

## **Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna periodo 2006-2007**

a cura di:

Maria Giulia Gatti, Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl di Modena  
Maria Grazia Pascucci, Servizio Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna  
Daniela Carati, Andrea Marchi, Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna

## Sommario

<b>Premessa.....</b>	<b>Pag. 3</b>
<b>Note metodologiche.....</b>	<b>Pag. 3</b>
<b>Capitolo1- Descrittiva generale</b>	
<b>1.1 Frequenza delle segnalazioni .....</b>	<b>Pag. 4</b>
<b>1.2 Segnalatori.....</b>	<b>Pag. 7</b>
<b>1.3 Eventi avversi e definizioni di caso.....</b>	<b>Pag. 7</b>
<b>1.4 Analisi su vaccini e sintomi rilevanti.....</b>	<b>Pag. 12</b>
<b>1.5 Descrittiva dei casi rilevanti.....</b>	<b>Pag. 16</b>
<b>Sintomi neurologici .....</b>	<b>Pag. 16</b>
<b>Ipersensibilità.....</b>	<b>Pag. 18</b>
<b>Febbri<math>\geq</math>39,5°.....</b>	<b>Pag. 22</b>
<b>Reazioni locali gravi.....</b>	<b>Pag. 23</b>
<b>HHE.....</b>	<b>Pag. 24</b>
<b>Pianto persistente.....</b>	<b>Pag. 24</b>
<b>Petecchie.....</b>	<b>Pag. 24</b>
<b>Artriti.....</b>	<b>Pag. 24</b>
<b>Reazioni vagali rilevanti.....</b>	<b>Pag. 24</b>
<b>Tumefazioni scrotali.....</b>	<b>Pag. 25</b>
<b>1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto soccorso.....</b>	<b>Pag. 26</b>
<b>1.7 Esiti.....</b>	<b>Pag. 27</b>
<b>1.8 Appendice: legenda vaccini.....</b>	<b>Pag. 28</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>Pag. 29</b>

## **Capitolo2- Case Report**

<b>2.1 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica .....</b>	<b>Pag.30</b>
<b>2.2 Altro rilevanti.....</b>	<b>Pag.30</b>
<b>2.3 Artriti.....</b>	<b>Pag.31</b>
<b>2.4 Diabete.....</b>	<b>Pag.32</b>
<b>2.5 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie.....</b>	<b>Pag.32</b>
<b>2.6 Manifestazioni cutanee di non chiara natura.....</b>	<b>Pag.33</b>
<b>2.7 Neurologici.....</b>	<b>Pag.34</b>
<b>2.8 Shock anafilattico.....</b>	<b>Pag.36</b>
<b>2.9 Tumefazioni scrotali.....</b>	<b>Pag.37</b>
<b>2.10 Vasculite.....</b>	<b>Pag.37</b>
<b>2.11 Zoppia.....</b>	<b>Pag.37</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>Pag.38</b>

## **Premessa**

E' ormai noto che la sorveglianza post-marketing degli eventi avversi ai farmaci svolge un ruolo fondamentale nella conoscenza degli effetti di essi "sul campo". Parimenti anche la sorveglianza delle reazioni ai vaccini risulta fondamentale per l'approfondimento delle tematiche di sicurezza e del rapporto rischio/beneficio delle strategie messe in atto. Essa permette infatti di evidenziare segnali di allarme, come l'eventuale eccesso di reattogenicità di un determinato lotto o l'esistenza di reazioni avverse inattese. La restituzione dei risultati della sorveglianza, poi, migliora il lavoro degli operatori e, di conseguenza, permette loro di informare più adeguatamente le famiglie. In particolare la sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini (come quella di tutti i farmaci) fa capo a precise norme di legge nazionali (1) ed è un dovere deontologico.

Dopo i primi rapporti regionali relativi alle segnalazioni effettuati nel 2001, e a distanza di tempo nel 2006, predisposti dal Servizio Sanità Pubblica in collaborazione con il Servizio Politica del Farmaco della Regione Emilia-Romagna, si è proceduto quest'anno all'analisi dei dati relativi al periodo 2006-2007.

## **Note metodologiche**

L'analisi è stata compiuta considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini pervenute ai Servizi di Farmacovigilanza aziendale della Regione negli anni 2006 e 2007. Usando come criterio la data di compilazione, la casistica esaminata comprende inevitabilmente alcuni eventi accaduti nell'anno precedente il 2006 e non ne include altri segnalati nell'anno seguente il 2007.

Le informazioni riportate sulle schede cartacee sono risultate esaustive nella quasi totalità dei casi. I missing riguardavano l'esito delle reazioni (17,5%) e gli interventi sanitari effettuati (11%). Rispetto al solo 2006 sono apparsi maggiormente completi i dati relativi all'ora di somministrazione e all'ora di reazione.

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.

Il data base informatizzato dell'AIFA, su supporto excel, è stato poi utilizzato per verificare alcune variabili. La scelta dell'archivio cartaceo come fonte di dati deriva principalmente dalla maggiore esaustività delle informazioni in esso contenute, utili ai fini dello studio.

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.

## Capitolo 1

### 1.1 Frequenza delle segnalazioni

A fronte di 1.019.642 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Regione Emilia-Romagna negli anni 2006 e 2007, sono pervenute al sistema di sorveglianza - nello stesso intervallo di tempo - 422 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 527 sintomi.

Essi hanno interessato 219 maschi (52,1%) e 199 femmine (47,4%); in quattro casi non è stato possibile conoscere il sesso.

L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 41 mesi, la modale pari a 3 mesi, la mediana a 15 mesi e il range di età oscillante tra i 2 mesi e i 17 anni, in stretta dipendenza con il calendario vaccinale.

I sintomi segnalati sono stati nel maggior numero dei casi lievi (282/527, pari al 53,5%) come reazioni locali, febbre < 39,5°C, e agitazione; mentre nel 46,5% dei casi (245/527) la sintomatologia è stata valutata di rilievo.

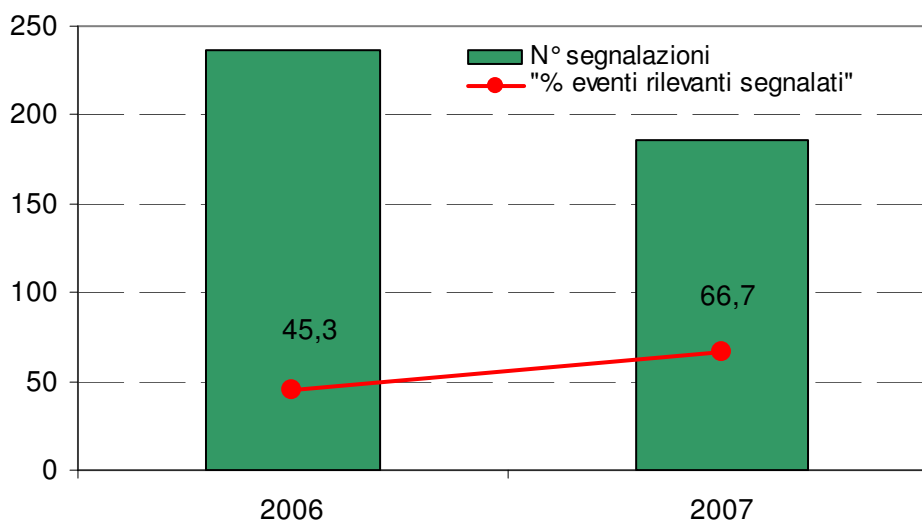
Il numero delle segnalazioni è passato da 236 nel 2006 a 186 nel 2007.

Tale calo al momento è di difficile interpretazione per i soli 2 anni di studio, anche se potrebbe spiegarsi con una differente attitudine alla segnalazione che ha portato -Fig.1- gli operatori a segnalare maggiormente i sintomi rilevanti. La percentuale di segnalazioni rilevanti sul totale annuale appare infatti maggiore nel 2007 (66,7%), rispetto al 2006 (45,3%) in modo statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

E' probabile che dopo i momenti di formazione effettuati nel 2007 associati al ritorno dei dati in seguito al primo anno di sorveglianza, la conoscenza degli operatori nei confronti delle reazioni ai vaccini si sia accresciuta in modo tale da arrivare a segnalare sempre meno i sintomi lievi considerati attesi. Tale fenomeno è stato già osservato in precedenza dagli autori nella analisi delle reazioni avverse segnalate nella sola Ausl di Modena (2) ed è interessante valutare un fenomeno analogo su una coorte più allargata.

Sicuramente, però, un calo così importante, seppur osservato su piccoli numeri, andrà opportunamente valutato.

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



La frequenza di segnalazione complessiva è risultata nel periodo 2006-07, pari a 4,1 ogni 10.000 dosi.

I sintomi rilevanti sono a volte più d'uno all'interno di una stessa segnalazione, e i tassi relativi ai 245 sintomi rilevanti presenti in 231 segnalazioni, rispetto al totale delle dosi somministrate, risultano pari rispettivamente a 2,4 e 2,3. Si noti che se la segnalazione conteneva almeno un sintomo rilevante, anch'essa veniva così definita (si veda il paragrafo 1.3 per la definizione di sintomo rilevante).

**Tab. 1 - Frequenza e tasso di segnalazione X 10.000 dosi somministrate degli eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna confronto anni 2001, 2006 e 2007**

Anno	Segnalazioni	Dosi	Tassi
2001	172	498485	3,5
2006	236	475583	5,0
2007	186	544059	3,4

Aggiungendo al confronto temporale anche l'annata del 2001, per la quale si dispongono i dati, il tasso regionale appare inferiore al 2006 e circa pari al 2007, anno in cui si registra la percentuale più elevata di eventi rilevanti.

Si ricorda che vanno tenute presenti nel confronto temporale dei tassi, oltre alle oscillazioni del numero di segnalazioni, anche le fluttuazioni dei denominatori 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 contengono un maggior numero di antigeni in una sola fiala (dose), e nel 2007 invece si è registrato un lieve aumento del denominatore per l'utilizzo a pieno regime di nuovi vaccini introdotti nel 2006.

Per cui alle fluttuazioni dei tassi concorrono diversi fattori: il reale aumento o diminuzione delle reazioni e/o delle segnalazioni, l'oscillazione dei denominatori, il numero di antigeni nei vaccini e per osservazioni temporali brevi e numeri piccoli, anche il caso.

Il picco del 2006 non è facilmente imputabile ad una causa specifica anche se probabilmente dal 2001 il flusso delle segnalazioni è sicuramente migliorato, mentre per il tasso del 2007 può aver influito l'attitudine a segnalare prevalentemente eventi avversi rilevanti.

L'attitudine alla segnalazione, descritta in particolare in tabella 2, appare disomogenea tra le diverse Ausl, con un picco di frequenza a Forlì, Ferrara e Modena.

