

Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni, segnalati in Provincia di Modena dal 2002 al 2005

Maria Giulia Gatti*, Luisella Grandori*, Patrizia Poggioli°, Carlo Alberto Goldoni*

* Servizio Epidemiologia-Dipartimento di Sanità Pubblica, Azienda USL di Modena

° Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda USL di Modena

Sommario

1. Premessa.....	Pag. 2
2. Frequenza delle segnalazioni	Pag. 2
3. Segnalatori.....	Pag. 4
4. Eventi avversi rilevanti.....	Pag. 4
• 4a.Analisi per vaccino e sintomi rilevanti...	Pag. 7
• 4b.Descrizione dei casi rilevanti.....	Pag. 9
5. Ricoveri e ricorso al Pronto soccorso.....	Pag.15
6. Esiti.....	Pag.16
7. Appendice.....	Pag.17
• Legenda vaccini.....	Pag.17
• Note.....	Pag.17
8. Bibliografia.....	Pag.18

1. Premessa

Come già sottolineato nei precedenti rapporti (1, 2), la sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini è uno strumento indispensabile per valutare il risultato complessivo che si ottiene vaccinando.

Anche quest'anno quindi, per il terzo anno consecutivo, il servizio di Epidemiologia di Modena - in collaborazione con il Servizio Farmaceutico Territoriale - si è impegnato ad analizzare le reazioni segnalate in provincia e a divulgarne la "descrittiva" così ottenuta al fine di dare continuità informativa agli operatori del settore.

L'importanza di un rapporto annuale deriva dalla necessità di analizzare un campo in continua evoluzione per l'introduzione di nuovi vaccini e per il susseguirsi di acquisizioni sulla loro efficacia e sicurezza.

Inoltre, l'unione di più anni di osservazione, permette di ottenere una visione più completa di un fenomeno dalla frequenza relativamente bassa, e la costruzione di trend temporali che consentono di osservare la variabilità degli eventi nel tempo.

2. Frequenza delle segnalazioni

A fronte di 253.878 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Provincia di Modena, sono pervenute al sistema di sorveglianza, 239 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 289 sintomi.

Esse hanno interessato 127 soggetti maschi (53,1%) e 112 femmine (46,9%), con età media pari a 36 mesi e un range che oscilla dai 2 mesi ai 17 anni.

(Le età riscontrate e le conseguenti analisi sono in stretta dipendenza con le epoche di vaccinazione stabilite dal calendario vaccinale).

I sintomi segnalati sono stati in gran parte di gravità lieve e/o attesi (203/289, pari al 70%) come reazioni locali, febbre < 39,5°C, agitazione e sintomi in miniatura di morbillo, parotite e rosolia; mentre nel 30% dei casi (86/289) la gravità è stata valutata di rilievo.

La frequenza di segnalazione complessiva e quella dei sintomi considerati clinicamente rilevanti, sono risultate rispettivamente pari a 9,4 e 3,4 su 10.000 dosi. La frequenza di segnalazione in Provincia di Modena appare, anche quest'anno, molto più alta (circa il triplo) rispetto alla media regionale riscontrata nel 2001 (tabella 1).

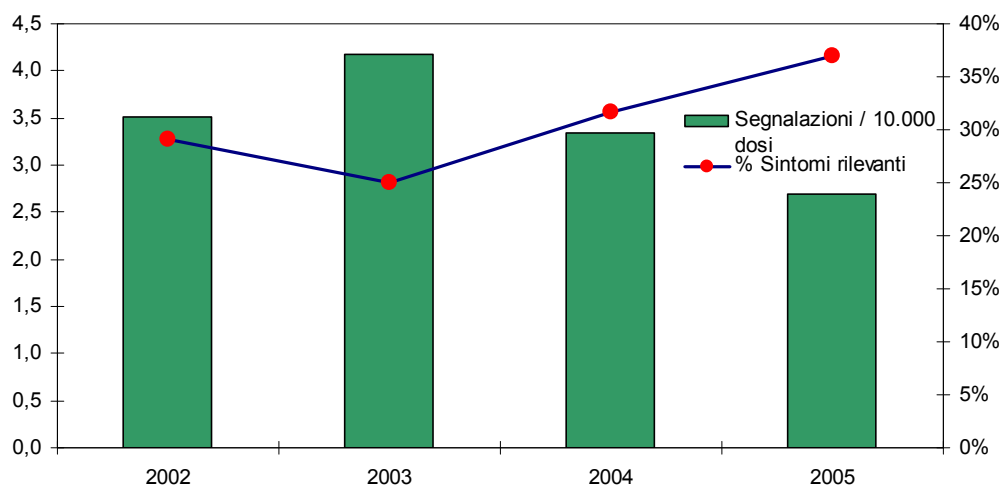
Tab. 1 - Frequenza di segnalazione degli eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni in Provincia di Modena nel 2002-2003 e in Emilia-Romagna nel 2001

	Provincia Modena 2002-2005	Emilia-Romagna 2001
Dosi somministrate	122.858	498.485
Totale segnalazioni	239	172
Frequenza totale segnalazioni (ogni 10.000 dosi)	9,4	3,5
Sintomi rilevanti	86	72
Frequenza segnalazione Sintomi rilevanti (ogni 10.000 dosi)	3,4	1,4

L'osservazione nel tempo della frequenza delle segnalazioni rapportata a 10.000 dosi di vaccino somministrate (tasso di segnalazione per 10.000 dosi) evidenzia una lieve diminuzione, mentre al contrario la percentuale di reazioni rilevanti sul totale delle reazioni segnalate, aumenta (figura 1).

Ciò fa ritenere che i medici segnalatori, prevalentemente pediatri, abbiano acquisito nel tempo competenze in materia e tendano a segnalare sempre meno reazioni considerate "attese" mentre non manchino di segnalare eventi di rilievo. Nonostante questo comportamento non coincida propriamente con le indicazioni di legge, che prevedono per i vaccini la segnalazione di qualsiasi sintomo osservato dopo la somministrazione, esso appare comunque funzionale all'efficienza del sistema.

