiche sono rappresentate da vaccini singoli o in associazione e dall'età dei soggetti; variabile quest'ultima utilizzata sia come variabile continua sia come variabile categorica.

Gli eccessi segnalati nell'analisi relativamente alla distribuzione dei sintomi hanno il significato di eccesso "relativo" comparato alla distribuzione di tutti i sintomi segnalati e non di eccesso assoluto.

Per identificare i vaccini sono state utilizzate le apposite sigle ed abbreviazioni in uso a livello nazionale e internazionale. Per chiarimenti in merito si veda la legenda a pag 60.

## Capitolo1- Descrittiva generale

### 1.1 Frequenza delle segnalazioni

A fronte di 2.249.993 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Regione Emilia-Romagna nel periodo 2006-2009, sono pervenute al sistema di sorveglianza - nello stesso intervallo di tempo - 1149 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 1564 reazioni (composte sia da singoli sintomi sia da quadri sintomatologici che definiremo successivamente nel report "sintomi") e 1575 vaccini relativi alle segnalazioni.

Essi hanno interessato 456 maschi (39,7%) e 687 femmine (59,8%); in 5 casi non è stato possibile conoscere il sesso.

Lo sbilanciamento presente tra femmine e maschi dipende dalle numerose segnalazioni associate al vaccino anti-HPV (Cervarix) somministrato tra le 12enni (vide ultra).

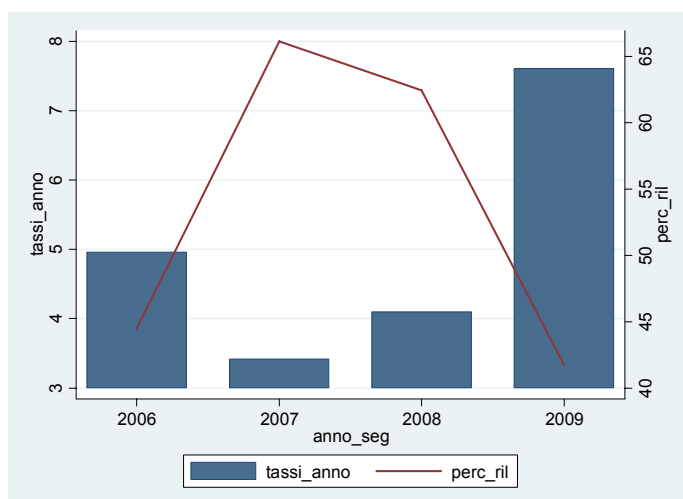
L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 70 mesi, la modale pari a 3 mesi, la mediana a 64 mesi e il range di età oscillante tra i 2 mesi e i 17 anni, in stretta dipendenza con il calendario vaccinale.

Le reazioni descritte, che possono essere più di una all'interno di una stessa segnalazione, sono state considerate nel maggior numero di casi lievi (950/1564, pari al 60,7%) come reazioni locali lievi o febbre < 39,5°C, mentre nel 39,3% dei casi (614/1564) rilevanti.

Le 1149 segnalazioni sono state considerate rilevanti se contenevano la descrizione di almeno un sintomo rilevante e in base a questa definizione sono apparse di rilievo nel 50,6% dei casi (582/1149) (vedasi il paragrafo 1.3 per la definizione di caso rilevante).

Il numero delle segnalazioni ha oscillato nei 4 anni come presentato nel grafico successivo.

**Fig. 1 - Frequenza di segnalazione e percentuale sintomi rilevanti sul totale per anno: eventi avversi alle vaccinazioni in età 0-17, Emilia-Romagna confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009**



Tali oscillazioni sono sempre di difficile interpretazione; ciò che si evidenzia nel grafico è che al diminuire delle segnalazioni totali si rileva un aumento della percentuale delle segnalazioni rilevanti.

Dal primo al secondo anno in studio si è registrato un calo delle segnalazioni con aumento della percentuale delle segnalazioni rilevanti sul totale e dal terzo al quarto anno si è verificato un innalzamento del numero delle segnalazioni -imputabile all'introduzione del vaccino HPV e ad una particolare attenzione alle segnalazioni della ausl di Ferrara che si approfondirà in seguito- con diminuzione delle segnalazioni rilevanti.

La percentuale di segnalazioni rilevanti sul totale annuale appare maggiore nel 2007 (66,1% contro 44,5%), rispetto al 2006 in modo statisticamente significativo ( $p=0,000$ ), cala leggermente nel 2008 (62%) per abbattersi nel 2009 (41%).

Uno degli elementi influenzanti l'aumento delle segnalazioni -come già specificato nelle edizioni precedenti- potrebbe essere l'introduzione di nuove vaccinazioni. E' probabile infatti che negli anni di introduzione si segnali maggiormente e in modo più attento anche alle reazioni lievi mentre col consolidamento del vaccino nel calendario si tenda a segnalare di meno a discapito delle reazioni lievi.

La frequenza di segnalazione complessiva -1149 segnalazioni -è risultata nel periodo 2006-09, pari a 5,1 ogni 10.000 dosi. I sintomi rilevanti -che come si è detto sono stati in tutto 614 (tasso di 2,7 ogni 10.000 dosi somministrate)- sono stati descritti in 582 segnalazioni (tasso di 2,6 X 10.000).

**Tab. 1 – Frequenza, tasso di segnalazione X 10.000 dosi somministrate e relativi Limiti di Confidenza degli eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna confronto anni 2001 e 2006-2009**

Anno/periodo	N	Dosi	Tasso	LIIC	LSIC
2001	172	498485	3,5	3,0	4,0
2006	236	475583	5,0	4,4	5,6
2007	186	544059	3,4	3,0	3,9
2008	245	597423	4,1	3,6	4,6
2009	482	632928	7,6	7,0	8,3
2006-2009	1149	2249993	5,1	4,8	5,4

Anche l'interpretazione dell'oscillazione dei tassi di segnalazione per dose di vaccino è compito arduo per il combinarsi di molteplici fattori che contribuiscono al risultato effettivo.

Si ricorda che vanno tenute presenti nel confronto temporale dei tassi, oltre alle oscillazioni del numero di segnalazioni, anche le fluttuazioni dei denominatori -dosi- e la presenza del numero di antigeni nei vaccini. Infatti rispetto al 2001, nel 2006 le dosi vaccinali sono diminuite notevolmente a causa dell'uso di vaccini combinati che però contenevano un maggior numero di antigeni in una sola fiala (dose), mentre dal 2007 al 2009 si è visto un progressivo aumentare delle dosi causato dall'introduzione a pieno regime di vaccini introdotti nel 2006 (MenC e PCV7) e di nuovi vaccini introdotti nel 2008 (HPV).

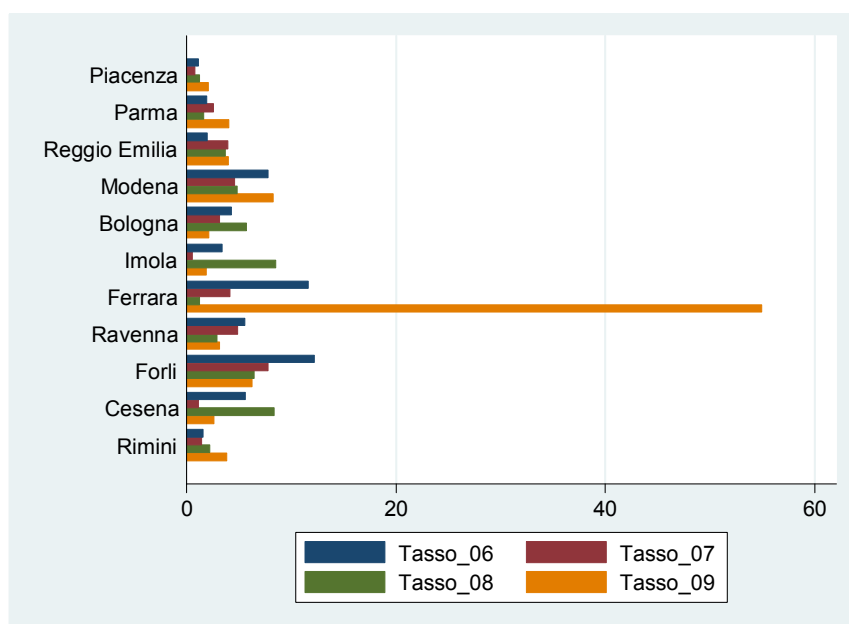
Le segnalazioni invece seppur con oscillazioni presentano un trend in aumento.

Dall'analisi della tabella 1, si nota che dal 2001 al 2009 il flusso delle segnalazioni è migliorato; l'aumento del 2009 è sicuramente imputabile anche all'introduzione di HPV e all'attenzione posta su di esso, in generale l'introduzione di nuovi vaccini gioca sicuramente un ruolo importante.

Nell'analisi dell'andamento temporale delle segnalazioni scorporate per Ausl si notano notevoli oscillazioni date dalle basse frequenze dell'evento ma si nota, per aumento del tasso di segnalazione espresso ogni 10.000 dosi, in particolare Ferrara -in riferimento all'anno 2009- che ha effettuato in quell'anno una fervente attività di segnalazione con recupero di reazioni riferibili anche al 2008 con particolare attenzione ad HPV (si veda il paragrafo dedicato per approfondimenti).

Si nota inoltre a dispetto dei dati oscillanti delle altre sedi il dato in aumento di Rimini e in calo di Forlì.

**Fig. 2 – Andamento per Ausl, nei 3 anni di osservazione, del tasso di segnalazione espresso X10.000 dosi di vaccino somministrato**  
**Eventi avversi alle vaccinazioni in età 0-17, Emilia-Romagna confronto per Ausl e per anni di osservazione: anni 2006-2009**



Approfondendo la tematica sulla attitudine alla segnalazione per Ausl considerata nei 4 anni complessivi (tab. 2), si nota che essa appare disomogenea nelle diverse sedi evidenziando un picco a Forlì, e secondariamente a Modena; entrambe le sedi presentano valori superiori a quello medio regionale.

**Tab. 2 – Frequenza, tassi di segnalazione e % di segnalazioni rilevanti per Ausl: eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna periodo 2006-2009**

Ausl	N	Dosi	Tasso	% Ril
Piacenza	21	159614	1,3	61,9
Parma	55	212379	2,5	69,0
Reggio Emilia	104	296130	3,5	71,1
Modena	258	404614	6,3	61,6
Bologna	153	405115	3,7	71,2
Imola	28	73438	3,8	35,7
Ferrara	290	149782	1,9	17,9
Ravenna	77	193155	3,9	61,0
Forlì	79	98194	8,0	32,9
Cesena	50	111123	4,4	60
Rimini	34	146449	2,3	70,5
Regione	1149	2249993	5,1	50,6

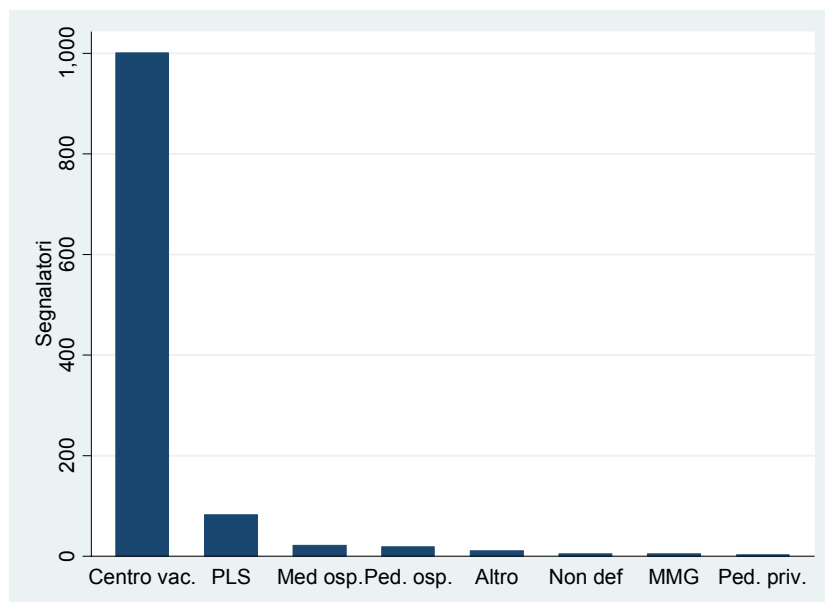
Osservando la distribuzione per Ausl del tasso di segnalazione e la proporzione dei sintomi rilevanti sul totale del segnalato, si nota che Forlì mostra complessivamente i tassi più elevati con una spiccata attitudine a segnalare anche i sintomi lievi (in modo conforme alle indicazioni di legge) anche se come si è visto presenta un dato in calo; mentre Modena, al secondo posto per tasso di segnalazione, sembra privilegiare maggiormente la segnalazione degli eventi avversi rilevanti. Al contrario Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Rimini presentano tassi di segnalazione più bassi con percentuale maggiore di sintomi rilevanti segnalati (tale distribuzione delle segnalazioni rilevanti per sede appare statisticamente significativa -  $p < 0,001$ ).

L'attitudine alla segnalazione nelle Ausl può variare in base a molti parametri quali la formazione, la presenza di nuovi operatori, l'abitudine a segnalare e l'acquisizione nel tempo di competenze da parte dei segnalatori.

## 1.2 Segnalatori

I segnalatori principali in tutta l'Emilia-Romagna sono gli operatori dei servizi vaccinali che trasmettono al Servizio di Farmacovigilanza aziendale le informazioni ricevute direttamente dalla famiglia, oppure dal pediatra di libera scelta o dai reparti ospedalieri.

**Fig.3- Fonte della segnalazione.**  
**Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, periodo 2006-2009**



## 1.3 Definizioni di caso e di rilevanza

Prima di entrare nel merito delle analisi dedicate agli eventi rilevanti è opportuno chiarire cosa si intende in questa analisi col termine rilevante.

I sintomi che successivamente vedremo inseriti tra i "rilevanti" rappresentano un insieme di eventi segnalati dalla letteratura internazionale o giudicati soggettivamente dagli autori, come degni di nota per la loro rilevanza clinica.

Le reazioni avverse rilevanti presentate in questo studio sono comprese in quattro tipologie secondo i criteri sotto-riportati:

1. Reazioni avverse clinicamente rilevanti per tipologia o disagio causato che non necessitano di una definizione di caso perché già esplicitate dal punto di vista diagnostico come reazioni neurologiche, reazioni da ipersensibilità, petecchiali, l'anemia emolitica autoimmune, gli edemi articolari, ematomi, artriti, tumefazioni scrotali, linfadenopatie inguinali, zoster, diabete, vasculite, alterazioni degli indici della funzionalità epatica, melena, ALTE<sup>+</sup>, eritema nodoso, zoppia, fotofobia o quelle rilevanti come casi aneddotici (es: episodi di flushing, enuresi, scotomi)
2. Reazioni avverse rilevanti per tipologia o disagio causato che necessitano di una definizione di caso per la loro precisazione come le HHE<sup>\*</sup> e il pianto persistente
3. Reazioni avverse che necessitano di criteri, cut-off temporali, di estensione o di altra natura per essere definite rilevanti. Tali sono la febbre, le reazioni locali gravi le cutanee di non chiara natura, le reazioni vagali, le cefalee e le trombocitopenie,
4. Reazioni che risultano interessanti come casi aneddotici ma di difficile interpretazione diagnostica e nosologica come le manifestazioni cutanee di non chiara natura e quelle definite "altro rilevanti"

<sup>+</sup> ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante

<sup>\*</sup> HHE=Episodi di ipotonia Iporesponsività



In tabella 3 si trovano le definizioni relative ai sintomi rilevanti appartenenti ai gruppi 2, 3 e 4 sopradescritti e alle ipersensibilità in quanto -anche se appartenenti al gruppo 1- necessitano di una ulteriore chiarificazione. Anche alcuni sintomi lievi, poi, necessitano di definizione di caso (es. attesi) mentre altri restano definiti così come tali sulla segnalazione (es: sintomi gastroenterici). In tabella 4 si evidenziano le definizioni utilizzate per i casi lievi.

Relativamente alle cefalee occorre precisare che sono state definite rilevanti e inserite nei neurologici solo quelle persistenti o invalidanti mentre le forme regredite in giornata rientrano tra i sintomi non rilevanti.

Le “definizioni di caso” si riferiscono, per alcuni sintomi, a criteri indicati a livello nazionale (1) e internazionale (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi. Per le definizioni, in alcuni casi si fa riferimento a caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata della reazione o – nel caso di reazioni locali gravi – anche all’estensione della lesione.

Per quanto concerne l’ipersensibilità, occorre segnalare che all’interno di questa definizione sono comprese sia reazioni allergiche - e quindi di natura immunologica (Ig-E e non Ig-E mediate) - sia reazioni di natura non immunologica (11). Per distinguere le due diverse eziologie, sarebbero necessari accertamenti di laboratorio che di norma non vengono eseguiti pertanto le segnalazioni di ipersensibilità vengono illustrate senza distinzione di eziologia.

In particolare si sottolinea che le febbri sono state individuate e suddivise secondo i seguenti criteri:

- **Febbri importanti:** febbri con temperature superiori o uguali a 39°5 o febbri FUO persistenti oltre un mese
- **Febbri intermedie:** febbri con temperatura superiore o uguale a 38° ma inferiore a 39°5, inserite nei sintomi attesi per tutti i vaccini ad esclusione di HPV per il quale sono messi in evidenza per aumentare il dettaglio relativo a questo vaccino
- **Febbri lievi:** inferiori a 38° inseriti nei sintomi attesi

**Tab 3- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi rilevanti e loro fonti.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Id	Reazioni	Definizione	Origine
a	Febbre importante	Temperatura $\geq 39,5^\circ$ o febbre FUO persistente per oltre un mese	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003) e criterio soggettivo
b	Ipersensibilità	Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità: sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive. (Sono escluse da queste reazioni le forme cutanee circoscritte attorno al sito di iniezione, si veda il punto d)	IOM (2), OMS (3), VAERS(4) + criterio soggettivo
c	HHE: Episodi di Ipotonia Iporesponsività	Criteri di Inclusione: insorgenza entro le 48h, presenza di flaccidità o ipotonia, ridotta responsività o iporesponsività, pallore o cianosi, età < 2aa e durata dell'episodio 1'-48h	Definizione della PH (USA) (7) condivisa da OMS (3), VAERS (4) e Brighton Collaboration (rev.2007) (8)
d	Locali gravi	Reazioni in sede di iniezione: estese a tutto l'arto o oltre la radice dell'arto o con interessamento linfonodale omolaterale o con aumento notevole del volume dell'arto (es: raddoppiato). Con manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule, vescicole, croste, ascessi...) o pruriginose o di tipo parestesico, o accompagnante da grosse difficoltà di movimento anche di articolazioni distali omolaterali. Reazioni perduranti oltre il mese	Definizione della Brighton Collaboration (rev 2008) (10) e criterio soggettivo
e	Trombocitopenie	Plt < 50.000/ml	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003)
f	Cutanee di non chiara natura	Manifestazioni cutanee inusuali non ben definibili che non rientrano nelle definizioni "b" e "d"	Criterio soggettivo
g	Reazioni vaso-vagali rilevanti	Casi definiti come tali o riconducibili ad una eziologia vaso-vagale occorsi in soggetti di età inferiore ai 2 anni che non rientrano nella definizione "c" o in soggetti di età superiore complicate da traumi o recidivanti	Criterio soggettivo
h	Pianto persistente	Pianto continuo e persistente per più di 3 ore	Brighton Collaboration (rev.2004) (9)
i	Cefalee rilevanti	Forme cefalgiche perduranti oltre una settimana o complicate da nausea con vomito o che rendono impossibili le attività quotidiane	Criterio soggettivo
l	Altro-rilevanti	Casi interessanti come casi aneddotici di difficile interpretazione diagnostica ma non rientranti nella definizione di altro-ascpecifici	Criterio soggettivo
m	Apnee/dispnee	Alterazioni respiratorie che non rientrano tra i sintomi da ipersensibilità	Criterio soggettivo

**Legenda sigle**

PH (USA) = Public Health degli USA

OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System, Sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini USA

Brighton collaboration = gruppo di lavoro fondato nel 1999 allo scopo di standardizzare le definizioni di caso delle reazioni avverse dopo vaccinazione, condividendole a livello internazionale

IOM = Institute of Medicine of the National Academy

**Tab 4- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi lievi e loro fonti.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Id	Reazioni	Definizione	Origine
n	Locali lievi	Ogni descrizione di cambiamento morfologico o fisiologico attorno al sito di iniezione che non rientri tra le reazioni locali gravi	Definizione della Brighthon Collaboration rev. 2008 (10) e criterio soggettivo
o	Altri attesi lievi	Sintomi che non rientrano nella definizione (n), non clinicamente gravi noti in letteratura per essere plausibilmente correlati al vaccino e definiti tali in base a tipo di vaccino, tipo di sintomo, tempistiche di insorgenza come ad es. febbre < 39,5°, sintomi in miniatura di morbillo, parotite, o rosolia	Criterio soggettivo
p	Altro-aspecifici	Casi con eziologia verosimilmente estranea al vaccino oppure reazioni descritte in modo scarsamente preciso	Criterio soggettivo

La necessità di compiere elaborazioni sui sintomi definiti rilevanti nasce da due esigenze: una dettata dal fatto che essi spiegano in modo abbastanza esauriente la reattogenicità vaccinale l'altra nasce dall'evidenza osservata in questa analisi che il sistema di segnalazione passiva risente dell'attitudine alla segnalazione degli operatori, ma è più stabile e presenta minori oscillazioni nel tempo e per area a carico delle reazioni rilevanti (si veda in merito anche il capitolo relativo alle reazioni da HPV).

Sarà comunque in seguito effettuata anche una analisi sulle segnalazioni per cui è stato necessario ospedalizzare o ricorrere ai servizi di Pronto Soccorso (PS); elementi su cui si basa la definizione di "Gravità" definite secondo i criteri dettati da AIFA.

Come si è già detto, i sintomi definiti rilevanti corrispondono circa al 39,2% del totale dei sintomi segnalati dal 2006 al 2009 ed hanno una frequenza di 2,7 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato.

Nella tabella della pagina successiva vengono rappresentati tutti i sintomi segnalati nonché il tasso di segnalazione di ciascun sintomo espresso ogni 100.000 dosi somministrate anziché 10.000 vista l'esiguità di alcuni numeri.

**Tab. 5 – Sintomi segnalati dopo vaccinazione e relativo tasso X100.000 dosi.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Sintomi	N	Tasso
Locali lievi	389	17,3
Altri attesi lievi	260	11,6
Ipersensibilità	164	7,3
Febbri importanti	151	6,7
Cefalea	82	3,6
Neurologici	81	3,6
Locali gravi	79	3,5
Sintomi gastro-enterici	56	2,5
Altro-ASPEC	44	2,0
Febbre $\geq 38$ e $< 39,5$ \$	27	1,2
Altro rilevanti	29	1,3
Episodi vaso-vagali semplici	28	1,2
HHE *	25	1,1
Pianto persistente	18	0,8
Sintomi infezioni vie aeree	14	0,6
Artralgie	14	0,6
Piastrinopenie/Petecchie	12	0,5
Astenia	11	0,5
Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti	9	0,4
Episodi vaso-vagali complicati	9	0,4
Edemi articolari ed ematomi, artriti	7	0,3
Irritabilità, agitazione, pianto, disturbi sonno	7	0,3
Mialgie	6	0,3
Capogiri, vertigini	6	0,3
Zoster	5	0,2
Zoppia	3	0,1
Tumefazione, tensione, dolore scrotale	3	0,1
Diabete	2	0,1
Apnea/ dispnea	2	0,1
Vasculite	2	0,1
Tumefazione parotidea	2	0,1
Linfoadenopatia	2	0,1
Atteggimento antalgico	2	0,1
Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati	1	0,0
Flushing	1	0,0
Anemia emolitica autoimmune	1	0,0
Rigidità nucale, riduzione mobilità collo	1	0,0
Febbre resistente all'antipiretico senza picchi	1	0,0
Fotofobia	1	0,0
Sudorazione fredda	1	0,0
Scotomi	1	0,0
Enuresi	1	0,0
ALTE +	1	0,0
Eritema nodoso	1	0,0
Melena	1	0,0
Tutti	1563	69,5

Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11

\*HHE= Episodi di Ipotonia-iporesponsività per la definizione di caso vedi tabella 3

+ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante

\$= si ricorda che questi sintomi sono stati conteggiati solo se segnalati dopo HPV, il tasso relativo che qui è calcolato su tutte le dosi e non sulle sole di HPV risulta necessariamente minore al reale -si veda tabella 10 per il tasso corretto-

La tabella successiva invece presenta i soli sintomi rilevanti corredati di tasso annuale e periodale.

**Tab 6 –Frequenza dei sintomi rilevanti per anno di osservazione e periodo, tassi annuali e per periodo X 100.000 dosi Reazioni avverse (0-17 anni), Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Sintomo	N_2006	tasso_2006	N_2007	tasso_2007	N_2008	tasso_2008	N_2009	tasso_2009	N_06_09	tasso_06_09
Ipersensibilità	26	5,5	43	7,9	41	6,9	54	6,5	164	7,3
Febbri importanti	27	5,7	35	6,4	34	5,7	55	5,4	151	6,7
Neurologici	15	3,2	15	2,8	23	3,8	28	3,6	81	3,6
Locali gravi	16	3,4	14	2,6	19	3,2	30	3,0	79	3,5
Altro rilevanti	5	1,1	4	0,7	6	1,0	14	0,9	29	1,3
HHE	4	0,8	5	0,9	11	1,8	5	1,7	25	1,1
Pianto persistente	4	0,8	5	0,9	7	1,2	2	1,1	18	0,8
Plastringenie/Petecchie	1	0,2	4	0,7	1	0,2	6	0,2	12	0,5
Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti	4	0,8	4	0,7	0	0,0	1	0,0	9	0,4
Episodi vaso-vagali complicati	0	0,0	0	0,0	6	1,0	3	0,9	9	0,4
Edemi articolari ed ematomi, artriti	2	0,4	2	0,4	2	0,3	1	0,3	7	0,3
Zoster	1	0,2	0	0,0	3	0,5	1	0,5	5	0,2
Zoppia	0	0,0	1	0,2	2	0,3	0	0,3	3	0,1
Tumefazione, tensione, dolore scrotale	0	0,0	2	0,4	1	0,2	0	0,2	3	0,1
Vasculite	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,0	2	0,1
Tumefazione parotidea	0	0,0	0	0,0	2	0,3	0	0,3	2	0,1
Apnea, dispnea	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,0	2	0,1
Linfoadenopatia	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2	2	0,1
Diabete	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,0	2	0,1
Fotofobia	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,2	1	0,0
Flushing	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,2	1	0,0
Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
ALTE	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
Enuresi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
Scotomi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
Melena	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
Anemia emolitica autoimmune	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,2	1	0,0
Eritema nodoso	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
Totale	107	22,5	135	24,8	162	27,1	210	25,6	614	27,3

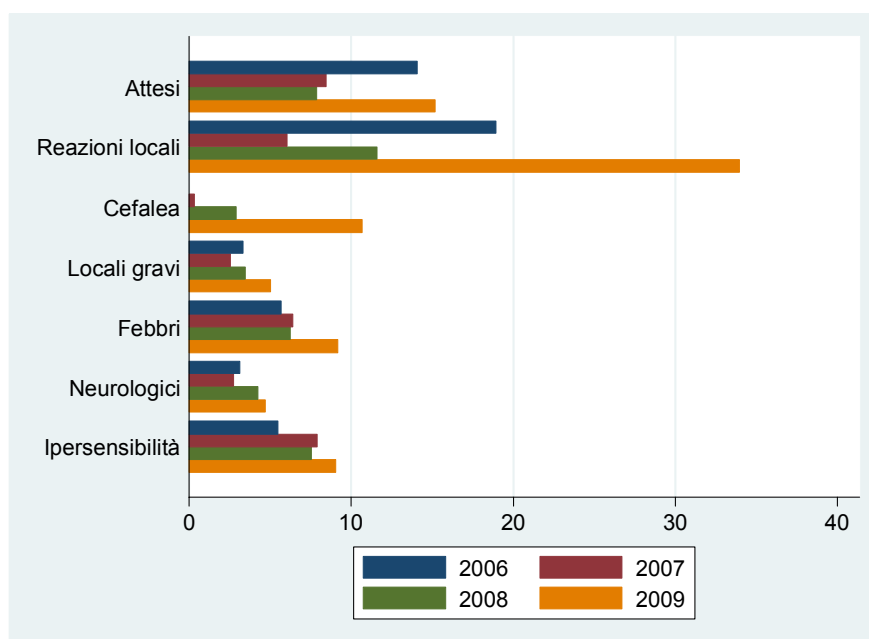
Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11

\*HHE= Episodi di Ipotonia-iporesponsività per la definizione di caso vedi tabella 3

+ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante

Il grafico successivo mostra una analisi della distribuzione per anno ristretta ai soli sintomi più frequenti nel periodo.