**Tab. 2 – Frequenza, tassi di segnalazione e % di segnalazioni rilevanti per Ausl eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna periodo 2006-2007**

Ausl	Reaz.segnalate	N.Dosi	Tassi (X10.000)	% Segn. Rilevanti
Piacenza	7	74027	0,9	50,0
Parma	22	97597	2,3	60,9
Reggio Emilia	42	136911	3,1	52,4
Modena	110	180072	6,1	53,6
Bologna	69	186391	3,7	51,1
Imola	6	31253	1,9	25,0
Ferrara	50	66018	7,6	17,5
Ravenna	44	84301	5,2	54,9
Forlì	46	46201	10,0	24,5
Cesena	16	49815	3,2	47,4
Rimini	10	67056	1,5	92,3
Regione	422	1019642	4,1	46,5

Osservando la distribuzione per Ausl del tasso di segnalazione e la proporzione dei sintomi rilevanti sul totale delle segnalazioni, si nota che Forlì e Ferrara mostrano i tassi più elevati con una spiccata

attitudine a segnalare anche i sintomi lievi (in modo conforme alle indicazioni di legge), mentre Modena, al terzo 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 dei sintomi nelle diverse Ausl appare statisticamente significativa -  $Pi < 0,005$ ).

Imola invece presenta tassi di segnalazioni bassi senza una spiccata tendenza a segnalare i sintomi più importanti.

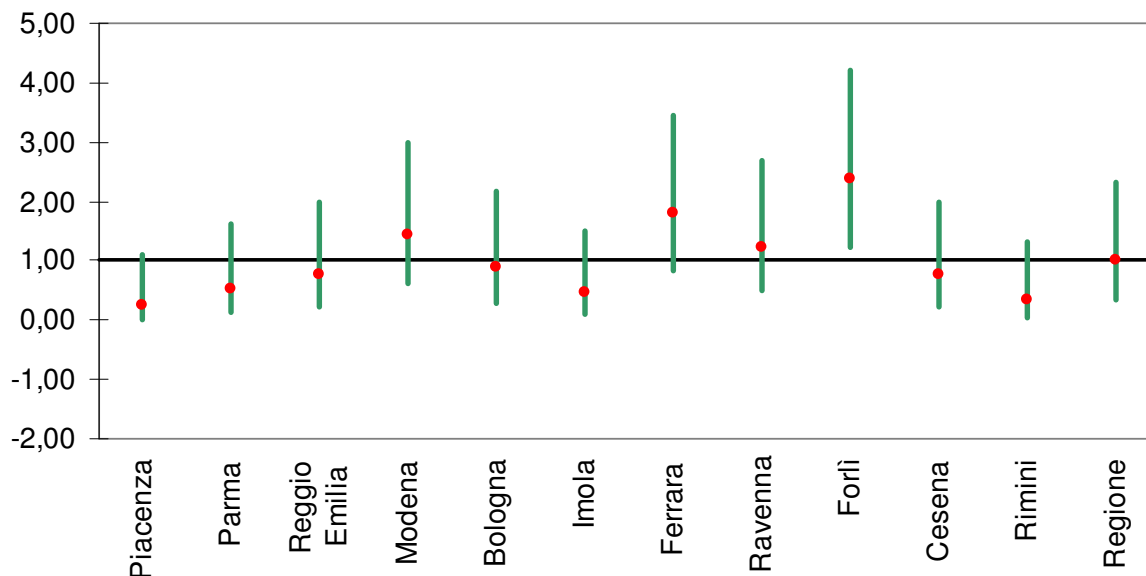
Quest'ultima analisi concorda indubbiamente con la precedente che evidenziava il sospetto di un cambiamento di attenzione, nel tempo, alle segnalazioni di eventi avversi da parte degli operatori e aggiunge ad essa il sospetto che tale fenomeno si manifesti in misura diversa nelle Ausl.

L'acquisizione di competenze da parte di alcuni segnalatori infatti potrebbe averli indotti a segnalare sempre meno reazioni considerate "attese" e a prestare maggiore attenzione a quelle rilevanti.

Anche se questo comportamento non coincide propriamente con le indicazioni di legge, che prevedono per i vaccini la segnalazione di qualsiasi sintomo osservato dopo la somministrazione, ciò appare comunque funzionale all'efficienza del sistema.

La figura 2 mostra in particolare il rapporto tra il tasso di segnalazione aziendale e il tasso regionale (punto rosso), con i relativi limiti di confidenza (barre in verde). Si nota ancora che, rispetto al tasso medio di segnalazione regionale, Modena e Ferrara si situano nettamente al di sopra ma con limiti di confidenza che lo comprendono e Forlì presenta un eccesso significativo ma con limiti ampi. Piacenza, Parma, Imola e Rimini si collocano invece al di sotto rispetto alla regione con limiti che comprendono il valore medio. Si ricorda che limiti di confidenza molto ampi evidenziano l'instabilità dell'osservazione e se comprendono il valore "1" -dato regionale- evidenziano non significatività statistica della misura analizzata. In breve, ad eccezione di Forlì nessuna Ausl segnala in modo significativo di più o di meno rispetto al valore medio regionale.

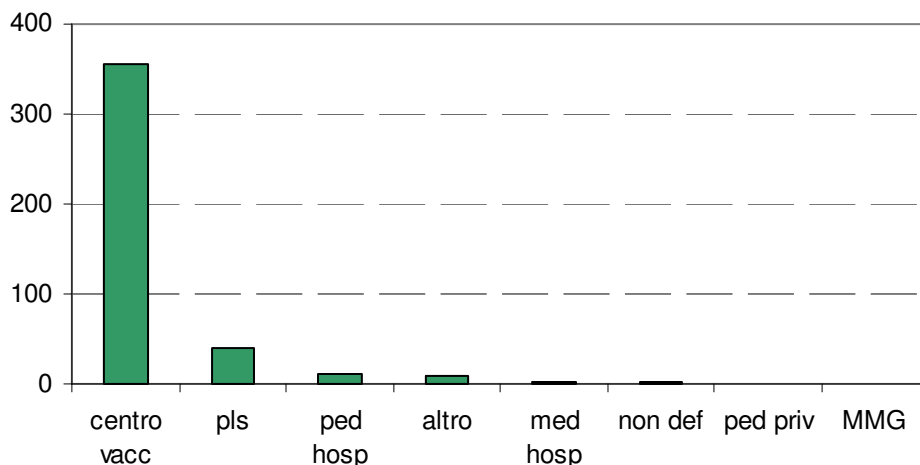
**Fig.2- Rapporto tra tassi di segnalazione per Ausl e tasso regionale (Tasso aziendale/Tasso regionale) e limiti di confidenza (barre verdi). Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, periodo 2006-2007**



## 1.2 Segnalatori

Come si rileva dalla figura seguente, i segnalatori sono quasi sempre gli operatori dei servizi vaccinali (84,1%) 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 2006-2007**



## 1.3 Eventi avversi e definizioni di caso

Prima di entrare nel merito delle analisi dedicate agli eventi rilevanti è opportuno chiarire cosa si intende con tale termine.

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 comprendono quattro tipologie di sintomi:

1. Reazioni avverse di per se 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 petecchiali, edemi articolari, ematomi, artriti, tumefazioni scrotali, zoster, diabete, vasculite, alterazioni degli indici della funzionalità epatica e zoppia
2. Reazioni avverse di per se rilevanti per tipologia o disagio causato che necessitano di una definizione di caso per la loro precisazione come le HHE e il pianto persistente
3. Reazioni avverse che necessitano di criteri o cut-off temporali o di altra natura per esser definite rilevanti. Tali sono la febbre, le ipersensibilità, le reazioni locali gravi, le trombocitopenie, le cutanee di non chiara natura e le reazioni vagali
4. Reazioni che risultano interessanti come casi aneddotici di difficile interpretazione diagnostica come le manifestazioni cutanee di non chiara natura e quelle definite "altro rilevanti"

In tabella 3 si trovano le definizioni relative ai sintomi rilevanti della tipologia 2,3 e 4 sopradescritta . Anche alcuni sintomi lievi necessitano di definizione di caso (es. attesi) mentre altri restano definiti così come tali sulla segnalazione (es: cefalea e sintomi gastroenterici). In tabella 4 si evidenziano pertanto le definizioni utilizzate per i casi lievi. Relativamente alle cefalee occorre precisare che sono state definite rilevanti e inserite quindi nei neurologici solo quelle persistenti mentre le forme regredite in giornata rientrano tra i sintomi non rilevanti lievi. Le "definizioni di caso" si riferiscono, per alcuni sintomi, ai criteri indicati a livello nazionale (1) e internazionale (3, 4, 5, 6, 7, 8), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi (tabella 3 e tabella 4). Per le definizioni, in certi casi si fa riferimento a caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata della reazione o – nel caso di reazioni locali – 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 (9). 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.

**Tab 3- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi rilevanti e loro fonti.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

N	Sintomi	Definizione	Origine
a	Febbre	≥ 39,5°	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003)
b	Ipersensibilità	Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità: sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive	IOM (3), OMS (4), VAERS(5) + 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) (6) condivisa da OMS (4), VAERS (5) e Brighton Collaboration (rev.2007) (10)
d	Locali gravi	Reazioni in sede di iniezione estese a tutto l'arto o con aumento notevole del volume dell'arto (es: volume raddoppiato). Con manifestazioni cutanee particolari: chiazze, papule, vescicole, croste, ascessi, flemmoni	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 rientrino nelle definizioni 2 e 4	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 rientrino nella definizione N° 3 o in soggetti di età superiore complicate da traumi	Criterio soggettivo
h	Pianto persistente	Pianto continuo e persistente per più di 3 ore	Brighton Collaboration (rev.2004) (18)
i	Altro-rilevanti	Casi interessanti come casi aneddotici di difficile interpretazione diagnostica ma non rientranti nella definizione di altro-aspecifici	Criterio soggettivo

\*l'aggiornamento della Brighton Collaboration del 2007, modifica il solo criterio relativo all'età (< 2 anni, invece del precedente < 10 anni) (10)

