

Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna

Periodo 2006-2008

a cura di:

Maria Giulia Gatti, Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl Modena

Bernardino Marseglia Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Maria Grazia Pascucci, Gabriella Frasca, Flavia Baldacchini Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna

Sommario

| | |
|---|-----------|
| Introduzione..... | 3 |
| Note metodologiche..... | 3 |
| Capitolo 1- Descrittiva generale | |
| 1.1 Frequenza delle segnalazioni | 4 |
| 1.2 Segnalatori..... | 7 |
| 1.3 Eventi avversi e definizioni di caso..... | 7 |
| 1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti..... | 12 |
| <i>Cosomministrazioni</i> | 16 |
| <i>HPV</i> | 16 |
| 1.5 Descrittiva dei casi rilevanti..... | 18 |
| Sintomi neurologici | 18 |
| Ipersensibilità..... | 21 |
| Febbri $\geq 39,5^{\circ}$ | 26 |
| Reazioni locali gravi..... | 27 |
| HHE..... | 28 |
| Pianto persistente..... | 28 |
| Piastrinopenie, petecchie..... | 28 |
| Artriti..... | 28 |
| Reazioni vagali rilevanti..... | 29 |
| 1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto soccorso..... | 30 |
| 1.7 Esiti..... | 32 |
| 1.8 Appendice: legenda vaccini..... | 33 |
| Bibliografia..... | 34 |

Capitolo 2- Case Report

| | |
|--|----|
| 2.1 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica | 35 |
| 2.2 Altro rilevante..... | 35 |
| 2.3 Anemia emolitica autoimmune..... | 37 |
| 2.4 Artriti, edemi-ematomi articolari, artralgie..... | 37 |
| 2.5 Diabete..... | 38 |
| 2.6 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie..... | 38 |
| 2.7 Flushing..... | 39 |
| 2.8 Fotofobia..... | 39 |
| 2.9 Linfadenopatia inguinale..... | 39 |
| 2.10 Manifestazioni cutanee di non chiara natura..... | 40 |
| 2.11 Manifestazioni neurologiche..... | 41 |
| 2.12 Reazioni erpetiformi, Zoster..... | 46 |
| 2.13 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità..... | 46 |
| 2.14 Tumefazioni scrotali..... | 47 |
| 2.15 Vasculite..... | 47 |
| 2.16 Zoppia..... | 47 |
| Bibliografia..... | 49 |

Introduzione

Dopo la pubblicazione dei primi rapporti relativi alle segnalazioni di eventi avversi ai vaccini avvenute nel 2001, e poi nel 2006 e 2007, predisposti dal Servizio Sanità Pubblica in collaborazione con il Servizio Politica del Farmaco della Regione Emilia-Romagna, si è proceduto anche quest'anno all'analisi dei dati creando un report per il periodo 2006-2008, anno quest'ultimo di introduzione del vaccino anti Papilloma-Virus (HPV). Il rapporto si compone di due parti: la prima dedicata alla descrizione epidemiologica delle segnalazioni e la seconda dedicata ai casi clinici più rilevanti. La prima parte, in particolare, comprende in essa un piccolo paragrafo descrittivo sulle reazioni da HPV.

Note metodologiche

L'analisi è stata compiuta considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini pervenute ai Servizi di Farmacovigilanza aziendali della Regione negli anni 2006, 2007 e 2008.

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.

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

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

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-Withney test.

Per identificare i vaccini sono state utilizzate le apposite sigle ed abbreviazioni in uso a livello nazionale e internazionale. Per chiarimenti in merito si veda la legenda a pagina 33.

Capitolo1- Descrittiva generale

1.1 Frequenza delle segnalazioni

A fronte di 1.617.065 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Regione Emilia-Romagna nel periodo 2006-2008, sono pervenute al sistema di sorveglianza - nello stesso intervallo di tempo - 667 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 863 sintomi e 948 vaccini associati alla segnalazione. Essi hanno interessato 317 maschi (47,5%) e 346 femmine (51,8%); in quattro casi non è stato possibile conoscere il sesso.

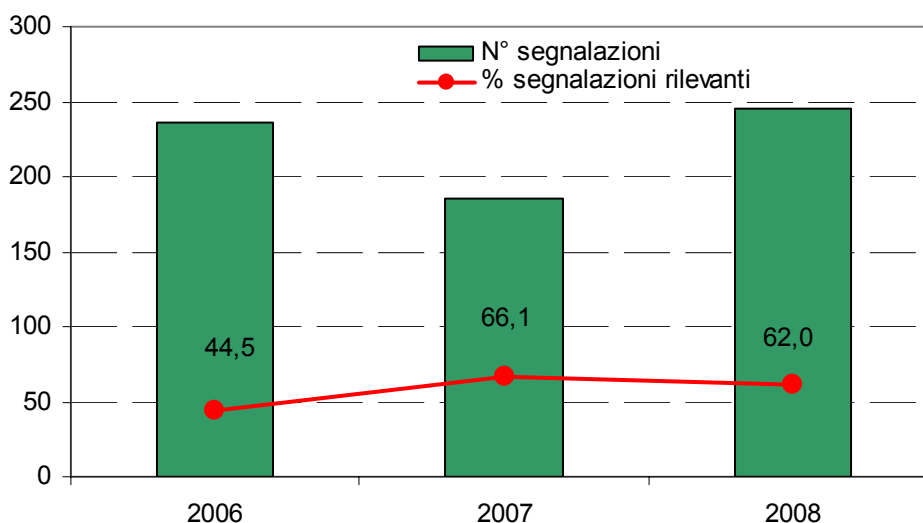
L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 53 mesi, la modale pari a 3 mesi, la mediana a 20 mesi e il range di età oscillante tra i 2 mesi e i 17 anni, in stretta dipendenza con il calendario vaccinale.