**Fig. 4 – Tassi annuali ogni 100.000 dosi dei sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009**



Le segnalazioni dei sintomi presentati in figura -indipendentemente dalle oscillazioni- appaiono dal 2006 al 2009 in lieve aumento in modo analogo all'andamento delle segnalazioni totali. I sintomi attesi e le reazioni locali presentano oscillazioni importanti probabilmente dovute alle modifiche di sensibilità da parte degli operatori a carico di questi sintomi non rilevanti e noti; in lieve aumento ma più stabili appaiono invece le segnalazioni di sintomi locali gravi, febbri, neurologici e sintomi da ipersensibilità. Non sono state segnalate cefalee nel 2006 -sicuramente per una preponderanza in quell'anno delle vaccinazioni a carico dei soggetti sotto i 6 anni- e aumentano nel tempo risentendo molto dell'introduzione di HPV -vedi paragrafo dedicato-. Considerando il periodo -in particolare- sono apparsi statisticamente significativi gli eccessi di reazioni locali e di cefalee relativi all'anno 2009 e l'eccesso di ipersensibilità rispetto agli altri sintomi del 2007 ( $p \leq 0001$ ).

Purtroppo le segnalazioni di tipo passivo -come si è più volte ribadito- risentono dei mutamenti di interesse dei segnalatori nei confronti dell'argomento e nella valutazione dei picchi di segnalazione occorre tenere conto sia della possibilità di un reale aumento o diminuzione delle reazioni sia di un mutamento di atteggiamento dei segnalatori.

Analizzando i sintomi nell'intero periodo si è evidenziata differenza nella distribuzione di alcuni sintomi per sesso in particolare un eccesso di reazioni locali, vagali, mialgie, cefalee, nei soggetti di sesso femminile ( $p < 0,005$ ); probabilmente perché segnalati in seguito alla somministrazione di HPV somministrato solo alle ragazze. Considerando l'età, le differenze rilevate ( $p \leq 0,001$ ) sono apparse le seguenti: i sintomi attesi, i sintomi neurologici, le ipersensibilità e le febbri importanti vengono segnalate maggiormente a carico dei bimbi più piccoli con età inferiore ai 4 anni.

Gli "attesi" probabilmente vengono molto segnalati per una maggiore attenzione rivolta ai più piccoli e ai vaccini loro destinati mentre le febbri importanti perché sono maggiormente frequenti a quell'epoca di vita e per le caratteristiche pirogene dei vaccini che a quell'età si somministrano (Esa, PCV7 ed MPR e MenC). I sintomi neurologici invece sono probabilmente segnalati nei soggetti aventi meno di 4 anni a causa della presenza di convulsioni febbrili, tipiche di quell'epoca di vita, oltre che a causa delle caratteristiche pirogene dei vaccini già segnalati.

Sono maggiormente descritte invece nei soggetti di età compresa tra i 4 e i 10 anni di età, le reazioni locali gravi associate principalmente a DTPa (il 53% delle locali importanti sono state segnalate in questa fascia di età;  $p = 0,000$ ), e nei soggetti più grandi oltre gli 11 anni le cefalee in relazione all'utilizzo dell'HPV (91% delle cefalee;  $p = 0000$ ).

#### **1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti**

L'analisi per vaccino non è di immediata interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi e il numero relativamente basso di dosi somministrate comporta alcune distorsioni dovute al caso come vedremo in seguito. Si valuta comunque interessante conoscere quali vaccini siano in relazione con l'osservazione di sintomi rilevanti. I vaccini presenti dal 2006 al 2009 nelle 582 segnalazioni di rilievo (614 sintomi), sono stati in tutto 854.

Nella stessa seduta può infatti essere somministrato più di un vaccino e nella maggior parte dei casi la reazione potrebbe essere attribuita a ciascuno di essi.

Solitamente chi segnala attribuisce i sintomi con chiarezza ad uno dei vaccini somministrati, peraltro in modo congruente con le evidenze disponibili. Talvolta invece, nelle successive descrizioni, l'attribuzione è stata effettuata dagli autori tenendo conto delle diverse tempistiche di insorgenza delle reazioni solo se ampiamente condivise in letteratura (non è ad es. attribuibile a MPR una febbre occorsa il giorno successivo alla vaccinazione) oppure della localizzazione segnalata di un eventuale reazione locale.

Si veda per entrare nel dettaglio la tabella n°1 del capitolo "tabelle allegate" che illustra i sintomi rilevanti, il nome commerciale e il tipo di vaccino somministrato. Per i motivi sopraccitati, la tabella andrà letta considerando i vaccini e non il numero di sintomi che risultano più frequenti rispetto alla realtà degli eventi (un sintomo, ad esempio, può essere stato relato a due vaccini e quindi comparire 2 volte).

Si noti che la vaccinazione antinfluenzale viene presentata suddivisa in vaccino stagionale -definito in tabella come "Influ"- e anti AH1N1 definito in tabella come "Focetria", quest'ultimo somministrato solo nell'anno 2009.

La tabella 7 mostra il numero di reazioni rilevanti ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate (tasso di reazione rilevante). Purtroppo disponendo solo del numero di dosi somministrate per tipo di vaccino, e non per prodotto commerciale, non è possibile creare tassi considerando questi ultimi.

Ovviamente, data la bassa frequenza di alcuni eventi, alcuni di questi tassi possono essere frutto del caso, specie se riferite a vaccini di cui sono state somministrate poche dosi. Un esempio su tutti riguarda l'anti-Epatite A adulti (Epa ad) per il quale è stata segnalata un'unica reazione rilevante che - rapportata alle sole 543 dosi somministrate - determina un tasso apparentemente molto elevato (18,42 su 10.000). Il significato dei tassi riportati in tabella, andrà quindi attentamente valutato tenendo conto dell'intervallo di confidenza, ricordando che più questo è ampio più il valore calcolato è frutto del caso.

**Tab. 7 –Distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi rilevanti, numero di dosi, tasso (X10.000) e intervallo di confidenza del tasso per periodo(\*)**

**(LIIC = limiti inferiori intervallo di confidenza; LSIC = limiti superiori intervallo di confidenza)  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

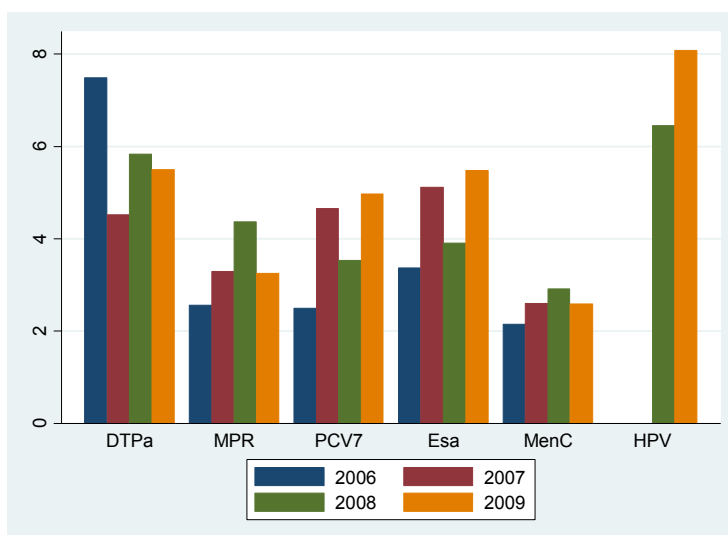
Vaccini: tipo	N2006	tasso_2006	N2007	tasso_2007	N2008	tasso_2008	N2009	tasso_2009	totN	Dosi 06_09	tasso_06_09	LIIC	LSIC
Esa	37	3,37	61	5,12	48	3,91	67	5,48	213	474145	4,49	3,9	5,1
PCV7	21	2,50	62	4,65	44	3,53	62	4,97	189	466617	4,05	3,5	4,7
MPR	26	2,56	35	3,29	43	4,36	29	3,25	133	395597	3,36	2,8	4,0
MenC	11	2,15	18	2,60	26	2,92	20	2,59	75	286776	2,62	2,1	3,3
HPV	0	0,00	0	0,00	25	6,44	48	8,08	73	98194	7,43	5,9	9,3
DTPa	25	7,49	16	4,52	20	5,83	10	5,50	71	121279	5,85	4,6	7,3
dT	5	2,00	6	2,03	7	2,07	7	1,88	25	125578	1,99	1,3	2,9
Focetria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	24	10,92	24	21970	10,92	7,2	16,0
Influ	1	0,46	4	2,18	2	0,98	9	3,42	16	86950	1,84	1,1	2,9
DTPa,IPV	1	7,10	0	0,00	1	5,13	7	4,28	9	19963	4,51	2,2	8,2
Var	1	15,58	0	0,00	3	19,04	1	2,44	5	6308	7,93	3,0	17,4
EpB ped	0	0,00	0	0,00	2	2,73	1	1,32	3	33338	0,90	0,2	2,4
dTpa	1	64,94	0	0,00	0	0,00	2	9,58	3	3144	9,54	2,6	25,5
PPV23	0	0,00	0	0,00	1	16,50	1	32,36	2	2315	8,64	1,7	27,7
IPV	1	0,59	1	1,53	0	0,00	0	0,00	2	32889	0,61	0,1	1,9
EpA ped	1	1,11	0	0,00	0	0,00	1	0,82	2	41181	0,49	0,1	1,6
Penta con EpB	2	12,10	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	2584	7,74	1,5	24,8
EpA ad	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,00	1	543	18,42	1,7	85,9
Hib	1	3,93	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5752	1,74	0,2	8,1
DT	0	0,00	0	0,00	1	22,78	0	0,00	1	3348	2,99	0,3	13,9
Febbre gialla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	17,27	1	1445	6,92	0,6	32,3
Hib,EpB	1	9,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1094	9,14	0,8	42,6
D	0	0,00	0	0,00	1	21,19	0	0,00	1	883	11,33	1,0	52,8
T	1	16,81	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2943	3,40	0,3	15,8

\*Si ricorda che le reazioni descritte in tabella possono essere comparse dopo esecuzione del vaccino singolo ma anche dopo esecuzione del vaccino in co-somministrazione, per cui una reazione può anche essere attribuita a più vaccini

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pagina 60.

Nel confronto dei tassi nel periodo (figura 5) mirato ai vaccini aventi tassi di reazione che hanno limiti di confidenza più ristretti e significativi, si evidenzia -seppur con notevoli oscillazioni date dalle basse frequenze- un andamento in crescita a carico di tutti i vaccini presentati nel grafico ad eccezione di DTPa.

**Fig. 5 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna,  
Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009**



Si presenta poi in tabella 8, la frequenza e il tasso dei sintomi rilevanti principalmente segnalati per tipo di vaccino di maggior utilizzo.

In questa tabella si nota che il tasso più elevato di locali gravi è relativo al vaccino DTPa, dato che conferma – anche nella nostra realtà – quanto segnalato ampiamente in letteratura (12, 13), mentre HPV, Esa e PCV7 evidenziano il maggior numero di reazioni febbrili importanti. Per quanto concerne le ipersensibilità si evidenzia il tasso di HPV e ancora una volta il tasso di DTPa e quello di MPR. I tassi debolmente più elevati di reazioni neurologiche sono rappresentati da quelli relativi ad MPR, Esa ed HPV: i primi in modo correlato alla segnalazione di convulsioni febbrili che sono anch'esse maggiormente descritte a carico di MPR (il 6% delle convulsioni febbrili sono state segnalate con MPR contro il 2% segnalato con altri vaccini;  $p=0,000$ ).

L'anti-HPV presenta tassi molto elevati di segnalazione, influenzati dalla speciale attività di sorveglianza effettuata a Ferrara a carico in particolare di questo vaccino, si veda paragrafo dedicato per chiarimenti.

Testando la distribuzione dei sintomi più frequenti a carico dei vaccini principali somministrati sia singolarmente sia in co-somministrazione si è evidenziato quanto segue: un eccesso di reazioni locali gravi segnalato con DTPa statisticamente significativo (79,8% delle locali gravi), un eccesso significativo di febbri con esa o PCV7 rispetto agli altri vaccini (circa il 20% delle febbri importanti sono state segnalate con esa o PCV7 contro circa il 12% segnalato con altri vaccini;  $p=0,000$ ), un eccesso di ipersensibilità con MPR (il 28% contro il 14%;  $p=0,000$ ) e con MenC (25% contro 15%;  $p=0,005$ ).

Sono apparsi poi significativi gli eccessi di convulsioni febbrili segnalate con MPR (6% di tali reazioni segnalate con questo vaccino contro il 2% segnalato con altri;  $p<0,001$ ).

Si ricorda che nelle analisi di distribuzione la presenza di significatività statistica per un sintomo a carico di un determinato vaccino significa che i sintomi per cui è stata evidenziata sono stati segnalati per quel vaccino in eccesso rispetto agli altri sintomi o rispetto ad altri vaccini.

Per approfondimenti su HPV si rimanda al paragrafo successivo dedicato.

**Tab. 8 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi X100.000 dosi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna: periodo 2006-2009**

Vaccino tipo	Locali gravi	tasso	Febbri imp.	tasso	Neurologici	tasso	Ipersensibilità	tasso
DTPa	38	31,3	4	3,3	2	1,6	19	15,7
MPR	2	0,5	22	5,6	26	6,6	58	14,7
PCV7	3	0,6	61	13,1	27	5,8	46	9,9
Esa	10	2,1	69	14,6	30	6,3	50	10,5
MenC	2	0,7	22	7,7	14	4,9	31	10,8
HPV	12	12,2	18	18,3	6	6,1	20	20,4



## **Co-somministrazioni**

Per quanto riguarda le co-somministrazioni si rammenta che nel calendario vaccinale per l'infanzia in vigore dall'1-1-2006 in Emilia-Romagna, sono stati introdotti in associazione esavalente (Esa) e antipneumococcico 7 valente (PCV7), MPR e antimeningococco C (MenC) che sono oggetto di particolare approfondimento.

Compiendo l'analisi sui questi vaccini co-somministrati si è visto che sono state segnalate in tutto, compresi gli eventi non rilevanti, 259 reazioni avverse dopo l'associazione di Esa e PCV7 e 78 reazioni avverse dopo MPR e MenC, che corrispondono rispettivamente al 22,5% e al 6,8% di tutte le reazioni segnalate.

Non è possibile, purtroppo, calcolare il tasso di reazione dei vaccini co-somministrati, poiché non è disponibile il denominatore indicatore di quante e quali co-somministrazioni sono state effettuate a livello regionale. Si ritiene pertanto ancora una volta necessario che questa informazione venga raccolta insieme ai dati di copertura vaccinale.

Considerando la distribuzione delle segnalazioni per sintomo a carico della co-somministrazione esa PCV7 e dei rispettivi vaccini singoli, si conferma anche quest'anno un eccesso significativo di febbri importanti associate alla co-somministrazione rispetto in particolare al solo PCV7; andamento confermato da una analisi di regressione logistica effettuata sulle segnalazioni che evidenzia come la probabilità di avere febbre elevata è correlata principalmente alla co-somministrazione piuttosto che al PCV7 singolo. Non si sono segnalati ulteriori eccessi di segnalazione con questa co-somministrazione.

Considerando poi la co-somministrazione MPR e MenC si rileva -anche in questo caso- un eccesso significativo di reazioni febbrili importanti segnalate con MPR e MenC rispetto ai singoli vaccini (il 26% delle febbri importanti sono state segnalate con la co-somministrazione contro il 12% coi singoli vaccini;  $p=0,000$ ). Secondo la regressione logistica effettuata tale eccesso è presente in particolare nei confronti di MPR e in misura minore di MenC che da solo sembra influenzare comunque molto la segnalazione di febbri importanti anche se l'analisi del solo MenC si fonda su di una casistica bassa (Odds per la cosomministrazione pari a 2,5 con IC= 1,5-4; per il solo MPR pari a 1,3 IC= 0,5-3; per il solo MenC -18 reazioni- pari a 3,5 IC=1,1-10;  $p<0,05$ ). Anche le ipersensibilità sono state segnalate in eccesso con MPR e MenC in associazione piuttosto che coi singoli vaccini (il 28% delle reazioni segnalate con la co-somministrazione sono state da ipersensibilità contro il 13% segnalato coi vaccini singoli) e tale andamento è stato confermato anche da modelli di regressione sia per MPR sia per MenC (odds per la cosomministrazione pari a 2,6 con IC=1,6-4,5, odds per MPR pari a 2 IC=1,06-4,09, odds Per MenC pari a 0,8;  $p<0,05$ ).

Non si sono segnalati ulteriori eccessi di segnalazione con questa co-somministrazione.

In tutte le analisi di regressione è stato testato anche l'effetto dell'età sulla distribuzione dei sintomi, rivelatosi importante soprattutto per le febbri importanti la cui occorrenza è molto influenzata dall'età dei soggetti: tali sintomi compaiono maggiormente nei soggetti più giovani.

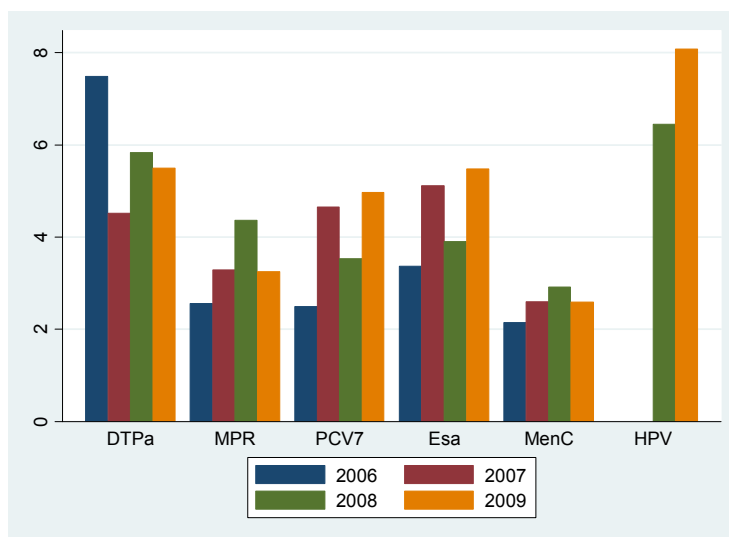
In definitiva ad esclusione dell'eccesso di ipersensibilità con MPR e MenC si può dire che per entrambe le co-somministrazioni è l'effetto pirogeno dei vaccini a giocare un ruolo importante sulla distribuzione delle segnalazioni.

## HPV

Il vaccino contro il Papilloma Virus (HPV) ha visto la sua prima introduzione in Emilia-Romagna nell'anno 2008 con la chiamata attiva e gratuita delle ragazze nate nel 1997, mentre alla coorte di nate nel 1996 la vaccinazione è stata offerta gratuitamente ma su richiesta dei genitori. Ogni anno vengono invitate attivamente le ragazze che entrano nel dodicesimo anno di vita. Per le ragazze nate prima del 1996 e fino ai 25 anni vi è la possibilità di eseguire la vaccinazione ad un prezzo agevolato.

In totale su tutto il territorio emiliano-romagnolo sono state somministrate dal 2008 al 2009, 98.194 dosi di HPV -quasi totalmente rappresentate da Cervarix- e sono state effettuate 272 segnalazioni di reazioni avverse per un tasso di segnalazione totale pari a 27,7 segnalazioni ogni 10.000 dosi (LC=24,5-31,1) e un totale di sintomi segnalati pari a 428 (tasso 43,6 X 10.000 dosi; LC=39,7-47,9). I sintomi rilevanti sono stati in tutto 73 -tasso 7,43 X-10.000 dosi (LC=5,8-9,3) - distribuiti nel periodo come nel grafico successivo alla voce HPV.

**Fig. 6 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna  
Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009**



Le reazioni segnalate per ogni Ausl e i tassi relativi espressi ogni 10.000 dosi di vaccino sono descritti nella tabella successiva; si può notare come essi siano fortemente disomogenei sul territorio regionale risentendo sicuramente di una diversa attenzione all'introduzione vaccinale.

**Tab. 9 – Frequenza di segnalazione, tassi X10.000 dosi e limiti di confidenza dei tassi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**

Ausl	N_tot	% ril	dosi_06_09	tasso	LIIC	LSIC
Piacenza	2	100	6684	2,99	0,60	9,59
Parma	10	30	7163	13,96	7,17	24,77
Reggio Emilia	24	41,7	13440	17,86	11,74	26,13
Modena	55	29,1	16433	33,47	25,48	43,22
Bologna	17	47,1	19369	8,78	5,31	13,74
Imola	29	20,7	4892	59,28	40,53	83,93
Ferrara	260	7,7	7109	365,70	323,30	412,20
Ravenna	13	15,4	7357	17,67	9,90	29,36
Forli	2	100	4835	4,14	0,82	13,26
Cesena	12	33,3	4798	25,01	13,66	42,36
Rimini	4	50	6114	6,54	2,19	15,55
Emilia-Romagna	428	17,1	98194	43,59	39,70	47,97

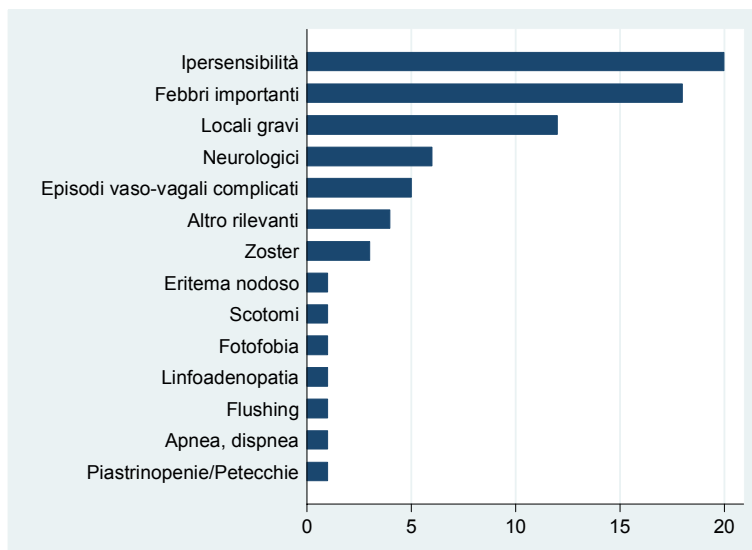
In particolare sul territorio di Ferrara nel 2009 è stata effettuata una attività di sorveglianza mirata al recupero di reazioni anche riferibili all'anno 2008 con particolare attenzione alle reazioni da HPV. Questa attività ha apportato una conseguente impennata di segnalazioni; interessante nelle precedente tabella è anche la percentuale di sintomi rilevanti sul totale delle diverse Ausl, che testimonia ancora una volta come laddove si segnali di meno si tenda comunque a segnalare le reazioni più rilevanti.

La tabella e il grafico successivi invece evidenziano rispettivamente la distribuzione di tutti i sintomi e dei soli rilevanti in dettaglio.

**Tab. 10 – Frequenza di segnalazione e tassi X10.000 dosi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV. Reazioni Avverse (0-17 anni)  
Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**

Sintomi	N	Tasso
Locali lievi	157	16,0
Cefalea	68	6,9
Sintomi gastro-enterici	29	3,0
Febbre $\geq 38$ e $< 39,5$	27	2,7
Altri attesi lievi	22	2,2
Ipersensibilità	20	2,0
Febbri importanti	18	1,8
Locali gravi	12	1,2
Episodi vaso-vagali semplici	11	1,1
Astenia	11	1,1
Artralgie	10	1,0
Neurologici	6	0,6
Episodi vaso-vagali complicati	5	0,5
Mialgie	5	0,5
Altro rilevanti	4	0,4
Capogiri, vertigini	4	0,4
Sintomi infezioni vie aeree	4	0,4
Zoster	3	0,3
Altro-ASPEC	2	0,2
Linfoadenopatia	1	0,1
Eritema nodoso	1	0,1
Scotomi	1	0,1
Flushing	1	0,1
Piastrinopenie/Petecchie	1	0,1
Rigidità nucale, riduzione mobilità collo	1	0,1
Febbre resistente all'antipiretico senza picchi	1	0,1
Apnea, dispnea	1	0,1
Fotofobia	1	0,1
Sudorazione fredda	1	0,1
Totale	428	43,6

**Fig. 7 – Sintomi rilevanti segnalati dopo HPV  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**



I sintomi più frequentemente segnalati con HPV sono stati di tipo “reazione locale”, in modo analogo con quanto segnalato al sistema di sorveglianza delle reazioni a farmaci e vaccini britannico tra l’aprile del 2008 e il febbraio del 2010 (14), a seguire le cefalee, molto frequenti anche secondo la sorveglianza britannica che però suddivide i sintomi in modo differente, e poi i sintomi gastroenterici e le febbri non elevate.

Per quanto riguarda le febbri si sottolinea che 2 delle 18 febbri importanti rilevate erano febbri FUO persistenti e che per meglio definire le febbri segnalate con HPV, è stato aggiunto il dettaglio di quelle di rilevanza intermedia (38°-39,5° escluso) e solo le febbri al di sotto dei 38° sono state inserite tra i sintomi attesi come per gli altri vaccini .

Le cefalee in particolare risultano “caratteristicamente” segnalate a carico di questo vaccino: si è notato in particolare un eccesso di segnalazioni di questo sintomo sugli altri statisticamente significativo (71.6% delle segnalazioni di cefalee sono a carico di HPV contro il 28,4 a carico di altri vaccini; p=0,000). Tale andamento può essere correlato sia all’età e al sesso dei soggetti vaccinati, essendo la cefalea un sintomo spesso presente in fase puberale, ma sicuramente anche alle caratteristiche proprie del vaccino essendo un sintomo sicuramente meno descritto con altri vaccini somministrati nella medesima fascia di età; ad esempio MPR. Tali sintomi sono descritti come frequenti anche dalla sorveglianza britannica (14).

Occorre segnalare che oltre alle 68 cefalee lievi ora descritte ne è stata segnalata una ulteriore che per le particolari caratteristiche invalidanti è stata inserita tra sintomi neurologici. La successiva tabella mostra in particolare il dettaglio della descrizione dei soli sintomi neurologici segnalati con HPV; per ulteriori approfondimenti si veda il capitolo 2 al paragrafo relativo alle reazioni neurologiche.

**Tab.11 – Sintomi neurologici segnalati dopo HPV  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**

Descrizione sintomi neurologici	N
Parestesia lieve V dito mano omolaterale alla vaccinazione	1
Anestesia -parestesia febbre	1
Cefalea rilevante	1
Spasmo carpo-podalicò e febbre 39°	1
Parestesia con ipostenia arto controlaterale alla vaccinazione	1
Tremori ed astenia	1
Totale	6

I tassi relativi ai sintomi rilevanti più frequenti a carico di HPV considerati in tutto il periodo -che si ricorda per HPV è rappresentato dai soli 2 anni 2008 e 2009- sono quelli espressi nel dettaglio unitamente a quelli a carico di DTPa, MPR, PCV7, Esa e MenC nella successiva tabella analoga alla 8 del paragrafo 1.4.

**Tab. 12 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi relativi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**

Vaccino_tipo	Locali_gravi	tasso	Febbri	tasso	Neurologici	tasso	Ipersensibilità	tasso
DTPa	15	28,6	3	5,7	2	3,8	6	11,4
MPR	/	/	12	6,4	17	9,1	31	16,5
PCV7	3	1,2	29	11,6	17	6,8	23	9,2
Esa	9	3,7	29	11,8	18	7,3	26	10,6
MenC	1	0,6	16	9,6	8	4,8	20	12,0
HPV	12	12,2	18	18,3	6	6,1	20	20,4

Come si vede i tassi relativi ad HPV sono piuttosto elevati rispetto agli altri vaccini, sia perché un po' meno stabili a causa del più limitato numero di dosi somministrate sia perché il dato di Ferrara ha molto influenzato l'andamento globale.

Volendo pulire questo dato fornito dalla sorveglianza di Ferrara e calcolando i medesimi tassi escludendo l'intero dato riferibile a segnalazioni e dosi di Ferrara 2009, si evidenzia quanto segue dal confronto delle tabelle 12 e 12bis: un crollo dei tassi a carico di HPV di reazioni locali gravi (il tasso passa infatti da 12 a 5), una perdita di meno di 6 reazioni da ipersensibilità ogni 100.000 dosi e un mantenimento invece dei tassi a carico degli altri vaccini, dei sintomi neurologici e delle febbre importanti; il tasso di reazione neurologica invece cresce lievemente perché eliminando il dato riferibile a Ferrara sono state eliminate anche le dosi relative.

Non essendo segnalate in questa tabella le cefalee - perché non comprese tra i sintomi rilevanti- si segnala che eliminando il dato di Ferrara 2009 quelle relate ad HPV passano da 68 a 25.

**Tab. 12bis – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi senza il dato di Ferrara 2009. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2008-2009**

Vaccino_tipo	Locali_gravi	tasso	Febbri	tasso	Neurologici	tasso	Ipersensibilità	tasso
DTPa	14	27,5	3	5,9	2	3,9	6	11,8
MPR	/	/	11	6,0	15	8,2	30	16,5
PCV7	3	1,2	25	10,4	16	6,6	23	9,6
Esa	9	3,8	25	10,6	17	7,2	26	11,0
MenC	1	0,6	13	8,1	7	4,3	20	12,4
HPV	5	5,3	17	18,1	6	6,4	14	14,9

Considerando nuovamente le sole reazioni segnalate con HPV, si è osservato che esse sono state segnalate nella maggior parte dei casi dopo la prima dose (134 casi per il 49,4% del totale delle segnalazioni interessanti HPV). Considerando le rimanenti segnalate per dosi successive, si segnala che ben 26 di esse sono state descritte come recidivate; i sintomi contenuti in queste segnalazioni sono descritti nel dettaglio nella tabella successiva.