#### 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

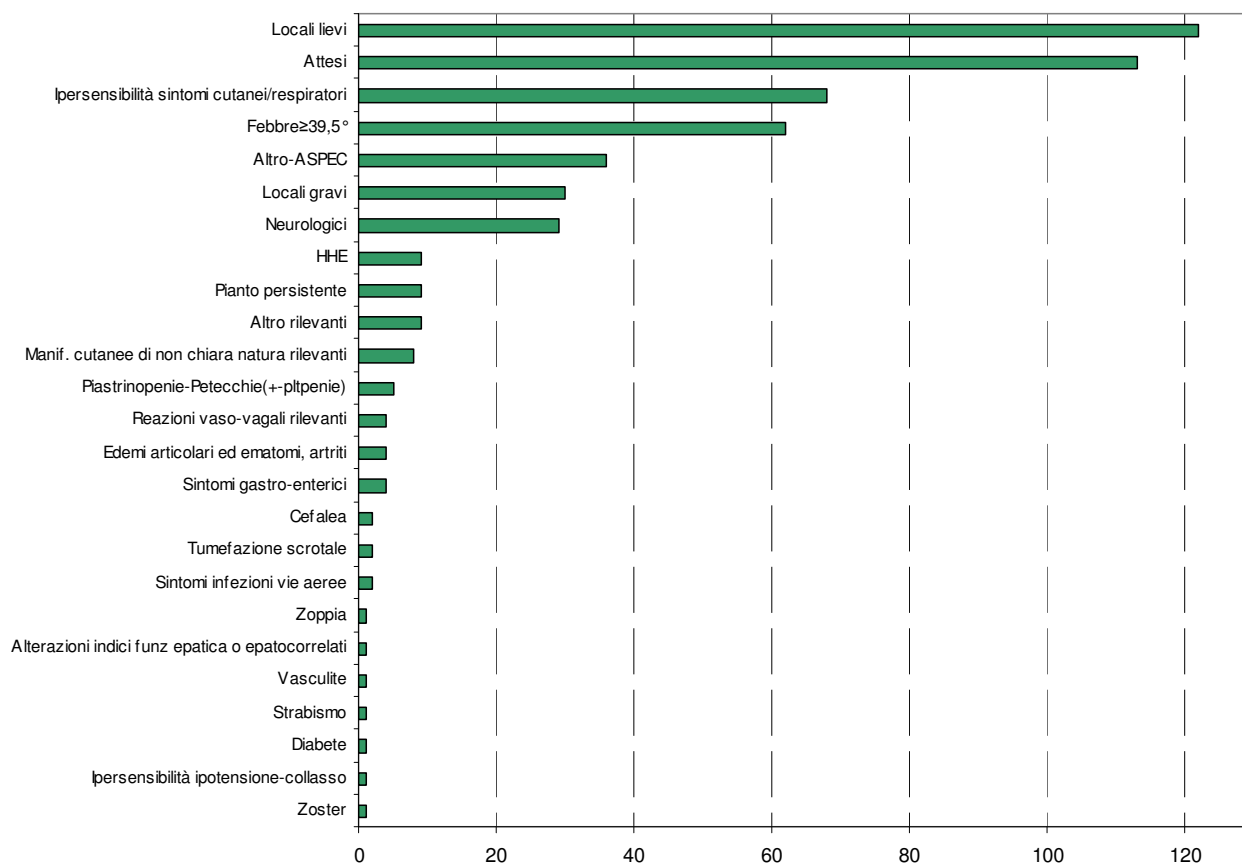
IOM = Institute of Medicine of the National Academy

**Tab 4- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi lievi e loro fonti.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

N	Sintomi	Definizione	Origine
a	Locali lievi	Reazioni in sede di iniezione che non rientrano tra le reazioni locali gravi	Criterio soggettivo
b	Attesi	Sintomi 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
c	Altro-aspecifici	Casi con eziologia verosimilmente estranea al vaccino oppure reazioni descritte in modo scarsamente preciso	Criterio soggettivo

Come si è già detto, i sintomi definiti rilevanti corrispondono circa al 46,5% del totale dei sintomi segnalati ed hanno una frequenza di 2,4 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato. Nella figura e nella tabella successiva vengono rappresentati per frequenza tutti i sintomi segnalati e i soli rilevanti in dettaglio, nonché il tasso di segnalazione di ciascun sintomo rilevante espresso ogni 100.000 dosi somministrate anziché 10.000, vista l'esiguità dei numeri.

**Fig. 4 - Sintomi segnalati dopo vaccinazione.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**



**Tab 5 -Reazioni Avverse (0-17 anni), frequenza, tasso per 100.000 dosi e limiti di confidenza dei sintomi rilevanti segnalati (LIIC = limiti inferiori intervallo di confidenza; LSIC = limiti superiori intervallo di confidenza)  
Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Sintomi	N 2006	N 2007	N 2006-2007	Tasso 2006-2007	LIIC	LSIC
Ipersensibilità sintomi cutanei/respiratori	26	42	68	6,7	5,4	8,6
Febbre≥39,5	27	35	62	6,1	4,9	8,0
Neurologici	15	15	30	2,9	2,1	4,2
Locali gravi	16	14	30	2,9	2,1	4,2
HHE*	4	5	9	0,9	0,4	1,6
Pianto persistente	4	5	9	0,9	0,4	1,6
Altro rilevanti	5	4	9	0,9	0,4	1,5
Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti	4	4	8	0,8	0,4	1,6
Piastrinopenie-Petecchie(+pltpenie)	1	4	5	0,5	0,2	1,1
Edemi articolari ed ematomi, artriti	2	2	4	0,4	0,1	0,9
Reazioni vaso-vagali rilevanti	2	1	3	0,3	0,1	0,8
Tumefazione scrotale	0	2	2	0,2	0,0	0,6
Zoster	1	0	1	0,1	0,0	0,5
Diabete	0	1	1	0,1	0,0	0,5
Vasculite	1	0	1	0,1	0,0	0,5
Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati	1	0	1	0,1	0,0	0,5
Zoppia	0	1	1	0,1	0,0	0,5
Ipersensibilità ipotensione-collasso	0	1	1	0,1	0,0	0,5
Totale	109	136	245	24,0	21,6	27,7

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

Eseguendo un'analisi della distribuzione dei sintomi in base all'anno di segnalazione si è notato un eccesso statisticamente significativo di segnalazioni relative a ipersensibilità in particolare cutanea: nell'anno 2007 le ipersensibilità di tipo cutaneo hanno rappresentato il 20,4% del totale delle segnalazioni mentre nel 2006 l' 8,1% ( $p<0,001$ ) e considerando l'intero periodo 2006-07 (vedi figura 5) il 66,7% di queste reazioni è stato segnalato nel 2007.

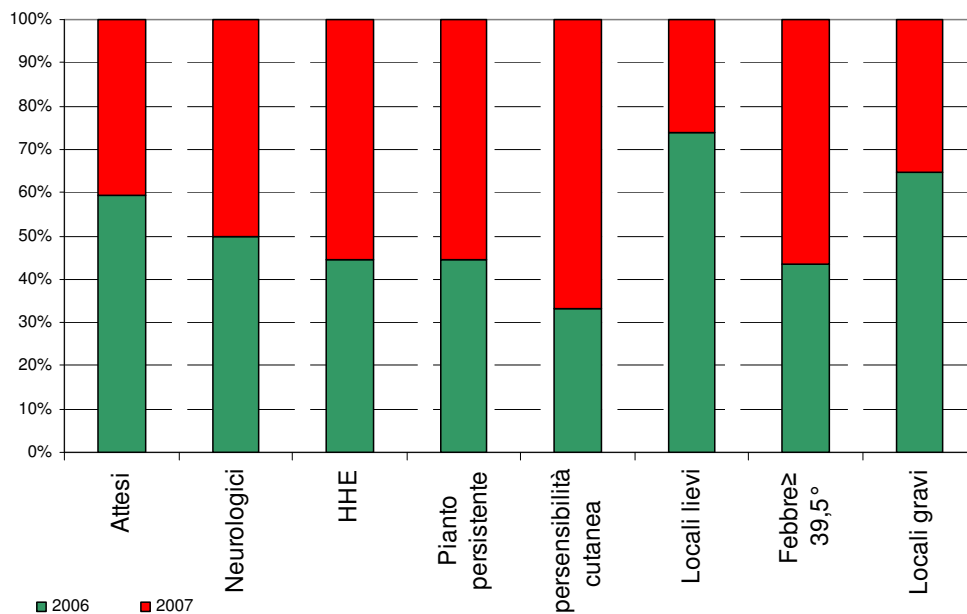
Occorre interrogarsi se realmente le reazioni cutanee sono aumentate o se solo l'attitudine alla segnalazione ha accresciuto l'attenzione per questi sintomi.

Sono invece diminuite in modo importante e significativo dal punto di vista statistico le segnalazioni delle reazioni locali lievi ( $p<0,001$ ) (vedi figura 5) spiegabili probabilmente con il calo di attenzione nei confronti di questi sintomi. Non esistono differenze significative dal punto di vista statistico nella distribuzione dei sintomi per sesso, mentre considerando l'età le differenze rilevate ( $p<0,001$ ) sono apparse le seguenti: i sintomi attesi, le febbri elevate e le convulsioni febbrili vengono maggiormente segnalati a carico di bimbi di età fino ai 24 mesi. I primi probabilmente per una maggiore attenzione relata ai piccoli e ai vaccini dei primi cicli vaccinali, mentre le febbri elevate e le convulsioni febbrili sono in quell'età maggiormente segnalati probabilmente sia per fattori legati all'epoca di comparsa di questi sintomi sia per le caratteristiche pirogene dei vaccini che si somministrano in quel periodo di vita (principalmente Esa, PCV7 ed MPR).

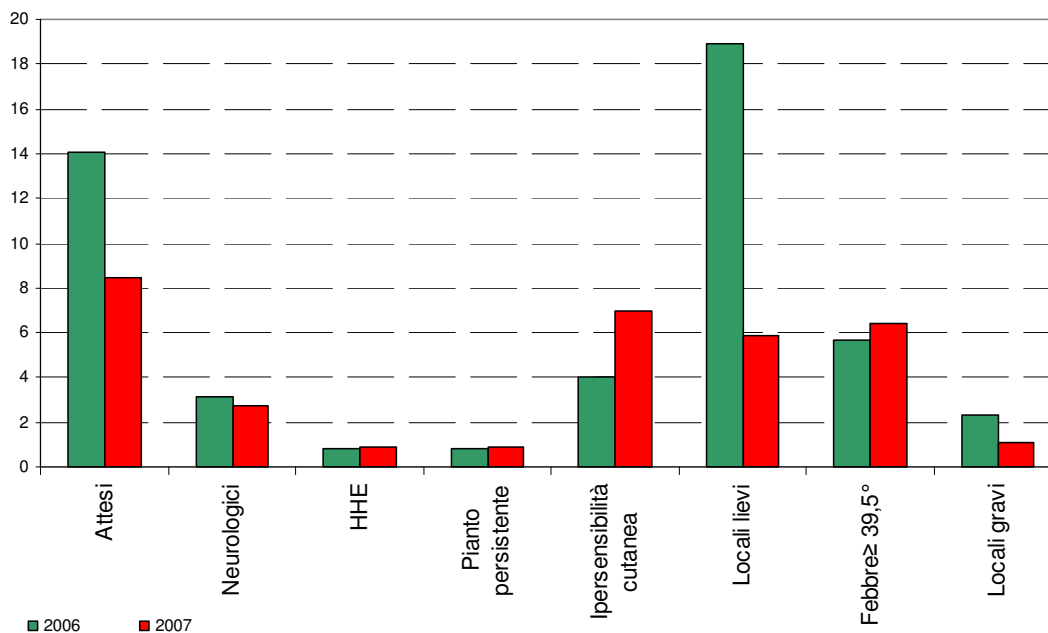
Sono maggiormente descritte invece nei soggetti di età compresa tra i 2 e i 6 anni di età, le locali gravi, associate principalmente a DTPa, e gli edemi articolari-ematomi-artriti maggiormente descritti con MPR.

Anche analizzando i tassi (vedi figura 6) si notano valori maggiori nel 2007 rispetto al 2006 per le reazioni da ipersensibilità cutanea (tasso 2006 pari a 4 reazioni ogni 100.000 dosi e tasso 2007 pari a 7 reazioni ogni 100.000 dosi) e un calo notevole dei tassi degli attesi e delle locali lievi.