Fig.1- Tasso di segnalazione (x 10.000 dosi) e percentuale dei sintomi rilevanti sul totale dei sintomi segnalati. Eventi Avversi (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-05



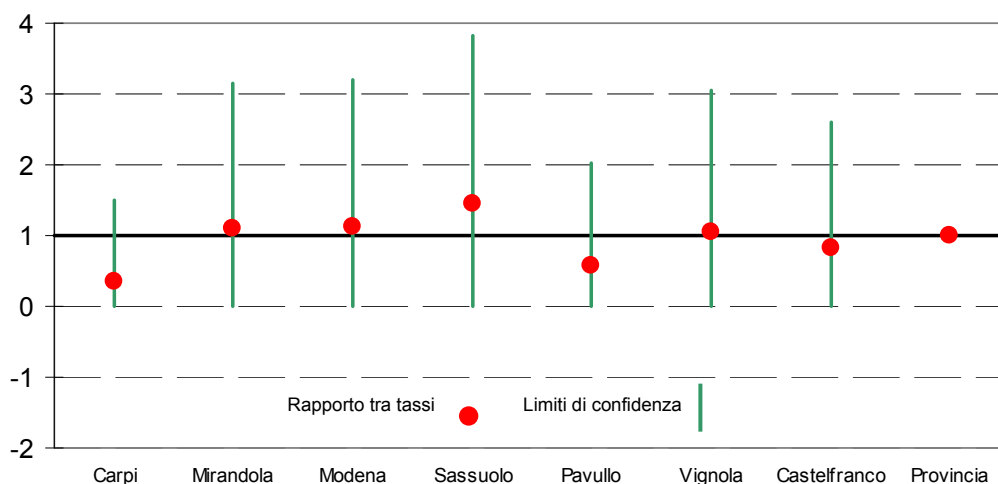
L'attitudine alla segnalazione, descritta in tabella 2 e in figura 2 appare disomogenea tra i vari distretti tanto che si passa da un tasso di segnalazione pari a 3,2 ogni 10.000 dosi di vaccino di Carpi a un tasso pari a 13,7 di Sassuolo. La figura 2 mostra in particolare il rapporto tra il tasso di segnalazione distrettuale e il tasso provinciale. I limiti di confidenza che lo accompagnano - molto ampi e comprendenti il valore "1" che indica il dato provinciale - evidenziano l'instabilità del dato e la sua non significatività statistica dovuta alla bassa numerosità degli eventi considerati. E' da sottolineare inoltre che certi distretti, come Castelfranco e Pavullo (tabella 2), probabilmente pongono una diversa attenzione al fenomeno, orientata maggiormente ai sintomi più gravi (il 52% dei sintomi segnalati a Castelfranco e il 40% di quelli segnalati a Pavullo sono rilevanti.).

Tab. 2- Distribuzione per distretto delle segnalazioni di eventi avversi a vaccino. Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005

Distretti	Segnalazioni ogni 10.000	% Sintomi rilevanti/Totale
	dosi	sintomi
Carpi	3,2	31
Mirandola	10,4	18
Modena	10,6	29
Sassuolo	13,7	29
Pavullo	5,3	40
Vignola	9,8	28
Castelfranco	7,8	52
Provincia	9,4	30

Fig.2- Rapporto dei tassi di segnalazione per distretto (Tasso distrettuale/Tasso Provinciale) e suoi limiti di confidenza.

Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena. Anni 2002-2005

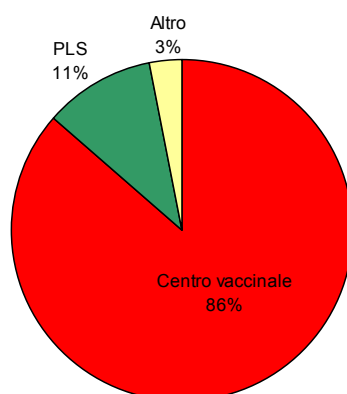


3. Segnalatori

L'analisi per fonte delle segnalazioni, fa riferimento agli anni 2004 e 2005 in quanto il dato è stato elaborato solo dal 2004. Come si evidenzia in figura, i segnalatori sono prevalentemente i medici dei servizi vaccinali (86%) che trasmettono al Servizio di Farmacovigilanza le informazioni per lo più ricevute direttamente dalla famiglia, oppure dal pediatra di libera scelta o dai reparti ospedalieri.

Fig.3- Fonte della segnalazione.

Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2004-2005



4. Eventi avversi rilevanti

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. I criteri adottati si riferiscono alle caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata o – nel caso di reazioni locali – anche all'estensione della lesione. Sono stati considerati inoltre rilevanti i sintomi neurologici, le trombocitopenie (3), la malattia di Kawasaki, ed altri ancora che hanno comportano un disagio importante (alopecia,

acrodermatite, Herpes Zoster e strabismo) o che risultano segnalati in letteratura anche solo come casi aneddotici osservati dopo vaccinazione (4,5,6,7). Sono inseriti infine tra i rilevanti, edemi articolari con ematomi e manifestazioni cutanee non chiare ma importanti dal punto di vista della durata, dell'estensione o comunque aneddoticamente "interessanti".

Le "definizioni di caso" fanno riferimento, per alcuni sintomi, ai criteri indicati a livello nazionale e internazionale per la sorveglianza (8), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura - a criteri soggettivi costruiti dagli autori (tabella 3).

**Tab-3: Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi e loro fonti.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