**Tab. 13 – Dettaglio dei sintomi all'interno delle segnalazioni descritte come recidivate . Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009**

Sintomi	N
Locali lievi	23
Cefalea	7
Ipersensibilità	3
Sintomi gastro-enterici	2
Febbre $\geq 38$ e $< 39,5$	2
Episodi vagali semplici	1
Mialgie	1
Astenia	1
Linfoadenopatia	1
Fotofobia	1

L'analisi delle recidive è molto interessante in quanto il recidivare dopo nuova esposizione al farmaco è un elemento fondamentale normalmente utilizzato nelle analisi di correlazione tra sintomo e vaccino. Basandosi sulla sola descrizione delle segnalazioni, non è stato possibile accertare che tutti i sintomi descritti all'interno della segnalazione indicata come recidiva, fossero effettivamente tutti recidivati, è però suggestivo che le ragazze siano comunque state esposte nuovamente al vaccino, anche nel caso di reazioni rilevanti.

Infine dei 272 soggetti interessati solo 6 (2,2%) sono stati ricoverati e 13 (4,8%) hanno effettuato accesso in PS; al momento della segnalazione l'89,7% dei soggetti era guarito, in un solo caso è stato segnalato un esito permanente causato da una cisti a livello locale.

Considerando tutto ciò che si osservato fino ad ora si può affermare che il vaccino -nonostante risenta in modo importante di una particolare attitudine segnalatoria- appare avere al momento una sua spiccata reattogenicità dalle caratteristiche, però, non gravi od allarmanti.

## 1.5 Descrittiva dei casi rilevanti

Seguirà ora un'analisi descrittiva dei sintomi rilevanti più frequenti: per ulteriori approfondimenti si veda il capitolo 2 relativo ai case-report.

### Sintomi neurologici

Tra i rilevanti, le reazioni di tipo neurologico segnalate nel periodo 2006-09 sono state in tutto 81 (15 del 2006, 15 del 2007, 23 del 2008, 28 del 2009). Le cefalee non persistenti di durata giornaliera non sono state inserite volutamente tra questi sintomi pur essendo nosologicamente appartenenti ai sintomi neurologici.

Il tasso di segnalazione di reazione avversa neurologica sul totale delle dosi somministrate nel periodo, è risultato pari a 3,6 ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate (LC=2,1-4,2). Il tasso è oscillato da 3,2 ogni 100.000 dosi somministrate nel 2006 per poi passare a 2,8 nel 2007, a 3,8 nel 2008 e a 3,6 nel 2009; oscillazioni prive di significatività statistica. Degli 81 casi rilevati, 30 (37%) erano convulsioni febbrili semplici (si veda tabella 14) da tempo ampiamente descritte in letteratura (15,16).

Nella tabella successiva sono presentati i sintomi neurologici in dettaglio: quelli descritti come "neurologici altro" identificano una miscellanea di sintomi difficilmente classificabili nelle restanti categorie.

**Tab. 14 – Sintomi neurologici per tipo e tasso relativo espresso ogni 100.000 dosi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Sintomo	N	tasso
Convulsioni febbrili	30	1,3
Tremori, spasmi di ndd, ipertono	14	0,2
Convulsioni non febbrili	9	0,4
Neurologici altro	6	1,0
Meningiti-encefaliti-cerebelliti, encefalopatie	4	0,2
Atassia, disequilibri, instabilità posturali	3	0,2
Ipostenie localizzate, arti, emisoma	3	0,1
Neuropatie	2	0,1
Parestesie, disestesie, ipo-iperstesie	2	0,1
Cefalee rilevanti	2	0,1
Disturbi del linguaggio (afasia, disfasia)	2	0,1
Guillain Barrè	1	0,0
Strabismo	1	0,0
Nistagmo	1	0,0
Ipotono generalizzato atteggiamento "floppy"	1	0,0
<b>totale</b>	<b>81</b>	<b>3,6</b>

I vaccini chiamati in causa nelle segnalazioni neurologiche sono quelli descritti nella tabella 15. Purtroppo non disponendo delle dosi effettuate per tipo commerciale di vaccino risulta impossibile calcolarne i tassi. Considerando le sole convulsioni febbrili, MPR è stato descritto con maggior frequenza associato ad esse (13 volte), a seguire PCV7 e Esavalente (12 e 10 volte rispettivamente), ed infine MenC e DTPa (5 e 1 volta). Chiaramente il numero dei vaccini può superare quello degli eventi perché più vaccini possono essere somministrati in una stessa seduta. I tassi di segnalazione di reazioni neurologiche per i tipi di vaccini più frequentemente utilizzati sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.

**Tab. 15 –Vaccini segnalati nelle reazioni neurologiche.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna,  
Periodo 2006-2009**

Vaccino	tipo	N
INFANRIX HEXA	esa	29
PREVENAR	PCV7	27
MMR II	MPR	13
Menjugate	MenC	13
MMRVaxPro	MPR	11
Cervarix	HPV	6
Focetria	Influ AH1N1	6
DIF-TET-ALL ad	dT	2
INFANRIX DTPA	DTPa	2
Influvac	Influ	1
HEXAVAC	esa	1
Polionfanrix	DTPa IPV	1
Meningitec	MenC	1
Varivax	Var	1
VAXIGRIP	Influ	1
PRIORIX	MPR	1
AGRIPPAL S1	Influ	1
Morupar	MPR	1

La segnalazione di reazioni neurologiche è apparsa in eccesso -rispetto agli altri vaccini- in seguito alla somministrazione di MPR (il 13,5% dei sintomi segnalati con MPR sono neurologici contro il 6% dei sintomi segnalati con altri vaccini;  $p=0,001$ ) in modo correlato alla maggior segnalazione con questi vaccini di reazioni convulsive febbrili.

Analizzando la probabilità di segnalazione di reazioni convulsive febbrili tramite un modello di regressione logistica multipla inserendo nel modello i principali vaccini chiamati in causa oltre all'età dei soggetti si è evidenziato che concorre maggiormente all'occorrenza di tali sintomi la co-somministrazione MPR e MenC (odds di occorrenza del sintomo per la cosomministrazione pari a 2,1 IC= 1,1-4,2;  $p<0,05$ ).

L'età media degli 81 soggetti coinvolti (31 maschi e 50 femmine) era al momento della reazione di 40 mesi, l'età minima di 2 mesi e quella massima di 17 anni; l'età mediana e modale di 15 mesi. I sintomi neurologici sono stati maggiormente descritti in soggetti di età inferiore ai 4 anni in modo relato sia alla segnalazione di convulsioni febbrili frequenti in quell'età sia all'epoca di somministrazione dei vaccini sopra-citati; non si sono segnalate differenze invece nella distribuzione delle segnalazioni neurologiche per sesso.

Il tempo di insorgenza rispetto alla somministrazione del vaccino, varia dalle 4 h della narcolessia ai 44 giorni della meningoencefalite a liquor limpido.

Sono stati segnalati per queste reazioni 35 ricoveri (43,3% dei casi) e di questi 18 avevano convulsioni febbrili, 7 convulsioni non associate a febbre e 4 erano meningoencefaliti. Sono poi state conteggiate 18 visite specialistiche, 8 accessi in PS e 7 visite pediatriche o del medico di medicina generale; in un caso è stata effettuata solo terapia domiciliare e nei rimanenti casi non è stato definito il tipo di intervento sanitario.

Per quanto concerne l'esito della sintomatologia, 62 soggetti erano sicuramente guariti al momento della segnalazione, 11 non ancora, in 2 casi è stato segnalato l'esito permanente -in entrambi i casi si è trattato di convulsioni/clonie non febbrili- e non è stato definito lo stato di guarigione nei rimanenti casi.

Per dettagli relativi alle reazioni neurologiche si veda la sezione "appendice" contenente le tabelle che descrivono in dettaglio tali segnalazioni e il capitolo relativo ai case-report.



## Ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità segnalate sono state in tutto 162 per un totale di 164 sintomi (in 2 casi sono stati segnalati sintomi multipli da ipersensibilità che per caratteristiche e/o tempi di comparsa sono stati considerati di possibile entità nosologica differente anche se presenti in una unica segnalazione). Esse hanno interessato 94 femmine e 70 maschi e in un caso non si è venuti a conoscenza del sesso del soggetto: lo sbilanciamento per sesso è probabilmente dovuto all'eccesso di segnalazioni a carico di HPV somministrato solo nelle ragazze. Il range di età risulta compreso tra i 2 mesi e i 16 anni. La distribuzione per sesso di chi ha presentato sintomi da ipersensibilità piuttosto che altri sintomi non appare significativa dal punto di vista statistico. Le ipersensibilità sono maggiormente segnalate a carico di soggetti di età inferiore a 4 anni (il 18% di queste reazioni sono segnalate in questa classe di età;  $p=0,002$ ).

Il tasso di segnalazione di queste reazioni è risultato pari a 7,2 ogni 100.000 dosi nel periodo 2006-2009 (LC=6,3-8,5). Considerando l'andamento temporale si segnala che il tasso presenta negli anni oscillazioni casuali date anche dalle scarse frequenze con un aumento significativo nel 2009 (8,3 ogni 100.000 dosi).

Nella tabella successiva si evidenziano i vaccini che sono stati segnalati come associati a reazioni da ipersensibilità; non disponendo del numero di dosi per tipo commerciale, non è possibile calcolare i tassi. I tassi di segnalazione di ipersensibilità per i vaccini più frequenti sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.

**Tab. 16 –Vaccini presumibilmente associati a reazioni da ipersensibilità.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

Vaccino	Vaccino tipo	N
INFANRIX HEXA	esa	50
PREVENAR	PCV7	46
Menjugate	MenC	31
MMRVaxPro	MPR	28
MMR II	MPR	21
Cervarix	HPV	20
INFANRIX DTPA	DTPa	19
PRIORIX	MPR	6
Focetria	Influ aH1N1	5
AGRIPPAL S1	Influ	5
DITANRIX adulti	dT	4
DIF-TET-ALL ad	dT	4
Tetravac	DTPa, IPV	2
Influvac	Influ	2
HBVAX-pro5	EpB, ped	2
VARILRIX	Var	2
VAXIGRIP	Influ	2
Boostrix	dTPa	2
Rorvax	MPR	1
Imovax Tetano	T	1
Stamaril	Febbre gialla	1
Morupar	MPR	1
DITANRIX bambini	DT	1
ANATOXAL DITE ad	dT	1
IMOVAX POLIO	IPV	1
HBVAX-pro10	EpB, ad	1
HAVRIX bambini	Ep A	1
Meningitec	MenC	1

Come già affermato in precedenza il vaccino che presenta un eccesso significativo di sintomi da ipersensibilità rispetto agli altri vaccini è l'MPR; se lo si considera somministrato sia in associazione sia singolarmente.

Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un minuto a 28 giorni dopo la somministrazione del vaccino. Sono state considerate infatti anche le reazioni insorte a distanza, sia per tenere in considerazione tutto ciò che viene segnalato, sia per poter analizzare eventuali reazioni ritardate.

Infatti alcune forme di ipersensibilità possono verificarsi anche a giorni di distanza dall'esposizione all'antigene, ad esempio orticaria da deposizione di immunocomplessi circolanti o dermatiti a distanza dalla somministrazione di farmaci (17), ed è inoltre plausibile che le reazioni da ipersensibilità associate temporalmente a MPR possano avere tempistiche di insorgenza maggiori per la correlazione con i tempi di moltiplicazione virali.

Va però tenuto presente che più si allungano i tempi di latenza, più aumenta la difficoltà nell'attribuzione della reazione al vaccino, poiché aumenta anche la possibilità che insorgano eventi di altra origine. Inoltre si ricorda che le reazioni insorte a distanza di giorni dalla somministrazione di vaccini MPR, possono essere confuse con esantemi di tipo morbilliforme o rubeoliforme, dovuti ai virus attenuati contenuti nel vaccino.

Il 37,8% di sintomi segnalati (62/164) si sono presentati entro 4 ore (reazioni immediate) dalla somministrazione del vaccino, intervallo di tempo ampiamente condiviso in letteratura per considerare plausibile la correlazione tra i sintomi da ipersensibilità immediata e la somministrazione del vaccino (18). Tali reazioni mostrano un tasso pari 2,8 ogni 100.000 dosi. Si fa notare che ben 45 delle 62 reazioni immediate, si sono verificate entro 30 minuti dalla somministrazione. Ciò conferma i dati di letteratura (2, 3, 18) e la correttezza dell'indicazione data dalla Regione ai servizi vaccinali, per l'attesa all'interno della struttura dopo l'esecuzione delle vaccinazioni.

**Tab.17- Sintomi da ipersensibilità: frequenza per tempo di insorgenza e tassoX100000. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09**

Insorgenza sintomi	N	%	tasso
≤30	45	27,4	2,0
>30≤240	17	10,4	0,8
>240	100	61,0	4,4
missing	2	1,2	0,1
totale	164	100	7,3

Le reazioni immediate rispetto alle tardive sembrano occorrere maggiormente nei soggetti con più di 4 anni ( $p<0.001$ ) e in associazione ad MPR ( $p<0.001$ ), somministrato solitamente in seconda dose a 5 anni.

E' probabile che la maggior occorrenza di segnalazione di reazioni immediate nei soggetti più grandi sia dovuta anche al fatto che le reazioni tardive vengono segnalate maggiormente a carico dei più piccoli perché più frequenti in quella età, ma non si può escludere che questo andamento sia dovuto anche all'insorgere di meccanismi di sensibilizzazione che causerebbero il manifestarsi delle reazioni immediate nelle età più avanzate.

I sintomi segnalati sono descritti in tabella 18.

**Tab.18- Sintomi da ipersensibilità divisi per tipologia e tasso relativo X100.000. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09**

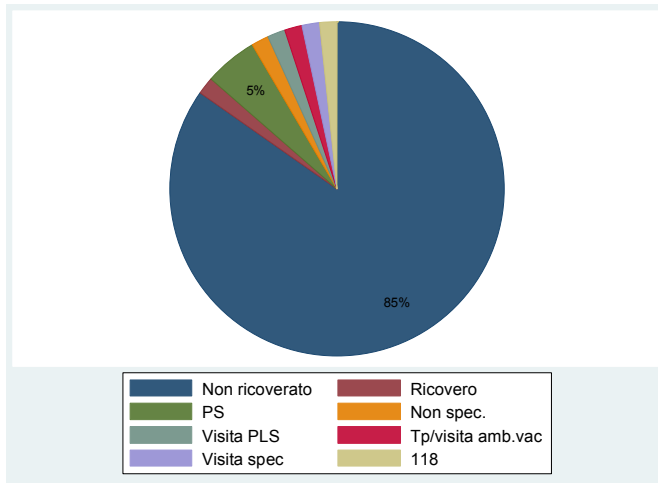
Sintomi	N	tasso
Ipersensibilità sintomi cutanei	129	5,7
Angioedema	14	0,6
Ipersensibilità sintomi respiratori	7	0,3
Prurito semplice	5	0,2
Eritema polimorfo/multiforme e/o marginato	4	0,2
Ipers. cutanea e resp	3	0,1
Acrodermatite	1	0,0
Ipersensibilità ipotensione-collasso	1	0,0
Totale	164	7,2

Le figure che seguono, illustrano invece gli interventi attuati e l'esito relativi ai sintomi descritti.

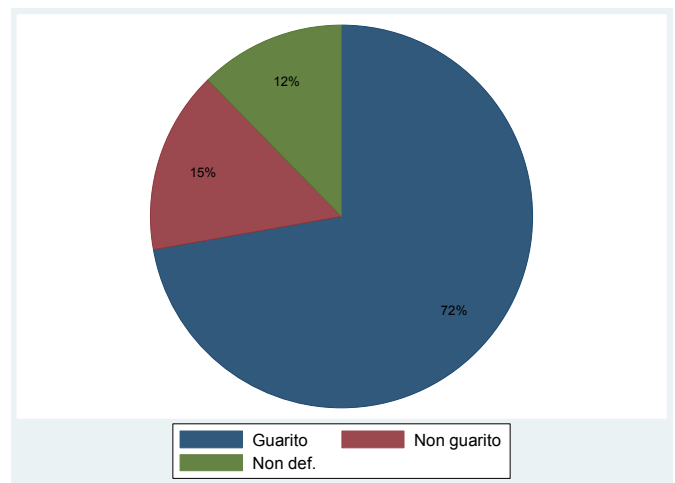
Si ricorda che per "non ancora guarito" nel grafico relativo agli "esiti" si intende non guarito al momento della segnalazione e che la voce "non ricovero" nel grafico che mostra gli interventi sanitari segnalati nasce dalle descrizioni presenti sulla scheda di segnalazione -non creata per individuare gli interventi sanitari- per cui in questi casi si è a conoscenza solo del fatto che il soggetto non è stato ricoverato.

**Fig. 8-9 Percentuali relative all'intervento e agli esiti delle reazioni avverse da ipersensibilità.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09**

**Intervento sanitario**



**Esito**



In appendice nelle tabelle allegate (tabelle da 5 a 8) sono descritte le segnalazioni suddivise -in base ai tempi di insorgenza del sintomo principale- in segnalazioni immediate (tempi di insorgenza inferiori o uguali a 240 minuti) e tardive (tempo insorgenza superiore a 240 minuti).

Si segnala infine che solo in 9 casi sui 162 totali erano state segnalate reazioni allergiche precedenti alle vaccinazioni; tali reazioni erano tutte correlate ad allergeni estranei ai vaccini.

## Febbri importanti

Si ricorda che le febbri in generale sono state suddivise in importanti, intermedie e lievi secondo i criteri seguenti:

- **Febbri importanti:** febbri con temperature superiori o uguali a 39°5 o febbri FUO persistenti oltre un mese
- **Febbri intermedie:** febbri con temperatura superiore o uguale a 38° ma inferiore a 39°5, inserite nei sintomi attesi per tutti i vaccini ad esclusione di HPV per cui sono evidenziate in dettaglio
- **Febbri lievi:** inferiori a 38° inseriti nei sintomi attesi

Le importanti segnalate sono state in tutto 151 (tasso pari a 6,7X100.000) di cui 2 erano febbri FUO persistenti descritte nel 2009.

Delle 151 totali, 27 sono state segnalate nel 2006 (tasso pari a 5,6), 35 nel 2007 (tasso pari a 6,4), 34 nel 2008 (tasso pari a 5,7) e 55 nel 2009 (tasso 8,6). Le segnalazioni delle febbri importanti appaiono distribuite in modo particolarmente omogeneo nel tempo e aumentano nel 2009 in modo correlato all'aumento delle segnalazioni di quell'anno.

Esse hanno interessato in modo equo entrambi i sessi: sono state segnalate, infatti, per 76 maschi e 75 femmine.

Sono stati registrati -su tutti i 151 casi- solo 11 ricoveri, 13 accessi in PS e 37 visite da parte di pediatri di libera scelta, medici di medicina generale o altri specialisti.

In 129 casi i soggetti erano guariti al momento della segnalazione, in 9 casi non ancora e nei rimanenti non è stato specificato l'esito della reazione.

Le febbri importanti sono state maggiormente segnalate a carico dei soggetti aventi età inferiore a 4 anni ( $p < 0,001$ ).

I 219 vaccini coinvolti nei 151 eventi, sono descritti nella tabella successiva. Purtroppo non disponendo delle dosi vaccinali per tipologia commerciale di vaccino risulta impossibile calcolare i tassi. (Si veda invece -per i tassi per tipo di vaccino- la tabella 8 del paragrafo 1.4).

L'insorgenza di febbri testata secondo un modello di regressione logistica sembra significativamente influenzata dal vaccino MenC singolo ( $r=1,4$ ) a seguire dalla co-somministrazione MPR e MenC ( $r=1,2$ ) e dalla co-sommistrazione esa-PCV7 ( $r=1$ ); ( $p < 0,05$ ).

**Tab. 19 Vaccini temporalmente correlati a insorgenza di febbre importante ( $\geq 39,5^\circ$  e FUO persist.) Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2006-2009**

Vaccino	Tipo vaccino	N
INFANRIX HEXA	esa	69
PREVENAR	PCV7	61
Menjugate	MenC	20
Cervarix	HPV	16
MMR II	MPR	13
Focetria	Influ AH1N1	12
MMRVaxPro	MPR	9
DITANRIX adulti	dT	5
INFANRIX DTPA	DTPa	4
DIF-TET-ALL ad	dT	2
Influvac	Influ	2
IMOVAX POLIO	IPV	1
PRIORIX	MPR	1
VARILRIX	Var	1
Morupar	MPR	1
Tetravac	DTPa, IPV	1
Procomvax	Hib, EpB	1
Totale		219

## Reazioni locali gravi

Si ricorda che sono state considerate gravi le reazioni locali se:

- interessavano tutto l'arto corrispondente alla zona di inoculo del vaccino o superavano la radice dell'arto o con interessamento dei linfonodi loco-regionali  
o
- il volume dell'arto sede di inoculo era aumentato in modo notevole (es. un braccio doppio dell'altro)  
o
- erano presenti manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule...) o pruriginose o di tipo parestesico attorno o omolaterali alla sede di inoculo  
o
- erano reazioni con irradiazione del dolore estesa oltre la radice dell'arto o con alterazioni estetiche di tutto arto  
o
- se perduranti oltre il mese

Seguendo questi criteri, risultano nel periodo 79 reazioni locali gravi (3,5Xper 100.000 dosi) (LC=2,8-4,4), di cui 16 segnalate nel 2006 (tasso di 3,3 ogni 100.000 dosi), 14 segnalate nel 2007 (tasso 2,6), 19 segnalate nel 2008 (tasso pari a 3,1) e 30 nel 2009 (tasso 4,3). Anche le reazioni locali gravi così come le febbri sono state segnalate in modo omogeneo nei primi 3 anni di osservazione e presentano un picco nel 2009. Esse hanno riguardato 42 maschi e 36 femmine e in un caso per cui non si è riscontrato il sesso del soggetto; le reazioni locali gravi sono state segnalate maggiormente a carico dei soggetti aventi età compresa tra i 4 e gli 11 anni in modo significativo ( $p=0,000$ ).

In particolare circa il 24% dei soggetti era nel sesto anno di età in modo corrispondente all'elevata presenza di reazioni locali gravi conseguenti all'uso di DTPa ( $p=0,000$ ). In 57 casi sono state descritte lesioni edematose-eritematose con estensione o caratteristiche temporali corrispondenti ai criteri indicati sopra, in 19 casi avevano manifestazioni cutanee particolari come chiazze, papule, eczemi, vescicole, ematomi, in 2 casi è stato descritto dolore al muscolo pettorale omolaterale all'iniezione e in un caso parestesia e disestesia di tutto il braccio interessato. In soli 2 casi in cui era implicato il vaccino MPR, le reazioni non erano gravi ma inusuali per il tipo di vaccino in questione: una bimba di 5 anni ha presentato subito dopo la somministrazione di MMRII, una reazione eritematosa in sede di inoculo, accompagnata da un pomfo grosso "come un'arancia" e in un altro caso una bimba di 17 mesi ha presentato una cisti permanente in sede di inoculo dopo Priorix, la pediatra ha fatto segnalazione 2 anni dopo la somministrazione del vaccino quando ne ha preso visione. Il pomfo, più o meno eritematoso, può comparire in seguito alla somministrazione sottocutanea di MPR –anche se raramente- e non si esclude la possibilità che la reazione formi una cisti, ma le dimensioni riferite nel primo caso e le tempistiche del secondo, appaiono fuori dal comune.

Il 59,5% dei soggetti -47 casi- era guarito al momento della segnalazione e il 19% -15 casi- non ancora. Cinque casi poi hanno presentato esiti permanenti come cisti nel punto di inoculo o esiti di ascessi, e in 12 casi non è stato definito l'esito.

Come già più volte descritto, il vaccino che ha provocato il maggior numero di reazioni locali importanti è stato il DTPa (Infanrix DTPa ) (12,13) somministrato come 4° dose e a seguire l'HPV (Cervarix) (tab.20). Si veda la tabella 8 del paragrafo 1.4 per ulteriori approfondimenti relativi ai tassi di reazione con DTPa.

**Tab.20 Vaccini segnalati con reazioni locali gravi.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna  
Periodo 2006-2009**

Vaccino	Tipo vaccino	N
INFANRIX DTPA	DTPa	38
Cervarix	HPV	12
INFANRIX HEXA	esa	10
PREVENAR	PCV7	3
DITANRIX adulti	dT	2
Menjugate	MenC	2
Pneumo 23	PPV23	2
Polionfanrix	DTPa, IPV	2
DIF-TET-ALL ad	dT	1
HAVRIX bambini	EpA ped.	1
MMR II	MPR	1
PRIORIX	MPR	1
Infanrix Penta	Penta con Ep B	1
Boostrix	dTPa	1
HBVAX-pro5	EpB ped.	1
Difterivaccina SSI	D	1
Totale		79

## **HHE**

Prima di trattare questo argomento occorre ricordare che la definizione utilizzata per gli episodi di Ipotonia Iporesponsività (Hypotonic-Hyporesponsive Episode, HHE) -si veda tabella 3- è quella definita dalla Public Health americana nel 1997 (5), condivisa dall'Institute of Medicine (2), dal VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System degli USA) (4) e dalla Brighthon Collaboration (6) che ha aggiunto una recente modifica che restringe il limite di età al di sotto dei 2 anni (invece che al di sotto dei 10 anni) per evitare l'erronea inclusione tra le HHE delle reazioni vagali che si manifestano prevalentemente nelle età successive (8).

Seguendo tale definizione il numero di HHE segnalati sono stati in tutto 25 -4 del 2006, 5 del 2007, 11 del 2008 e 5 del 2009- corrispondenti ad un tasso totale di 1,1 ogni 100.000 dosi somministrate (LC=0.8-1.9). L'innalzamento del numero di casi e del tasso relativo al 2008 (tasso di 1,8 ogni 100.000 dosi di vaccino contro lo 0,8 del 2006 e lo 0,9 del 2007) al momento è di difficile attribuzione e probabilmente legato a fattori casuali relati alle metodiche di segnalazione.

I vaccini implicati erano in tutti i casi degli esavalenti: 24 Infanrix-Hexa (di cui 20 in associazione con Prevenar) e 1 Hexavac (la reazione descritta dopo Hexavac, è stata segnalata nel 2006, ma si riferisce a sintomi avvenuti nel 2005). Gli HHE sono stati descritti in letteratura dopo la somministrazione di diversi tipi di vaccino, ma molto più spesso dopo quelli contenenti la componente antipertosse.

I sintomi si sono presentati in 18 casi dopo la 1° dose di esavalente (associato o meno a Prevenar), in 3 casi dopo la seconda, e in 4 dopo la terza.

I 25 casi segnalati in regione nel periodo, sono riferiti per la maggior parte a femmine (15 casi contro 10). Tale distribuzione non può essere influenzata e giustificata dalle segnalazioni effettuate per HPV come nel caso delle ipersensibilità, ma vista l'esiguità numerica non si può trarre alcuna conclusione su una diversa frequenza nel genere femminile.

Le 9 segnalazioni riguardano bambini di età compresa tra i 2 e gli 11 mesi. I sintomi si sono presentati tutti entro 24 ore dalla somministrazione del vaccino ad esclusione di un episodio che si è verificato dopo 39 ore.

## **Pianto persistente**

Le reazioni definite pianto persistente sono state in tutto 18 con tasso totale di 0,8 ogni 100.000 dosi (LC= 0,5-1,3) suddivise per anno in questo modo: 4 del 2006, 5 del 2007 e 7 del 2008 e solo 2 del 2009. Esse hanno riguardato 10 maschi e 8 femmine e sono insorte in 12 casi dopo la prima dose del ciclo di base, in un caso dopo la seconda e in un altro dopo la 3°. Anche per questo tipo di reazione ci si è attenuti rigorosamente alla definizione di caso (vedi tabella 3) e le segnalazioni sono state selezionate in base ai criteri stabiliti. In 14 casi erano stati somministrati contemporaneamente Infanrix-Hexa e Prevenar, in un solo caso Infanrix Penta e Hiberix, in un altro Agrippal e in 2 casi Infanrix Hexa singolo.

Non si hanno informazioni sulle eventuali reazioni a dosi successive, ma sappiamo dalla letteratura che la frequenza di questo sintomo sembra diminuire con il progredire del numero di dosi (9).

## **Piastrinopenie, petecchie**

Sono stati segnalati in tutto 12 episodi di petecchie associate o meno a piastrinopenia (tasso 0,5 X 100.000 dosi LC= 0,3-0,9) di cui 1 nel 2006, 4 nel 2007, 1 nel 2008 e 6 del 2009. Le oscillazioni sono notevoli a causa soprattutto delle basse frequenze degli eventi, sicuramente è difficile valutare se possono contribuire all'innalzamento delle frequenze al 2009 anche altri fattori legati al periodo. Questi episodi sono occorsi a 9 individui di sesso maschile e a 3 di sesso femminile; chiaramente anche in questo caso i numeri sono troppo bassi per speculare su questa distribuzione. Considerando gli esiti, 7 casi sono guariti, 4 casi non ancora al momento della segnalazione e in un caso non è stato definito l'esito della sintomatologia. E' stato effettuato il ricovero in 8 casi, in due casi è stato attivato l'intervento del solo PLS e in altri due casi si è venuti a conoscenza del solo del fatto che i soggetti non hanno subito ricovero.