**Fig. 5 - Sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006 e 2007**



**Fig. 6 – Tassi annuali ogni 100.000 dosi dei sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006 e 2007**



#### **1.4 Analisi su vaccini 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 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 chiamati in causa nelle 231 segnalazioni di rilievo (245 sintomi), sono stati in tutto 376.

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, ampiamente condivise in letteratura (non è ad es. attribuibile a MPR una febbre occorsa il giorno successivo alla vaccinazione).

La tabella 6 nella pagina seguente, 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 correlato a due vaccini e quindi comparire 2 volte).

Nella tabella successiva i sintomi seguenti (altro rilevanti, alterazioni indici funzionalità epatica, zoppia, manifestazione cutanee strane, tumefazioni scrotali, zoster) per comodità di lettura sono stati accorpati nella dicitura "Altro" e l'ipersensibilità comprende anche il caso di ipersensibilità con sintomi di ipotensione e collasso.

**Tab. 6 – Distribuzione dei sintomi rilevanti segnalati per tipo di vaccino somministrato. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Vaccini-nome	Vaccini tipo	Neurologici	Ipersensibilità	Episodi vaso-vagali	HHE	Pianto persistente	Piastrinopenie-Petecchie	Diabete	Edemi articolari, ematomi, artriti	Vasculite	Altro	Febbre ≥ 39,5°	Locali gravi	Totale
ANATOXAL DI TE BERNA	dT	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
DIF-TET-ALL	dT	2	4	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	10
DITANRIX adulti	dT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
HAVRIX bambini	EpA ped	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
HEXAVAC	Esa	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
IMOVAX POLIO	IPV	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3
INFANRIX DTPA	DTPa	0	13	0	0	0	0	0	2	1	2	1	23	42
INFANRIX HEXA	Esa	11	24	2	8	8	1	0	0	0	8	39	1	102
MMR II	MPR	9	19	1	0	0	2	0	2	1	8	9	1	52
PREVENAR	PCV7	10	23	2	5	8	1	0	1	0	8	31	0	89
PRIORIX	MPR	0	5	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1	10
VAXIGRIP	Influ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
AGRIPPAL S1	Influ	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
Menjugate	MenC	5	9	1	0	0	1	1	1	0	3	6	1	28
Meningitec	MenC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3
Morupar	MPR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Varivax	Var	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Infanrix Penta	DTPa,IPV,Ep B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Hiberix	Hib	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Boostrix	dTPa	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rorvax	MPR	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Imovax Tetano	TT	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Procomvax	Hib,EpB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Tetravac	DTPa,IPV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pagina 29

La tabella successiva 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 il Boostrix (dTpa) per il quale è stata segnalata un'unica reazione che - rapportata alle sole 154 dosi somministrate - determina un tasso apparentemente enorme (64,9 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 aumenta l'instabilità del valore.

Nelle descrizioni successive che presentano le reazioni per tipologia di vaccino sono state aggiunte, rispetto al tabellone precedente che presenta i vaccini per tipo commerciale, una reazione da ipersensibilità attribuita sia ad MPR sia MenC, in quanto al momento della analisi si era a conoscenza in questo caso del solo tipo di vaccino e non del nome commerciale.

**Tab. 7 –Distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi rilevanti, numero di dosi tasso (X10.000) e intervallo di confidenza del tasso (\*)**  
**(LIIC = limiti inferiori intervallo di confidenza; LSIC = limiti superiori intervallo di confidenza)**  
**Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Vaccini tipo	Reazioni	Dosi	Tasso	LIIC	LSIC
Esa	105	229066	4,6	3,8	5,5
PCV7	89	217363	4,1	3,3	5,0
MPR	67	203892	3,3	2,6	4,1
MenC	32	120420	2,7	1,8	3,7
DTPa	42	68820	6,1	4,5	8,2
dT	13	54523	2,4	1,3	4,0
influ	5	40258	1,2	0,5	2,7
IPV	3	23357	1,3	0,4	3,4
EpA ped	1	18718	0,5	0,0	2,5
Hib	1	3584	2,8	0,3	13,0
Penta con EpB	2	1871	10,7	2,1	34,3
DTPa,IPV	1	1654	6,0	0,5	28,2
Hib,EpB	1	1093	9,1	0,8	42,7
Var	1	1129	8,9	0,8	41,3
TT	1	1279	7,8	0,7	36,5
dTpa	1	154	64,9	5,9	302,7

\*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 pag.29

Nel confronto dei tassi del periodo 2006-2007 (vedi figura 7) mirato ai vaccini aventi tassi di reazione che hanno i limiti di confidenza più ristretti e significativi, si evidenzia a carico del 2007 una impennata di segnalazioni rilevanti per Prevenar (PCV7) ed esavalente (Esa) -sia associati sia singoli.

Più lieve è invece l'incremento che si ha nel 2007 a carico di MPR e MenC.

**Fig. 7 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006 e 2007**



E' possibile che avendo richiesto attenzione sulle reazioni da esavalente (Esa) e Prevenar (PCV7), e da MPR e MenC in associazione, le segnalazioni a carico di questi vaccini siano aumentate per questo motivo. In particolare i tassi dei due vaccini Esa e PCV7 si sono quasi pareggiati per la somministrazione associata dei due.

Si presenta in tabella 8 poi, la frequenza dei sintomi rilevanti accompagnata dai tassi calcolati ogni 100.000 dosi somministrate, dettagliati per le principali tipologie di reazioni segnalate, relativa ai principali vaccini. Si nota che il tasso più elevato di reazioni locali è collegato al DTPa, che conferma – anche nella nostra realtà – quanto segnalato ampiamente in letteratura (11, 12), mentre Esa e PCV7 evidenziano il maggior numero di reazioni febbrili elevate. Probabilmente data la scarsa frequenza il valore di febbre elevata relata ad MPR può essere sottostimato. Per quanto concerne le ipersensibilità si evidenzia ancora una volta il tasso di DTPa. I tassi relativamente più elevati di reazioni neurologiche sono rappresentati da quelli relativi ad Esavalente ed MPR. L'eccesso di reazioni locali gravi con DTPa nella nostra analisi è apparsa inoltre statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (PRR=3,2<sup>1</sup>).

**Tab. 8 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Vaccini tipo	Dosi	Febbri	Tassi	Ipersensibilità	Tassi	Neurologiche	Tassi	Locali gravi	Tassi
Esa	229066	39	17,0	24	10,5	11	4,8	1	0,4
MPR	203892	9	4,4	27	13,2	10	4,9	2	1,0
PCV7	217363	31	14,3	23	10,6	8	3,7	0	0,0
MenC	120420	6	5,0	11	9,1	2	1,7	1	0,8
DTPa	68820	1	1,5	13	18,9	0	0,0	23	33,4

### Co-somministrazioni

Per approfondire il discorso già accennato relativo alle co-somministrazioni si rammenta che con il 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).

Compiendo l'analisi sui vaccini co-somministrati si è visto che sono state segnalate in tutto, compresi gli eventi non rilevanti, 103 reazioni avverse dopo l'associazione di Esa e PCV7 e 34 reazioni avverse dopo MPR e MenC, che corrispondono rispettivamente al 24,4% e al 8% di tutte le reazioni segnalate.

Non è stato possibile, purtroppo, calcolare il tasso di reazione dei vaccini co-somministrati, poiché non disponibile il denominatore (quante e quali co-somministrazioni sono state effettuate

<sup>1</sup> Proportional Reporting Ratio=Rapporto tra la percentuale di locali gravi con DTPa rispetto alle locali gravi segnalati con altri vaccini



a livello regionale). Si ritiene pertanto necessario che questa informazione venga raccolta nei prossimi anni, insieme ai dati di copertura vaccinale.

Analizzando i sintomi segnalati, poi, è stato notato un eccesso significativo ( $p < 0,001$ ) di febbri elevate rispetto agli altri sintomi, associate alla co-somministrazione di Esa e PCV7 (PRR\* pari a 2,4), in modo conforme a quanto descritto in scheda tecnica di Prevenar (PCV7). Tale eccesso si è rilevato anche confrontando l'associazione suddetta con esavalente singolo.

Non sono state evidenziate invece differenze statisticamente significative nella distribuzione di altri sintomi segnalati per entrambe le associazioni in studio (PCV7-esavalente ed MPR-MenC) rispetto a quelle riscontrate dopo la somministrazione separata degli stessi vaccini (non esistono ad esempio eccessi nella segnalazione di sintomi neurologici o ipersensibilità).

### 1.5 Descrittiva dei casi rilevanti

Seguirà ora un'analisi descrittiva dei sintomi rilevanti più frequenti. Per approfondimenti relativi ai singoli casi si rimanda alla sezione dedicata ai case-report.

#### Sintomi neurologici

Tra i rilevanti, le reazioni di tipo neurologico segnalate nel periodo 2006-07 sono state in tutto 30 (15 del 2006 e 15 del 2007). Le cefalee non persistenti di durata giornaliera non sono state inserite volutamente tra questi sintomi pur essendo di eziologia neurologica.

Il tasso di segnalazione di reazione avversa di tipo neurologico sul totale delle dosi somministrate nel periodo, è risultato pari a 2,9 ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate (LC=2,1-4,2). Il tasso è passato da 3,1 ogni 100.000 dosi somministrate nel 2006 a 2,7; calo privo di significatività statistica. Dei 30 casi rilevati, 15 (50%) erano convulsioni febbrili semplici (vedi tabella 9) da tempo ampiamente descritte in letteratura (13,14). Considerando le sole convulsioni febbrili, PCV7 è stato descritto con maggior frequenza associato ad esse (7 volte), a seguire Esa ed MPR (5 volte entrambi), ed infine MenC (in soli 2 casi). Chiaramente il numero dei vaccini può superare quello degli eventi perché più vaccini possono essere somministrati in una stessa seduta.

**Tab. 9 – Sintomi neurologici per tipo e tasso.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Sintomi	N	Tasso
Convulsioni febbrili	15	1,5
Neurologici altro*	6	0,6
Convulsioni non febbrili	4	0,4
Meningiti-meningoencefaliti-encefaliti	3	0,3
Strabismo	1	0,1
Neuropatie	1	0,1
Totale	30	2,9

\*In questa categoria sono state riunite le descrizioni meno chiare con diagnosi incerte

L'età media dei 30 bambini (13 maschi e 17 femmine) coinvolti, era di 35 mesi con un minimo di 3 mesi ed un massimo di 16 anni; l'età mediana e modale di 15 mesi. La distribuzione dei sintomi neurologici segnalati per età, sesso e Ausl non mostra differenze significative.

Il tempo di insorgenza rispetto alla somministrazione del vaccino, varia dalle 5h (narcolessia) ai 21 giorni (meningoencefalite a liquor limpido).

Sono stati segnalati per queste reazioni 15 ricoveri (50% dei casi, e di questi 7 per convulsioni febbrili, 3 per sintomi come meningoencefaliti, 3 per convulsioni non associate a febbre e 2 per altre sintomatologie neurologiche), 6 visite specialistiche, 2 accessi in PS, una terapia domiciliare semplice e nei rimanenti casi non è stato definito il tipo di intervento sanitario. 23 soggetti erano guariti al momento della segnalazione, 2 non ancora, in un caso è stato segnalato un esito permanente e non è stato definito lo stato di guarigione nei rimanenti casi.