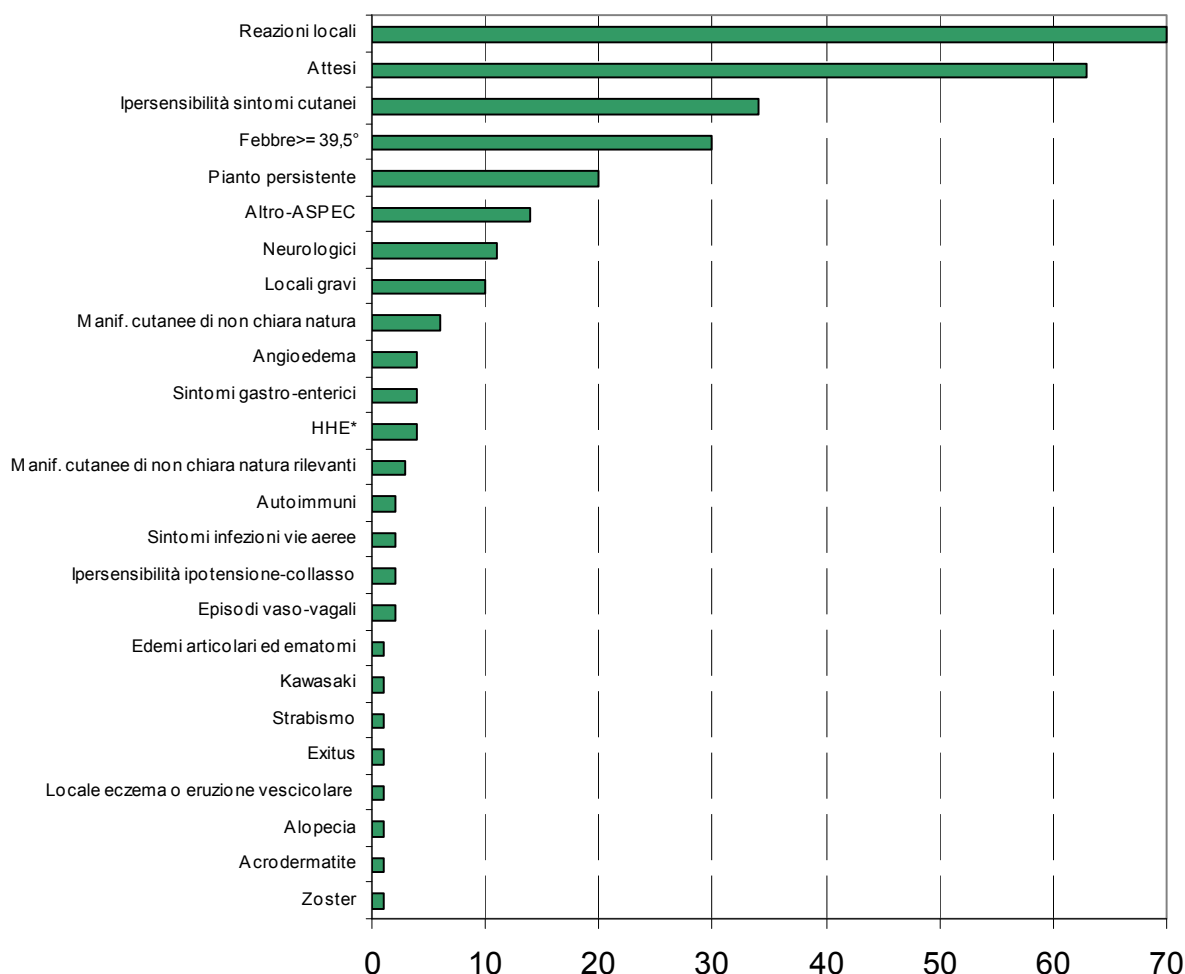
Sintomi	Definizione	Origine
1 Febbre	Iperpiressia \geq a 39°,5	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003)
2 Ipersensibilità	Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità: sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive alle 4 h	IOM, OMS, VAERS + criterio soggettivo
3 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 < 10 aa e durata dell'episodio 1'-48h	Definizione della PH (USA) condivisa da OMS, VAERS e Brighton
4 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
5 Trombocitopenie	Plt < 50.000/ml	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003)
6 Cutanee di non chiara natura	Manifestazioni cutanee inusuali non ben definibili che non rientrino nelle categorie 2 e 4	Criterio soggettivo

E' sottointeso che per l'attribuzione di rilevanza in generale, gioca un ruolo importante la descrizione della patologia fatta dal medico segnalatore, per cui il momento della segnalazione diviene cruciale ai fini anche della corretta classificazione dell'evento.

Tra i sintomi rilevanti è stato segnalato, inoltre, un evento tristemente degno di nota: il decesso di una piccolina dopo la prima vaccinazione. Tale evento, che ha scosso non poco gli operatori del settore, risulta correlato solo temporalmente e non causalmente alla vaccinazione, come vedremo nel breve paragrafo ad esso dedicato.

Come si è detto, gli eventi avversi definiti rilevanti corrispondono circa al 30% del totale delle segnalazioni. Nella figura e nella tabella successiva vengono rappresentati per frequenza tutti i sintomi segnalati e i rilevanti. I sintomi definiti altro/aspecifici, comprendono casi con eziologia verosimilmente estranea al vaccino (4% dei casi).

**Fig. 4 - Sintomi segnalati dopo vaccinazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**



**Tab.4 - Sintomi rilevanti segnalati dopo vaccinazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

Sintomi	N
Zoster	1
Acrodermatite	1
Alopecia	1
Exitus	1
Strabismo	1
Kawasaki	1
Edemi articolari ed ematomi	1
Trombocitopenie	2
Ipersensibilità ipotensione-collasso	2
Manif. cutanee di non chiara natura	3
HHE*	4
Angioedema	4
Locali gravi	10
Neurologici	11
Ipersensibilità sintomi cutanei/respiratori	13
Febbre >= 39,5°	30
Total	86

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

4a. Analisi per vaccino e sintomi rilevanti

L'analisi per vaccino risulta di difficile interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi 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 dopo la somministrazione. I vaccini coinvolti nelle 86 segnalazioni di rilievo, sono 101. Nella stessa seduta può infatti essere somministrato più di un vaccino. La tabella 5 nella pagina seguente illustra in dettaglio 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.

E' opportuno sottolineare che la frequenza dei vaccini interessati 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.

**Tab. 5 – Distribuzione dei sintomi rilevanti segnalati per tipo di vaccino somministrato.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

Vaccino nome commerciale	Vaccino tipo*	Neurologici	HHE	Zoster	Autoimmuni	Ipers. cutanea/resp	Ipers. ipotensione-collasso	Acro-dermatite	Alopecia	Febbre≥ 39,5°	Locali gravi	Manif cutanee non chiare	Exitus	Angioede ma	Kawasaki	Edemi articolari ematomi	Totale
ACTHIB	Hib	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	5
DITANRIX, bambini	DT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
ENGERIX B adulto	Ep B	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	3
ENGERIX B ped.	Ep B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
HAVRIX, bambini	Ep A	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
HEXAVAC	DTPa,Hib,IPV,EpB	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
IMOVAX POLIO	IPV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
INFANRIX DTPA	DTPa	0	0	0	0	2	1	0	0	1	4	0	0	0	1	0	9
INFANRIX HEPB	DTPa,Ep B	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	5
INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	5	3	0	0	3	1	0	0	14	2	0	1	1	0	0	30
INFLUPOZZI SUB.	Influ	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
MMR II	MPR	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
PENTAVAC	DTPa,Hib, IPV	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
POLIO SABIN	OPV	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	4
POLIOVAX-IN	IPV	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
PREVENAR	PCV7	2	0	0	0	2	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	11
PRIORIX	MPR	2	0	0	1	0	0	1	0	5	0	0	0	1	0	0	10
VARILRIX	Var	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
VAXIGRIP	Influ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
AGRIPPAL S1	Influ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MORUVIRATEN	MR	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Totale	Totale	14	6	1	3	13	2	1	1	35	11	5	1	6	1	1	101

* Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pagina 17

La tabella successiva mostra invece il numero di reazioni rilevanti ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate (tasso di reazione rilevante). Ovviamente, data la bassa frequenza di alcuni eventi, alcuni di questi tassi possono essere frutto del caso. Un esempio su tutti riguarda l'antivaricella per la quale è stata segnalata un'unica reazione che rapportata alle sole 79 dosi somministrate, determina il risultato di un tasso molto elevato (126,6 su 10.000). Il significato dei tassi riportati in tabella, andrà attentamente valutato tenendo conto dell'intervallo di confidenza, ricordando che più questo è ampio più aumenta la probabilità che la frequenza dell'evento sia dovuta al caso.

**Tab. 6 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi rilevanti e intervallo di confidenza del tasso.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

Vaccini 2002-05*	Dosi	Sintomi rilevanti	Tasso x 10.000 dosi	Intervallo di confidenza	
DTPa,Hib,IPV,Ep B	70214	33	4,7	3,1	6,3
MPR	52619	12	2,3	1,0	3,6
PCV7	12609	11	8,7	3,6	13,9
DTPa	19485	9	4,6	1,6	7,6
DTPa , Ep B	3212	5	15,6	1,9	29,2
Hib	3828	5	13,1	1,6	24,5
Influ	10326	5	4,8	0,6	9,1
Ep B	21819	5	2,3	0,3	4,3
Ep A	6154	4	6,5	0,1	12,9
OPV	6452	4	6,2	0,1	12,3
IPV	22745	3	1,3	0,0	2,8
DT	4018	2	5,0	0,0	11,9
Var	79	1	126,6	0,0	373,1
MR	268	1	37,3	0,0	110,3
DTPa , Hib , IPV	439	1	22,8	0,0	67,4
Tutti	234267	101	4,3	3,2	4,7

*Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" a pag.17

4b. Descrizione dei casi rilevanti

Si descrivono di seguito gli eventi considerati rilevanti distribuiti per tipologia dei sintomi.

Sintomi neurologici

L'età media dei 12 bambini per i quali sono stati segnalati sintomi neurologici, è di 23 mesi con un minimo di 2 mesi ed un massimo di 5 anni, l'età mediana e modale è di 12 mesi. Il tempo di insorgenza rispetto alla somministrazione del vaccino, varia da 40 minuti (revulsione dei bulbi oculari) a 17 giorni (convulsione febbrile dopo MPR). Si nota che 5 casi su 12 sono rappresentati da convulsioni febbrili semplici.

Nella tabella 7 sono descritti i sintomi, l'età dei bambini, il sesso, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione del vaccino, il tipo e il nome commerciale del

vaccino, gli esiti e il distretto di segnalazione. Per ciò che concerne gli esiti la definizione “Non ancora guarito” intende non guarito al momento della segnalazione.

**Tab. 7 Sintomi di natura neurologica.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

Anno	Sintomi	Età aa/mm	Tempo insorgenza	Sesso	Esiti	Distretto	Vaccino nome commerciale	Vaccino tipo*	Dose
2002	Convulsioni febbrili	12 mm	17 gg	F	Guarito	Vignola	MMR II	MPR	.
2002	Meningoencefalite	9 mm	7 gg	M	Guarito	Carpi	INFLUPOZZI SUBUNIT	Influ	.
2004	Convulsioni febbrili	4 mm	17 h	M	Guarito	Sassuolo	INFANRIX HEXA+PREVENAR	DTPa,Hib,IPV,EpB +PCV7	.
2004	Mielite	5 aa	6 gg	M	Guarito	Mirandola	INFANRIX HEPB	DTPa,EpB	.
2004	Revoluzione bulbi oculari	5 mm	40'	M	Guarito	Sassuolo	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,HB	.
2004	Convulsioni febbrili	13 mm	12 h	M	Guarito	Sassuolo	VAXIGRIP	Influ	1
2004	Strabismo	16mm	15h	F	Non ancora guarito	Castelfranco	PRIORIX	MPR	1
2005	Convulsioni febbrili	12 mm	9 h	M	Guarito	Sassuolo	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	.
2005	Convulsioni febbrili	12 mm	5 gg	M	Guarito	Sassuolo	INFANRIX HEXA+AGRIPPALS1	DTPa,Hib,IPV,EpB +Influ	.
2005	Paralisi 7° n. cranico	15 mm	2 gg	M	Non definito	Modena	PREVENAR	PCV7	1
2005	Polinevrite (Guillain- Barré)	15 mm	14 gg	F	Non ancora guarito	Pavullo	PRIORIX	MPR	1
2005	Crisi convulsive subentranti	2 mm	2 gg	M	Non ancora guarito	Modena	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	1

*Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pag. 17

Crisi convulsive

Delle 6 crisi convulsive segnalate dal 2002 al 2005, in 5 casi si è trattato di convulsioni febbrili semplici regredite senza esiti. E' noto che tali eventi possono verificarsi dopo vaccinazione (9,10).

Un bambino di circa 3 mesi invece, ha presentato crisi convulsive subentranti 3 giorni dopo la somministrazione della prima dose di esavalente (Infarix Hexa). Ricoverato al Policlinico di Modena, il bimbo ha manifestato più volte crisi anche di tipo generalizzato, ed è stato trasferito all'Istituto neurologico Besta di Milano dove è stata diagnosticata epilessia parziale sintomatica con encefalopatia malformativa. Nel dubbio di un'etiologia metabolica, sono state effettuate indagini di cui al momento non si possiedono gli esiti.