I vaccini interessati sono evidenziati nella tabella sottostante.

**Tab.21 Vaccini segnalati con reazioni petecchiali/piastrinopeniche.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna  
Periodo 2006-2009**

Vaccini	Vaccini tipo	N
INFANRIX HEXA	esa	4
PREVENAR	PCV7	4
MMR II	MPR	2
Menjugate	MenC	2
MMRVaxPro	MPR	2
Rorvax	MPR	1
Cervarix	HPV	1
Polionfanrix	DTPa, IPV	1
VAXIGRIP	Influ	1
Totale		18

La prevalenza tra i vaccini interessati di MPR non stupisce in quanto è noto in letteratura l'effetto di deplezione piastrinica (19, 20) che può conferire questo vaccino. Essendo però tale reazione probabilmente basata su meccanismi auto-immunitari non si può escludere nemmeno con altri tipi vaccinali (21).

Il 66,6% dei soggetti aveva età inferiore o uguale a 2 anni (8 soggetti), due avevano 6 anni e due 12 anni in modo conforme alle epoche di somministrazione vaccinali. In due casi in ospedale sono stati rilevati altri sintomi che hanno segnalato la presenza concomitante di infezione, in particolare in un soggetto con diagnosi ospedaliera di porpora trombocitopenica si è descritta gastro-enterite e in un altro, tracheite concomitante. Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un minimo di 15 ore ad un massimo di 88 giorni.

Nonostante la maggior parte degli autori siano concordi nello stabilire a 6 settimane dalla vaccinazione il periodo di maggior occorrenza di queste reazioni e nonostante la tabella dei tempi di latenza dei VAERS fissi a 30 giorni l'insorgenza possibile di trombocitopenia dopo vaccinazione contenente morbillo (20, 22), sono state inserite anche trombocitopenie e petecchie insorte dopo solo 15 ore e fino ad 88 giorni perché - basandosi sulle linee guida della Brighthon Collaboration (23)- la descrittiva vuole fare riferimento a tutte le reazioni petecchiali/piastrinopeniche segnalate.

### Reazioni vagali rilevanti

Si ricorda che le reazioni vagali sono state definite rilevanti se occorse in soggetti al di sotto dei 2 anni di età in diagnosi differenziale con gli HHE o anche in soggetti più grandi se complicate da traumi o recidivanti o con necessità di terapia per la regressione. Seguendo questa definizione su 37 episodi segnalati solo 9 (tasso  $0,4 \times 100.000$  dosi LC= 0,2-0,7) sono rientrati nella definizione di rilevante, di cui 8 occorsi a soggetti di sesso femminile. Tutti i soggetti erano guariti al momento della segnalazione ad eccezione di uno che è stato dichiarato non ancora guarito a causa del trauma cranico subito.

### Artriti

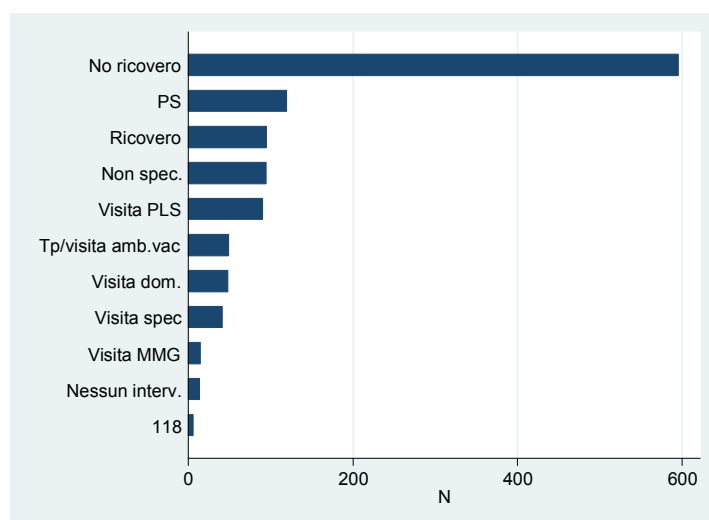
I casi di artrite segnalati riguardano 7 eventi (tasso  $0,3 \times 100.000$  dosi LC= 0,1-0,6) descritti in 5 femmine e due maschi: 2 del 2006, 2 del 2007, 2 del 2008 e 1 del 2009. La maggior parte dei casi sono tutti occorsi tra i 13 e i 72 mesi di età, in relazione probabilmente soprattutto al tipo di vaccino e un solo caso è occorso a un soggetto di 16 anni. I vaccini chiamati in causa sono stati in 4 casi MPR -somministrato in 3 soggetti assieme a DTPa (Infanrix DTPa) e in uno assieme a MenC (Menjugate)-, in 2 casi dopo PCV7 singolo ad esavalente singolo ed infine in un caso dopo Menc (Menjugate) e dT adulti (Ditanrix). Per quanto riguarda gli esiti, 5 casi sono regrediti completamente e 2 casi non ancora al momento della segnalazione.

Esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, ma principalmente attribuita alla componente rubeolica descritta in letteratura nella popolazione femminile, soprattutto in età adolescenziale e adulta (24).

## 1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)

Considerando il tipo di intervento principale e il secondario -per un solo soggetto sono possibili infatti più tipologie di interventi sanitari- i bambini per i quali è stato segnalato il ricovero o il ricorso al PS sono stati in tutto 215 (di cui 95 ricoverati), pari al 18% del totale dei soggetti. La frequenza dei ricoveri dal 2006 al 2009 si è distribuita senza oscillazioni significative così come quella relativa agli accessi ai PS e agli interventi non definiti. Il grafico successivo illustra i principali tipi di intervento sanitario effettuato ed evidenzia come nella maggior parte dei casi non sia stato descritto alcun intervento in seguito alla reazione avversa ma solo che il soggetto non ha subito ricovero. Questa descrizione è scarsamente informativa ma conforme alle voci presenti sulla scheda unica di segnalazione di reazione avversa (ADR), nello spazio riservato alla gravità della reazione.

**Fig. 10– Tipologia di intervento sanitario segnalato dopo vaccinazione; Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009**



Si riporta di seguito la distribuzione dei casi che hanno necessitato di ricovero per sintomatologia (tabella 22). Le frequenze descritte in tabella, si riferiscono ai sintomi che hanno determinato probabilmente il ricorso alla struttura ospedaliera -ossia i primi sintomi clinicamente rilevanti- e non vengono invece menzionati quelli comparsi in tempi successivi o durante il ricovero.

Nella sorveglianza delle reazioni avverse ai farmaci, il ricovero è giustamente considerato indicatore di gravità, ma questo criterio non è sufficiente per compiere una completa valutazione degli eventi avversi ai vaccini nell'infanzia, per la possibilità di ricorrere alla struttura ospedaliera anche quando i sintomi non sono rilevanti o, viceversa, per la comparsa di sintomi importanti per la valutazione della reattogenicità vaccinale che non sempre richiedono il ricovero.



**Tab. 22 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni)  
che hanno determinato ricovero  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009**

Sintomi	N
Convulsioni febbrili	17
Piastrinopenie/Petecchie	8
Febbre >= 39,5	8
Ipersensibilità sintomi cutanei	7
Convulsioni non febbrili	7
HHE	5
Locali lievi	4
Altro rilevanti	4
Meningiti-meningoencefaliti-encefaliti	4
Neurologici altro	3
Altri attesi lievi	2
Altro-ASPEC	2
Ipersensibilità sintomi respiratori	1
Ipersensibilità ipotensione-collasso	1
Sintomi infezioni vie aeree	1
Sintomi gastro-enterici	1
Diabete	1
Apnea/dispnea	1
Ipers. cutanea e resp	1
Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti	1
Locale grave	1
Angioedema	1
Edemi articolari ed ematomi, artriti	1
Vasculite	1
Alterazioni indici funz epatica o epato	1
Zoppia	1
Tumefazione, tensione, dolore scrotale	1
Cefalea	1
Guillain Barrè	1
Episodi vaso-vagali complicati	1
Anemia emolitica autoimmune	1
Tremori, spasmi di ndd	1
Eritema polimorfo/multiforme e/o marginato	1
ALTE	1
Eritema nodoso	1
Ipostenie localizzate, arti, emisoma	1
<b>Totale</b>	<b>95</b>

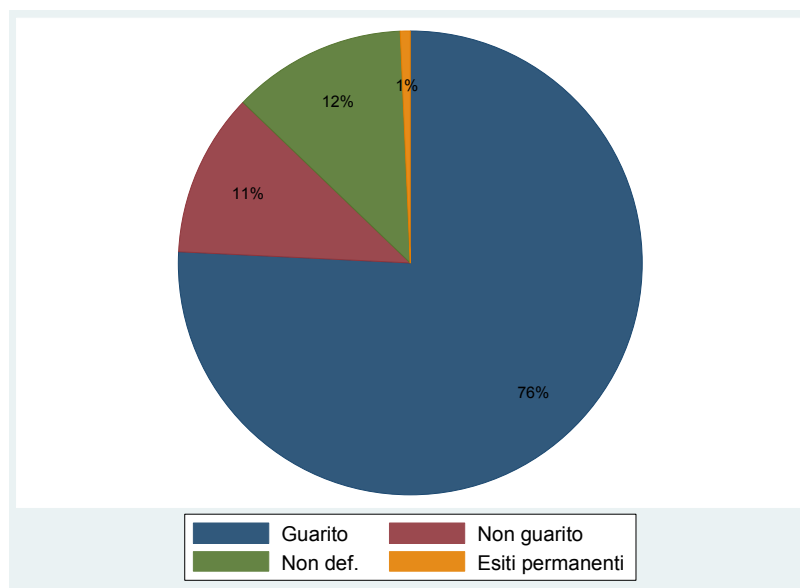
Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11

## 1.7 Esiti

L'analisi degli esiti fa riferimento alla guarigione o meno al momento della segnalazione ed è purtroppo falsata da alcuni missing.

Come si vede dal grafico successivo la maggior parte dei soggetti è stato considerato guarito. La definizione di non guarito, sottintende non guarito "al momento della segnalazione". L'approfondimento costante degli esiti a distanza dei sintomi rilevanti, costituirebbe un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi.

**Fig. 11- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna  
Periodo 2006-2009**



I casi con esiti permanenti sono stati in tutto 8: 5 casi sono riferibili a cisti nella zona di inoculo, un caso all'insorgenza di diabete, un caso ad una forma neurologica di tipo epilettico e uno al permanere di mioclonie erratiche e saltuari spasmi dalla diagnosi ancora non certa.

## Bibliografia

- 1) D. Lgs 219/2006 e precedente D.Lgs 95/2003 e Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003, Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini".
- 2) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 3) OMS. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999.
- 4) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
- 5) Braun M. M. , Terraciano G. et al. Report of a U.S. Public Health Service workshop on Hypotonic-Hypo-responsive Episode (HHE) after pertussis immunization. Pediatrics 1998, 102; 5, e52
- 6) Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S et al. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. Vaccine2006; 24:7066-7070.
- 7) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 8) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007; 25: 5875-5881.
- 9) Bonhoeffer J, Vermeer P, Halperin S et al. Persistent crying in infant and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2004 (22): 586-591.
- 10) Jane Gidudua, Katrin S. Kohla , Scott Halperin et al. A local reaction at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data Vaccine 26 (2008) 6800–6813
- 11) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-836.
- 12) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000; 105(1): e12
- 13) Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. Semin Pediatr Infect Dis 2003; 14(3):196-198.
- 14) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. [http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest](http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest)
- 15) American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on infectious diseases. 26th edition, Elk Grove Village, 2003.
- 16) Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004
- 17) Harrison - Principi di Medicina Interna - Edizione Paperback - 16/ed di: E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson Mc Graw-Hill 2007
- 18) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 19) CDC US Department of Health and Human Service- Public Health, MMWR, Up-date: Vaccine Side Effects, Adverse Reaction, Controindications and Precautions 6 September 1996
- 20) VAERS USA. Table of reportable events following vaccination, nov 10, 2008.
- 21) Institute of Medicine (USA) "Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington DC, 1994
- 22) J Stowe, G Kafatos, N Andrews, E Miller "Idiopaticichic Thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR" Arch. Dis. Child. 2008; 93; 182-183; originally published online 25 oct 2005
- 23) Wise R, Bonhoeffer J, Beeler J et al Thrombocytopenia: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007 (25): 5717-5724.
- 24) A. Schattner, Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Analytical-Review "Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines" Vaccine 23 (2005) 3876–3886

## Capitolo 2 – Case Report

### 2.1 ALTE

Caso del 2009

Un bimbo di circa 2 mesi e mezzo lo stesso giorno della somministrazione di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato un evento di tipo ALTE (apparent life-threatening event) caratterizzato da episodi di apnea associati ad irritabilità e pianto lamentoso. All'ingresso in accettazione pediatrica il bimbo presentava colorito pallido con cianosi periorale, ipotonia e iporeattività. Tutti gli esami diagnostici eseguiti all'ingresso sono risultati negativi ad eccezione della rilevazione di iposodiemia severa e lieve edema cerebrale presente all'ecografia: entrambi i quadri sono regrediti col procedere del ricovero.

Il bimbo all'anamnesi si presentava in ospedale con una storia di prematurità (32 settimane), distress respiratorio e apnee. Il piccolo è stato sottoposto a supplementazione di ossigeno, ventilazione meccanica ed alimentazione enterale. Le apnee si sono risolte col passare del tempo per regredire completamente circa 10 giorni dopo l'esordio.

Sulla scheda tecnica di esavalente compaiono precauzioni relative alla vaccinazione dei bimbi con apnee. In particolare si spiega come nei neonati con storia di insufficienza respiratoria -situazione simile al caso sopradescritto- si debba considerare il rischio di insorgenza di apnee.

Occorre ricordare, in merito, che l'ALTE da quando è stata individuata è stata considerata come in sospetto di essere una fase precedente o premonitrice o comunque avente genesi comune alla SIDS.

Recentemente -revisione 2009- il CDC ha reso pubblico sulle proprie pagine internet i risultati di diversi studi condotti a livello mondiale dall'IOM e di alcuni articoli riferibili a SIDS e vaccini, che hanno fatto emergere la non esistenza di correlazione tra la patologia in studio e le vaccinazioni (1).

### 2.2 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica

Caso del 2006

Dopo la somministrazione della prima dose di esavalente (Hexavac), è stata segnalata in una bambina di 2 mesi, l'alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica. La sintomatologia, esordita con sonnolenza a poche ore di distanza dalla vaccinazione, ha portato al ricovero della bambina durante la notte per vomito ripetuto senza febbre. Dagli accertamenti eseguiti in ospedale, è risultata iper-transaminasemia e aumento dell'alfafetoproteina. Viene riferita la guarigione ma non la durata dell'alterazione di suddetti parametri. La scheda tecnica del vaccino anti-epatite B (HBVaxPro) prodotto dalla stessa Ditta che produce Hexavac (Sanofi-Aventis) - che contiene la componente dell'epatite B - riporta tra gli effetti collaterali osservati in fase post-marketing, l'aumento degli enzimi epatici con una frequenza inferiore a 1 ogni 10.000 (molto rare) Non si può quindi escludere, sebbene manchino prove, che l'alterazione transitoria sia collegata al vaccino.

### 2.3 Altro rilevanti

*Questa casistica raccoglie -come già descritto nel paragrafo della precedente sezione relativo alle definizioni di caso- un insieme di sintomi non facilmente attribuibili agli altri raggruppamenti nosologici descritti. Alcuni di questi eventi potrebbero essere inseriti anche in classi più specifiche ma per la complessa o scarsa o confusa descrizione degli eventi sono stati qui raccolti.*

Casi del 2006

Un bambino di 5 anni, dopo 15 minuti dalla 4° dose di DTPa (Infanrix DTPa), ha presentato sonnolenza, ipotonia, fissità dello sguardo e rallentamento della parola. I parametri cardio-respiratori segnalavano un frequenza cardiaca nella norma con lieve ipotensione. E' stato chiamato il 118 mentre si è proceduto con infusione e.v. di fisiologica. Non viene riferita l'evoluzione nè l'esito.

Una ragazzina di 15 anni ha presentato il giorno stesso della vaccinazione MenC e dT (Meningitec e Anatoxal Di-Te) nausea, svenimento, artralgie diffuse e mialgia accompagnate da cefalea dolore alla

mobilizzazione del collo. La sintomatologia è regredita dopo 3-4 gg per ripresentarsi circa 24 ore dopo senza febbre.

Un bimbo di 14 mesi dopo 2 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infarix-Hexa), ha manifestato rifiuto ad appoggiare i piedi in terra e deambulazione sulle punte. La sintomatologia è regredita in 2 giorni. Al PS è stata emessa la diagnosi di coxalgia funzionale.

Un bimbo di 2 anni ha presentato dopo 2 giorni dalla somministrazione di Prevenar e Priorix (entrambi come 1° dose) esantema al tronco e al volto associato a petecchie e il giorno successivo febbre e iperemia faringo-tonsillare. Gli esami in Day Hospital non hanno evidenziato piastrino-penia e gli altri accertamenti sierologici effettuati sono risultati negativi. Solo le transaminasi erano leggermente mosse (GOT 80U/l e GPT 90U/l). La diagnosi è stata di esantema in corso di virosi. Il medico vaccinatore, contattato telefonicamente, riferisce che dopo la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino non si sono manifestate reazioni.

In una bambina di 15 mesi sono stati descritti frequenti cadute forse attribuibili a disturbi dell'equilibrio insorti a distanza di 3 giorni dalla vaccinazione con MPR (Priorix), di cui non si conoscono ulteriori approfondimenti.

#### Casi del 2007

E' stato segnalato, a carico di un maschietto di 13 mesi, un caso esordito come rash cutaneo due giorni dopo la somministrazione dei vaccini MPR (MMRII) e antimeningococco (Menjugate), accompagnato da febbre. Dopo un successivo esordio di tosse presentatasi 6 giorni dopo la vaccinazione è stata fatta terapia con Klacid e dopo evidenza di infiltrato parenchimale all'RX del torace (10 giorni dopo l'esecuzione del vaccino) è stata iniziata terapia con Rocefin. Il giorno successivo all'inizio della terapia con Rocefin il bimbo è stato ricoverato per presenza di nuovo episodio di rash, febbre e disidratazione. Il bimbo che all'atto del ricovero presentava linfocitosi con neutropenia è stato poi dimesso dopo due giorni in buone condizioni generali. Questo caso risoltosi senza problemi ma complesso come presentazione dei sintomi, sembra da attribuirsi ad un insieme di cause tra cui può avere giocato un ruolo anche la vaccinazione oltre alla presenza probabile di una forma infettiva.

In un piccolo di 5 mesi, dopo la seconda dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococco (Prevenar) in occasione di un prelievo di sangue per scarso accrescimento, è stata rilevata neutropenia (900/ $\mu$ litro). Tale reazione è chiaramente di difficile attribuzione e le cause possono essere di diversa natura. Purtroppo, poi, non si hanno altre notizie sul caso per poter valutare l'eziologia o considerare una ipotetica deplezione ad esempio di natura auto-immune. Il dato che invece fa propendere per altra eziologia è lo scarso accrescimento già presente al momento della vaccinazione, anche se anche su questo fatto poco si può dedurre.

In un piccolo di 2 mesi e mezzo, 7 ore dopo la prima dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococcica (Prevenar) si è rilevata febbre con temperatura pari a 39°, inappetenza e ipotonia del capo per un mese. Anche questa reazione è di difficile attribuzione. Non può rientrare nelle HHE per la tipologia del sintomo e per la durata che supera nettamente le 48 ore. Con le poche notizie in nostro possesso, poi, non risulta comprensibile l'eziologia; sicuramente però resta suggestivo il tempo di insorgenza.

Un maschietto di quasi 12 mesi ha presentato il giorno stesso della terza dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococco (Prevenar), ipotonia agli arti inferiori durata 48 ore senza la segnalazione di altri sintomi. Seguendo i criteri delle Brighthon Collaboration (1) per la definizione di HHE la sola ipotonia degli arti inferiori non risulta sufficiente per poter definire la reazione come tale. Anche in questo caso la mancanza di altre informazioni non permette una valutazione causale adeguata, ma in ogni caso la risoluzione nelle 48 ore fa propendere per una forma di tipo benigno.

#### Casi del 2008

Una ragazzina di 18 anni, dopo 20 minuti dalla somministrazione della prima dose di HPV (Cervarix), ha presentato nausea, capogiri, disorientamento, diplopia, per una durata di circa un giorno. Da considerare come rilevante la condizione concomitante predisponente della ragazza: l'ipotensione (non misurata al momento della segnalazione della reazione avversa). L'esito è stato la risoluzione completa dopo 2 giorni.

Una bimba di 6 mesi, dopo la somministrazione della seconda dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), alla sera, ha manifestato febbre di media entità (38°C circa). Dopo aver assunto una dose di tachipirina ha passato bene la notte. Alle 8:00 del mattino successivo è comparsa ipotonia, la bimba era vigile ma immobile e questo fino alle ore 20:00 circa dello stesso giorno. Il quadro clinico si è risolto

spontaneamente senza l'assunzione di farmaci entro le 48 ore. Tale reazione non è stata inserita tra le HHE in quanto la sola ipotonia non risulta sufficiente per poter definire la reazione come tale.

E' suggestivo segnalare che una reazione identica per iter, tempi, gestione e risoluzione è stata descritta nella sorella gemella.

Un ragazzo di 18 anni, dopo 1 giorno dalla somministrazione della prima dose di Menc (Menjugate) e del richiamo del vaccino dT (Ditanrix adulti), ha presentato iperpiressia e brachialgia per circa un giorno. Dopo 3 giorni ha mostrato un lieve rialzo febbrile protrattosi per 1 settimana. Dopo circa 20 giorni dalla reazione il ragazzo ha manifestato difficoltà di concentrazione, sensazione di perdita della memoria e astenia. E' stata quindi effettuata una visita neurologica che è risultata negativa. Il neurologo ha richiesto una RM encefalo ma non sono giunte al sistema di sorveglianza ulteriori informazioni.

Una bimba di 15 mesi, dopo 3 giorni dalla prima dose dei vaccini MPR (MMR11) e MenC (Menjugate), ha presentato al mattino vomito e al pomeriggio un episodio di diarrea. Il 4° giorno è insorta febbre (38°C) e -associato ad un episodio di vomito- ha presentato tremori e sguardo fisso per alcuni secondi. La febbre ha avuto una durata di 6 giorni. Il pediatra ha consigliato un EEG di controllo di cui al momento non si conoscono i risultati.

Un bimbo di 9 anni, dopo 21 ore dalla somministrazione del vaccino MenC (Menjugate), ha presentato cefalea, tremore generalizzato e ipostenia. E' stato portato al PS pediatrico dove la rilevazione della pressione arteriosa è risultata nella norma come anche l'ECG. Anche in questo caso risulta arduo comprendere l'eziologia della reazione, resta suggestivo il solo tempo di insorgenza tra somministrazione ed evento.

#### Casi del 2009

Un maschietto di 12 mesi dopo circa 4 ore dalla somministrazione di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato lieve eritema ai piedi accompagnato da dolore ed edema. Il quadro sintomatologico si è esaurito dopo un giorno.

Purtroppo di questo caso che si situa a metà tra una reazione da ipersensibilità e una reazione articolare non si conoscono ulteriori informazioni.

Dopo 10 ore dalla vaccinazione effettuata con esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di circa 11 mesi ha presentato una crisi ipotonica della durata di qualche minuto con risoluzione spontanea. La bimba è stata ricoverata e posta in osservazione per 48 ore. Dopo il primo episodio non se ne sono verificati altri.

Una bimba di circa 5 anni e mezzo ha presentato subito dopo la vaccinazione pallore, senso di dolore in gola e fastidio non ben precisato. Nonostante la poco chiara sintomatologia la bimba è stata trattata con mezza fiala di trimeton i.m. nel dubbio di reazione anafilattica. Non hanno fatto seguito all'episodio ulteriori recrudescenze.

La notte successiva alla vaccinazione con IPV-DTPa (Polioinfanrix) e MPR (MMRVax Pro), un bimbo di circa 5 anni e mezzo ha presentato dolore al deltoide con reazione locale, dolore importante ad entrambi gli arti inferiori accompagnati da dolore alla gola. Il medico certificatore segnala il sospetto di una virosi concomitante ma non ci sono elementi che consentano di effettuare una diagnosi certa.

Una ragazza di 15 anni dopo circa 20 minuti dalla vaccinazione con antidiftotetica (Diftetall ad.) ha presentato formicolio al volto, agli avambracci, agitazione, lieve tachicardia e pressione sistolica elevata (140/80). Tale reazione che fa nascere il sospetto di reazione psicogenica a genesi simpatica è perdurata in ambulatorio per un tempo non precisato e si è reso necessario chiamare il 118 per effettuare accesso al PS. Non si conoscono ulteriori sviluppi del caso.

Una ragazzina di circa 15 anni ha presentato a due giorni di distanza dalla vaccinazione anti-HPV (Cervarix) intensa lombalgia senza beneficio all'assunzione di Oki e Tachipirina. Non esitano in anamnesi precedenti sforzi intensi fisici traumatici. I sintomi si sono risolti completamente dopo 3 giorni.

La vaccinazione HPV sembra presentare forme dolorose caratteristiche quali ad esempio le numerose cefalee descritte (si veda il paragrafo dedicato nel capitolo 1). Tra i sintomi neurologici descritti in questo report esistono forme che per la prevalente ipostenia sono state inserite in quel gruppo di sintomi ma che descrivono anche nel loro interno rachialgie o lombalgie. Certo è che l'età di prima insorgenza di sintomi

dolorosi lombari coincide con quella di vaccinazione per HPV, ma non si può negare una possibile genesi dovuta alle componenti vacciniche.

Una piccola di circa 11 mesi ha presentato al risveglio -il pomeriggio della somministrazione di esa (Infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar)- un episodio di agitazione con tachipnea, pianto e tachicardia durato 20-30 min. Il medico certificatore ha espresso il sospetto diagnostico di pavor nocturnus. La bimba è stata sottoposta a visita cardiologica avente esito negativo.

Una bimba di circa 5 anni e mezzo dopo la somministrazione di DTPa, IPV (Tetravac), e MPR (Priorix) ha presentato febbre durante la notte e il giorno successivo dolore e impotenza funzionale agli arti superiori ed inferiori con difficoltà alla deambulazione e pianto. Sul punto di inoculo di entrambi i vaccini non erano presenti segni di reazione locale.

Una ragazzina di 12 anni la sera stessa della vaccinazione con HPV (Cervarix) ha presentato dolore agli arti inferiori e superiori con cefalea importante, di cui però soffre spesso. Il giorno successivo si è manifestata febbre a 39° che non recedeva con tachipirina. Durante la successiva notte ha presentato episodi di agitazione psico-motoria del tipo pavor nocturnus.

Una ragazzina di circa 11 anni il giorno stesso della somministrazione di HPV (Cervarix) ha presentato ipotonia, cefalea, nausea e dolori addominali esitati in risoluzione completa.

Il rosario di sintomi di questi ultimi due casi appare molto particolare. Sono però formati da singoli elementi abbastanza frequentemente descritti dopo HPV sia nella nostra analisi sia dalla sorveglianza britannica (2), certo è che l'età della ragazzina che ha presentato pavor nocturnus non coincide con l'età tipica di presentazione di questi sintomi; anche la febbre in questo caso potrebbe essere la causa della manifestazione.

Una bimba di circa 7 anni ha presentato dopo la somministrazione di anti-influenzale (Focetria) - somministrato per cardiopatia congenita, distonie cinetiche e bronchiti asmatiche- reazione locale estesa, artralgia, febbre superiore a 39°5, sindrome pre-lipotimica e peggioramento delle discinesie. Il segnalatore descrive che la reazione ha avuto come esito la guarigione e la bimba è tornata ai suoi livelli standard di salute.

In una bimba di circa 7 anni affetta da drepanocitosi, il giorno seguente la somministrazione di anti-influenzale (Focetria) si è manifestata febbre elevata (superiore ai 39°5) e dolore agli arti superiori ed inferiori intensificatosi col passare dei giorni. La bimba a 6 giorni dall'inizio dei sintomi viene ricoverata e trattata con glucosata+NaCl, morfina, fisiologica e amplital. Viene poi dimessa dopo risoluzione del quadro con diagnosi incerta di dolore agli arti inferiori e alle spalle.

Una bimba di circa 12 mesi dopo 36 ore dalla vaccinazione con esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar), ha presentato stato di agitazione, disturbo del linguaggio non ben precisato, disturbi comportamentali e crisi di pianto. In 3° e 4° giornata fissità dello sguardo e ipotonia. Dopo 8 giorni si registrato un miglioramento del quadro sintomatologico. Purtroppo di questo strano quadro si conosce solo che la bimba è stata ricoverata e che è stata sottoposta ad EEG e visita neuropsichiatria, ma di questi approfondimenti non si conoscono gli esiti.

In un maschietto di circa 5 anni e mezzo, si è presentato 3 giorni dopo la somministrazione di DTPa, IPV (Polio Infanrix) orticaria e artralgia. Si sa che il soggetto è stato sottoposto ad antistaminici e cortisone e che la sintomatologia è migliorata.