\* PRR= Proportional Reporting Ratio ossia rapporto tra percentuale di febbri osservate con l'associazione esavalente-prevenar sulla percentuale di febbri osservate con altri vaccini

Nelle tabelle 10 e 11 sono descritti i sintomi (convulsioni febbrili in tabella 10 e i rimanenti neurologici in tabella 11), l'età dei bambini, il sesso, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione, il tipo e il nome commerciale del vaccino, gli esiti e la Ausl di segnalazione. 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 fa riferimento ai sintomi di tipo neurologico. Si ricorda che per ulteriori approfondimenti relativi ai casi più importanti si rimanda alla sezione sui case-report.

**Tab. 10 -Convulsioni febbrili.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Ausl	Età	Insorgenza	Durata	Sesso	Esito	Sintomi	Vaccino1	Vaccino2	Dose Vaccino1	Dose Vaccino2	Vaccini tipo1	Vaccini tipo2
Re	10mm	15hh	1	F	guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR	.	2	.	PCV7	.
Mo	16mm	13hh	1	M	guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR	.	2	.	PCV7	.
Ra	5aa	8hh	/	F	guarito	Convulsioni febbrili	HEXAVAC	.	2	.	Esa	.
Mo	15mm	33hh	1	F	guarito	Convulsioni febbrili	Meningitec	.	1	.	MenC	.
Fo	4aa	14hh	/	F	guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Bo	13mm	5gg	/	M	guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	.	1	.	MPR	.
Ra	19mm	6gg	1	M	guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	.	1	.	MPR	.
Ra	15mm	7gg	12	F	guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	.	1	.	MPR	.
Fo	10mm	15hh	/	F	non def.	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7
Mo	12mm	12hh	1	M	guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR	.	3	.	PCV7	.
Mo	20mm	3gg	5	F	guarito	Convulsioni febbrili ed esantema maculo-papulare	MMR II	.	1	.	MPR	.
Re	6aa	12gg	/	F	guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	.	2	.	MPR	.
Mo	15mm	8hh	2	M	guarito	Convulsioni febbrili	Menjugate	.	1	.	MenC	.
Ra	15mm	27hh	1	F	guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Mo	12mm	24hh	/	M	guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7

**Tab. 11 - Altre Neurologiche (Neurologiche senza convulsioni febbrili).  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Ausl	Età	Insorgenza	Durata	Sesso	Esito	Sintomi	Vaccino1	Vaccino2	Dose Vaccino1	Dose Vaccino2	Vaccini tipo1	Vaccini tipo2
Ce	14aa	57hh	56 gg	M	guarito	Cefalea a comparsa giornaliera persistente oltre un mese	Varivax	DIF-TET-ALL	1,00	5,00	Var	dT
Mo	10mm	16hh	72 gg	M	guarito	Mioclonie della bocca con deviazione a sn., il giorno successivo torsione del collo a sn. esame neurologico neg.	INFANRIX HEXA	.	3,00	.	Esa	.
Bo	3mm	15hh	.	F	non def.	Irritabilità, revulsione globi oculari per 20' in soggetto con g-e acuta da rotavirus successivamente episodi ipotono	INFANRIX HEXA	.	1,00	.	Esa	.
Ra	16aa	5hh	5 gg	M	guarito	Reazione locale intensa al braccio (Ind.patia ascellare), febbre, sonnolenza, narcolessia, alla visita neurologica diminuzione riflessi rotulei, fugaci parestesie	Menjugate	.	1,00	.	MenC	.
Fe	14mm	7gg	9 gg	M	guarito	Pianto inconsolabile, irritabilità, ipertono del tronco atteggiamento in iperestensione del capo	MMR II	Menjugate	1,00	1,00	MPR	MenC
Pa	17aa	9hh	15 gg	F	guarito	Aumento tono muscolare braccio, spalla dx (sede iniezione), rigidità muscoli collo, viso, contrazione spastica muscoli del braccio	DIF-TET-ALL	.	5,00	.	dT	.
Mo	15mm	9hh	.	F	non def.	Episodi di irrigidimento arti superiori, bocca	Menjugate	MMR II	1,00	1,00	MenC	MPR
Rn	5aa	7gg	.	F	non ancora guarito	Strabismo unilaterale	MMR II	.	.	.	MPR	.
Ra	6aa	21gg	23 gg	M	guarito	Meningoencefalite virale	Morupar	.	2,00	.	MPR	.
Pc	11mm	7gg	.	M	non ancora guarito	Encefalomielopatia acuta disseminata	INFANRIX HEXA	.	3,00	.	Esa	.
Pa	3mm	17gg	.	F	non def.	Meningite a partenza otomastoidea	INFANRIX HEXA	PREVENAR	1,00	1,00	Esa	PCV7
Rn	15mm	72hh	43 gg	F	guarito	Edema labbro superiore e neurite brachiale	INFANRIX HEXA	.	.	.	Esa	.
Re	16mm	24hh	.	F	guarito	Crisi convulsiva a-febbrile	Menjugate	.	1,00	.	MenC	.
Pc	5aa	8hh	6 gg	M	guarito	Crisi convulsiva a-febbrile	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2,00	2,00	Esa	PCV7
Pa	6aa	12hh	.	F	esiti permanenti	Crisi convulsive subentranti	INFANRIX HEXA	PREVENAR	.	.	Esa	PCV7

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" pag.2

## Ipersensibilità

Le 69 reazioni da ipersensibilità segnalate, hanno interessato 31 maschi e 38 femmine di età compresa 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. Considerando la distribuzione dei sintomi per Ausl di segnalazione, si evidenzia un eccesso significativo di segnalazioni di questo tipo ( $p < 0,05$ ) nella Ausl di Reggio Emilia. L'età media di chi ha presentato ipersensibilità è solo lievemente maggiore e non in modo significativo rispetto a quella di chi ha presentato tutti gli altri sintomi. Il tasso di segnalazione di queste reazioni è risultato pari a 6,7 ogni 100.000 dosi nel periodo 2006-2007 (LC=5,3-8,5). Il tasso come è già stato evidenziato appare cresciuto dal 2006 (5,5 ogni 100.000 dosi) al 2007 (8 ogni 100.000 dosi), probabilmente per la maggiore attenzione relata a queste reazioni. Purtroppo le segnalazioni di tipo passivo 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 delle reazioni sia di un mutamento di atteggiamento dei segnalatori. Nella tabella successiva si evidenziano i vaccini che sono stati segnalati come associati a reazioni di ipersensibilità; non disponendo del numero di dosi come si è detto per tipo commerciale, non è possibile calcolare così i tassi.

**Tab. 12 –Vaccini presumibilmente associati a reazioni da ipersensibilità.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Vaccini-nome	Vaccini tipo	N
INFANRIX HEXA	Esa	24
PREVENAR	PCV7	23
MMR II	MPR	19
INFANRIX DTPA	DTPa	13
Menjugate	MenC	9
PRIORIX	MPR	5
DIF-TET-ALL	dT	4
AGRIPPAL S1	Influ	3
ANATOXAL DI TE BERNA	dT	1
IMOVAX POLIO	IPV	1
VAXIGRIP	Influ	1
Meningitec	MenC	1
Morupar	MPR	1
Boostrix	dTPa	1
Rorvax	MPR	1
Imovax Tetano	TT	1
Totale		108

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, (15) 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 nel frattempo 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, in grado di provocare la malattia "in miniatura".

Il 33% di queste reazioni (23/69) si sono presentate 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 il vaccino (16). Tali reazioni mostrano un tasso pari 3,1 ogni 100.000 dosi. Si fa notare che ben 18 (78%) delle 23 reazioni immediate, si sono verificate entro 30 minuti dalla somministrazione. Ciò conferma i

dati di letteratura (3, 4, 16) e la correttezza dell'indicazione data dalla Regione ai servizi vaccinali, per l'attesa all'interno della struttura dopo l'esecuzione delle vaccinazioni.

**Tab.13- Sintomi da ipersensibilità divisi per tempi di insorgenza.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-07**

Tempi di insorgenza	N	%
entro 30 min	18	26
tra i 30 min e le 4 hh	5	7
oltre le 4 ore	46	67
<b>Totale</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

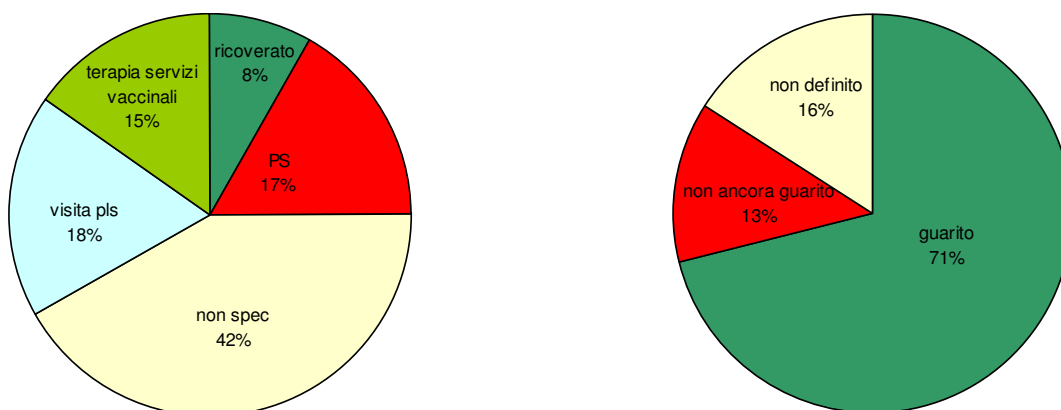
I sintomi segnalati (Tabella 14) possono essere suddivisi in: cutanei (57 casi), respiratori (3 casi), cutanei e respiratori (1 caso) e di tipo angioedema (7 casi). E' stato segnalato inoltre un caso di shock anafilattico regredito con terapia in ambulatorio (si veda la sezione relativa ai case-report per approfondimenti). Per quanto concerne i tempi di insorgenza, nei dati a nostra disposizione, appare che le reazioni immediate occorrono maggiormente in seguito a somministrazione di DTPa ed MPR ( $p=0.001$ ) e nelle classi di età più elevate (oltre i 24 mesi di età) ( $p<0,005$ ) forse per meccanismi relati alla sensibilizzazione nei confronti di antigeni.

**Tab.14- Sintomi da ipersensibilità divisi per tipologia.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-07**

Sintomi	N	%
Ipersensibilità sintomi cutanei	57	83
Angioedema	7	10
Ipersensibilità sintomi respiratori	3	4
Ipers. cutanea e resp	1	1
Ipersensibilità ipotensione-collasso	1	1
<b>Totale</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Le figure che seguono, illustrano invece gli interventi attuati e l'esito, si ricorda che per non ancora guarito si intende non guarito al momento della segnalazione.

**Fig. 8-9 Percentuali relative all'intervento e agli esiti delle reazioni avverse da ipersensibilità.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-07**



Nelle tabelle successive sono illustrate le descrizioni delle reazioni suddivise in immediate (tempi insorgenza  $\leq 240$  minuti) e tardive (tempo insorgenza  $> 240$  minuti).