Meningoencefalite

La meningoencefalite comparsa in un bambino di 9 anni dopo 4 giorni dalla vaccinazione antinfluenzale (Influpozzi), è stata accompagnata da un esantema maculo-papulare (inguine, cosce e palmi delle mani). Durante il ricovero, sono risultate positive le IgM, oltre che per il virus influenzale A, anche per adenovirus ed enterovirus. La sintomatologia complessiva, appare più facilmente attribuibile a questi ultimi due virus.

Paralisi del 7°nervo cranico

Un bimbo, maschio di 3 mesi, dopo 2 giorni dall'esecuzione di antipneumococcica (Prevenar), ha presentato una manifestazione cutanea diffusa non ben definita. Da allora la madre riferisce irritabilità e inappetenza. In seguito (a 7 giorni dalla vaccinazione) la madre nota, specie durante il pianto, incapacità a chiudere l'occhio sx e deviazione in basso dell'angolo della bocca, per cui porta il bambino in accettazione pediatrica. Sono presenti piccole eruzioni puntiformi e rilevate agli arti inferiori.

Il bambino viene controllato periodicamente in ospedale e, a distanza di 4 mesi dall'insorgenza, i sintomi sono ancora presenti se pure diminuiti di intensità. In letteratura sono descritti casi aneddotici di paralisi del settimo nervo cranico in seguito alla somministrazione di vaccini antiepatite B, polio orale e influenza senza evidenza di correlazione causale (11,12,13,14), e non sono stati da noi reperiti in banche dati nazionali e internazionali (Pub Med), casi correlati alla somministrazione di Prevenar.

Mielite

Un maschietto di 5 anni, 11 giorni dopo vaccinazione con tetravalente antidifterite-tetano-pertosse e anti-epatite B (Infarix HepB), viene ricoverato al Policlinico di Modena dove viene fatta diagnosi di mielite. Il bimbo viene dimesso dopo circa 10 giorni in netto miglioramento clinico e con l'indicazione di eseguire cure riabilitative. Dagli accertamenti eseguiti durante il ricovero, il liquor risulta limpido con linfociti nel sedimento e rari neutrofili: la sierologia è positiva per recente infezione da EBV, adenovirus e virus parainfluenzali 1, 2 e 3. In letteratura sono stati descritti, senza chiara evidenza di correlazione causale, casi di mielite dopo vaccinazione (15) in particolare dopo anti-epatite B (16) e antimorbillo-parotite-rosolia (17,18). La positività per infezione recente per i virus sopradescritti, fa propendere per l'ipotesi di una loro responsabilità nella comparsa dei sintomi piuttosto che attribuirli al vaccino. Tuttavia in casi come questo sarebbe prezioso poter indagare l'eventuale presenza del virus vaccinale nell'organismo.

Guillain-Barré

Una bimba di 14 mesi dopo 10 giorni dalla somministrazione di antimorbillo-parotite-rosolia (Priorix), presenta febbre che persiste per 5 giorni. Dopo una settimana dalla comparsa della febbre, si osserva un disturbo della deambulazione con perdita dell'equilibrio e cadute a terra. La bimba viene ricoverata presso il policlinico di Modena dove esegue terapia endovena con Ig ad alte dosi per il sospetto di polinevrite acuta infettiva. Inviata in seguito, all'ospedale Gaslini di Genova, viene posta diagnosi di poliradicoloneurite ascendente assonale tipo Guillain-Barré il cui decorso è stato descritto come prolungato e grave. Viene dimessa con programma terapeutico del caso, ventiloterapia e controllo neurologico bimestrale. L'evidenza di correlazione causale tra questa sindrome e il vaccino antimorbilloso viene considerata inadeguata dall' Institute of Medicine USA (19). Gli unici vaccini per i quali l'evidenza favorisce la correlazione, sono i vaccini antidifterite-tetanico (DT e dT) e antitetanico (TT). Tuttavia, sono descritti in letteratura alcuni case-report che riportano l'osservazione di sintomi neurologici assimilabili alla Sindrome di Guillain-Barré anche dopo somministrazione di antimorbillo-parotite-rosolia (20,21).

Revulsione bulbi oculari

Un bambino di 5 mesi ha presentato un episodio di revulsione dei bulbi oculari dopo 40' dalla somministrazione della 2° dose di esavalente (Infarix Hexa). Il medico segnalatore riferisce che "durante l'episodio - durato pochi secondi - non vi è stata perdita di coscienza ma tale episodio si è ripetuto più volte nel giro di 1 mese circa". Sono stati effettuati visita neurologica ed EEG di risultato negativo.

Strabismo

Questo evento insolito è stato descritto in una bimba di 15 mesi dopo la somministrazione della prima dose di antimorbillo-parotite-rosolia (Priorix). A distanza di 16 ore dalla vaccinazione, la bambina ha presentato irrequietezza e malessere; il giorno successivo è comparso strabismo dell'occhio sinistro con deviazione verso l'alto. Tale sintomatologia è durata almeno 7 giorni dopo di che ha iniziato a regredire. Non sono stati segnalati altri sintomi concomitanti. 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 in apparenti, inoltre un "case-report" descrive strabismo benigno dopo vaccinazione legato però in particolare alla paralisi del sesto (abducente) (7).

Reazioni da ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità sono descritte in dettaglio nella tabella seguente. Come si vede l'età dei soggetti varia dai 2 mesi ai 12 anni e il tempo di insorgenza dai 5 minuti (shock anafilattico) alle 48 ore (edema periorbitale). I 18 casi descritti corrispondono ai 19 sintomi da ipersensibilità illustrati nel paragrafo relativo alle sintomatologie rilevanti. In un caso si erano presentati contemporaneamente due sintomi: orticaria e tosse. La maggior parte di queste reazioni si sono presentate entro 4 ore dalla somministrazione del vaccino, intervallo di tempo indicato dalla letteratura internazionale per considerare plausibile la correlazione tra sintomi da ipersensibilità immediata e vaccino (19).

Solo in 4 casi su 18, i sintomi sono comparsi oltre le 4 ore. Uno di questi casi è stato descritto come gonfiore al labbro inferiore insorto 4 ore e 30 dopo la somministrazione della prima dose di esavalente, mentre negli altri 3 casi si trattava di sintomi descritti come edemi al volto o periorbitali (vedi tabella 8).