Purtroppo anche di questo caso si conosce poco altro per cui nel dubbio di attribuzione si è analizzata la reazione all'interno di questo gruppo di sintomi a-specifici ma rilevanti. Qualora si potesse approfondire il caso si provvederà in un prossimo report a spostare in altro gruppo sintomatologico questa reazione.

## **2.4 Anemia emolitica autoimmune**

Caso del 2008

Un bimbo di 3 mesi ha manifestato anemia emolitica di tipo autoimmune dopo 1 giorno dalla somministrazione della prima dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar). All'ingresso in ospedale il bimbo presentava livelli di emoglobina pari a 3,9 g/dl con tests di Coombs diretto e indiretto

positivi. Sono state necessarie trasfusioni, cortisone per via parenterale, Ig intravenose e Rituximab. L'esito della reazione purtroppo al momento non è disponibile.

Non si può negare la possibilità di manifestazioni autoimmuni relate alla somministrazione di vaccini (4,5) ma è sempre molto difficile attribuire una causa certa agli eventi; in questo caso però il tempo di insorgenza è molto ristretto per fare pensare all'eziologia vaccinale, anche se il reale contributo della stimolazione immunitaria data dal vaccino all'evento non è realmente valutabile.

## **2.5 Apnea, dispnea**

Casi del 2009

Una ragazzina di circa 15 anni dopo 3 giorni dalla vaccinazione con HPV (Cervarix), ha presentato febbre, dispnea e astenia. Dopo circa 2 giorni dall'esordio ad un consulto medico la paziente riferiva ancora senso di affanno, per cui è stato predisposto un ulteriore controllo di cui, però, non si conosce l'esito.

Dopo 6 ore dalla vaccinazione con esa (Infanrix hexa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di quasi 3 mesi ha presentato febbre e episodi di apnea descritti dalla mamma come accompagnati da ipotonia. La bimba è stata ricoverata e durante il ricovero tutti gli esami effettuati hanno dato esito negativo. Il medico vaccinatore ha deciso in merito di sospendere alla successiva vaccinazione la vaccinazione anti-pertosse.

Questo episodio non proprio chiaro che lascia il dubbio di essere una HHE o un episodio di ALTE, presenta pochi elementi per essere adeguatamente approfondito.

## **2.6 Artriti, edemi-ematomi articolari, artalgie**

Casi del 2006

Una bimba di circa 6 anni dopo la 2° dose di MPR (MMRII) somministrata insieme a DTPa (Infanrix DTPa) ha presentato artrite all'anca comparsa a distanza di 45 giorni dalla vaccinazione che si è risolta completamente in una settimana. I tempi indicati dal VAERS (6) e dalla legge statunitense per la compensazione in caso di danno da vaccino (National Childhood Vaccine Injury Act, NCVA) (7), prevedono una latenza massima di 42 giorni, per la comparsa di artrite dopo MPR. La segnalazione cade quindi un poco oltre i tempi ritenuti plausibili dal NCVA, ma i sintomi restano suggestivi.

Un'altra bambina ha presentato artralgia, tumefazione ed ecchimosi alla caviglia destra, associati ad una reazione cutanea definita di tipo orticarioide, a distanza di 9 giorni dalla somministrazione di MPR (Priorix). I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 3 giorni. In questo caso il criterio temporale di insorgenza di artropatia entro i 42 giorni (6) è rispettato, ma la presenza di ecchimosi insinua il dubbio di un trauma mentre l'associazione con una sintomatologia di tipo orticarioide può fare pensare ad una reazione di tipo immunologico.

Casi del 2007

Anche tra i casi segnalati nel 2007 è stata riportata una segnalazione di artrite all'anca (in particolare refertata in ospedale come coxosinovite all'anca destra in un bimbo di circa 6 anni con pregresso trauma non ben specificato all'età di 2 anni), 9 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII) e DTPa (Infanrix-DTPa). In questo caso le indicazioni dei tempi di latenza date dai VAERS (6) e dalla NCVA (7) per l'insorgenza di artrite dopo MPR sono rispettati.

Un secondo caso del 2007 ha interessato una bimba di 13 mesi alla prima dose di PCV7 (Prevenar), che ha presentato il giorno stesso della vaccinazione febbre elevata e dolore al carico con rifiuto alla deambulazione e risoluzione completa. In ospedale è stata fatta diagnosi, dopo RX agli arti inferiori, di artrite benigna all'anca sinistra. Gli esami di laboratorio presentavano una VES elevata senza altri parametri al di fuori della norma. In letteratura l'artrite in seguito a vaccinazione è normalmente correlata all'uso di MPR e non si hanno studi importanti che la correlino all'uso di Prevenar che è un vaccino relativamente nuovo e quindi ancora in una fase precoce dello studio post-marketing. Tale effetto in scheda tecnica non viene segnalato nemmeno tra gli effetti molto rari. Sebbene non si debba escludere nulla, e facendo riferimento a meccanismi ad esempio di natura autoimmunitaria, si può anche pensare all'eventuale insorgenza di tali reazioni con vaccini diversi da MPR, ma in questo caso anche i tempi di insorgenza sembrano veramente molto brevi per la correlazione.



## Casi del 2008

Un bimbo di 14 mesi ha manifestato ematriti diffusi alle grandi articolazioni degli arti inferiori, 7 giorni dopo la somministrazione della terza dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), risoltisi completamente in una settimana. Purtroppo relativamente a questo caso non si conoscono ulteriori informazioni necessarie per comprendere meglio l'evento che potrebbe riconoscere anche una eziologia infettiva. Per quanto riguarda la relazione con Prevenar si rimanda a quanto accennato per il caso sopra descritto relativamente al 2007 anche se in questo caso i sintomi di infiammazione articolare appaiono sicuramente più gravi.

Una bambina di quasi 6 anni, dopo circa 12 ore dalla somministrazione di DTPa ed MPR (Infanrix DTPa e MMR VAX PRO), ha presentato febbre. La consulenza pediatrica ha sospettato una tonsillite e l'ha trattata con Panacef. Successivamente è comparso un esantema maculo-papulare di tipo orticarioide. Nel sospetto che fosse dovuta all'antibiotico, quest'ultimo è stato sospeso, ma l'esantema è persistito per diversi giorni. In associazione a questi sintomi la bimba lamentava importante dolore articolare che al momento della segnalazione era ancora presente.

I sintomi che insorgono a 12 ore dalla somministrazione vaccinale fanno propendere per eziologie estranee ad MPR e forse dovute ad altre cause o al solo DTPa, ma considerando la descrizione degli eventi e il protrarsi dell'esantema non è da escludere che oltre a una probabile infezione di base siano subentrati, come fattori scatenanti gli eventi, anche i vaccini somministrati, in particolare MPR.

In merito a tutte queste descrizioni, si rammenta che esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, ma più facilmente in età adolescenziale e adulta (4).

## Caso del 2009

Una ragazzina di 17 anni –affetta da Artrite Reumatoide- 3 giorni dopo la somministrazioni di Td (Ditanrix adulti) e MenC (menjugate) ha presentato versamento al ginocchio sinistro. Dal punto di vista obiettivo, di questo caso si conosce solamente che i leucociti a livello del liquido articolare erano aumentati e null'altro.

Questo caso molto interessante andrebbe approfondito in quanto le vaccinazioni in soggetti portatori di malattie autoimmuni sono sempre molto discusse soprattutto dal punto di vista dei protocolli vaccinali.

Certo è che le citochine pro-infiammatorie rilasciate durante lo sviluppo della risposta immunitaria ai vaccini possono essere responsabili dell'iniziazione del processo infiammatorio auto-immune (8), nonostante questa evidenza sono scarse le correlazioni tra vaccinazioni e patologie auto-immuni emerse dagli studi che purtroppo -per svariate difficoltà- non sono sempre condotti utilizzando una numerosità campionaria adeguata.

Al momento con le dovute precauzioni relative all'uso di immuno-soppressori l'evidenza della necessità di proteggere i soggetti con artrite reumatoide da infezioni è maggiore rispetto alle evidenze di reazioni possibili date dalle vaccinazioni, ma ciò non dovrebbe fermare ulteriori analisi, speculazioni, e approfondimenti in merito.

## 2.7 Diabete

### Caso del 2007

In un ragazzo di circa 15 anni sono comparsi, 15 giorni dopo l'effettuazione del richiamo del vaccino antidiftotetnico con Diftetall e della prima dose di antimeningococcica con Menjugate, polidipsia e irritabilità; sintomi che lo hanno portato a ricovero.

La diagnosi di dimissione è stata di esordio di diabete di tipo 1.

Nonostante il diabete sia stato segnalato in diversi casi in letteratura dopo la somministrazione di vaccini e nonostante sia stato studiato in particolare come insorto in seguito alla somministrazione di Antiemfilo e Antiepatite B e la vaccinazione sia stata considerata come possibile Trigger di questa malattia, al momento non è mai stato associato in modo statisticamente significativo l'evento diabete con la somministrazione dei vaccini (5). In particolare è da ricordare poi che l'età di più frequente insorgenza della patologia coincide con l'età in cui i soggetti vengono per lo più vaccinati e che tale evento può essere scatenato anche dalla presenza seppur non evidente di una infezione concomitante.

## 2.8 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie

### Caso del 2006

Sono state segnalate petecchie agli arti inferiori a poussé per una settimana, in un bambino di 4 mesi, comparse 2 giorni dopo la seconda somministrazione di esavalente (Infanrix–Hexa). Tale sintomatologia era accompagnata da esami ematochimici nella norma, ed è regredita senza terapia e senza esiti. Tale fenomeno, anche se è noto che le vaccinazioni possono causare reazioni petecchiali, così come viene descritto, appare strano in particolare per la presentazione a poussé, e quindi di difficile interpretazione.

### Casi del 2007

In un ragazzino di 12 anni è comparsa trombocitopenia (plt = 18.000) accompagnata da petecchie 2 mesi dopo la vaccinazione MPR con Rorvax, tale situazione è regredita completamente.

In un bimbo di circa 15 mesi sono state descritte, 4 settimane dopo la somministrazione della 1° dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ecchimosi e petecchie in tutto il corpo accompagnate da piastrinopenia importante (plt=2.000). Il bimbo in ospedale è stato sottoposto ad un ciclo di Immunoglobuline endovena, e gli esami di laboratorio hanno rilevato la presenza di anticorpi anti-piastrine. Il quadro clinico è regredito in 8 giorni.

Anche se tali reazioni sono segnalate in letteratura come dovute ad MPR non si può negare trattandosi di reazioni autoimmunitarie che anche altri vaccini possano causarle (4,5,6), resta però il dubbio che situazioni come infezioni intercorrenti abbiano potuto scatenare il quadro clinico. Le reazioni autoimmuni accertate come da vaccino in letteratura sono al momento poche come la Radicoloneurite di Guillain-Barré dopo vaccinazione Antitetanica e appunto la trombocitopenia idiopatica dopo la somministrazione di MPR (5) (9).

In un bimbo di circa 13 mesi sono comparsi ematomi diffusi al corpo associati a piastrinopenia e leucopenia, 6 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII), alla dimissione i parametri si sono poi normalizzati. Il soggetto presentava in concomitanza anamnesi positiva per gastroenterite. Tale descrizione può far pensare alla contemporanea presenza di una infezione scatenante la reazione, anche se certamente trattandosi del vaccino MPR tale sintomatologia non si può escludere come associata ad esso.

Un bimbo di 13 mesi, 20 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII) e antimeningococco (Menjugate) ha presentato petecchie ed ecchimosi diffuse. Durante il ricovero si è evidenziata piastrinopenia (2.000 U/ml) che è migliorata nel tempo (alla dimissione 5.000 U/ml), e biopsia midollare nella norma. La diagnosi di dimissione è stata di porpora piastrinopenica in corso di laringo-tracheite acuta. E' chiaro che anche in questo caso la correlazione col vaccino è plausibile ma anche con l'agente eziologico della laringo-tracheite potrebbe avere causato l'evento.

### Casi del 2008

Un bimbo di 14 mesi ha presentato iperpiressia, esantema, petecchie e piastrinopenia severa, 5 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRvaxpro) e MenC (Menjugate), La reazione ha richiesto ospedalizzazione. Dopo terapia infusiva endovena di immunoglobuline il piccolo ha avuto un progressivo miglioramento della piastrinopenia fino all'ultima segnalazione di circa 45.000 piastrine x mm<sup>3</sup>.

### Casi del 2009

Una ragazzina di circa 13 anni circa 3 mesi dopo la vaccinazione con HPV (Cervarix) ha presentato trombocitopenia piastrinopenica idiopatica (conta piastrinica pari a 19.000/mm<sup>3</sup>). La ragazzina è stata ricoverata e sottoposta a terapia con Ig e terapia corticosteroidica con successivo rapido innalzamento della conta piastrinica. E' stata inoltre riscontrata positività agli ANA.

Una piccola di 6 mesi ha presentato -16 giorni dopo la somministrazione di esa (infanrix exa) e PCV7 (Prevenar)- tosse e vomito trattati con amoxicillina per tre giorni; al terzo giorno di terapia ha manifestato petecchie ed ecchimosi su tutto il corpo compreso il cavo orale, la terapia è stata sospesa e la bimba è stata ricoverata. Durante il ricovero si è registrato diminuzione della conta piastrinica e dei granulociti neutrofili.

Durante la degenza non è stata praticata nessuna terapia ma la bimba è stata sottoposta a controlli presso il reparto di onco-ematologia pediatrica di cui, però, non si conoscono i risultati. In questo caso dove il sospetto di una concausa infettiva è forte, valutare il peso dato dalla vaccinazione o dal farmaco concomitante allo scatenamento dell'evento è molto difficile.

Un maschietto di circa 5 anni e mezzo il giorno successivo alla vaccinazione con DTPa, IPV (Poliioinfanrix) e MPR (MMRVax Pro) ha presentato reazione locale, epistassi e petecchie localizzate al padiglione auricolare, allo sterno e alla spalla destra sede di inoculo del vaccino. Al bimbo non sono stati somministrati particolari farmaci ma è stata predisposta l'effettuazione di esami del sangue che hanno evidenziato un emocromo regolare e solo la presenza di alti livelli di fibrinogeno. Lentamente le petecchie alla spalla sono sparite e al momento della segnalazione permanevano invece quelle nelle altre sedi.

Questo caso che presenta tempi di insorgenza molto rapidi rispetto alla vaccinazione e un sospetto di altra genesi data dall'innalzamento del fibrinogeno, è però suggestivo per la presenza di petecchie alla spalla del braccio di inoculo.

Una bimba di circa 4 mesi ha presentato a distanza di 4 giorni dalla vaccinazione con PCV7 (Prevenar) petecchie ad entrambi gli arti inferiori in assenza di febbre. Eventuale terapia, esito e considerazioni del segnalatore sono assenti.

Un maschietto di circa 5 anni e mezzo ha presentato -3 giorni dopo la somministrazione di antinfluenzale (Vaxigrip)- ematomi diffusi e piastrinopenia. Il bimbo è stato ricoverato e il quadro si risolto completamente in circa 12 giorni. Non sono noti ulteriori dettagli in merito.

Un bimbo di circa 3 mesi ha presentato lo stesso giorno della vaccinazione con esa (infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar), macchie cianotiche alle gambe e ai piedi esitate in petecchie. Il medico curante ha fatto eseguire conta piastrinica e test di coagulazione i cui esiti non sono noti. Il quadro si è risolto completamente dopo una settimana.

In letteratura è considerata possibile l'associazione tra piastrinopenie e vaccinazioni.

E' infatti noto ormai da tempo che il vaccino MPR può causare deplezione piastrinica entro 2 mesi dalla vaccinazione (9) e per alcuni autori con maggior frequenza nelle 6 settimane successive alla somministrazione (10).

Per le tabelle dei tempi di latenza (6) invece l'insorgenza deve avvenire entro 30 giorni dalla vaccinazione.

Le seconde dosi vaccinali vengono segnalate come causa poco frequente di tale sintomatologia ma ugualmente probabile (11).

Gli ultimi casi descritti non sono relati ad MPR ma ipotizzando una genesi auto-immune, ancora una volta siamo costretti ad affermare che non si può non considerare in questi eventi la possibile genesi data dello stimolo immunitario della vaccinazione.

## **2.9 Enuresi**

Caso del 2009

Una bimba di circa 5 anni e mezzo a partire dalla notte della somministrazione di MPR (MMRVax pro) e DTPa, IPV (Poliioinfanrix) ha presentato insorgenza di enuresi notturna. La bimba ha familiarità per questo disturbo ma dall'acquisizione della continenza degli sfinteri non aveva mai accusato questo sintomo. Non si conoscono al momento ulteriori sviluppi del caso.

## **2.10 Eritema nodoso**

Caso del 2009

Una ragazzina di circa 13 anni ha presentato 5 giorni dopo la somministrazione di HPV (Cervarix) eritema nodoso con lesioni dolorose maculo-papulari alle caviglie. La ragazzina presentava una anamnesi patologica prossima e familiare abbastanza ricca: soprappeso, dislessia, odontopatia, tonsillite cronica caseosa, mamma con episodio di eritema nodoso e fratello con favismo. Tutti gli esami di laboratorio relativi ad auto-

anticorpi e alla ricerca di virus e batteri sono risultati negativi. La terapia è stata effettuata con antibiotici e cortisone. Non è nota la guarigione.

Questo caso presenta oltre alla vaccinazione la possibilità che altre siano le cause di scatenamento dell'eritema nodoso -ad esempio la tonsillite cronica- gli elementi per discernere le cause od orientarsi sono, però, al momento pochi soprattutto per il mancato reperimento di un agente eziologico.

## **2.11 Flushing**

Caso del 2008

Una ragazzina di 11 anni, dopo 30 minuti dalla somministrazione della prima dose del vaccino HPV (Cervarix), ha manifestato rossore al viso accompagnato da sudorazione. La sintomatologia si è ripetuta per altre 2 volte nel pomeriggio (flushing). E' da evidenziare l'uso concomitante di farmaci antiepilettici quali il Luminalette e il Neurontin. La reazione è da considerarsi benigna e l'esito è stato la risoluzione completa spontanea.

## **2.12 Fotofobia**

Caso del 2008

Una ragazzina di 12 anni, dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino HPV (Cervarix), ha presentato febbre fino a 38,6°C, nausea, scariche diarroiche, astenia marcata accompagnata da fotofobia importante, durate circa 48 ore. E' stata trattata con fermenti lattici, Plasil e Tachipirina. Sospetta è la presenza di altri fattori causali per la complessità del quadro (virosi?), ma rilevante è il fatto che la ragazza aveva presentato gli stessi sintomi, ma attenuati, anche dopo la prima dose del vaccino.

## **2.13 Linfadenopatie**

Caso del 2008

Una bimba di 16 mesi, dopo 1 giorno dalla somministrazione delle vaccinazioni MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), è stata portata dal padre dal PLS in quanto presentava un aumentato volume di 2 linfonodi inguinali a destra ed 1 a sinistra. All'ecografia i linfonodi risultavano di natura verosimilmente infiammatoria. E' possibile e noto un interessamento linfonodale relato al vaccino MPR, solitamente a carico dei linfonodi loco-regionali in particolare retronucali, purtroppo in questo caso non si conoscono ulteriori informazioni in grado di identificare meglio la possibile eziologia.

Caso del 2009

Una ragazzina di 12 anni, 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose di HPV ha presentato linfadenopatia sopra-claveare ascellare dolente durata circa 3 mesi. Tale reazione si era manifestata in modo lieve già dopo la prima dose. Il quadro si è risolto completamente ma il ciclo vaccinale è stato sospeso.

Tale reazione ha una caratteristica importante data dalla ri-presentazione del sintomo dopo nuova esposizione al vaccino, questa eventualità definita "re-challenge" è un requisito fondamentale per stabilire una relazione di causalità tra sintomo e vaccino. Anche in mancanza di ulteriori approfondimenti si può affermare come molto probabile la causa vaccinale.

## **2.14 Manifestazioni cutanee di non chiara natura**

I sintomi che descriveremo successivamente sono di difficile attribuzione eziologica in alcuni casi per la particolarità della descrizione in altri per la mancanza di ulteriori informazioni chiarificatrici. Essi ci lasciano pertanto in dubbio sulla possibile eziologia vaccinale, virale o semplicemente come nel caso successivo vasomotoria.

## Casi del 2006

In un bambino di 3 mesi vengono riportate manifestazioni di colore violaceo a cute integra, lieve rialzo termico (37,2°C), pallore e brevi crisi di pianto, entro 24 ore dalla somministrazione di PCV7 (Prevenar) e esavalente (Infanrix-Hexa). I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 4 giorni.

Un bambino di 4 mesi ha presentato intenso rossore e calore alla testa e al volto, dopo 2 giorni di febbre (di grado non specificato) insorta entro 24 ore dalla somministrazione contemporanea della seconda dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e della prima dose di PCV7 (Prevenar). La sintomatologia cutanea si è risolta completamente dopo 2 giorni.

In un bambino 5 anni, viene descritta l'insorgenza di esantema generalizzato al tronco e agli arti, il giorno successivo alla co-somministrazione della seconda dose di MPR (MMR1) e della quarta di DTPa (Infanrix DTPa). L'esantema è durato 24 giorni.

Infine un bambino di 19 mesi ha presentato un esantema non meglio definito dopo 10 giorni dalla somministrazione di MPR (MMR1) che è durato 20 giorni ed ha determinato il ricovero con diagnosi di esantema aspecifico. I tempi di insorgenza dei sintomi sono suggestivi per un esantema morbilloso post-vaccinale, ma la durata particolarmente lunga, fa sospettare altre possibili cause.

## Casi del 2007

Anche nel 2007 è stato segnalato un esantema puntiforme agli arti e successivamente esteso al tronco comparso 6 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMR1), durato per più di 15 giorni e presente ancora al momento della segnalazione 20 giorni dopo l'insorgenza della reazione. Tale esantema anch'esso possibilmente imputabile alla attesa reazione esantematica post-vaccinale anche se insorto con andamento anomalo, resta di dubbia eziologia per la durata descritta.

Sempre nel 2007 è stato segnalato un secondo esantema esteso a tutto il corpo insorto 7 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMR1) e Menjugate accompagnato da febbre elevata (39,8°). Tale esantema anch'esso possibilmente dovuto all'attesa reazione esantematica post-vaccinale è apparso interessante perché descritto come rilevato e palpabile, come da possibile reazione da auto-anticorpi circolanti.

Un bimbo di circa 14 mesi dopo circa 1 giorno dalla somministrazione della terza dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ha presentato febbre elevata fino a 40° accompagnata da esantema esteso a tutto il corpo. Tale reazione non è chiara nella sua natura, resta il dubbio se attribuirle ad una causa di tipo infettivo o al vaccino o ad entrambe le cause.

Un altro bimbo di circa 4 mesi, dopo 10 ore dalla somministrazione della seconda dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ha presentato febbre fino a 38° accompagnata da esantema fugace che appariva e scompariva con tempistica non contemporanea ai rialzi febbrili per i 3 giorni successivi.

## Casi del 2009

Un maschietto di quasi 5 mesi ha presentato il giorno stesso della seconda dose di esa (Infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar) e in terza giornata un esantema scarsamente descritto. Tale reazione sospetta per essere di natura virale secondo il medico segnalatore è terminata in 3 giorni.

## 2.15 Manifestazioni neurologiche

La classificazione dei sintomi neurologici è spesso ardua anche per la varietà delle descrizioni presentate sulla scheda di certificazione. Taluni quadri sintomatologici sono stati ben definiti dal punto di vista diagnostico e sono quindi stati inseriti in categorie nosologiche specifiche. Altri quadri, invece, per la più scarsa descrizione sono stati inseriti in raggruppamenti dalle caratteristiche sintomatologiche omologhe. Le reazioni neurologiche di difficile inserimento nei raggruppamenti per diagnosi o per sintomi sono stati inseriti nella categoria neurologici "altro" di cui qui di seguito alcune reazioni sono meglio definite dal sottotitolo presentato (movimenti atetotici) mentre altre sono raccolte nella "miscellanea".

## ***Altro Neurologici***

### *Miscellanea*

#### Casi del 2008

E' stata segnalata dal pediatra una sospetta reazione avversa che riguarda una bambina di 4 mesi: la madre riferiva diminuita mobilità dell'arto superiore sinistro ma alla visita tale riscontro è risultato negativo. Alla successiva visita, dopo circa 1 mese dalla prima, la pediatra, però, riscontrava atteggiamento dell'arto sinistro in adduzione, modesto aumento del tono muscolare, movimento goffo di prensione degli oggetti proposti. Le azioni intraprese sono state: visita ortopedica, fisiatrica, neurologica ed ecografia cerebrale. Alla bambina è stato somministrato il vaccino esavalente (Infanrix-Hexa ) 1 mese prima dell'evento avverso e probabilmente non considerando il vaccino eziologicamente correlato alla reazione è stata poi somministrata la seconda dose senza segnalazioni ulteriori. E' da segnalare la persistenza, però, di condizioni clinicamente rilevanti in quanto l'esito è stato valutato come "reazione invariata o peggiorata".

E' stato segnalato a carico di un maschietto di 5 mesi un caso esordito con crisi di opistotono accompagnato da strabismo convergente. L'evento avverso si è avuto dopo 1 giorno dalla somministrazione della seconda dose di Infanrix-Hexa e Prevenar. E' stata effettuata un elettroencefalogramma in veglia e in sonno che hanno avuto esito negativo. Il vaccino è stato sospeso e la reazione si è risolta completamente dopo circa 5 giorni. Forme di questo tipo sono reperibili in letteratura associate a vaccini soprattutto come case-report; in particolare lo strabismo è un evento frequentemente descritto (12,13), ma evidenze di correlazione causale non sono state definite.

#### Casi del 2009

Un bimbo di circa 4 anni e mezzo ha presentato dopo 10-12 ore dalla vaccinazione febbre e vomito e dopo circa 24 ore un episodio di agitazione psico-sensoriale con urla pallore ed estremità fredde che si è ripetuto dopo qualche ora. La reazione è stata dichiarata risolta dopo visita dal curante. Purtroppo non si conoscono in merito ulteriori approfondimenti.

Una bimba di circa 3 mesi il giorno stesso dell'esecuzione della prima dose di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato febbre accompagnata da deviazione del corpo con forte resistenza alla motilità passiva, riduzione della lallazione e dei sorrisi intenzionali. I sintomi al momento della segnalazione non erano ancora completamente regrediti.

### *Movimenti atetosici*

#### Caso del 2008

Un bimbo di 11 mesi ha manifestato a 5 ore dalla somministrazione della 3° dose di esavalente e PCV7 (Infanrix-Hexa e Prevenar) movimenti atetosici di collo ed arti inferiori quasi riferibili a sindrome extrapiramidale. Per tale sintomatologia è stata programmata una visita neurologica con EEG ma purtroppo i risultati non sono al momento pervenuti.

### *Narcolessia*

#### Caso del 2006

Un ragazzo di 15 anni, 5 ore dopo la somministrazione di MenC (Menjugate), ha presentato rialzo termico (38°C) accompagnato da sonnolenza, ipotensione arteriosa e narcolessia durata 5 giorni. Il referto della visita neurologica effettuata il giorno successivo alla vaccinazione, parla di diminuzione dei riflessi rotulei senza patologia neurologica in atto. Di tale reazione non si conosce l'esito.

## ***Atassia/ disequilibri/ instabilità posturale***

*In questo gruppo come in quello dedicato a tremori, ipertono ed irrigidimenti rientrano gruppi di sintomi simili la cui diagnosi non è chiara o definita come può essere ad esempio quella della cerebellite presente nel capitolo meningiti/menigoencefaliti/encefaliti/cerebelliti*

Caso del 2008

Una bimba di 15 mesi ha presentato febbre (39,7°C) in 8a giornata, esantema in 12a giornata, instabilità posturale e disequilibrio in 13° giornata dalla prima dose di MPR (MMR VAX PRO) e MenC (Menjugate). Per tali sintomi, regrediti completamente in 7 giorni, è stata richiesta una consulenza neurologica, il cui esito non è al momento pervenuto.

Casi del 2009

Una bimba di 12 mesi, 5 giorni dopo la vaccinazione con Esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato atassia disequilibrio con frequenti cadute, deambulazione a guardia alta e in punta di piedi. La sintomatologia è regredita spontaneamente dopo circa 10 giorni.

Una bimba di circa 2 anni e mezzo ha presentato 8 giorni dopo Menc (menjugate) febbre a 39°, accompagnata da irritabilità, pianto, faringite e sintomi atassici. La bimba è guarita completamente ma i tempi di guarigione non sono stati descritti.

Una forma simile ma scarsamente descritta, e quindi di difficile attribuzione, si trova nella categoria "altro rilevanti"; in letteratura sono riportati casi aneddotici di disturbi della deambulazione, attribuiti a cerebelliti, osservati in particolare dopo MPR (14). Sulla relazione di attività di canale verde del 2009 -gruppo che svolge tra le altre analisi di correlazione causale- è stato descritto un caso di atassia dopo A-H1N1 ma considerato non correlabile alla vaccinazione (15).