**Tab.15 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità immediata.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Ausl	Età	Insorgenza	Durata	Sesso	Intervento sanitario1	Intervento sanitario2	Esito	Sintomi	Vaccino1	Vaccino2	Dose vaccino1	Dose vaccino2	Vaccini tipo1	Vaccini tipo2	Terapia1	Terapia2
Reggio Emilia	3mm	1min	1gg	Ma	tp. servizi vaccinali		guarito	Eritema maculo-papuloso al tronco (preesistente?)	INFANRIX HEXA	PREVENAR	1	1	Esa	PCV7		
Bologna	6aa	1min		Fe			guarito	Prurito int. Cosce, eritema sfumato maculare arti inf., addome, torace, radice arti super. regressione spontanea	INFANRIX DTPA	.	4	.	DTPa	.		
Modena	16aa	1min		Ma			guarito	Eritema viso, dorso, torace regressione spontanea	ANATOXAL DI TE BERNA	Meningitec	.	1	dT	MenC		
Rimini	13mm	2min		Fe	tp. servizi vaccinali		guarito	Chiazze non pruriginose non rilevate arti inf., poi tronco, collo, orecchie	Menjugate	.	1	.	MenC	.	Fenistil os	
Bologna	3mm	5min		Fe			guarito	Eritema volto e arti superiori collo	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.		
Rimini	5aa	5min		Ma	tp. servizi vaccinali		non ancora guarito	Esantema orticarioide al volto	INFANRIX DTPA	MMR II	0	.	DTPa	MPR	Antiistaminico	
Cesena	14aa	5min		Fe			.	Orticaria al sito di iniezione e al tronco	DIF-TET-ALL	MMR II	5	2	dT	MPR		
Modena	5aa	10min		Ma	tp. servizi vaccinali		guarito	Eruzione eritematosa al volto e al tronco (chiazze 3 cm)	INFANRIX DTPA	PRIORIX	4	2	DTPa	MPR	Trimeton im	Flebocortid im
Parma	7aa	10min		Fe	PS		guarito	Lipotimia, dopo 20' chiazze eritematose collo e tronco e dermatite puntiforme tipo sudamina al tronco	INFANRIX DTPA	.	4	.	DTPa	.		
Reggio Emilia	24mm	10min		Fe	tp. servizi vaccinali		guarito	Chiazze orticarioidi tronco pruriginose e guance	MMR II	Menjugate	1	1	MPR	MenC	Trimeton im	Bentelan
Reggio Emilia	6aa	10min		Ma	tp. servizi vaccinali		guarito	Rossore e prurito padiglioni auricolari, macchie eritematose volto, tronco, collo scomparse spontaneamente	MMR II	INFANRIX DTPA	1	4	MPR	DTPa	Bentelan	Tinset
Ravenna	6aa	10min		Ma	tp. servizi vaccinali	ricoverato	.	Pallore, dolore al petto tosse stizzosa, FC= 80/min dopo adrenalina e polso periferico poco palpabile shock anafilattico	INFANRIX DTPA	MMR II	4	2	DTPa	MPR	Adrenalina	Bentelan
Modena	15aa	15min		Ma	tp. servizi vaccinali		guarito	Chiazze rosse al collo e pomfi durati alcuni minuti	Menjugate	DIF-TET-ALL	1	5	MenC	dT	Trimeton ev	
Bologna	22mm	15min		Ma			guarito	Reazione eritematosa a faccia, gambe e braccia	INFANRIX HEXA	.	3	.	Esa	.		
Forlì	5aa	15min	1gg	Ma	ricovero	.	guarito	Eritema ed edema periorbitario pomfi, dispnea con rientramento costale e del giugulo, ripetuta la reazione orticarioide in ospedale	INFANRIX DTPA	Morupar	.	.	DTPa	MPR		
Modena	6aa	20min		Fe	tp. servizi vaccinali		non ancora guarito	Eritema maculoso viso braccia cosce	Boostrix	MMR II	4	2	dTpa	MPR	Trimeton im	
Imola	17mm	30min		Ma	tp. servizi vaccinali		non definito	Rush cutaneo volto e torace	MMR II	.	1	.	MPR	.	Fenistil	
Modena	12aa	30min		Fe	tp. servizi vaccinali		non definito	Prurito e arrossamento viso e parte estensoria braccia	Rorvax	.	2	.	MPR	.	Trimeton im	
Bologna	26mm	120min		Fe	visita pls		non ancora guarito	Eritema volto dolore sede locale	Imovax Tetano	.	1	.	T	.		
Reggio Emilia	11mm	120min	1gg	Ma			guarito	Orticaria migrante	PREVENAR	.	1	.	PCV7	.		
Modena	5aa	130min		Ma	visita pls		guarito	Reazione orticarioide diffusa con papule e pomfi	INFANRIX DTPA	PRIORIX	4	2	DTPa	MPR	Deltacortene os	Formistin os
Modena	11mm	150min		Fe	PS		guarito	Eritema e vomito alle ore 12, in serata febbre e ipotonia	INFANRIX HEXA	.	2	.	Esa	.		
Cesena	14aa	210min		Ma	PS		non ancora guarito	Capogiro, prurito generalizzato orticaria tronco e arti ripetutasi il giorno successivo	DIF-TET-ALL	MMR II	5	2	dT	MPR	Bentelan ev	Trimeton ev

**Tab.16 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità tardive.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2007**

Ausl	Età	Insongenza	Durata	Sesso	Intervento sanitario1	Intervento sanitario2	Esito	Sintomi	Vaccino1	Vaccino2	Dose vaccino1	Dose vaccino2	Vaccini tipo1	Vaccini tipo2
Modena	6aa	4h30min	.	Ma			non definito	Reazione eritemato pomfoide	AGRIPPAL S1	.	1	.	Influ	.
Bologna	5mm	4h40min	21gg	Fe	visita pls		guarito	Febbre 38, angiodema palpebre ed esantema volto-tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Bologna	10aa	6h	.	Ma			guarito	Reazione pomfoide diffusa al volto e tronco	PRIORIX	.	2	.	MPR	.
Reggio Emilia	13mm	6h	4gg	Fe	ricoverato		guarito	Febbre 38, rush tronco (definito scarlattiniforme senza segni di vasculite in hosp.) con flogosi alte vie resp.	Menjugate	MMR II	1	1	MenC	MPR
Reggio Emilia	12mm	6h30min	.	Ma			guarito	Indurimento bilaterale nella sede di iniezione e orticaria diffusa agli arti inferiori e radice coscia	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7
Reggio Emilia	5mm	8h	3gg	Fe			guarito	Iperipressia e orticaria diffusa	PREVENAR	INFANRIX HEXA	2	2	PCV7	Esa
Parma	11aa	8h	4gg	Ma	PS		guarito	Crisi di Broncospasmo	MMR II	.	2	.	MPR	.
Reggio Emilia	4aa	8h 30min	1gg	Fe	visita pls		guarito	Reazione orticarioide a chiazze eritematose rilevate subentranti le une sulle altre su tutto il corpo	IMOVAX POLIO	.	4	.	IPV	.
Reggio Emilia	16mm	9h	1gg	Fe			guarito	Manifestazione orticarioide iperemica localizzata agli arti inferiori	AGRIPPAL S1	.	1	.	Influ	.
Piacenza	2mm	9h	1gg	Fe			guarito	Crisi di broncospasmo	INFANRIX HEXA	PREVENAR	1	1	Esa	PCV7
Ferrara	5aa	11h	.	Ma	PS		non ancora guarito	Edema labbra	INFANRIX DTPA	MMR II	4	2	DTPa	MPR
Bologna	6aa	11h	.	Ma			non ancora guarito	Edema e arrossamento del labbro superiore	INFANRIX DTPA	MMR II	4	2	DTPa	MPR
Modena	5mm	12h	2gg	Fe			guarito	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Modena	2mm	12h	3gg	Ma	visita pls		guarito	Febbre ed eruzione cutanea diffusa al tronco, arti, volto	INFANRIX HEXA	PREVENAR	1	1	Esa	PCV7
Forlì	3aa	13h	3gg	Ma			guarito	Eritema lieve ed edema al volto	PREVENAR	.	1	.	PCV7	.
Ravenna	2mm	14h	2gg	Fe	PS		guarito	Esantema diffuso a tutto il corpo	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.
Forlì	23mm	15h	3gg	Fe			guarito	Orticaria agli arti inferiori, febbre	PREVENAR	.	2	.	PCV7	.
Bologna	19mm	15h	.	Fe	PS		non definito	Orticaria volto e arti inferiori in PS: dg virosi	VAXIGRIP	PREVENAR	0	.	Influ	PCV7
Reggio Emilia	17mm	15h	5gg	Fe	visita pls		guarito	Orticaria	MMR II	Menjugate	1	1	MPR	MenC
Ravenna	5mm	15h	.	Fe			guarito	Eritema arti inferiori	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Reggio Emilia	16aa	15h	.	Fe			non ancora guarito	Febbre, orticaria, cefalea	DIF-TET-ALL	Menjugate	1	5	dT	MenC
Reggio Emilia	27mm	15h	7gg	Ma	visita pls	PS	guarito	Febbre ed esantema orticarioide	Menjugate	PRIORIX	1	.	MenC	MPR
Rimini	4mm	15h	1gg	Fe	visita pls		guarito	Esantema maculo-papuloso diffuso al volto, tronco e alla radice degli arti e febbre	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Ravenna	15mm	15h	2gg	Fe	PS		guarito	Orticaria	AGRIPPAL S1	.	0	.	Influ	.
Modena	3mm	21h	3gg	Fe			guarito	Esantema diffuso	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.
Modena	3mm	22h	1gg	Fe			guarito	Edema palpebrale maggiore sonnolenza rispetto al solito	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.
Parma	5mm	24h	1gg	Ma	PS		guarito	Febbre ed esantema	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Parma	11mm	24h	.	Fe	visita pls		guarito	Lesioni orticarioidi coscia dx e piede sx, mani e viso	PREVENAR	INFANRIX HEXA	3	3	Esa	PCV7
Modena	29mm	24h	2gg	Fe	PS	visita spec.	guarito	Reazione orticarioide diffusa al tronco, dorso e radice arti, Faringe iperemica	PREVENAR	.	1	.	PCV7	.
Rimini	15mm	24h	.	Fe			guarito	Edema labbro superiore dopo 24 ore, febbre dopo 72 ore e neurite brachiale dopo 96 ore	INFANRIX HEXA	.	.	.	Esa	.
Modena	2mm	24h	.	Ma	visita pls		non definito	Eritema marginato	INFANRIX HEXA	PREVENAR	1	1	Esa	PCV7
Bologna	6aa	24h	.	Ma			non definito	Arrossamento e calore al braccio sn e al volto	INFANRIX DTPA	MMR II	4	2	DTPa	MPR
Reggio Emilia	13mm	24h	.	Fe		PS	non definito	Orticaria	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7
Modena	12mm	2gg	3gg	Fe			guarito	Orticaria gambe e braccia	PREVENAR	.	0	.	PCV7	.
Ravenna	14mm	2gg	1gg	Ma			guarito	Eritema bolloso tronco e arti (sedi articolari) scomparsa e ricomparsa in altre sedi	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7
Modena	20mm	2gg	5gg	Fe	ricoverato		guarito	Convulsione febbrile ed esantema maculo-papulare	MMR II	.	1	.	MPR	.
Reggio Emilia	5aa	2gg e mezzo	.	Fe	PS		non definito	Les. orticarioidi viso, arti inf., addome e braccio sin (MPR), reaz locale braccio dx (DTPa)	MMR II	INFANRIX DTPA	2	4	MPR	DTPa
Modena	11mm	2gg e mezzo	.	Ma			non definito	Bronchite asmatica e febbre	INFANRIX HEXA	.	3	.	Esa	.
Bologna	15mm	4gg	4gg	Ma	ricoverato		guarito	Orticaria petecchiale	.	.	0	.	MenC	MPR
Modena	6mm	4gg e mezzo	2gg	Ma			guarito	Maculo-papule arti inf, eritema lineare sulle gambe, lesioni simili all'eritema marginato	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
Forlì	15mm	4gg e mezzo	.	Ma	ricoverato		non ancora guarito	Orticaria scroto, epididimite sn, minime chiazze orticarioidi senza segni di anafilassi	MMR II	Menjugate	1	1	MPR	MenC
Modena	15mm	8gg	.	Fe			non ancora guarito	Esantema orticarioide	MMR II	Menjugate	1	1	MPR	MenC
Modena	5aa	9gg	5gg	Fe	visita pls		guarito	Orticaria e tumefazione caviglia dx con ecchimosi e artralgia	PRIORIX	INFANRIX DTPA	.	.	MPR	DTPa
Modena	20mm	9gg	.	Fe	visita pls		guarito	Reazione pruriginosa torace edema arti superiori e poi arti inferiori	PREVENAR	.	.	.	PCV7	.
Modena	15mm	14gg	.	Ma			guarito	Intenso rush generalizzato	MMR II	.	0	.	MPR	.
Parma	11mm	28gg	17gg	Fe			guarito	Eruzione pomfoide arti e tronco	INFANRIX HEXA	PREVENAR	3	3	Esa	PCV7