**Tab.8 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005**

Anno	Eventi-casi	Età aa/mm	Tempo insorgenza	Sesso	Distretto	Vaccino nome commerciale	Vaccino tipo*	Dose
2002	Orticaria	5 aa	3h	M	Vignola	INFANRIX DTPA	DTPa	/
2002	Edema facciale	1 anno	6h	F	Pavullo	POLIO SABIN+ INFARIX HEPB+ ACTHIB	OPV+DTPa,EpB+Hib	3
2002	Orticaria	11aa	150'	M	Modena	ENGERIX B adulto	EpB	/
2002	Edema facciale e periorbitale	12 aa	24h	F	Castelfranco	ENGERIX B adulto	EpB	/
2002	Shock anafilattico	5 aa	5'	F	Pavullo	INFANRIX DTPA	DTPa	/
2002	Orticaria e tosse	5 aa	30'	M	Modena	HAVRIX, bambini	EpA	/
2003	Orticaria ed edema arti inferiori	2 mm	2h	M	Modena	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	1
2003	Prurito, eritema	5 aa	60'	M	Castelfranco	INFANRIX DTPA	DTPa	/
2003	Orticaria	6 mm	2h	M	Modena	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	/
2003	Orticaria	1 anno	2h	M	Mirandola	HEXAVAC	DTPa,Hib,IPV,EpB	/
2003	Orticaria	9 mm	30'	M	Modena	INFLUPOZZI SUBUNIT	Influ	1
2004	Edema periorbitale	15 mm	48h	F	Sassuolo	PRIORIX	MPR	1
2004	Gonfiore labbro inferiore	5 mm	4h30'	F	Modena	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	1
2004	Ipotonia, pallore, sudorazione transitori	4 mm	5'	M	Castelfranco	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	/
2004	Eritema zigomi, edema periorbitale, prurito diffuso	11 mm	3h	F	Mirandola	INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,EpB	3
2005	Orticaria volto	20mm	75'	F	Castelfranco	PREVENAR	PCV7	1
2005	Orticaria volto	21mm	75'	F	Castelfranco	PREVENAR	PCV7	1
2005	Esantema maculoeritematoso pruriginoso collo-torace	1mese	40'	M	Carpi	MORUVIRATEN	MR	1

*Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" a pag. 17

La sintomatologia descritta in tabella come "**ipotonia, pallore, sudorazione profusa transitoria**" è insorta entro 5 minuti dalla somministrazione di Infarix-exa in un bimbo di 4 mesi. La reazione, che si è risolta rapidamente, è stata ritenuta rilevante poiché le caratteristiche dei sintomi appaiono inusuali per l'età del bambino. In età successive, questi sintomi potrebbero essere attribuiti ad una reazione vagale e rientrare tra i sintomi attesi. Trattandosi di un piccolo si sarebbe potuto classificare come un episodio di ipotonia-iporesponsività (22) (ma nella definizione di caso non viene menzionata la sudorazione profusa; vedi tabella 3) o altrimenti come reazione da ipersensibilità. Indipendentemente dall'eziologia e dal suo inserimento, più o meno appropriato, tra i sintomi da ipersensibilità, la reazione come caso aneddótico appare interessante.

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

Le febbri superiori o uguali a $39,5^{\circ}\text{C}$ sono state in tutto 30, distribuite tra 15 maschi e 15 femmine. Al momento della segnalazione, 16 bambini erano già guariti, per 13 non è stato registrato l'esito e in 1 solo caso il bimbo non era ancora guarito. E' stato segnalato un solo ricovero contro 17 casi non ricoverati. L'età media degli interessati era di 11 mesi e l'età mediana di 10 mesi con un range compreso tra i 2 mesi e i 5 anni e mezzo. I vaccini coinvolti nei 30 eventi sono descritti nella tabella successiva.

Si ricorda 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.

**Tab. 9 Vaccini* associati presumibilmente a insorgenza di febbre alta ($\geq 39,5^\circ$).
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena. Anni 2002-2005**

Vaccini	Tipo	N
INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,Ep B	14
PREVENAR	PCV7	6
PRIORIX	MPR	5
POLIOVAX-IN	IPV	1
POLIO SABIN	OPV	1
PENTAVAC	DTPa,Hib,IPV	1
MMR II	MPR	1
INFANRIX HEPB	DTPa,Ep B	1
INFANRIX DTPA	DTPa	1
HEXAVAC	DTPa,Hib,IPV,Ep B	1
HAVRIX, bambini	Ep A	1
ENGERIX B pediatrico	Ep B	1
ACTHIB	Hib	1
Totale	Totale	35

*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 17.

Reazioni locali gravi

Si ricorda che per reazione locale grave si è inteso:

- una reazione che abbia interessato tutto l'arto corrispondente alla zona di inoculo del vaccino o
- una reazione in sede di inoculo con aumento notevole del volume dell'arto (es. un braccio doppio dell'altro) o
- presenza di manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule...) in sede di inoculo.

Quasi tutte le reazioni locali gravi hanno interessato l'intero arto corrispondente alla sede di iniezione eccetto due. Di questi ultimi, il primo caso è stato descritto tra gli esiti permanenti come chiazza essudante comparsa in una bimba di due mesi in seguito alla prima dose di esavalente. Il secondo caso invece riguarda un bimbo di 13 mesi che ha presentato una reazione locale dopo circa 5 minuti dalla somministrazione della prima dose di Prevenar, caratterizzata da gonfiore ingravescente del braccio interessato fino al raggiungimento del doppio del volume iniziale.

Tutti i sintomi descritti sono regrediti senza esito, tranne nel caso della lesione essudante che ha esitato, come si è detto, in una chiazza discromica.

I vaccini interessati nelle reazioni locali gravi sono descritti nella tabella seguente.

**Tab.10 Vaccini* e reazioni locali gravi.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena. Anni 2002-2005**

Vaccini	Vaccino tipo	N
INFANRIX DTPA	DTPa	4
DITANRIX, bambini	DT	2
INFANRIX HEXA	DTPa,Hib,IPV,Ep B	2
ACTHIB	Hib	1
IMOVAX POLIO	IPV	1
PREVENAR	PCV7	1
Totale	Totale	11

*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 17.

Kawasaki

Il caso è stato descritto in una bimba di circa 5 anni e mezzo dopo la 4° dose di antidifterico-tetanico-pertosse (Infarix DTPa).