## ***Cefalee rilevanti***

Per la definizione si veda il paragrafo relativo alle definizioni di caso sulle cefalee rilevanti nel capitolo 1

Caso del 2006

Un ragazza di 14 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione di antivaricella (Varivax) ha presentato cefalea a comparsa giornaliera durata circa 1 mese. La seconda dose di vaccino è stata sospesa. La scheda tecnica del vaccino riporta la cefalea come sintomo osservato durante studi clinici pre-marketing, con frequenza non comune ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ).

Caso del 2009

Una ragazzina di 12 anni ha presentato dopo 3 giorni dalla vaccinazione contro HPV (Cervarix) cefalea intensa con nausea, vomito, impossibilità a reggersi in piedi dal dolore e scarsa/nulla risposta agli antidolorifici. La sintomatologia è durata 24 ore ed è regredita lentamente.

La cefalea è un sintomo sicuramente caratteristico sia dell'età puberale sia della vaccinazione anti-HPV, si veda il paragrafo dedicato nel capitolo 1 per ulteriori considerazioni.

## ***Convulsioni a-febrili***

Casi del 2006.

Una bambina di 15 mesi ha presentato due episodi convulsivi subentranti senza febbre, dopo 24 ore dalla somministrazione di MenC (Menjugate) e MPR (MMR11). Il primo episodio era caratterizzato da scosse tonico-cloniche generalizzate della durata di pochi minuti, risolte spontaneamente e seguite da sonno post-critico. Il secondo, della durata di 3 minuti, è avvenuto durante il ricovero in ospedale circa 1 ora dopo il primo episodio ed era caratterizzato da ipertono generalizzato con abduzione degli arti inferiori, sguardo fisso, automatismi orali, scialorrea, seguiti da clonie distali dei 4 arti. La dimissione, in completo benessere, è avvenuta in giornata, ma non si conosce l'esito a distanza. Il Rapporto del Comitato sulla sicurezza dei vaccini del Regno Unito riporta per l'antimeningococco C coniugato (su 18 milioni di dosi somministrate) una

frequenza di segnalazione di convulsioni pari a 1 ogni 60.000 dosi, ma in molti casi il vaccino era co-somministrato con altri che potevano provocare lo stesso sintomo. Detto rapporto conclude che sono necessari ulteriori studi per verificare la correlazione causale (16).

Una bambina di 3 mesi ha presentato entro le 24 ore dalla somministrazione di esavalente (Infanrix-Hexa), episodi di revulsione dei bulbi oculari per un periodo di 20 minuti e conseguente ricovero per 8 giorni con diagnosi alla dimissione di "sospetti episodi critici" in corso di accertamento. Viene però diagnosticata anche, in corso di ricovero una gastroenterite da Rotavirus e viene refertata una puntata febbrile accompagnata da un episodio di ipertono seguito da scosse tonico-cloniche agli arti inferiori durato pochi minuti e risolto spontaneamente. Il caso è sicuramente dubbio, per numerosi motivi (il rotavirus era di origine nosocomiale o precedente, gli accertamenti che esiti hanno dato?) ma risulta suggestivo.

#### Casi del 2007

In un bimbo di 5 mesi dopo 8 ore dalla seconda dose di Infanrix Hexa e Prevenar è stato descritto un episodio di crisi convulsiva a-febbrile per cui il bimbo è stato ricoverato e sottoposto a terapia con Diazepam. Successivamente durante il ricovero ha presentato rialzo febbrile fino alla temperatura di 37,8° ed un unico breve episodio di agitazione psicomotoria con pianto inconsolabile e rifiuto ad alimentarsi a risoluzione spontanea. Al bimbo è stato effettuato un esame EEG con esito negativo ed è stato poi dimesso in buone condizioni generali con programmazione di RMN encefalica.

In un bimbo di 6 mesi, 12 ore dopo la somministrazione di Infanrix Hexa e Prevenar, sono state descritte crisi convulsive subentranti caratterizzate da perdita di coscienza e scosse tonico-cloniche ai 4 arti durate 45 minuti. Il bimbo è stato sottoposto a terapia con Diazepam, rianimazione per desaturazione importante e successiva somministrazione di Dintoina. Purtroppo non si hanno altre notizie se non quelle provenienti dalla scheda di segnalazione in cui è specificata la risoluzione con postumi.

Si ricorda che sono stati descritti episodi convulsivi a-febbrili anche nelle schede tecniche dedicate ai vaccini suddetti (Infanrix Hexa e Prevenar) e in questi ultimi casi appaiono suggestivi i tempi intercorrenti tra la somministrazione dei vaccini e i sintomi.

#### Casi del 2008

Una bimba di 1 anno e mezzo, dopo circa 14 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino MPR (Priorix), è stata accompagnata in PS in quanto presentava ipertono generalizzato, revulsione oculare, cianosi al viso ed estremità, con perdita di conoscenza della durata di qualche minuto con ripresa spontanea. Seguiva la fase post-critica di circa 30 minuti caratterizzata da ipotono e sonnolenza. Veniva riferito un episodio simile circa 6 mesi prima in seguito a pianto. Da evidenziare la presenza di condizioni concomitanti predisponenti: prematurità, tetraparesi, ritardo delle acquisizioni psicomotorie, leucomalacia periventricolare. L'esame neurologico è risultato negativo. Il vaccino è stato sospeso.

Una bimba di 16 mesi, dopo 10 giorni dalla vaccinazione (prima dose) di MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), ha presentato, al risveglio dal sonno pomeridiano, un episodio critico in apiressia caratterizzato da sguardo fisso, clonie agli arti superiori, perdita di coscienza e bava alla bocca della durata di pochi secondi a risoluzione spontanea. Sono stati effettuati gli esami ematici e l'EEG che sono risultati nella norma. La bimba è stata comunque ricoverata in ospedale per una osservazione di 2 giorni. Non si conoscono ulteriori accertamenti.

#### Casi del 2009

Una bimba di circa 5 mesi il giorno stesso della somministrazione della seconda dose di Esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato ipertono generalizzato accompagnato da movimenti tonico-clonici della durata di pochi secondi. In merito a questa reazione si sa poco altro; è certo solo che la bimba è stata sottoposta a visita neuro-pediatria e ad EEGrafia di cui non si conosce però l'esito.

Una bimba di circa 20 mesi ha presentato il giorno stesso della vaccinazione con Focetria e Influvac una crisi convulsiva a-febbrile con sciallorrea fissità dello sguardo, trisma, ipertono generalizzato e perdita di coscienza. Alla bimba, che era stata sottoposta a vaccinazione per precedenti episodi convulsivi apiretici, è stato somministrato diazepam e.v. ed è stata dimessa con terapia continuativa basata su Acido Valproico.



Una bimba di circa 20 mesi ha presentato crisi convulsiva con vomito, cianosi e trisma, due giorni dopo l'esecuzione di anti-influenzale (Focetria) somministrato per cerebropatia con tetraparesi spastica in terapia con anti-epilettici. La bimba è stata ricoverata prima in rianimazione e poi in pediatria. Per sospetta ab ingestis è stata sottoposta a terapia antibiotica.

Un recente articolo (anno 2011) uscito su *Epilepsia* (17), basato su di uno studio condotto in Germania da una equipe internazionale, si è proposto di approfondire la correlazione tra vaccinazioni e sindromi epilettiche basandosi sul sistema di sorveglianza tedesco delle reazioni avverse ai vaccini partendo dal presupposto che numerosi studi hanno fallito nel ricercare una associazione chiara tra sindromi epilettiche e vaccinazioni, associazione che invece per quanto riguarda le forme febbrili è invece ormai nota da tempo (18).

### ***Disturbi del linguaggio***

Caso del 2008

Una bimba di 15 mesi, dopo 1 giorno dalla somministrazione delle vaccinazioni MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), ha presentato un episodio di afasia. Da evidenziare il fatto che la bimba nella mattina della vaccinazione ha avuto un lieve trauma cranico. E' stata eseguita una TAC, risultata negativa e purtroppo non si è a conoscenza di ulteriori informazioni.

Caso del 2009

Un maschietto di 5 anni e mezzo ha presentato due giorni dopo la somministrazione di Antinfluenzale - Focetria e Influvac- disturbi dell'eloquio con difficoltà ad iniziare le frasi e a scandire le parole. Al PS pediatrico il bimbo ha presentato eloquio normale, ma la diagnosi descritta è quanto mai particolare in quanto il quadro è stato definito: dislessia evolutiva accompagnata da TIC e sintomi tipo PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection). Viene riferito dalla mamma a distanza di un mese un notevole miglioramento dell'eloquio con difficoltà ad iniziare solo alcune parole nonché negatività di tutti gli accertamenti diagnostici.

Non si conosce in questo casi la situazione patologica di base che ha condotto alla vaccinazione mediante anti-influenzale.

Sicuramente per comprendere al meglio questo caso occorrerebbe approfondire il quadro sintomatologico alla luce anche della diagnosi di dislessia compatibilmente con l'età del bambino, occorre però ricordare che la sintomatologia neuro-psichiatrica di tipo Pandas sembra essere probabilmente scatenata da alterazioni di tipo auto-immunitario (19,20,21) legate a geni di tipo infettivo streptococcico; la concausa vaccinale è sicuramente di difficile valutazione e anche la latenza in questo caso è particolarmente breve per far comprendere la relazione tra vaccinazione e sintomatologia soprattutto alla luce delle scarse conoscenze che si hanno su questo concatenamento eziologico.

### ***Guillain Barrè***

Caso del 2009

Un maschietto di quasi 4 anni circa 18 giorni dopo il 4° richiamo di DTPa (infanrix DTPa) e la 2° dose di MPR (MMRVax Pro) ha presentato atassia, oftalmoplegia e areflessia degli arti inferiori. Tale quadro sintomatologico è stato diagnostico in ospedale come Sindrome di Miller Fischer (variante della Guillain Barrè). Nella settimana precedente la vaccinazione il bimbo aveva assunto Isocef, Nurefen e Bentelan. All'atto delle segnalazione è stato descritto il miglioramento del quadro sintomatologico, ma al momento non si è a conoscenza di ulteriori evoluzioni.

E' ormai noto che si accetta che la sindrome di Guillain Barrè possa essere messa in relazione causale con la somministrazione dei vaccini anti difto-tetani e anti-polio (22) e negli ultimi anni si sta valutando la correlazione causale tra gli altri anche per l'antinfluenzale A-H1N1 (23). Il tempo di latenza massimo tra vaccinazione e sintomi è stato descritto nel MMWR di circa 8 settimane; in questo caso scarsamente descritto le poche informazioni non escludono la possibilità che il vaccino abbia potuto scatenare la sintomatologia e le tempistiche corrispondono a quanto segnalato in letteratura, anche se i farmaci concomitanti fanno sospettare anche la co-presenza di una virosi sottostante.

## ***Ipostenie localizzate: arti, emisoma***

Casi del 2009

Una ragazza di 15 anni, 9 giorni dopo la somministrazione di HPV (Cervarix) ha presentato parestesia ed ipostenia alla mano e all'avambraccio dx; la vaccinazione era stata eseguita invece nell'avambraccio sinistro. Gli esami di laboratorio effettuati sono risultati nella norma non si conoscono invece gli esiti dell'RX del rachide a cui è stata sottoposta per successiva comparsa di rachialgia cervicale e lombare.

Un ragazzo di circa 16 anni vaccinato con gli antinfluenzali -Focetria e Vaxigrip- ha presentato 13 giorni dopo la somministrazione ipostenia agli arti e all'emisoma. Il paziente è stato vaccinato con anti-influenzale per asma bronchiale. Il segnalatore ha dichiarato che gli esami effettuati sono risultati tutti negativi e che potrebbe essersi trattato di simulazione da parte del paziente.

Una ragazzina di 13 anni vaccinata con antinfluenzale (Focetria) per frequenti crisi asmatiche. Ha presentato dopo qualche ora dalla somministrazione astenia crescente senso di pesantezza alle gambe e di mancamento con ipostenia localizzata soprattutto all'arto inferiore sinistro durato circa una settimana.

Queste reazioni che assomigliano molto fra loro purtroppo prive di una chiara descrizione dell'effettuazione di esami neurologici, aventi esiti benigni sono molto particolari. Interessano tutte soggetti adolescenti e vaccini sui quali vi era nel 2009 un grande interesse dal punto di vista della valutazione della reazione avversa; caratteristiche queste che aumentano la probabilità di scovare reazioni non usuali. E' però suggestivo che abbiano interessato luoghi differenti, ma che temporalmente si siano racchiuse tutte - compresa quella da Cervarix- nel mese di novembre. Sono comunque molto pochi gli elementi sui cui ragionare per poter cercare di comprendere quanto fattori estranei ai vaccini o i vaccini stessi abbiano influito sugli eventi, si ricorda però in merito che sono riportate in letteratura forme di questo genere sospette per essere di natura autoimmune descritte soprattutto dopo la somministrazione di vaccini adiuvati (24). Forme simili sono state inoltre descritte dal sistema di sorveglianza britannico dopo HPV (2)

## ***Ipotonia, atteggiamento "floppy"***

Caso del 2009

Dopo circa 6 ore dalla somministrazione di Esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di circa 5 mesi ha presentato febbre a 38°, irritabilità e "atteggiamento floppy" senza perdita di coscienza, convulsioni o altri sintomi. Il caso si è risolto completamente il giorno successivo senza visita pediatrica o ulteriori interventi.

## ***Meningiti, encefaliti cerebelliti ed encefalopatie in genere***

Casi del 2006

La meningoencefalite osservata dopo 21 giorni dalla vaccinazione con MPR (Morupar) associato a DTPa (Infanrix-DTPa) in un bambino di 6 anni, è stata attribuita ad altre cause (virosi o infezione da micoplasma) dai clinici del reparto dove è stato ricoverato. Inoltre i tempi di insorgenza, per le conoscenze attuali, rendono scarsamente correlabili i sintomi con i vaccini somministrati. Infatti i criteri indicati dal VAERS, sistema di sorveglianza USA (6), riportano come plausibile la comparsa di encefalopatia (o encefalite) entro 7 giorni per il vaccino DTPa ed entro 15 giorni per MPR.

E' invece controversa l'attribuzione dell'encefalopatia acuta disseminata (ADEM), segnalata in una bambina di 11 mesi dopo 8 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infanrix-Hexa). Viste le caratteristiche dell'ADEM, che si distingue dall'encefalite acuta per la prevalenza di fenomeni di demielinizzazione piuttosto che infiammatori, non è possibile stabilire con precisione i limiti temporali tra la causa scatenante e l'insorgenza dei sintomi. E' importante ricordare che, specialmente in casi come questo, è particolarmente difficile affermare o escludere la responsabilità del vaccino (25).

Casi del 2007

Nel 2007 è stata descritta una meningite 17 giorni dopo la somministrazione della prima dose di Infanrix Hexa e Prevenar. Tale evento però, che ha interessato una bimba di 3 mesi, è stato diagnosticato in ospedale come meningite a partenza otomastoidea con positività alla TAC cerebrale per otomastoidite e positività alla ricerca batteriologica per Streptococcus Pneumoniae. In questo caso appare chiaro, avendo

reperito un agente eziologico, che la causa sia da ricercarsi nell'infezione concomitante da Streptococco e non nelle componenti vaccinali (si ricorda che il vaccino antipneumococco coniugato "Prevenar" è composto da Polisaccaridi capsulari coniugati con una proteina vettore in grado di aumentarne l'efficacia). Sarebbe interessante in questo caso invece conoscere il sierotipo dello streptococco isolato per capire meglio sia la diffusione nell'ambiente del germe sia per comprendere, in caso di sierotipo presente nel vaccino, se solo i tempi ristretti e l'unica dose somministrata non hanno impedito l'insorgere della patologia. Si ricorda inoltre che in letteratura sono stati descritti casi di meningite post-vaccinale di tipo asettico ma in particolare in seguito alla somministrazione di MPR, legato in particolare al ceppo Urabe relativo a Parotite (26).

#### Caso del 2009

Una bimba di 18 mesi, 22 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMR VAX PRO) e MenC (Menjugate) ha presentato al risveglio deambulazione atassica con difficoltà a reggersi in piedi e camminare persistita con andamento fluttuante per circa una settimana senza ulteriori sintomi. La sintomatologia è regredita completamente, gli esami eseguiti in ospedale (tra cui RMN cerebrale) sono risultati negativi mentre nulla si conosce in merito agli esami virologici e auto-immunitari richiesti. La diagnosi in pediatria è stata di sospetta lieve cerebellite compatibile con attivazione disimmune. Tale quadro lieve è stato ricondotto dai medici di reparto all'eziologia vaccinale per mancanza di evidenza di altri eventi scatenanti. Si ricorda inoltre che in letteratura appaiono descritte cerebelliti in relazione temporale con MPR (14)

### ***Nistagmo***

#### Caso del 2008

Una bambina di 10 mesi, dopo 2 giorni dalla somministrazione della terza dose del vaccino PCV7 (Prevenar) e Esa (Infanrix-Hexa), ha presentato nistagmo all'occhio destro. Dopo 4 giorni dall'evento avverso la bimba è stata sottoposta a visita pediatrica e neurologica che confermano la diagnosi. La madre riferisce che la bambina ha subito un lieve trauma cranico da caduta dal letto 6 giorni prima la vaccinazione apparentemente senza esiti. È stata effettuata una TAC encefalo che ha avuto esito negativo. L'esito a noi noto della reazione è stato di miglioramento.

### ***Neuropatie***

#### Caso del 2006

In una bambina di 15 mesi è stata segnalata la comparsa di neurite brachiale dopo 4 giorni dalla somministrazione di Infanrix Hexa (il numero della dose non è indicato), preceduta da edema del labbro superiore (comparso 24 ore dopo la vaccinazione) e rialzo termico non specificato, comparso 72 ore dopo la vaccinazione.

Sappiamo che per la neurite brachiale - nell'adulto - l'evidenza è favorevole alla correlazione per l'anti-diftotetica (9) mentre per l'antiepatiche B esistono solo segnalazioni aneddotiche. In questo caso, l'età e il quadro clinico complicato dall'insorgenza di altri sintomi forse attribuibili a infezione intercorrente, impediscono una ipotesi attendibile di correlazione al vaccino.

#### Caso del 2009

Una bimba di circa 9 anni ha presentato 4 giorni dopo la somministrazione di antinfluenzale (AgrrippalS1) dolore intenso sul lato esterno del braccio di inoculo con successiva diagnosi di nevrite, la cui risoluzione completa è avvenuta in circa 16 giorni. Purtroppo di questo caso non si conoscono ulteriori approfondimenti

### ***Parestesia, disestesia, ipo-iperestesia***

#### Casi del 2009

Una ragazza di circa 15 anni ha presentato il giorno stesso della vaccinazione con HPV (Cervarix) parestesia non ben definita e febbre, risoltesi il giorno successivo. La ragazza è stata visitata in PS e dimessa.

Una ragazza di circa 15 anni ha presentato dopo qualche ora dalla somministrazione della prima dose di HPV (Cervarix) parestesia lieve al 5° dito della mano sinistra -braccio di somministrazione- la cui entità è rimasta invariata fino alla seconda dose per poi migliorare.

Queste due reazioni molto strane e di difficile comprensione evocano la probabile causa di tipo reazione locale, anche se occorre precisare che del primo caso non si conosce né la sede di somministrazione né la sede e la irradiazione della parestesia.

Anche se senza esiti e poco preoccupanti tali eventi risultano molto suggestivi, si segnala inoltre che sono state descritte anche sulla relazione di attività di "Canale Verde" relativa al 2009 della regione Veneto alcune reazioni definite parestesie distali (2) e sono numerose quelle descritte dopo HPV dal sistema di sorveglianza britannico (15).

## **Strabismo**

Caso del 2007

Questo caso è stato descritto in una bimba di 5 anni dopo la somministrazione della prima dose di antimorbillo-parotite-rosolia (MMR1). A distanza di 7 giorni dalla vaccinazione, la bambina ha presentato strabismo unilaterale che a distanza di due mesi è rimasto invariato. E' difficile valutare la possibile correlazione dello strabismo con la vaccinazione. In letteratura vengono descritti casi di "strabismo isolato infantile benigno" che riconosce alla base del meccanismo eziopatogenetico forme infettive anche inapparenti, inoltre un "case-report" descrive strabismo benigno dopo vaccinazione legato però in particolare alla paralisi del sesto nervo cranico (12). In un precedente lavoro di alcuni autori di questo rapporto, poi, è stato segnalato un caso simile ma regredito dopo 7 giorni (13).

## **Tremori, spasmi di ndd, ipertono**

*In questo raggruppamento rientrano anche casi che probabilmente potrebbero essere considerati di eziologia epilettica ma che la scarsa descrizione sulla scheda o l'indecisione diagnostica del medico certificatore non ne hanno permesso la catalogazione in quel ben definito gruppo nosologico*

Casi del 2006

La madre di un bambino di 10 mesi, ha riferito mioclonie e deviazione della bocca a sinistra, il giorno successivo alla somministrazione della terza dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e il giorno dopo ancora, torsione del collo a sinistra. Circa un mese dopo l'episodio ha effettuato esame neurologico ed EEG, risultati entrambi negativi.

Un bambino di 14 mesi ha presentato pianto inconsolabile, irritabilità, ipertono del tronco e atteggiamento in iperestensione del capo, dopo 7 giorni dalla somministrazione di MPR (MMR1) e antimeningococco C (Menjugate). L'esame obiettivo neurologico eseguito al P.S. era negativo.

Caso del 2007

Nel 2007 è stato descritto uno strano caso insorto 9 ore dopo la somministrazione di Dif-tet-all, in una ragazza di circa 17 anni che ha presentato aumento del tono muscolare a carico del braccio e della spalla destra, sede di iniezione del vaccino, rigidità dei muscoli del collo e del viso, contrazione spastica dei muscoli del braccio, della spalla, del collo e del torace violenti e dolorosi. La ragazza è stata sottoposta in ospedale a immunoterapia specifica con immunoglobuline, somministrazione di Meropenem e.v, Metronidazolo e Diazepam in infusione. All'elettromiografia ha poi presentato scariche continue delle unità motorie ed intervallo silente, il quadro si è risolto completamente 15 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.

Questo caso che evoca una tetania, è di difficile spiegazione. Se si esclude l'attivazione della componente tetanica del vaccino che avrebbe dovuto essere attivo anche nei precedenti vaccini utilizzati dello stesso lotto si fatica a dare spiegazioni dell'accaduto. A testimonianza della poca chiarezza del caso si rileva anche che è stata inoltrata contemporaneamente, per lo stesso caso, una segnalazione di tetano.

Per effettuare ulteriori considerazioni sarebbe opportuno conoscere la sierologia della paziente e con chiarezza il calendario vaccinale eseguito fino a quel momento; il Pink Book (27) afferma che seppur estremamente rari possono esistere casi di tetano in soggetti immunizzati. Inoltre sarebbe opportuno conoscere meglio l'evoluzione del quadro nonché la presenza di altre eventuali patologie concomitanti o di accertamenti successivi per il riscontro ad esempio di eziologie estranee alla malattia tetanica. Si spera che con il prossimo rapporto si possano chiarire ulteriormente questi aspetti.

In una bimba di 15 mesi 9 ore dopo la somministrazione di MMRII e Menjugate si sono verificati episodi di irrigidimento di arti superiori e bocca contati nel numero di circa 30 in 3 ore. Dell'episodio che evoca una crisi di tipo epilettico, anche se molto particolare per le tempistiche definite, purtroppo non si conosce l'esito. Sono state descritte in scheda tecnica di entrambi i vaccini episodi di tipo convulsivo anche parziale ma per quanto riguarda questo caso è suggestivo il tempo di reazione che correla maggiormente gli eventi a Menjugate. Certamente occorrerebbero ulteriori approfondimenti per comprendere il nesso causale con la somministrazione del vaccino o con altre eziologie eventualmente concomitanti.

#### Casi del 2008

Una bambina di 6 mesi ha presentato contrazioni generalizzate in assenza di febbre con rotazione dei bulbi oculari della durata di pochi secondi, dopo quasi 12 ore dalla somministrazione della seconda dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar). La sintomatologia è regredita completamente dopo l'episodio.

Una ragazzina di 12 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione della 1° dose di HPV (Cervarix), ha presentato febbre a 39°C, vomito e successivamente spasmo carpo-podalico. Sono stati effettuati esami di laboratorio che hanno evidenziato leucocitosi neutrofila e VES aumentata. In seguito all'evento la ragazzina è stata portata al PS dove è stata effettuata una visita neurologica ed esami del sangue. Dopo circa un mese dalla prima somministrazione è stata effettuata regolarmente la seconda dose. Tale sintomatologia abbastanza aspecifica -quindi di difficile attribuzione eziologica- e dall'esito benigno è stata descritta anche dal sistema di sorveglianza britannico sempre relativamente all'assunzione di vaccino HPV (2).

Una bambina di 2 mesi e mezzo, dopo 22 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente (Infanrix-Hexa), ha presentato una tumefazione alla coscia sx in sede di inoculo, pianto prolungato (2 ore) e spasmi muscolari al volto e agli arti. La bimba è stata visitata il giorno dopo in PS pediatrico con obiettività clinica negativa e gli spasmi si sono risolti completamente in 5 giorni.

Una piccola di 2 mesi e mezzo ha presentato spasmi tipo sussulti all'addormentamento ed in veglia, dopo 5 ore dalla somministrazione della prima dose dei vaccini esavalente e PCV7 (Infanrix Hexa e Prevenar). Dopo 4 giorni dalla presentazione del quadro clinico è stato effettuato un EEG in veglia e sonno che non ha mostrato alterazioni elettriche. Momentaneamente è stata sospesa la seconda dose del vaccino incriminato; la presunta reazione si è però risolta completamente in 7 giorni.

Un bimbo di 15 mesi ha presentato tremori generalizzati della durata di circa 2 ore nella notte, dopo 8 giorni dalla vaccinazione con MPR (MMR VAX PRO). Il giorno seguente i tremori ha manifestato febbre a 38°C per circa 1 settimana; entrambi i sintomi sono regrediti spontaneamente.

Una bambina di 2 mesi e mezzo, dopo circa 4 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), ha presentato iperpiressia (>39°C) con ipertono generalizzato e pianto inconsolabile. I sintomi si sono risolti completamente ma è stata sospesa la seconda dose del vaccino. L'ipertono e il pianto inconsolabile -che rientra nella definizione di caso della Brighton Collaboration (3)- potrebbero avere la stessa genesi ma per differenziare bene i casi di pianto inconsolabile semplice da casi come questo sono state nosologicamente definiti e "contati" nella reazione entrambi i sintomi (sia l'ipertono sia il pianto inconsolabile).

#### Casi del 2009

In un maschietto di circa un anno dopo circa 15 giorni dalla somministrazione di PCV7 (Prevenar) ed Esa (Infanrix exa) sono state descritte clonie del capo scomparse dopo circa due mesi; il bimbo ha presentato EEG negativo senza la descrizione di ulteriori accertamenti o visite.

Una bimba di circa 14 mesi il mattino successivo alla somministrazione di MPR (MMRVax pro) e Menc (Menjugate) ha cominciato a presentare movimenti disorganizzati. Dopo una settimana tali alterazioni sono regredite lasciando però come reliquato tremori agli arti superiori. All'EEG si è registrato durante un primo

controllo mioclonie erratiche e saltuari spasmi. Al momento della segnalazione la bimba non era ancora completamente guarita in quanto persistevano tremori agli arti. Non si conoscono relativamente al caso ulteriori approfondimenti.

Un maschietto di circa 5 anni e mezzo ha presentato il giorno successivo alla somministrazione di Focetria e Influvac episodi di ipertono muscolare con irrigidimento degli arti superiori e inferiori perdurati presumibilmente circa 15 giorni. La patologia per cui si è sottoposto il bimbo ad antinfluenzale non è ben definita si tratta comunque di un deficit enzimatico mitocondriale. Dopo l'episodio il bimbo è stato seguito dall'Ospedale Besta di Milano ma purtroppo non si dispone al momento di ulteriori informazioni.

Una ragazzina di circa 12 anni sottoposta alla vaccinazione anti-HPV (Cervarix) ha presentato il giorno stesso della somministrazione tremori e profonda astenia. La ragazzina è stata vista al PS pediatrico dove è stata sottoposta ad esame EEGrafico e dove le è stato somministrato ibuprofene. Non si dispone di ulteriori approfondimenti che consentano considerazioni del caso.

## **2.16 Melena**

Caso del 2009

Una bimba di quasi 12 mesi ha presentato 2 giorni dopo la 3° dose di esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar) due episodi di melena. Purtroppo questo grave sintomo raro in una bimba di 12 mesi non presenta sulla scheda a nostra disposizione al momento ulteriori approfondimenti, se non che gli episodi sono stati definiti risolti dopo due giorni.

## **2.17 Reazioni erpetiformi, zoster**

Casi del 2006

In una bimba di 9 dopo circa 15 giorni dalla somministrazione di Antinfluenzale (Agrippals1) è insorta una manifestazione di Herpes Zoster regredita con Zovirax.

Casi del 2008

Una ragazzina di 12 anni, dopo 7 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino Cervarix, ha presentato una eruzione definita erpetiforme al seno e al pube.

Una ragazzina di 12 anni, dopo 20 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino Cervarix, ha presentato una infezione da Herpes Zoster all'emitorace e arto inferiore sinistro (mai presentato in precedenza).

Una ragazzina di 12 anni, dopo 1 giorno dalla somministrazione della seconda dose del vaccino Cervarix, ha presentato una dermatite erpetiforme.