### Febbri $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$

Le febbri  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  segnalate sono state in tutto 62 (Tasso pari a 6 ogni 100.000 dosi) (LC=4,9-8), distribuite tra 35 maschi e 26 femmine e in un caso non si è venuto a conoscere il sesso del soggetto. La distribuzione per sesso di chi ha presentato febbre rispetto ad altri sintomi non è significativa dal punto di vista statistico. Sono stati registrati poi solo 3 ricoveri, 7 accessi in PS e 11 visite del pediatra di libera scelta.

L'età media degli interessati era di 21 mesi, l'età modale di 3 mesi e l'età mediana di 10 mesi con un range compreso tra i 2 mesi e i 15 anni e mezzo. Non esiste differenza di età tra chi ha presentato questi sintomi rispetto ad altri.

I 93 vaccini coinvolti nei 62 eventi, sono descritti nella tabella successiva.

Si ricorda inoltre che la frequenza dei vaccini interessati nelle segnalazioni è fortemente dipendente dalla frequenza di somministrazione. 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, per cui vengono mostrate unicamente le frequenze. (Si veda per i tassi per tipo di vaccino a pag. 14). Si rammenta che un eccesso significativo di febbri si è rilevato con l'associazione Esa-PCV7.

**Tab. 17 Vaccini\* temporalmente correlati a insorgenza di febbre alta ( $\geq 39,5^{\circ}$ ).  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2006-2007**

Vaccini	Tipo vaccino	N
INFANRIX HEXA	Esa	39
PREVENAR	PCV7	31
MMR II	MPR	9
Menjugate	MenC	6
DIF-TET-ALL	dT	2
DITANRIX adulti	dT	1
IMOVAX POLIO	IPV	1
INFANRIX DTPA	DTPa	1
PRIORIX	MPR	1
Procomvax	Hib,EpB	1
Tetravac	DTPa,IPV	1
Totale		93

\*Si ricorda che la frequenza dei vaccini coinvolti nelle segnalazioni è strettamente dipendente dal numero di dosi somministrate; vaccini come gli esavalenti ad esempio sono utilizzati ampiamente e la proporzione del prodotto commerciale in uso è soggetta a variazioni, per ulteriori chiarimenti sulla tipologia del vaccino si rimanda alla Legenda a pag 26.

## 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
- 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...) attorno alla sede di inoculo.

Seguendo questi criteri, risultano 30 reazioni locali gravi (2,9 per 100.000 dosi) (LC=2-4), che hanno riguardato 15 maschi e 14 femmine, in un caso non si è riscontrato il sesso del soggetto; l'età media dei soggetti per i quali è stata segnalata una reazione locale grave è maggiore in modo significativo rispetto a quella di coloro per i quali sono state segnalate altre reazioni (70 mesi contro 40) ( $p < 0,001$ ), non è significativa invece la distribuzione per sesso. In particolare il 50% dei soggetti era nel sesto anno di età in modo corrispondente all'elevata presenza significativa di reazioni locali gravi conseguenti all'uso di DTPa. In 17 casi vengono descritte lesioni edematose-eritematose con estensione corrispondente ai criteri indicati sopra e in 13 casi erano lesioni come eczemi, vescicole, ematomi. 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 MMR II, 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 50% dei soggetti -15 casi- era guarito al momento della segnalazione e il 30% -9 casi- non ancora. Due casi poi hanno presentato esiti permanenti come cisti nel punto di inoculo, e in 4 casi non è stato definito l'esito.

Come atteso, il vaccino (11,12) che ha provocato il maggior numero di reazioni locali importanti è DTPa (Infanrix DTPa) somministrato come 4° dose. Si veda pag.14 per ulteriori approfondimenti relativi ai tassi di reazione con DTPa.

I vaccini a cui sono state attribuite dai segnalatori le reazioni locali gravi, sono descritti nella tabella seguente.

**Tab.18 Vaccini\* e reazioni locali gravi.  
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2007**

Vaccini	Tipo vaccino	N
INFANRIX DTPA	DTPa	23
DIF-TET-ALL	dT	1
HAVRIX bambini	EpA ped	1
INFANRIX HEXA	Esa	1
MMR II	MPR	1
PRIORIX	MPR	1
Menjugate	MenC	1
Infanrix Penta	DTPa,IPV,Ep B	1
Totale		30

\*Si ricorda che la frequenza dei vaccini coinvolti nelle segnalazioni è strettamente dipendente dal numero di dosi somministrate; vaccini come gli esavalenti ad esempio sono utilizzati ampiamente e la proporzione del prodotto commerciale in uso è soggetta a variazioni, per ulteriori chiarimenti sulla tipologia del vaccino si rimanda alla Legenda a pag 26.



## **HHE**

Prima di trattare questo paragrafo occorre ricordare che la definizione degli Episodi di Ipotonia Iporesponsività (Hypotonic-Hyporesponsive Episode, HHE) utilizzata (vedi Tabella 3), è quella definita dalla US Public Health americana nel 1997 (6) poi condivisa dall'Institute of Medicine degli USA (3) e successivamente anche dal VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System degli USA) (5) e dalla Brighton Collaboration (7). Accettando la recente modifica della Brighton che ha ristretto 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 (10).

Il numero di HHE segnalati (9 casi - 4 del 2006 e 5 del 2007) corrispondono ad un tasso di 0,9 ogni 100.000 dosi somministrate (LC=0.4-1.6).

I vaccini implicati erano in tutti i casi degli esavalenti: 8 Infanrix-Hexa (di cui 5 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 che contengono la componente antipertosse.

I 9 casi segnalati in regione nel periodo, sono riferiti per la maggior parte a femmine (7 casi su 9). 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 2 agli 11 mesi. In 7 casi dopo la 1 dose di esavalente e in 2 casi dopo la 3°. I sintomi si sono presentati tutti entro 24 ore dalla somministrazione del vaccino.

## **Pianto persistente**

Le reazioni definite Pianto persistente sono state in tutto 9 (4 del 2006 e 5 del 2007) e riguardavano 7 maschi e 2 femmine, 8 dopo la prima e una dopo la 3° dose del ciclo di base. 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 7 casi erano stati somministrati contemporaneamente Infanrix-Hexa e Prevenar e in un caso Infanrix Penta e Hiberix.

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 (17).

## **Petecchie**

Sono state segnalati in tutto 5 episodi di petecchie associate o meno a piastrino-penia, 1 nel 2006 e 4 nel 2007, chiaramente, anche se l'incremento c'è stato da un anno all'altro per l'esiguità dei numeri non si possono fare considerazioni di significatività. Questi episodi sono occorsi tutti a individui di sesso maschile e sono tutti regrediti, in 4 casi è stato effettuato il ricovero e in un caso no. I vaccini associati sono stati in 3 casi MPR (un Rorvax e 2 MMRII) associati in un solo caso a MenC (Menjugate) e in 2 casi esavalente (Infanrix Hexa) associato in un solo caso a PCV7 (Prevenar). 4 dei soggetti avevano età inferiore o uguale a 24 mesi. 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 è variato da un minimo di 2 giorni ad un massimo di 61 giorni. Sono state inserite anche le petecchie insorte dopo solo 2 giorni sia perché la descrittiva fa riferimento a tutte le reazioni segnalate sia perché recenti studi ipotizzano la possibilità di produzione di Immuno-complessi e reazioni sistemiche a breve dallo stimolo scatenante (9).

## **Artriti**

I casi di artrite segnalati riguardano 4 eventi descritti in 3 femmine e un maschio, 2 nel 2006 e 2 nel 2007. I casi sono tutti occorsi nella fascia di età 25-78 mesi, in relazione probabilmente soprattutto al tipo di vaccino. I vaccini chiamati in causa sono stati in 3 casi MPR somministrato in 2 soggetti con DTPa (Infanrix DTPa) e in uno con MenC (Menjugate), mentre in un altro caso dopo PCV7 singolo. Tutti i casi sono regrediti senza esiti. In particolare sono stati descritti: una tumefazione a caviglia destra con ecchimosi e artalgia e 3 casi di artrite all'anca di cui uno con descrizione di coxosinovite fugace. I tempi di insorgenza sono stati 8 ore in un caso, 9 giorni in due casi e 42 giorni in un altro. Esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, più facilmente in età adolescenziale e adulta (18).

## **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. Quelle

osservate in Emilia-Romagna nel periodo hanno interessato 3 maschi di età fino ai 24 mesi, in seguito alla somministrazione di Infanrix exa e Prevenar in 2 casi, e Menjugate ed MMRII in un caso.