Circa due giorni dopo la vaccinazione, sono comparsi malessere e una tumefazione peri-auricolare bilaterale. Accompagnata al PS, le viene diagnosticata una "faringo-tonsillite con linfadenomegalia laterocervicale bilaterale" e temperatura corporea di 37,1°C. Viene prescritta terapia antibiotica e antipiretica. Il giorno successivo la febbre aumenta e non è sensibile all'antipiretico. A questi sintomi si aggiungono, successivamente, rossore delle congiuntive, dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, rush cutaneo polimorfo a carattere migrante, comparsa di fissurazioni del cavo orale, lingua color ciliegia e gonfiore agli arti. Gli accertamenti di laboratorio evidenziano leucocitosi con neutrofilia e aumento delle Alfa 2 globuline. Le indagini sierologiche sono negative per la ricerca EBV e Borrelia (la bimba era stata punta da zecche nei giorni precedenti). Nei giorni successivi i sintomi regrediscono e, al termine della storia clinica, si presenta desquamazione delle mani e dei piedi. A un anno di distanza dall'evento, sorge il sospetto che si sia trattato di una malattia di Kawasaki e viene richiesto ecocardiogramma che risulta negativo. I sintomi sono sicuramente evocativi di tale sindrome. In letteratura sono state descritte vasculiti comparse dopo vaccinazione, come riportato dal sistema di sorveglianza degli USA (Vaccine Adverse Event Reporting System-VAERS) (23). Teoricamente non si può escludere che i vaccini possano fungere da trigger per patologie autoimmuni (anche la sindrome di Guillain Barré può essere annoverata tra malattie di questo tipo), ma mancano prove della possibile correlazione causale (24). Oltre a tutto le conoscenze sulle cause della malattia di Kawasaki sono ancora scarse e ciò aggrava difficoltà nell'interpretazione dell'evento.

Cutanee inusuali rilevanti

Le cutanee "inusuali" sono state in tutto 3. La prima riguarda un esantema maculo papulare all'inguine e alle mani correlato alla meningoencefalite precedentemente descritta, la seconda consiste in un'eruzione definita come papulo-vescicolo-crostosa insorta dopo circa 12 ore dalla somministrazione di Infarix HepB (antidifterite-tetano-pertosse, antipatite B), Polio Sabin e Acthib (antiemofilo) in un maschietto di 11 mesi risoltasi spontaneamente nel giro di una settimana. La terza è insorta in una ragazzina di 13 anni dopo circa 2 giorni e mezzo dalla somministrazione di Engerix B (antiepatite B) pediatrico. Tale reazione, che è stata descritta come "purpurica", si è presentata in zona sovrapubica, sottomammaria, e negli arti superiori ed inferiori. La reazione si attenuava dopo somministrazione di cortisone e ricompariva alla sospensione del farmaco. La risoluzione completa è avvenuta dopo circa 20 giorni.

Edemi articolari ed ematomi

Questa strana reazione, che ricorda una sintomatologia di tipo artritico, è stata descritta in una bimba di circa 2 anni e mezzo dopo somministrazione della 4° dose di Imovax Polio (antipolio Salk). La reazione è iniziata dopo circa un giorno dalla somministrazione del vaccino e si è presentata come gonfiore alle articolazioni. Tale gonfiore è regredito dopo 4 giorni alle ginocchia e ai piedi, mentre è rimasto per più giorni a livello delle mani. In seguito alla regressione del gonfiore nelle zone colpite si sono presentati ematomi. La bimba all'anamnesi risultava positiva

per dermatite atopica e intolleranza al latte, nonché per pregressa orticaria dopo assunzione di antinfiammatorio (Froben).

Exitus

Il caso:

La bimba, dell'età di tre mesi e due giorni dopo essersi regolarmente alimentata verso le ore 8,30, viene portata presso gli ambulatori dei servizi vaccinali dove viene vaccinata alle ore 10,30 con la prima dose di esavalente Infarix Hexa. Passate circa due ore, viene ritrovata dalla madre, nella culla dove era stata messa a dormire una volta tornata a casa, in stato di incoscienza e priva di attività respiratoria. Chiamato il 118, la mamma riceve istruzioni per la rianimazione che inizia immediatamente in attesa degli operatori che arrivano a domicilio dopo 10 minuti e la proseguono per circa un'ora. In seguito la bambina viene trasferita al Policlinico di Modena dove la rianimazione continua senza successo e dove viene constatato il decesso alle 12,45.

L'autopsia effettuata a Modena ha rilevato edema polmonare, presenza di materiale alimentare all'interno di alcuni bronchi, focolai di polmonite con infiltrato prevalentemente linfocitario, scarsi neutrofili e numerosi focolai di emorragia polmonare interstiziale, verosimilmente secondari alle manovre rianimatorie. Prelievi di cuore, tessuto adiposo del collo, bulbo e midollo spinale sono stati fissati in formalina e spediti al Centro di Riferimento per le diagnosi di SIDS e morte perinatale di Milano che, in base all'analisi dei reperti, ha emesso tale diagnosi.

Commento:

L'associazione tra SIDS e vaccinazioni in generale, è stata spesso oggetto di indagine ma non è mai stata provata una correlazione causale. Va tenuto presente che le cause della SIDS sono tuttora non ben conosciute e che la diagnosi viene fatta per esclusione. Oltre a tutto, l'età di insorgenza si situa proprio nei mesi durante i quali i bambini eseguono il ciclo vaccinale di base, e ciò rende molto difficile la distinzione tra una correlazione puramente temporale ed una causale. Qualora si notasse un aumento di incidenza di SIDS in corrispondenza con l'introduzione di un nuovo tipo di vaccino, il dubbio potrebbe essere plausibile. Il sospetto di un eccesso di SIDS segnalato in Germania dopo l'introduzione degli esavalenti, non è mai stato provato ed era comunque stato posto per un prodotto differente da quello somministrato nel caso sopradescritto.

Si ricorda che la dimostrazione del nesso di causalità tra vaccinazione ed evento avverso, compete ad analisi scientifiche di ben altro livello rispetto ad una semplice descrittiva e tale dimostrazione - anche alla luce delle conoscenze mediche attuali - è sicuramente di difficile effettuazione. Crediamo però che episodi come questo sollecitino la curiosità e il desiderio di conoscenza di ogni operatore, e che il loro approfondimento sia importante in particolare perché le vaccinazioni sono un atto medico rivolto alle persone sane per proteggere e migliorare il loro stato di salute.

5. Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)

I bambini per i quali è stato segnalato il ricovero nei quattro anni di sorveglianza sono stati in tutto 21; si riportano di seguito i casi suddivisi per tipologia (tabella 11). Le frequenze descritte in tabella, si riferiscono ai sintomi che hanno determinato il ricorso alla struttura ospedaliera, 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 4 e 11. Occorre inoltre precisare che la frequenza dei ricoveri che si ottiene dalle segnalazioni presenta numerosi dati missing. Nella maggior parte dei casi, laddove nella scheda non viene indicato se il bambino sia stato ricoverato o meno, appare verosimile che il ricovero non sia avvenuto.

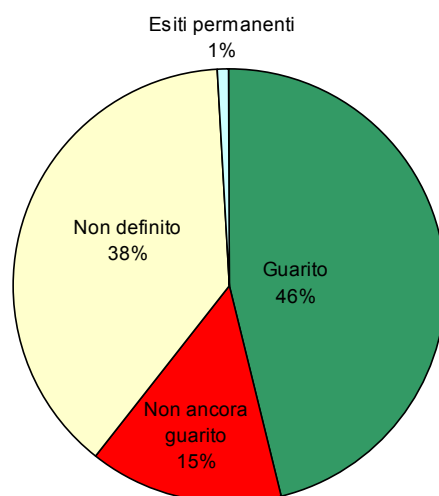
Tab 11 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni) che hanno determinato ricovero o accesso al P.S. Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena. Anni 2002-2005

Sintomi	N
Neurologici	9
Pianto persistente	3
Altro-aspecifici	2
Ipersensibilità sintomi cutanei	1
Ipersensibilità ipotensione-collasso	1
Febbre $\geq 39,5^\circ$	1
Locali gravi	1
Trombocitopenia	1
Exitus	1
Kawasaki	1
Totale	21

6. Esiti

L'analisi degli esiti così come quella relativa ai ricoveri, è falsata dalla presenza di numerosi missing, ma anche in questo caso è altamente improbabile che gli esiti più gravi sfuggano all'attenzione dei segnalatori. Essa fa riferimento alla guarigione o meno al momento della denuncia. Un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi, sarà compiuto nei prossimi anni con l'approfondimento dei casi rilevanti non ancora guariti al momento della segnalazione. La figura seguente evidenzia la frequenza in base all'esito.

Fig. 5 Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Provincia di Modena, Anni 2002-2005



Gli esiti permanenti sono stati in tutto 2, una reazione locale essudante che ha esitato in una chiazza discromica, e il decesso.

7. 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, Exavac) che contengono DTPa, Hib, IPV, Ep B
- Il pentavalente (Pentavac) che contiene DTPa, Hib, IPV
- 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

Note

Per ulteriori approfondimenti relativi ai casi del 2002 e 2003, si rimanda alle precedenti pubblicazioni (1,2).

Bibliografia

1. Grandori L., Goldoni CA, Galavotti S et al. Risultati di salute delle vaccinazioni pediatriche in provincia di Modena. R&P 2004; 20: 179-192.
2. Grandori L. , Gatti MG, Poggioli P, Goldoni CA Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini 0-17 anni, segnalati in provincia di Modena nel 2002 e nel 2003
http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaccinazioni/ReazioniAvverseMO_02-03.pdf
3. Jadavji T, Scheifele D, Halperin S et al. Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. *Ped Inf Dis J* 2003; 22: 119-123.
4. Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997; 278:1176-1178.
5. Tay YK Giannotti-Crosti syndrome following immunisation *Pediatr. Dermatol.* 2001; 18: 262
6. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, Krause PR. Related Articles, Links Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA.* 2000; 284:1271-1279.
7. Werner DB, Savino PJ, Schatz NJ. "Benign recurrent sixth nerve palsies in childhood. Secondary to immunization or viral illness" *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 607-608.
8. Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini". Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003.
9. American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on infectious diseases. 26th edition, Elk Grove Village, 2003.
10. Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004
11. Bodechtel G, Haas R, Joppich G, Lennartz H, Siegert R. "Vaccination complications after oral poliomyelitis vaccination" *MMW Munch Med Wochenschr.* 1977; 119: 521-528.
12. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC, Hadler SC, Kuritsky JN, Hiner EE, Bregman DJ, et al. "Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years." *Am J Epidemiol.* 1988; 127:337-352
13. Garry O, Lerailler F, Vercelletto M, Chiffolleau A, Larousse C. "Peripheral facial paralysis following vaccination against hepatitis B. Apropos of a case" *Therapie.* 1992; 47:437-438.
14. Canale Verde-Regione Veneto "Analisi di sorveglianza biennio 2002-2004"
<http://www.epicentro.iss.it/territorio/CanaleVerde.pdf>
15. Zanoni G, Nguyen TM, Destefani E, Masala L, Nardelli E, Tridente G. Transverse myelitis after vaccination. *Eur J Neurol.* 2002; 9:696-697.
16. Karaali-Savrun F, Altintas A, Saip S, Siva A. Hepatitis B vaccine related-myelitis? *Eur J Neurol.* 2001; 8: 711-715.
17. Fescharek R, Dass H. Transverse myelitis unlikely to be due to measles, mumps, and rubella vaccine. *BMJ.* 1995 Dec 16;311:1642.
18. Lim S, Park SM, Choi HS, Kim DK, Kim HB, Yang BG, Lee JK. Transverse myelitis after measles and rubella vaccination. *J Paediatr Child Health.* 2004
19. Institute of Medicine Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington, DC: National Academy Press, 1994.
20. Muhlebach-Sponer M, Zbinden R, da Silva VA, Gnehm HE. "Intrathecal rubella antibodies in an adolescent with Guillain-Barre syndrome after mumps-measles-rubella vaccination". *Eur J Pediatr.* 1995; 154:166.
21. Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr.* 2001; 138:250-254
22. Braun MM, Terraciano G, Salive ME et al. Reports of a US Public Health Service workshop on Hipotonic-Hiporesponsive Episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998; 102 (5), e52.
23. Begier EM, Langford CA, Sneller MC, Wise RP, Ball R; VAERS Working Group. Polyarteritis nodosa reports to the vaccine adverse event reporting system (VAERS): implications for assessment of suspected vaccine-provoked vasculitis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2181-2188.
24. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003; 362:1659-1666.