Tutte e 3 le reazioni sopra-descritte si sono risolte dopo un mese.

E' noto che sulla scheda tecnica del vaccino anti-varicella Varivax è descritta l'insorgenza di Zoster come plausibile, ma non vi sono dati certi relativi ad altri vaccini.

Considerando la reazione del 2006 è evidente che si è trattato sicuramente di uno Zoster ma tra le descrizioni invece delle tre reazioni del 2008 solo una evidenza con certezza una eziologia da Herpes mentre le altre due sembrano dermatiti di altra natura che potrebbero ben figurare anche tra le reazioni da ipersensibilità. Tutte e 3, però, sono piuttosto suggestive perché descritte in soggetti dopo la somministrazione di HPV anche se comparse con tempistiche differenti, probabilmente per la diversa natura dell'evento. Sicuramente HPV è un vaccino che al momento più di altri si presta all'attenzione dei medici relativamente a sintomi anche tardivi che possono insorgere dopo somministrazione ma la correlazione tra sintomo e reazione è ancora una volta ardua. Il sistema di rilevazione delle reazioni avverse britannico, che emette report periodici sul vaccino anti-HPV molto dettagliati, descrive una reazione del tipo Zoster definendola concomitante ma casuale e non correlata alla vaccinazione (2).

Caso del 2009

Un ragazzo di 16 anni un mese dopo la somministrazione di Varivax ha presentato esantema vescicoloso al tronco durato due settimane.

Questo caso corrisponde esattamente a quanto descritto come possibile sulla scheda tecnica di Varivax.

## **2.18 Scotomi**

Caso del 2009

Una ragazzina di 12 anni il giorno stesso della vaccinazione contro HPV (Cervarix) ha presentato vomito, pallore, astenia intensa e scotomi con risoluzione completa entro fine giornata. La ragazzina è stata condotta presso il punto di emergenza di pertinenza del paese di abitazione, dove è stato effettuato ECG. Di questo caso che potrebbe avere una probabile genesi vagale/ipotensiva non si conoscono ulteriori dettagli

## **2.19 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità**

Caso del 2007

Un bimbo di 6 anni, 5 minuti dopo la somministrazione di DTPa (Infanrix DTPa) ed MPR (MMRII) ha presentato pallore, dolore al petto tosse stizzosa e polso periferico poco palpabile. Il bimbo è stato subito trattato con Adrenalina e Bentelan I.M. e ricoverato in ospedale, dove il caso si è risolto.

Gli studi attribuiscono prevalentemente reazioni anafilattiche correlate all'uso di MPR in particolare dovute alla gelatina presente come stabilizzante nel vaccino (28) ma si sa che tale reazione è possibile con tutti i vaccini, uno studio del 2006 della PH Norvegese (29) riporta la frequenza di un caso ogni milione di dosi vaccinali, nonché la frequente risoluzione positiva di tali situazioni. Anche nella nostra analisi la frequenza è stata calcolata pari a 0,1 ogni 100.000 dosi ossia 1 su 1.000.000 di dosi (vedi sezione relativa alla descrittiva).

Caso del 2008

Una ragazzina di 12 anni, dopo circa 5 minuti dalla 2a dose del vaccino Anti-HPV (Cervarix), ha presentato vertigini, tosse stizzosa, lievi tremori addominali seguiti dopo alcuni minuti da difficoltà di respiro e arrossamento al volto e collo. L'episodio si è svolto in pochi minuti per poi ripresentarsi con sintomi analoghi dopo circa 15 minuti (anche quest'ultimo episodio si è risolto quasi subito). La ragazzina dopo il secondo episodio è stata portata in PS pediatrico e dopo 6 ore di osservazione è stata dimessa con esito di risoluzione completa. Non sono state segnalate terapie effettuate.

Questo caso molto diverso dal precedente dall'evoluzione assolutamente benigna, è difficile da valutare dal punto di vista eziologico ma risulta però suggestivo perché entra in diagnosi differenziale con l'anafilassi.

## **2.20 Tumefazioni scrotali**

Casi del 2007

Un bimbo di 5 anni ha presentato 4 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMRII) e DTPa (Infanrix DTPa) tumefazione scrotale dolente e dolorabile bilaterale con presenza di liquido, senza riferiti precedenti traumatismi. La diagnosi di dimissione è stata di pachivaginalite con idrocele reattivo, la terapia è stata effettuata con Amoxicilina ed Ibuprofene il quadro è poi regredito completamente.

Un piccolo di 15 mesi ha presentato orticaria scrotale ed epididimite sinistra con minime chiazze orticarioidi. Dopo esplorazione del canale inguinale è stata fatta diagnosi di epididimite, la terapia post-intervento è stata effettuata a domicilio con Augmentin.

Casi del 2008

Un bimbo di 7 anni, dopo 15 giorni dalla somministrazione del richiamo del vaccino MPR (MMR VAX PRO), ha manifestato febbre intermittente a 38,5°C per una settimana, accompagnata da nausea, dolori addominali, forte tensione e dolorabilità testicolare, tumefazione delle ghiandole parotidi con notevole aumento di volume. Sono stati richiesti esami di laboratorio quali amilasi, Ig antiparotite, ma l'esito non è pervenuto. All'ecografia la parotide aveva un aspetto di tipo infiammatorio. Il trattamento effettuato è stato quello con antipiretici e sorveglianza clinica. L'esito della sintomatologia è stato il miglioramento del quadro clinico.

La tumefazione testicolare con i vaccini MPR è plausibile per la presenza del virus vivo attenuato della Parotite; in letteratura sono stati descritti case-report sull'argomento (30).

## 2.21 Vasculite

Caso del 2006

E' stata descritta una vasculite con edema articolare alle caviglie e ai piedi con impotenza funzionale in una bambina di 5 anni, a distanza di 2 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) insieme a DTPa (Infanrix DTPa). Viene riferito ricovero ospedaliero e dalla cartella clinica si evince che la bimba, oltre ai segni precedentemente descritti, ha presentato adenopatia inguinale e faringe iperemico all'ingresso; successivamente sono comparse lesioni puntiformi agli arti inferiori e ai glutei. Tutte le indagini di laboratorio (comprese IgE totali e specifiche, ana test, coprocultura, sierologia per CMV) sono risultate negative ad eccezione di un Monotest dubbio, non accompagnato da altri test specifici per EBV. La diagnosi di dimissione è stata di Porpora Anafilattoide (o Porpora di Schonlein Henoch). La patogenesi della malattia, attualmente attribuita alla formazione di immuno-complessi circolanti (31) fa propendere per cause estranee al vaccino visto anche il breve periodo di latenza dalla somministrazione, anche se recenti studi ipotizzano che gli immuno-complessi possano scatenare reazioni sistemiche anche in breve tempo. (32)

Caso del 2009

Un bimbo di 4 anni, 6 giorni dopo la somministrazione dei due anti-influenzali Focetria e Influvac ha presentato vomito, dolore addominale, pomfi eritematosi su fronte, zigomo, guancia, dorso, caviglia e un nodulo dolente al secondo dito della mano sinistra; tale quadro sintomatologico è stato definito dal certificatore come di tipo vasculitico. In ospedale il medico ha desunto che i sintomi sono verosimilmente correlati alla vaccinazione. In questo caso più che nel precedente i tempi sono più coerenti con l'eziologia vaccinale, ma altri elementi per esserne certi non ve ne sono.

## 2.22 Zoppia

Caso del 2007

Una bimba di circa 13 mesi, 3 giorni dopo la vaccinazione contro Morbillo Parotite Rosolia e Meningococco ha presentato zoppia (zona di inoculazione del Menjugate) all'arto sinistro perdurata per due giorni che successivamente ha interessato l'arto destro. Il neuropediatra ha successivamente rilevato alterazione del tono muscolare a livello di tronco e degli arti inferiori con restante esame neurologico negativo ed iperemia della faringe. Dopo una settimana dalla vaccinazione permaneva andatura instabile e incerta come da deficit della sensibilità. Non è stata rilevata la necessità di fare ulteriori esami ma solo di monitorare l'andamento nel tempo e già ai primi controlli la sintomatologia sembrava regredita.

Tali reazioni sono di difficile interpretazione soprattutto se si hanno pochi parametri su cui compiere la valutazione. Una zoppia può essere causata da un interessamento delle articolazioni (vedi paragrafo relativo alle artriti), da una forma di tipo neuropatico o semplicemente essere dovuta al dolore causato da una reazione locale. In ogni caso anche se l'andatura da deficit di sensibilità fa propendere per una reazione di tipo neurologico essa è apparsa comunque di non grave entità.

Casi del 2008

Un bambino di 3 anni, circa 8 ore dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino PCV7 (Prevenar) in sede quadricipite sinistro, ha manifestato dolore all'arto inferiore sinistro associato a zoppia. Il bimbo era affetto da drepanocitosi. All'arrivo in accettazione pediatrica il bambino si presentava sofferente, piretico (37,9°C), vigile e reattivo e con parametri vitali nella norma. Obiettivamente è stato rilevato il faringe lievemente iperemico. Il piccolo manteneva posizione antalgica per il dolore all'arto inferiore sinistro in



assenza di deformità o segni evidenti di flogosi. E' stata pertanto posizionata fleboclisi reidratante con infusione di morfina. Durante il ricovero si è evidenziata una tumefazione in sede di inoculo. Il piccolo paziente è stato dimesso dopo 3 giorni con risoluzione completa del quadro.

Una bimba di 2 anni ha presentato -dopo 7 giorni- zoppia all'arto inferiore destro sede di somministrazione della prima dose dei vaccini MPR e Menc (MMR VAX PRO e Menjugate). La bambina ha manifestato dolore e impotenza funzionale per 3-4 giorni tutte le mattine alla discesa dal letto perduranti per circa 15 minuti. Dopo 2 giorni dalla scomparsa della zoppia ha manifestato un esantema morbilliforme che il giorno dopo si è esteso a tutto il corpo (trattato con Fenistil).

Queste reazioni sicuramente di tipo antalgico colpiscono perché anche se attese sono state particolarmente rilevanti; in particolare la prima risulta suggestiva per il trattamento somministrato.

## Bibliografia

- 1) Center of Diseases Control, CDC: [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids\\_faq.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids_faq.html)
- 2) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. [http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest](http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest)
- 3) Buettcher M, Heining U, Braun M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2007; 25: 5875-5881. Brighton
- 4) A. Schattner, Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Analytical-Review "Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines" *Vaccine* 23 (2005) 3876–3886
- 5) UK, Department of Pathology and Microbiology, University of Bristol, DC Wraith, M Goldman, PH Lambert-Review "Vaccination and autoimmune disease: what is evidence?" The Lancet-Publication on line <http://image.thelancet.com/extras/02art9340web.pdf>
- 6) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005
- 7) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 8) T. Gluck and U. Muller-Ladner "Vaccination in Patients with Chronic Rheumatic or Autoimmune Diseases", Department of Internal Medicine, District Hospital Trostberg, Trostberg, *Vaccines*, CID 2008;46 (1 May), 1463
- 9) CDC US Department of Health and Human Service-Public Health Service, MMWR, Up-date: Vaccine Side Effects, Adverse Reaction, Controindications, and Precautions 6 September 1996
- 10) AC Bibby, A Farrell, M Cummins, M Erlewyn-Lajeunesse "Thrombocytopenic purpura? Is MMR immunisation safe in chronic Idiopathic" *Arch. Dis. Child.* 2008;93;354-355
- 11) J Stowe, G Kafatos, N Andrews, E Miller "Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR" *Arch. Dis. Child.* 2008;93;182-183; originally published online 25 Oct 2007
- 12) Werner DB, Savino PJ, Schatz NJ."Benign recurrent sixth nerve palsies in childhood. Secondary to immunization or viral illness" *Arch Ophthalmol.* 1983 Apr;101(4):607-8.
- 13) MG Gatti, L Grandori, P Poggioli, CA Goldoni: "Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in provincia di Modena dal 2002 al 2005" [http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Reavac\\_2002-2005\\_MO.pdf](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Reavac_2002-2005_MO.pdf)
- 14) Plesner A.M., Hansen F. J. et al.: "Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study". *Acta Paediatr* 2000; 89 (1): 58-63
- 15) Zanoni, Micheletti, Fabbrici, Tridente "XIII Relazione sull'attività di Canale Verde- Dati relativi al 2009", Programma regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde"
- 16) MHRA (Medicines and health care products regulatory agency) UK. Report of the Committee on safety of medicine expert working group on meningococcal group C conjugate vaccines. May 2002. [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dID=17456&noSaveAs=0&Rendition=WEB](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=17456&noSaveAs=0&Rendition=WEB)
- 17) Spiczak, Helbig, Drechse-Bauerle "A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination", *Epilepsia*: 1-7, 2011-07-13
- 18) Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Fourth Ed. Saunders, 2004
- 19) Bottas A., Richter M.A.: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), *Pediatr Infect Dis J* 21:67-71, 2002
- 20) Garvey M.A., Perlmutter S.J., Allen A.J. et al.: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections, *Biol Psychiatry* 45:1564-71, 1999
- 21) Perlmutter S.J., Lietman S.F., Garvey M.A. et al.: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood, *Lancet* 354:1153-8, 1999
- 22) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 23) MMWR Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine --- United States, 2009—2010
- 24) Barros SM, Carvalho JF. Shoenfeld's syndrome after pandemic influenza A/H1N1 vaccination. *Acta Reumatol Port.* 2011 Jan-Mar;(1):65-8.

- 25) Sejvar JJ, Khol KS, Bilynsky R. et al. 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.
- 26) E Miller, N Andrews, J Stowe et al. "Risk of Convulsion and Aseptic Meningitis following Measles-Mumps-Rubella Vaccination in the UK E." *Am J Epidemiol* 2007;165:704-709
- 27) CDC, Pink Book, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
- 28) Vitali Pool, M. Miles Braun, John M. Kelso et al. "Prevalence of Anti-Gelatin IgE Antibodies in People With Anaphylaxis After Measles-Mumps-Rubella Vaccine in the United States" <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/6/e71>
- 29) Nokleby H. "Vaccination and anaphylaxis" *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006 Feb;6(1):9-13. Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo, Norway. [hanne.nokleby@fhi.no](mailto:hanne.nokleby@fhi.no)
- 30) Abdelbaky AM, Channappa DB, Islam S Urology Department, Burnley General Hospital, Burnley, UK. "Unilateral epididymo-orchitis: a rare complication of MMR vaccine." *Ann R Coll Surg Engl.* 2008 May;90(4):336-7.
- 31) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 32) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-836.

## 1.8 Appendice

### legenda vaccini

Per venire in aiuto a coloro che non hanno confidenza con la terminologia usata, si riporta qui di seguito una legenda relativa alle sigle utilizzate nel testo. Si ricorda che i vaccini possono essere presenti in commercio come prodotti contenenti anche molti antigeni come ad esempio:

- Gli esavalenti (Infarix exa, Hexavac) che contengono DTPa, Hib, IPV, Ep B
- I pentavalenti: Pentavac che contiene DTPa, IPV, Hib e Infanrix Penta che contiene DTPa, IPV, EpB
- I tetravalenti: Infarix HepB che contiene DTPa, EpB, il Tetravac che contiene DTPa, IPV, il Polio Infanrix DTPa, IPV

#### Legenda

Vaccini sigle	Vaccini: termine esteso
D	Difterite
DT	Difterite, tetano pediatrico
dT	Difterite, tetano adulti
DTPa	Difterite, tetano, pertosse acellulare
dTpa	Difterite, tetano pertosse adulti
EpA	Epatite A
EpB	Epatite B
Esa	Esavalente
Hib	Haemophilus Influenzae
HPV	Papilloma Virus
Influ	Influenza
IPV	Polio Salk
MenC	Meningococco C
MPR	Morbillo, parotite, rosolia
MR	Morbillo, rosolia
OPV	Polio Sabin
PCV7	Pneumococco 7 valente
Penta	Pentavalente
PPV23	Pneumococco 23 valente
T	Tetano
Var	Varicella

## **Tabelle allegate**

Nelle pagine successive sono presentate tabelle dettagliate relative a sintomi e vaccini, alle reazioni neurologiche e alle reazioni da ipersensibilità.

**I titoli delle tabelle sono i seguenti:**

**Tabella 1- Sintomi rilevanti segnalati per ciascun vaccino interessato. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

**Tabella 2 - Convulsioni febbrili. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

**Tabelle 3 e 4 - Reazioni neurologiche altre (Neurologiche senza convulsioni febbrili). Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

**Tabella 5 e 6 - Reazioni di tipo ipersensibilità immediata. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

**Tabella 7 e 8 - Reazioni di tipo ipersensibilità tardiva. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009**

## **Tabella 9- Definizioni di caso**

In particolare si sottolinea che in tabella 1 i sintomi altro rilevanti, manifestazioni cutanee non chiare, apnee/dispnee, linfadenopatie, alterazioni indici epatici, melena, fotofobia, scotomi, enuresi, flushing, fotofobia per comodità di lettura sono stati accorpati nella dicitura "Altro" e inoltre che nella medesima tabella - creata per nome commerciale- manca rispetto alla tabella 7 del capitolo 1 - una reazione da ipersensibilità attribuita sia ad MPR sia a MenC, in quanto al momento della analisi si era a conoscenza in merito a quel caso del solo tipo di vaccino e non del nome commerciale.

Sono descritti invece nelle tabelle da 2 a 8 i sintomi seguenti: convulsioni febbrili in tabella 2, i rimanenti neurologici in tabella 3 e 4, le ipersensibilità immediate in tabella 5 e 6 e le tardive in tabella 7 e 8. In questa tabelle si presenta il dettaglio dei sintomi dell'età dei soggetti interessati, il sesso, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione, il tipo e il nome commerciale del vaccino, la durata dei sintomi, gli esiti, l'anno e la Ausl di segnalazione e per le ipersensibilità immediate anche la terapia effettuata.

Per ciò che concerne gli esiti, con la definizione "Non ancora guarito" si intende non guarito al momento della segnalazione, il tempo di insorgenza dei sintomi e la durata di essi fanno riferimento ai sintomi di tipo neurologico nel caso delle tabelle descrittive dei neurologici e a quelli da ipersensibilità nel caso delle tabelle che descrivono questi ultimi sintomi.

I vaccini descritti nelle tabelle da 2 a 8 sono tutti quelli segnalati nella scheda senza alcun tentativo di attribuzione del vaccino al sintomo secondo caratteristiche temporali della reazione.

**Tabella 1**

Vaccini: nome commerciale	Vaccini: tipo	HHE	Pianto persistente	Zoster	Piastrinopenie/ Petecchie	Diabete	Edemi articolari ematomi atriiti	Vasculiti	Altro	Zoppia	Tumefazione scrotale	Tumefazione parotidi	Episodi vaso vagali	Anemia emolitica autoimm	ALTE	Eritema nodoso	Locali gravi	Febbri	Neurologici	Ipersensibilità
ANATOXAL DITE ad	dT								1											1
DIF-TET-ALL ad	dT					1			1								1	2	2	4
DITANRIX adulti	dT						1		1				1				2	5		4
DITANRIX bambini	DT																			1
HAVRIX bambini	Ep A ped																1			1
HEXAVAC	esa	1							1										1	
IMOVAX POLIO	IPV																	1		1
INFANRIX DTPA	DTPa						3	1	4				2				38	4	2	19
INFANRIX HEXA	esa	24	15		4		1		16				1	1	1		10	69	29	50
MMR II	MPR				2		2	1	7	1	2		1				1	13	13	21
PREVENAR	PCV7	20	14		4		2		17	1			1	1	1		3	61	27	46
PRIORIX	MPR						1		3								1	1	1	6
VARILRIX	Var																	1		2
VAXIGRIP	Influ				1														1	2
AGRIPPAL S1	Influ		1	1															1	5
Menjugate	MenC				1	1	2		6	2							2	20	13	31
Meningitec	MenC								1										1	1
Morupar	MPR																	1	1	1
Varivax	Var			1															1	
Infanrix Penta	DTPa, IPV,		1														1			
Hiberix	Hib		1																	
Tetravac	DTPa, IPV								1									1		2
Procomvax	Hib, EpB																	1		
Boostrix	dTPa																1			2
Rorvax	MPR				1															1
Imovax Tetano	T																			1
HBVAX-pro5	Ep B ped																1			2
HBVAX-pro10	Ep B ad																			1
Cervarix	HPV			3	1				9				5		1		11	16	6	23
MMRVaxPro	MPR				2		1		3	1	1	2	2					9	11	28
Stamaril	Febbre gialla																			1
Diferivaccine SSI	D																1			
Pneumo 23	PCV23																2			
Polionfanrix	DTPa, IPV				1				2								2		1	
Focetria	Influ AH1N1					1			1	2								12	6	5
Influvac	Influ																	2	1	2

**Tabella 2**

Anno	Eta	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Nome vaccino1	Nome vaccino2	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose1	n_dose2
2006	16mm	13hh	1gg	M	Modena	PS	Guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR	PRIORIX	PCV7	MPR	2	1
2006	5mm	8hh	/	F	Ravenna	No ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	HEXAVAC		Esa		2	/
2006	4mm	14hh	/	F	Forli	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2006	13mm	5gg	/	M	Bologna	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II		MPR		1	/
2007	19mm	6gg	1gg	M	Ravenna	Visita spec	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2007	15mm	7gg	12gg	F	Ravenna	Visita spec	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2007	10mm	14hh	/	F	Forli	No ricovero	Non def.	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2007	12mm	12hh	1gg	M	Modena	Visita dom.	Guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR		PCV7		3	/
2007	6aa	12gg	/	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II		MPR		2	/
2007	15mm	8hh	2gg	M	Modena	Ricovero e visita spec.	Guarito	Convulsioni febbrili	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	1	1
2007	15mm	27hh	1gg	F	Ravenna	Tp amb.vacc	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	12mm	24hh	/	M	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2008	15mm	5gg	/	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	18mm	9gg	2gg	M	Bologna	Visita PLS	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	6aa	8gg	4gg	M	Bologna	No ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMR II		MPR		/	/
2008	5mm	12hh	1gg	M	Bologna	PS	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2008	18mm	13gg	2gg	F	Cesena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	5aa	11hh	2gg	F	Cesena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	4	2
2008	16mm	7gg	4gg	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2009	14mm	8gg	3gg	M	Ferrara	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	/	/
2009	3mm	15hh	4gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2009	10mm	13hh	/	M	Piacenza	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2006	10mm	15hh	1gg	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR		PCV7		2	/
2007	20mm	55hh	5gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili e esantema maculo-papulare	MMR II		MPR		1	/
2008	13mm	59hh	11gg	F	Bologna	Ricovero	Non guarito	Convulsioni febbrili e esantema morbilliforme	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	1	1
2009	16mm	8gg	4gg	F	Ferrara	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili e esantema morbilliforme, flogosi prime vie aeree	MMR II		MPR		1	/
2006	15mm	33hh	1gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili e faringe iperemica	Meningitec	PRIORIX	MenC	MPR	1	1
2009	11mm	10hh	1gg	M	Piacenza	PS	Guarito	Convulsioni febbrili e flogosi vie respiratorie	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/
2008	3aa	6gg	/	M	Bologna	Ricovero	Non def.	Convulsioni febbrili in corso di faringo-tonsillite	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2009	4mm	10hh	/	M	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsioni febbrili in corso di infezione da CMV	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2

**Tabella 3**

Anno	Eta	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Nome vaccino1	Nome vaccino2	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose1	n_dose2
2006	10mm	16hh	72gg	M	Modena	Visita spec	Guarito	Miclonie della bocca con deviazione a sn., gg. successivo torsione del collo a sn.	INFANRIX HEXA		Esa		3	/
2006	14aa	57hh	56gg	M	Cesena	Non spec.	Guarito	Cefalea a comparsa giornaliera persistente oltre un mese	Varivax	DIF-TET-ALL ad	Var	dT	1	5
2006	16mm	24hh	/	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Crisi convulsive apiretiche	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	1	1
2006	15mm	3gg	43gg	F	Rimini	Non spec.	Guarito	Edema labbro superiore, febbre e neurite brachiale	INFANRIX HEXA		Esa		/	/
2006	11mm	7gg	/	M	Piacenza	Ricovero	Non guarito	Encefalomielopatia acuta disseminata	INFANRIX HEXA		Esa		3	/
2006	3mm	15hh	/	F	Bologna	Ricovero	Non def.	Irritabilità, revulsione globi oculari per 20'	INFANRIX HEXA		Esa		1	/
2006	6aa	21gg	23gg	M	Ravenna	Ricovero	Guarito	Meningoencefalite virale	Morupar	INFANRIX DTPA	MPR	DTPa	2	4
2006	14mm	7gg	9gg	M	Ferrara	PS	Guarito	Pianto inconsolabile, ipertono del tronco, atteggiamento in ipertensione del capo	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2006	16aa	5hh	5gg	M	Ravenna	Visita spec	Guarito	Reazione locale grave, febbre, narcolessia, diminuzione riflessi rotulei	Menjugate		MenC		1	/
2007	17aa	9hh	15gg	F	Parma	Ricovero	Guarito	Aumento tono muscolare braccio e spalla dx (sede iniezione), rigidità muscoli collo e viso, contrazione spastica muscoli del braccio	DIF-TET-ALL ad		dT		5	/
2007	5mm	8hh	6gg	M	Piacenza	Ricovero	Guarito	Crisi convulsive apiretiche	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	6mm	12hh	/	F	Parma	Ricovero	Esiti permanenti	Crisi convulsive subentranti	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/
2007	15mm	9hh	/	F	Modena	Nessun interv.	Non def.	Episodi di irrigidimento arti superiori e bocca (durati circa 30 min)	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	1	1
2007	3mm	17gg	/	F	Parma	Ricovero	Non def.	Meningite a partenza otomastoidea	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2007	5aa	7gg	/	F	Rimini	Visita spec	Non guarito	Strabismo unilaterale	MMR II		MPR		/	/
2008	5mm	11hh	/	F	Reggio Emilia	Visita MMG	Guarito	Contrazioni generalizzate con rotazione bulbi oculari	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2008	2mm	44gg	/	F	Modena	Visita PLS e spec.	Non guarito	Diminuita mobilità arto superiore sinistro, arto in adduzione, aumento tono muscolare movimenti goffi di prensione	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	18mm	22gg	/	F	Modena	Ricovero	Guarito	Episodio convulsivo in sogg. apiretico con ipertono generalizzato e revulsioni bulbi oculari	PRIORIX		MPR		1	/
2008	16mm	10gg	/	F	Modena	Ricovero	Guarito	Episodio critico al risveglio del sonno pomeridiano con fissità dello sguardo e clonie	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	14mm	31hh	/	M	Modena	PS	Non guarito	Episodio di afasia con pregresso trauma cranico	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	17mm	13gg	8gg	F	Bologna	Visita spec	Guarito	Esantema, febbre 39°7, instabilità posturale	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	12aa	3gg	1gg	F	Bologna	PS	Guarito	Febbre e spasmo carpo-podalico	Cervarix		HPV		2	/
2008	2mm	4hh	1gg	F	Bologna	No ricovero	Guarito	Febbre, ipertono, pianto inconsolabile	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	11mm	5hh	/	M	Bologna	Visita spec	Guarito	Movimenti atetonici del collo tipo s. extrapiramidale	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3