### **Tumefazioni scrotali**

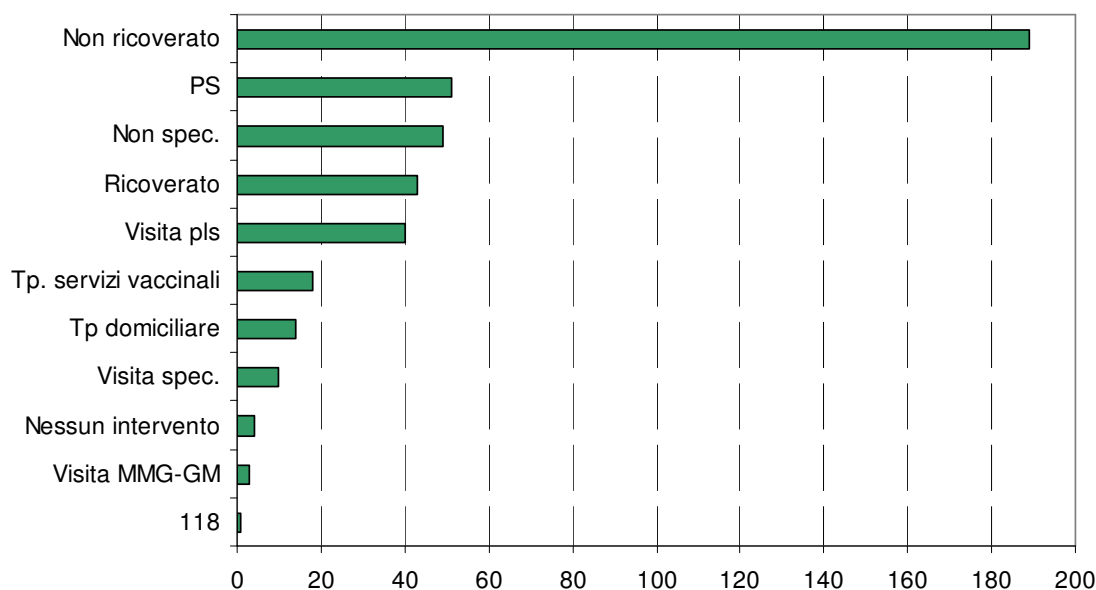
I 2 casi di tumefazione scrotale descritti sono stati segnalati in seguito alla somministrazione del solo MPR o di MPR associato a MenC. (Per ulteriori approfondimenti si veda il capitolo dedicato ai case-report)

La tumefazione testicolare con i vaccini MPR è attendibile per la presenza del virus vivo attenuato della Parotite, inoltre in letteratura sono stati descritti casi anche recenti sull'argomento (19).

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

I bambini per i quali è stato segnalato il ricovero o il ricorso al PS sono stati in tutto 95, pari al 22,5% del totale, di seguito in figura si evidenzia il tipo di intervento sanitario principale effettuato per ciascun soggetto in studio. Come si vede nella maggior parte dei casi purtroppo non è stato specificato nulla se non che il soggetto non è stato ricoverato in maniera 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 2006-2007**



Si riporta di seguito la distribuzione dei casi che hanno necessitato di ricovero o di accesso al PS per sintomatologia (tabella 19). 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 o il ricorso al P.S., sono considerati indicatori di gravità. Questo criterio non sembra del tutto applicabile agli eventi avversi ai vaccini nell'infanzia, per l'attitudine dei genitori a ricorrere alla struttura ospedaliera anche quando i sintomi non sono gravi o, viceversa, per la comparsa di sintomi importanti che non sempre richiedono ricovero. Ciò risulta evidente confrontando le tabelle 5 e 19.

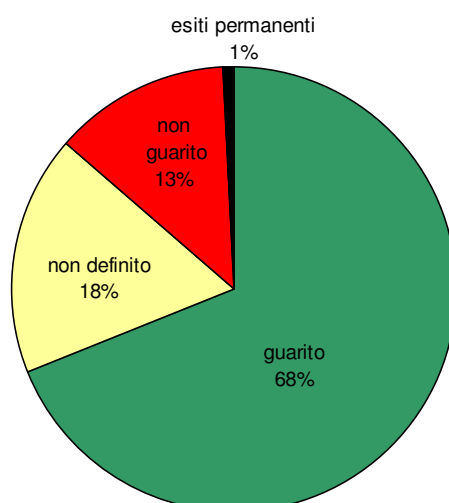
**Tab. 19 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni) che hanno determinato ricovero o accesso al P.S. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2007**

Sintomi	N
Reazioni locali	15
Ipersensibilità sintomi cutanei e respiratori	15
Febbre superiore a 39,5°	10
Convulsioni febbrili	8
Attesi	6
HHE	4
Piastrinopenie-Petecchie	4
Altro-ASPEC	4
Locali gravi	6
Neurologici altro	3
Altro rilevanti	3
Meningiti-meningoencefaliti-encefaliti	3
Convulsioni non febbrili	3
Tumefazione scrotale	2
Episodi vaso-vagali	1
Ipersensibilità ipotensione-collasso	1
Sintomi gastro-enterici	1
Diabete	1
Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti	1
Edemi articolari ed ematomi, artriti	1
Vasculite	1
Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati	1
Cefalea	1
<b>Totale</b>	<b>95</b>

### 1.7 Esiti

L'analisi degli esiti fa riferimento alla guarigione o meno al momento della segnalazione ed è purtroppo falsata da missing. L'approfondimento costante degli esiti a distanza dei sintomi rilevanti, costituirebbe un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi.

**Fig. 7- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2007**



La definizione di non guarito, sottintende non guarito “al momento della segnalazione”.

I casi con esiti permanenti sono in tutto 4: 2 casi fanno riferimento a cisti nella zona di inoculo, un caso alla patologia diabetica e un caso ad una forma neurologica di tipo epilettico.

## 1.8 Appendice: legenda vaccini

Per venire in aiuto a coloro che non hanno familiarità 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
- Il tetravalente Infarix HepB che contiene DTPa, EpB

### Legenda

Vaccini: sigle	Vaccini: termine esteso
DTPa	Difterite,tetano,pertosse acellulare
Hib	Haemophilus Influenzae
IPV	Polio Salk
EpB	Epatite B
MPR	Morbillo Parotite Rosolia
PCV7	Pneumococco coniugato
Influ	Influenza
EpA	Epatite A
OPV	Polio Sabin
DT	Difterite Tetano pediatrico
dT	Difterite Tetano adulti
Var	Varicella
MR	Morbillo Rosolia

## 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) 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)
- 3) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 4) OMS. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999.
- 5) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
- 6) Braun M. M. , Terraciano G. et al. Report of a U.S. Public Health Service workshop on Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) after pertussis immunization. Pediatrics 1998, 102; 5, e52
- 7) Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S et al. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. Vaccine 2006; 24:7066-7070.
- 8) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 9) 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.
- 10) Buettcher M, Heininger 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
- 11) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000; 105(1): e12
- 12) Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. Semin Pediatr Infect Dis 2003; 14(3):196-198.
- 13) American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on infectious diseases. 26th edition, Elk Grove Village, 2003.
- 14) Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004
- 15) 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
- 16) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 17) 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.
- 18) 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
- 19) 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.

## Capitolo 2

### 2.1 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.

### 2.2 Altro rilevanti

Casi del 2006

Alla voce "Altro, rilevanti" della tabella 3 di pagina 8 corrispondono 5 segnalazioni del 2006 e a 5 segnalazioni del 2007 che riguardano sintomi mal definibili ma di un certo rilievo.

In una bambina di 15 mesi sono stati descritti disturbi dell'equilibrio insorti a distanza di 3 giorni dalla vaccinazione con MPR (Priorix). In letteratura sono riportati casi aneddotici di disturbi della deambulazione, attribuiti a cerebelliti, osservati dopo MPR (1).

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 mobilitazione 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.

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 risolto 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 Brighon Collaboration (2) 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.

NB: Questi ultimi due casi potevano essere a nostro parere inseriti nelle forme neurologiche nel dubbio di attribuzione errata, però, a causa della povertà della descrizione della scheda e nel dubbio di una possibile appartenenza agli episodi di HHE sono stati inseriti tra le reazioni rilevanti definite come "altro".

## 2.3 Artriti

### Casi del 2006

I casi di artrite segnalati riguardano 2 bambine entrambe di 5 anni, vaccinate con MPR. Si rammenta che esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, più facilmente in età adolescenziale e adulta (3).

Nel primo caso si trattava della 2° dose di MPR (MMRII) somministrata insieme a DTPa (Infanrix –Hexa); l'artrite (all'anca) è comparsa a distanza di 45 giorni dalla vaccinazione e si è risolta completamente nel giro di una settimana. I tempi indicati dal VAERS (4) e dalla legge statunitense per la compensazione in caso di danno da vaccino (National Childhood Vaccine Injury Act, NCVA) (5), 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.

L'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 (3) 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 (4) e dalla NCVA (5) 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.

## 2.4 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 Antiemefilo 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 (6). 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.

## 2.5 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie

Casi 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.

E' noto ormai da tempo che il vaccino MPR può causare tale deplezione entro 2 mesi dalla vaccinazione (7) e per alcuni autori con maggior frequenza nelle 6 settimane successive alla somministrazione (8), mentre l'insorgenza deve avvenire entro 30 giorni per la tabella dei tempi di latenza (9). In particolare, però, trattandosi di una seconda dose occorre sottolineare che in letteratura la seconda dose viene segnalata come causa poco frequente di tale sintomatologia ma ugualmente probabile (10).

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 (11), 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 (6) (11).

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 (MMR11) e antimeningococco (Menjugate) ha presentato petecchie ed ecchimosi diffuse. Durante il ricovero si è evidenziata piastrino-penia (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.

## 2.6 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 (MMR11) 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 (MMR11) 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 estesosi al tronco comparso 6 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMR11), 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 (MMR11) 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 attribuirla 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.

## 2.7 Neurologici

### *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 (12).

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-febrili 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.

### *Neurite brachiale*

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 (7) 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.

## *Cefalea*

### 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 ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ).

## *Narcolessia*

### Caso del 2006

Un ragazzo di 15 anni, 5 ore dopo la somministrazione di MenC (Menjugate), ha presentato rialzo termico ( $38^{\circ}\text{C}$ ) 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. Non si conosce l'esito.

## *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 (13). In un precedente lavoro degli autori di questo rapporto, poi, è stato segnalato un caso simile ma regredito dopo 7 giorni (14).

## *Episodi di irrigidimento, contrazioni, aumenti del tono muscolare di difficile interpretazione*

### 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.

### Casi 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 (15) 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.

### *Meningiti ed encefalopatie*

#### 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 (9), 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 (16).

#### 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 vettrice 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 (17).

## **2.8 Shock anafilattico**

#### 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 (18) ma si sa che tale reazione è possibile con tutti i vaccini, uno studio del 2006 della PH Norvegese (19) 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).

## **2.9 Tumefazioni scrotali**

Casi del 2007

Un bimbo di 5 anni ha presentato 4 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMR11) 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 effettuata 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.

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 (20).

## **2.10 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 (MMR11) 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 (21) 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. (22)

## **2.11 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.

## Bibliografia

- 1) 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
- 2) Buettcher M, Heininger 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
- 3) 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
- 4) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005
- 5) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 6) UK, Department of Patology 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>
- 7) CDC US Department of Health and Human Service-Public Health Service, MMWR, Up-date: Vaccine Side Effects, Adverse Reaction, Contraindications, and Precautions 6 September 1996
- 8) 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
- 9) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
- 10) 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
- 11) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 12) 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)
- 13) 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.
- 14) 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)
- 15) CDC, Pink Book, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
- 16) 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.
- 17) 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
- 18) 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>
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 22) 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.