**Tabella 4**

Anno	Eta	Insongenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Nome vaccino1	Nome vaccino2	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose1	n_dose2
2008	10mm	63hh	/	F	Bologna	Visita spec	Non guarito	Nistagmo occhio dx	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2008	5mm	22hh	5gg	M	Bologna	Visita spec	Guarito	Opistotono e strabismo convergente	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2008	2mm	22hh	5gg	F	Piacenza	PS	Guarito	Reaz.locale, pianto prolungato, spasmi muscolari volto e arti	INFANRIX HEXA		Esa		1	/
2008	2mm	15hh	7gg	F	Bologna	Visita spec	Guarito	Spasmi all'addormentamento e in veglia	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/
2008	14mm	8gg	1gg	M	Imola	No ricovero	Guarito	Tremori generalizzati nella notte	MMRVaxPro		MPR		1	/
2009	14aa	8hh	1gg	F	Ravenna	Ricovero	Guarito	Anestesia, parestesia febbre	Cervarix		HPV		/	/
2009	13aa	15hh	7gg	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Astenia crescente accompagnata da pesantezza alle gambe ed ipostenia spt.arto inf sx	Focetria		Influ		1	/
2009	20mm	21gg	8gg	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Atassia diagnosi osp. di cerebellite lieve	MMRVaxPro		MPR		1	/
2009	12mm	5gg	9gg	M	Parma	Visita spec	Guarito	Atassia e disequilibrio, deambulazione a guardia alta e a volte in punta di piedi	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/
2009	3aa	18gg	/	M	Reggio Emilia	Ricovero	Non guarito	Atassia, oftalmoplegia, areflessia arti inferiori: S.Miller Fisher	INFANRIX DTPA		DTPa		/	/
2009	10aa	3gg	3gg	F	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Cefalea intensa nausea vomito impossibilit� a mantenere la stazione eretta per il dolore, febbre	Cervarix		HPV		1	/
2009	11mm	11gg	61gg	M	Parma	Visita spec	Guarito	Clonie del capo	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/
2009	19mm	63hh	/	F	Parma	Ricovero	Non guarito	Crisi convulsiva, cianosi, trisma	Focetria		Influ		1	/
2009	19mm	15hh	3gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Crisi convulsive apiretiche	Focetria		Influ		1	/
2009	4aa	55hh	/	M	Parma	Visita spec	Non guarito	Disfasia, difficolt� ad iniziare l'eloquio e a scandire le parole	Focetria		Influ		1	/
2009	8aa	5gg	46gg	F	Forlì	Visita spec	Guarito	Dolore intenso in sede di inoculo e nevrite a livello di C5	AGRIPPAL S1		Influ		1	/
2009	17mm	12gg	/	F	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Febbre 39, pianto irritabilit�, faringite seguiti da atassia	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1
2009	3mm	13hh	/	F	Bologna	Visita spec	Non guarito	Febbre e deviazione del corpo con forte resistenza alla motilit� anche passiva (ipertono?) riduzione lallazione e sorrisi	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2009	5aa	5gg	3gg	F	Ferrara	Visita spec	Guarito	Febbre e ipertono muscolare arti progressa diagnosi di deficit enzimatico mitocondriale	Focetria	Influvac	Influ	Influ	/	/
2009	5aa	24hh	1gg	M	Modena	Visita PLS	Guarito	Febbre e vomito, agitazione psicosensoriale con urla e pallore	Polionfanrix	MMRVaxPro	DTPa,IPV	MPR	/	/
2009	9mm	6hh	1gg	F	Ferrara	No ricovero	Guarito	Febbre, irritabilit� e atteggiamento "floppy"	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2009	5mm	13hh	/	F	Reggio Emilia	Visita spec	Guarito	Ipertono generalizzato e movimenti tonico-clonici	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2009	16aa	12gg	/	M	Reggio Emilia	Ricovero	Non def.	Ipostenia emisoma sx	Focetria	VAXIGRIP	Influ	Influ	1	/
2009	14aa	6hh	/	F	Cesena	Visita MMG	Non guarito	Parestesia 5° dito mano sn	Cervarix		HPV		1	/
2009	15aa	9gg	5gg	F	Modena	Visita spec	Guarito	Parestesia con ipostenia arto dx (vaccinazione arto sx)	Cervarix		HPV		2	/
2009	11aa	13hh	/	F	Modena	PS	Guarito	Tremori ed astenia	Cervarix		HPV		1	/
2009	14mm	24hh	/	F	Parma	Ricovero	Esiti permanenti	Al risveglio urla e movimenti disorganizzati, a seguire mloclonie erratiche e saltuari spasmi	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	/	/

**Tabella 5**

Anno	Eta	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Vaccino 1	Vaccino 2	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose1	n_dose2	tp_1	tp_2	tp_3
2006	13mm	2min	/	F	Rimini	Tp amb.vac	Guarito	Chiazze non pruriginose non rilevate arti inf., tronco, collo, orecchie	Menjugate		MenC		1	/	Antiistaminico os		
2006	12aa	30min	/	F	Modena	Tp amb.vac	Non def.	Prurito e arrossamento viso e parte estensoria braccia	Rorvax		MPR		2	/	Antiistaminico im		
2006	11mm	150min	/	F	Modena	PS	Guarito	Eritema e vomito febbre e ipotonia	INFANRIX HEXA		Esa		2	/			
2006	7aa	10min	/	F	Parma	PS	Guarito	Lipotimia 10 e chiazze eritematose collo e tronco	INFANRIX DTPA		DTPa		4	/			
2006	6aa	20min	/	F	Modena	Tp amb.vac	Non guarito	Eritema maculoso, viso, braccia, cosce	Boostrix	MMR II	dTpa	MPR	4	2	Antiistaminico os		
2006	17mm	30min	/	M	Imola	Tp amb.vac	Non def.	Rush cutaneo volto e torace	MMR II		MPR		1	/	Antiistaminico os		
2006	6aa	10min	/	M	Modena	Tp amb.vac	Guarito	Eruzione eritematosa al volto e al tronco	INFANRIX DTPA	PRIORIX	DTPa	MPR	4	2	Antiistaminico im	Cortisone im	
2006	6aa	130min	/	M	Modena	Visita PLS	Guarito	Reazione orticarioide diffusa con papule e pomfi	INFANRIX DTPA	PRIORIX	DTPa	MPR	4	2	Cortisone os	Formistin os	
2006	16aa	0min	/	M	Modena	No ricovero	Guarito	Eritema viso dorso torace	ANATOXAL DITE ad	Meningitec	dT	MenC	/	1			
2006	14aa	210min	/	M	Cesena	PS	Non guarito	Capogiro prurito generalizzato orticaria tronco, rezione recidivata	DIF-TET-ALL ad	MMR II	dT	MPR	5	2	Cortisone ev	Antiistaminico ev	
2006	6aa	0min	/	F	Bologna	No ricovero	Guarito	Prurito superficie interna delle cosce eritema sfumato, aspetto maculare arti inf., addome, torace	INFANRIX DTPA		DTPa		4	/			
2006	6aa	15min	1g	M	Forli	Ricovero	Guarito	Eritema ed edema periorbitario, pomfi, dispnea con rientramento costale e del giugulo	INFANRIX DTPA	Morupar	DTPa	MPR	/	/			
2006	11mm	120min	1g	M	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Orticaria migrante	PREVENAR		PCV7		1	/			
2006	26mm	120min	/	F	Bologna	Visita PLS	Non guarito	Eritema volto dolore sede locale	Imovax Tetano		T		1	/			
2006	3mm	5min	/	F	Bologna	No ricovero	Guarito	Eritema volto, arti superiori e collo	INFANRIX HEXA		Esa		1	/	osservazione		
2007	6aa	10min	/	M	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Rossore prurito padiglioni auricolari, macchie eritematose, volto, tronco, collo	MMR II	INFANRIX DTPA	MPR	DTPa	1	4	Antiistaminico os	Cortisone	
2007	24mm	10min	/	F	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Chiazze orticarioidi al tronco e guance pruriginose	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1	Antiistaminico im	Cortisone	Antiistaminico os
2007	3mm	1min	1g	M	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Eritema maculo-papuloso al tronco (preesistente?)	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1			
2007	22mm	15min	/	M	Bologna	No ricovero	Guarito	Reazione eritematosa a faccia, gambe e braccia	INFANRIX HEXA		Esa		3	/			
2007	14aa	5min	/	F	Cesena	No ricovero	Guarito	Orticaria al sito di iniezione e al tronco	DIF-TET-ALL ad	MMR II	dT	MPR	5	2			
2007	6aa	5min	/	M	Rimini	Tp amb.vac	Non guarito	Esantema orticarioide/pomfoide al volto	INFANRIX DTPA	MMR II	DTPa	MPR	/	/	Antiistaminico		
2007	15aa	15min	/	M	Modena	Tp amb.vac	Guarito	Chiazze rosse al collo e pomfi durati alcuni minuti	Menjugate	DIF-TET-ALL ad	MenC	dT	1	5	Antiistaminico ev		
2007	6aa	10min	/	M	Ravenna	Ricovero tp amb. Vacc	Non def.	Pallore, dolore, al petto tosse stizzosa	INFANRIX DTPA	MMR II	DTPa	MPR	4	2	Adrenalina im	Cortisone	

**Tabella 6**

Anno	Eta	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Vaccino 1	Vaccino 2	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose1	n_dose2	tp_1	tp_2	tp_3
2008	6aa	5min	1g	F	Rimini	Tp amb.vac	Guarito	Edema tonsillare e lieve orticaria	Tetravac	MMRVaxPro	DTPa,IPV	MPR	4	2			
2008	12aa	60min	/	F	Reggio Emilia	Visita spec	Non guarito	Eritema polimorfo andamento a poussée, edema labbro inferiore e orecchie	Cervarix		HPV		1	/			
2008	5mm	15min	/	ND	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Modesta orticaria e agitazione	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2			
2008	11aa	15min	/	F	Reggio Emilia	Non spec.	Guarito	Eritema volto e collo, alcuni pomfi mano dx con prurito	Cervarix		HPV		2	/			
2008	12aa	5min	/	F	Bologna	118	Guarito	Tosse stizzosa, dispnea, tremori addominali, vertigini	Cervarix		HPV		2	/			
2008	5aa	1min	/	F	Cesena	Tp amb.vac	Guarito	Orticaria e prurito alla lingua	MMRVaxPro		MPR		2	/		Antiistaminico os	
2008	16mm	15min	/	M	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Orticaria tronco arti inferiori	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1			
2008	13aa	10min	/	F	Cesena	Tp amb.vac	Guarito	Prurito capogiri nausea	VARILRIX	Menjugate	Var	MenC	1	1	Cortisone im	Antiistaminico os	Anti-H2 ev
2008	6aa	60min	/	F	Forli	No ricovero	Guarito	Reazione orticarioide diffusa migrante	DITANRIX bambini		DT		1	/			
2008	6aa	2min	/	F	Reggio Emilia	Tp amb.vac ricovero	Guarito	Gonfiore e prurito alle mani arrossamento volto: iniziale anafilassi?	MMRVaxPro		MPR		2	/	Adrenalina im	Antiistaminico im	Cortisone im
2008	2mm	10min	/	M	Ravenna	Ricovero	Non guarito	Reazione pomfoide al volto	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1	Adrenalina im		
2008	17mm	5min	/	M	Modena	Tp amb.vac	Guarito	Orticaria	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1	Antiistaminico im	Cortisone im	
2008	6aa	60min	/	M	Reggio Emilia	No ricovero	Non guarito	Broncospasmo	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	4	2			
2008	23mm	35min	/	F	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Rossore in sede di iniezione ed eritema radicolare al tronco, agitazione	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1			
2008	16mm	30min	/	M	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Eritema tronco e pianto continuo insistente	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1			
2008	13aa	15min	/	M	Rimini	Tp amb.vac	Non guarito	Edema pruriginoso periorbitale e palpebrale occhio sn	HBVAX-pro5	MMRVaxPro	EpB ped	MPR	4	2	Antiistaminico os		
2008	16aa	20min	/	F	Parma	Tp amb.vac, 118	Non guarito	Chiazze orticarioidi collo e parte alta del tronco prurito arti inf.	DITANRIX adulti	Menjugate	dT	MenC	/	/	Antiistaminico im		
2009	8aa	1min	/	M	Ferrara	Tp amb.vac	Non guarito	Tosse stizzosa e apnea	Focetria	Influvac	Influ	Influ	1	2	salbutamolo puff		
2009	4aa	5min	/	M	Parma	Ricovero	Guarito	Improvvisa comparsa di tosse insistente e cianosi	Focetria		Influ		/	/			
2009	12aa	1min	/	M	Bologna	No ricovero	Non def.	Esantema tronco e volto	Focetria	VAXIGRIP	Influ	Influ	/	/			
2009	5aa	5min	1g	M	Modena	PS	Guarito	Eruzione cutanea a piccoli elementi eritematosi braccio dx e volto, presincope	Focetria		Influ		1	/			
2009	2mm	20min	/	M	Bologna	Tp amb.vac	Non guarito	Eritema maculare volto e altre aree cutanee	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1	Antiistaminico os		
2009	22mm	60min	/	F	Modena	PS	Non def.	Arrossamento cutaneo, reazione allergica diagnosticata in PS	HBVAX-pro5		EpB ped		3	/			
2009	12aa	20min	/	F	Modena	118	Non def.	Chiazze rosse viso collo e difficoltà respiratoria	MMRVaxPro		MPR		/	/			
2009	6aa	20min	/	M	Modena	Tp amb.vac	Non guarito	Pomfi alle mani e al viso	MMRVaxPro	Boostrix	MPR	dTpa	/	/			
2009	12aa	120min	1g	F	Rimini	PS	Guarito	Orticaria volto e tronco, febbre	Cervarix		HPV		1	/	Antiistaminico os		
2009	2mm	15min	/	F	Parma	No ricovero	Guarito	Rossore piedi e piccoli pomfi sul dorso	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	/	/			
2009	2mm	63min	7gg	M	Reggio Emilia	Tp amb.vac	Guarito	Chiazze eritematose violacee fronte e nuca, febricola, irritabilità	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1	Antiistaminico im		
2009	11aa	120min	/	F	Imola	PS	Guarito	Malessere, sudorazione, pallore, esantema puntiforme a tronco e arti	Cervarix		HPV		2	/	Tachipirina		
2009	11aa	18min	/	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Eritema faccia volare entrambi gli avambracci	Cervarix		HPV		1	/	Antistaminico		
2009	15aa	5min	1g	F	Ferrara	Tp amb.vac PS	Guarito	Tosse stizzosa, costrizione faringea ed oppressione sovrasternale	MMRVaxPro		MPR		2	/	Antiistaminico im	salbutamolo puff	Cortisone im
2009	11aa	120min	2gg	F	Ferrara	Visita dom.	Guarito	Prurito al volto, collo e braccia con eruzione orticarioide, edema al volto	Cervarix		HPV		3	/	pomata antibatterica	Antiistaminico os	
2009	11aa	240min	3gg	F	Ferrara	No ricovero	Guarito	Eritema prurito diffusi edema palpebrale	Cervarix		HPV		3	/			
2009	10aa	30min	/	F	Reggio Emilia	Tp amb.vac PS	Guarito	Eritema pruriginoso volto e arti diffuso al resto del corpo	Cervarix		HPV		1	/	Antiistaminico im	Cortisone ev	
2009	21mm	18min	/	F	Bologna	Tp amb.vac	Non def.	Reazione allergica cutanea torace	HAVRIX bambini		EpA ped		1	/	Antistaminico		
2009	15aa	240min	/	M	Bologna	Nessun interv.	Non guarito	Eruzione cutanea papulare, astenia, torcicollo	Menjugate	DITANRIX adulti	MenC	dT	1	/			
2009	4mm	240min	/	F	Bologna	No ricovero	Non def.	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2			
2009	5aa	10min	2gg	M	Modena	Non spec.	Guarito	Esantema orticarioide diffuso su tutto il corpo con prurito, tosse, febbre	INFANRIX DTPA	PRIORIX	DTPa	MPR	4	2	Antiistaminico im		
2009	15mm	5min	/	M	Bologna	Tp amb.vac	Non def.	Arrossamento cutaneo con prurito al torace	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1	Antiistaminico os		

**Tabella 7**

Anno	Eta	Insoergenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Vaccino1	Vaccino1	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose	n_dose2
2006	10aa	4hh	67gg	M	Bologna	No ricovero	Guarito	Reazione pomfoide diffusa al volto e tronco	PRIORIX		MPR		2	
2006	11aa	4hh	4gg	M	Parma	PS	Guarito	Crisi di broncospasma	MMR II		MPR		2	
2006	5aa	5hh	/	M	Ferrara	PS	Non guarito	Edema labbra-Reazione locale spalla gomito	INFANRIX DTPA	MMR II	DTPa	MPR	4	2
2006	3aa	5hh	3gg	M	Forli	No ricovero	Guarito	Eritema lieve ed edema al volto	PREVENAR		PCV7		1	
2006	2mm	5hh	2gg	F	Ravenna	PS	Guarito	Esantema diffuso a tutto il corpo durato 24 ore e T° 39	INFANRIX HEXA		Esa		1	
2006	3mm	6hh	3gg	F	Modena	No ricovero	Guarito	Esantema diffuso	INFANRIX HEXA		Esa		1	
2006	3mm	6hh	1g	F	Modena	No ricovero	Guarito	Edema palpebrale maggiore sonnolenza rispetto al solito	INFANRIX HEXA		Esa		1	
2006	15mm	6hh	43gg	F	Rimini	Non spec.	Guarito	Edema labbro superiore, febbre e neurite brachiale	INFANRIX HEXA		Esa			
2006	6aa	7hh	/	F	Reggio Emilia	PS	Non def.	Orticaria viso arti inf. addome e braccio sin -MPR-, reaz locale braccio dx -DTPa-	MMR II	INFANRIX DTPA	MPR	DTPa	2	4
2006	20mm	8hh	/	F	Modena	Visita PLS	Guarito	Reazione pruriginosa torace addome arti superiori spt mani e poi arti inferiori	PREVENAR		PCV7			
2006	5aa	8hh	5gg	F	Modena	Visita PLS	Guarito	Orticaria e tunefazione caviglia dx con ecchimosi e artralgia	PRIORIX	INFANRIX DTPA	MPR	DTPa		
2007	6aa	8hh	/	M	Modena	No ricovero	Non def.	Reazione ertemato-pomfoide	AGRIPPAL S1		Influ		1	
2007	5mm	8hh	21gg	F	Bologna	Visita PLS	Guarito	Febbre, angiodema palpebre ed esantema volto e tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	13mm	9hh	4gg	F	Reggio Emilia	Ricovero	Guarito	Febbre, rush tronco -definito scarlattiniforme ma senza segni di vasculite- flogiosi vie aeree sup.	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	1	1
2007	12mm	9hh	/	M	Reggio Emilia	Non spec.	Guarito	Orticaria diffusa aa. inf. e radice coscia, rezione locale bilaterale e pianto persistente	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2007	4aa	9hh	1g	F	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Reazione orticarioide chiazze eritematose rilevate subentranti le une sulle altre	IMOVAX POLIO		IPV		4	
2007	2mm	10hh	1g	F	Piacenza	Non spec.	Guarito	Crisi di broncospasma	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2007	16mm	11hh	1g	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Manifestazione orticarioide iperemica localizzata agli arti inferiori	AGRIPPAL S1		Influ		1	
2007	6aa	11hh	/	M	Bologna	No ricovero	Non guarito	Edema e arrossamento del labbro superiore	INFANRIX DTPA	MMR II	DTPa	MPR	4	2
2007	5mm	11hh	2gg	F	Modena	No ricovero	Guarito	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	2mm	12hh	3gg	M	Modena	Visita PLS	Guarito	Febbre, eruzione cutanea diffusa al tronco, arti, volto	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2007	23mm	12hh	3gg	F	Forli	Non spec.	Guarito	Orticaria arti inferiori, febbre	PREVENAR		PCV7		2	
2007	5mm	12hh	/	F	Ravenna	No ricovero	Guarito	Eritema arti inferiori	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	17mm	12hh	5gg	F	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Orticaria	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2007	19mm	13hh	/	F	Bologna	PS	Non guarito	Orticaria volto arti inferiori -in PS dg di virosi-	VAXIGRIP	PREVENAR	Influ	PCV7	0	
2007	16aa	14hh	/	F	Reggio Emilia	Non spec.	Non guarito	Febbre 39,5, orticaria, cefalea	DIF-TET-ALL ad	Menjugate	dT	MenC	1	5
2007	15mm	14hh	2gg	F	Ravenna	PS	Guarito	Orticaria	AGRIPPAL S1		Influ		0	
2007	5mm	15hh	1g	M	Parma	PS	Guarito	Febbre ed esantema	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	11mm	15hh	/	F	Parma	Visita PLS	Guarito	Lesioni di tipo orticarioide coscia dx e piede sx. mani e viso	PREVENAR	INFANRIX HEXA	PCV7	Esa	3	3
2007	29mm	15hh	2gg	F	Modena	PS visita spec	Guarito	Orticaria	PREVENAR		PCV7		1	
2007	2mm	15hh	/	M	Modena	Visita PLS	Guarito	Eritema marginato	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2007	6aa	15hh	/	M	Bologna	No ricovero	Non def.	Arrossamento e calore al braccio sn e al volto	INFANRIX DTPA	MMR II	DTPa	MPR	4	2
2007	13mm	15hh	/	F	Reggio Emilia	PS	Guarito	Orticaria e agitazione	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2007	27mm	15hh	7gg	M	Reggio Emilia	PS visita PLS	Guarito	Febbre con picchi 39-40, esantema orticarioide	Menjugate	PRIORIX	MenC	MPR	1	
2007	12mm	15hh	3gg	F	Modena	Non spec.	Guarito	Orticaria gambe e braccia	PREVENAR		PCV7		0	
2007	14mm	15hh	1g	M	Ravenna	No ricovero	Guarito	Eritema bolloso tronco e arti (sedi articolari) scomparsa e ricomparsa in altre zone	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2007	11mm	15hh	/	M	Modena	Non spec.	Non def.	Bronchite asmatica febbre	INFANRIX HEXA		Esa		3	
2007	15mm	16hh	4gg	M	Bologna	Ricovero	Guarito	Orticaria petecchiale	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	0	
2007	6mm	17hh	2gg	M	Modena	No ricovero	Guarito	Maculo-papule arti inf, eritema lineare sulle gambe, lesioni simili all'eritema	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	15mm	18hh	/	M	Forli	Ricovero	Non guarito	Orticaria scroto -epididimite sn- minime chiazze orticarioidi diffuse	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2007	15mm	21hh	/	F	Modena	No ricovero	Non guarito	Orticaria	MMR II	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2007	15mm	22hh	/	M	Modena	Non spec.	Guarito	Intenso rash generalizzato	MMR II		MPR		0	
2007	11mm	22hh	17gg	F	Parma	No ricovero	Guarito	Eruzione pomfoide arti e tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2007	4mm	22hh	1g	F	Rimini	Visita PLS	Guarito	Iperpiressia;esantema maculo-papuloso diffuso al volto, tronco e alla radice degli arti	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2007	5mm	23hh	3gg	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Febbre 39.9 e orticaria diffusa	PREVENAR	INFANRIX HEXA	PCV7	Esa	2	2
2007	20mm	23hh	5gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Convulsione febbrile ed esantema maculo-papulare	MMR II		MPR		1	

**Tabella 8**

Anno	Eta	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausi	Intervento	Esito	Descrizione sintomi	Vaccino1	Vaccino1	Tipo vaccino1	Tipo vaccino2	n_dose	n_dose2
2008	11aa	23hh	1g	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Ssantema puntiforme e prurito a tutto il corpo	Cervarix		HPV		2	
2008	4aa	23hh	/	F	Parma	Visita spec	Guarito	Orticaria tronco	AGRIPPAL S1		Influ		0	
2008	16mm	24hh	2gg	M	Bologna	No ricovero	Guarito	Eritema guancia destra, guancia sin e padiglioni auricolari febbre 39,5 e pianto	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1
2008	12mm	24hh	/	M	Bologna	Visita PLS	Non guarito	DErmatite Giannotti-Crosti dal volto agli arti e poi al tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2008	14aa	24hh	1g	F	Imola	No ricovero	Guarito	Febbre, prurito ed eruzione cutanea coscie e braccia	Cervarix		HPV		1	
2008	6aa	24hh	/	F	Modena	Ricovero	Non guarito	Esantema maculo-papulare orticariode e artralgie, febbre	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	0	
2008	12mm	24hh	2gg	M	Rimini	No ricovero	Guarito	Orticaria	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	2mm	24hh	/	F	Bologna	Visita PLS	Non guarito	Orticaria gigante aa. Sup. e collo	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	11aa	24hh	/	F	Parma	No ricovero	Guarito	Orticaria	Cervarix		HPV		1	
2008	2mm	29hh	2gg	F	Bologna	No ricovero	Guarito	Irrequietezza pianto inconsolabile per alcune ore febbricola, reazione orticariode	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	13mm	30hh	/	M	Modena	PS	Non def.	Eritema polimorfo marginato arti inferiori e superiore esteso al tronco	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2008	4mm	30hh	/	M	Reggio Emilia	PS	Guarito	Febbre e eritema volto e tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2008	2mm	30hh	1g	F	Imola	PS	Guarito	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	6aa	31hh	2gg	F	Bologna	Non spec.	Guarito	Febbre, rash cutaneo arti inf.	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	4	4
2008	15mm	35hh	/	F	Modena	Visita PLS	Non def.	Febbre e orticaria	Menjugate	MMR II	MenC	MPR	0	
2008	11aa	37hh	5gg	F	Reggio Emilia	No ricovero	Guarito	Esantema puntiforme tronco e esteso alle coscie	Cervarix		HPV		1	
2008	4mm	38hh	9gg	M	Piacenza	PS	Guarito	Episodio di pianto inconsolabile e orticaria	INFANRIX HEXA		Esa		2	2
2008	11mm	38hh	6gg	F	Rimini	No ricovero	Guarito	Eruzione maculo-papulare	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2008	5aa	39hh	/	M	Bologna	Ricovero	Non def.	Eritema polimorfo	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	4	2
2008	2mm	39hh	3gg	M	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Esantema tronco e arti inferiori	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2008	16aa	39hh	1g	M	Cesena	No ricovero	Guarito	Orticaria	VARILRIX	Menjugate	Var	MenC	1	1
2008	25mm	39hh	1g	M	Bologna	No ricovero	Guarito	Reazione cutanea gomiti polsi caviglie tronco	MMR II		MPR		0	
2008	11aa	39hh	60gg	F	Imola	No ricovero	Guarito	Ripetute manifestazioni pomfoidi recidivanti	Cervarix		HPV		1	
2009	14aa	48hh	/	F	Modena	No ricovero	Guarito	Gonfiore labbro superiore	DITANRIX adulti	Menjugate	dT	MenC	5	1
2009	15mm	48hh	5gg	F	Parma	Non spec.	Guarito	Esantema puntiforme non pruriginoso esteso dal tronco alle estremità e volto febbre	Menjugate		MenC		1	
2009	16mm	55hh	/	F	Reggio Emilia	No ricovero	Non guarito	Orticaria gigante senza angioedema con aspetto polimorfo febbricola rinite	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1
2009	14mm	60hh	/	M	Modena	Visita PLS	Non def.	Orticaria diffusa volto arti sup. ed inf.	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	0	
2009	13mm	63hh	1g	M	Reggio Emilia	Visita PLS	Guarito	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	0	
2009	10mm	63hh	3gg	F	Cesena	Visita PLS	Guarito	Eritema volto esteso	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2009	11aa	63hh	1g	F	Ferrara	No ricovero	Guarito	Prurito al braccio	Cervarix		HPV		0	
2009	11aa	70hh	/	F	Ferrara	No ricovero	Guarito	Eritema al volto, collo e torace	Cervarix		HPV		2	
2009	13mm	3gg	/	M	Piacenza	PS	Guarito	Orticaria	Menjugate	MMRVaxPro	MenC	MPR	1	1
2009	4mm	3gg	/	F	Ravenna	No ricovero	Non def.	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	2	2
2009	12mm	3gg	1g	F	Modena	Ricovero	Guarito	Vomito, ipotonia, rush eritematoso	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	0	
2009	2mm	4gg	7gg	M	Forli	Visita spec	Guarito	Chiazze eritemato-pomfoidi dorso e aa. inferiori	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2009	11aa	4gg	2gg	F	Parma	Nessun interv.	Guarito	Esantema diffuso durato 48 ore regredito senza tp, febbre, dolore braccio	Cervarix		HPV		0	
2009	7mm	4gg	1g	M	Bologna	Ricovero	Guarito	Rush cutaneo su viso e corpo con bolle diffuse	INFANRIX HEXA		Esa		1	
2009	12aa	4gg	2gg	F	Modena	No ricovero	Guarito	Vomito cefalea dolori muscolari e articolari febbre eruzione micro-papulosa al viso	Cervarix		HPV		0	
2009	11aa	4gg	11	M	Parma	Non spec.	Guarito	Orticaria	DITANRIX adulti	HBVAX-pro10	dT	EpA ad		1
2009	13mm	5gg	/	M	Modena	No ricovero	Non def.	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	0	
2009	3aa	5gg	4gg	F	Parma	PS	Guarito	Orticaria			Febbre gialla		1	
2009	10mm	7gg	2gg	F	Modena	No ricovero	Guarito	Esantema	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	0	
2009	11mm	7gg	5gg	F	Ravenna	No ricovero	Guarito	Reazione orticariode tronco arti	INFANRIX HEXA		Esa		3	
2009	13mm	8gg	1g	F	Modena	Visita PLS	Guarito	Chiazze eritematose volto e arti	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2009	11aa	9gg	/	F	Modena	Visita PLS	Non guarito	Orticaria atutto il corpo	Cervarix		HPV		0	
2009	5aa	9gg	7gg	M	Modena	No ricovero	Guarito	Esantema pruriginoso al tronco	INFANRIX DTPA	MMRVaxPro	DTPa	MPR	0	
2009	15mm	9gg	11gg	F	Modena	Ricovero	Guarito	Dermatite eritemato-desquamativa	MMRVaxPro	AGRIPPAL S1	MPR	Influ	0	
2009	12mm	11gg	1g	M	Modena			Orticaria preceduta da tosse e rinite	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2009	5aa	14gg	3gg	M	Ferrara	Visita dom.	Guarito	Orticaria ed edema palpebrale	Focetria	Influvac	Influ		0	
2009	11mm	20gg	/	M	Modena	Visita dom.	Non guarito	Orticaria gigante	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	3	3
2009	13mm	28gg	3gg	M	Parma	Visita PLS	Guarito	Chiazze orticariodi pruriginose migranti	MMRVaxPro		MPR		1	
2009	20mm	15hh	4gg	F	Ravenna	PS	Guarito	Orticaria febbre iperecittabilità	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1
2009	3mm	11hh	3gg	M	Modena	Visita dom.	Guarito	Febbre ed esantema	INFANRIX HEXA	PREVENAR	Esa	PCV7	1	1
2009	15mm	3gg	4gg	F	Modena	Nessun interv.	Guarito	Rush micropapulare e febbre elevata	MMRVaxPro	Menjugate	MPR	MenC	1	1