I sintomi descritti, che possono essere più di uno all'interno di una stessa segnalazione, sono stati nel maggior numero dei casi lievi (461/863, pari al 53,4%) come reazioni locali o febbre < 39,5°C, mentre nel 46,6% dei casi (402/863) la sintomatologia è stata valutata di rilievo.

Le 667 segnalazioni sono state considerate rilevanti se contenevano la descrizione di almeno un sintomo rilevante e in base a questa definizione sono apparse di rilievo nel 57% dei casi (380/667) (vedasi il paragrafo 1.3 per la definizione di caso rilevante).

Il numero delle segnalazioni ha oscillato nei tre anni come da grafico successivo.

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



Tali oscillazioni sono sempre di difficile interpretazione. Dal primo al secondo anno in studio si è registrato un calo delle segnalazioni con aumento della percentuale delle segnalazioni rilevanti sul totale e nel terzo anno si è verificato un innalzamento del numero delle segnalazioni forse imputabile all'introduzione del vaccino HPV. La percentuale di segnalazioni rilevanti sul totale annuale appare maggiore nel 2007 (66,1%), rispetto al 2006 in modo statisticamente significativo ($p=0,000$) (44,5%), e cala leggermente nel 2008 (62%).

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

La frequenza di segnalazione complessiva è risultata nel periodo 2006-08, pari a 4,1 ogni 10.000 dosi. I sintomi rilevanti che come si è detto sono stati in tutto 402 (tasso di 2,5 ogni 10.000 dosi somministrate) sono stati descritti in 380 segnalazioni (tasso di 2,3 X 10.000).

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, 2007, 2008

| Anno | Segnalazioni | Dosi | Tassi |
|------|--------------|--------|-------|
| 2001 | 172 | 498485 | 3,5 |
| 2006 | 236 | 475583 | 5,0 |
| 2007 | 186 | 544059 | 3,4 |
| 2008 | 245 | 597423 | 4,1 |

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

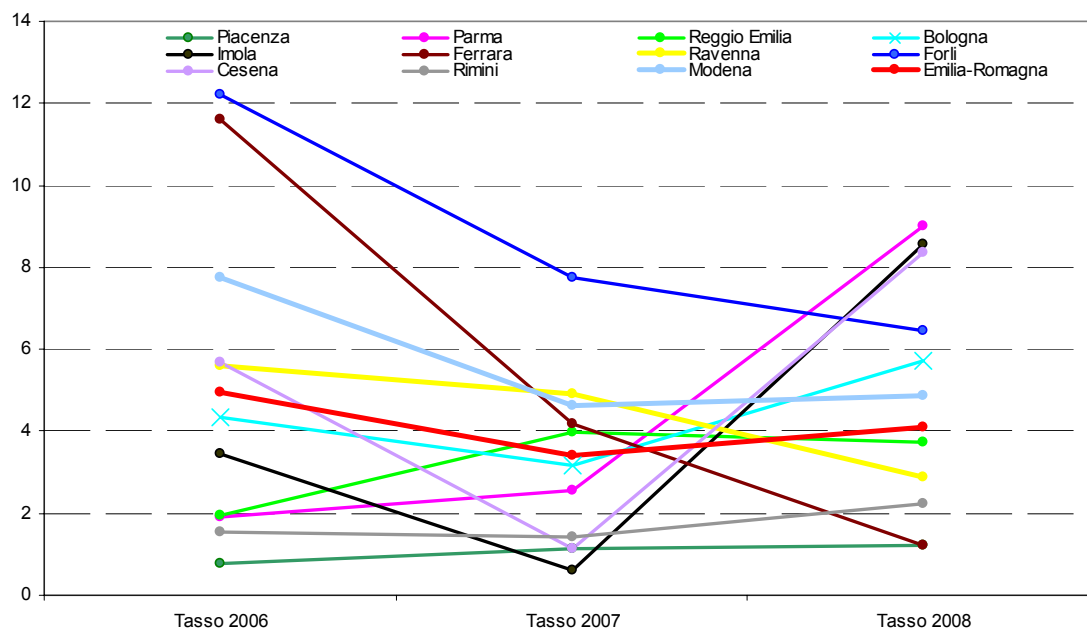
Si ricorda che vanno tenute presenti nel confronto temporale dei tassi, oltre alle oscillazioni del numero di segnalazioni, anche le fluttuazioni dei denominatori -dosi- e la presenza del numero di antigeni nei vaccini. Infatti rispetto al 2001, nel 2006 le dosi vaccinali sono diminuite notevolmente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

Alle fluttuazioni dei tassi concorrono quindi 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 e il dato del 2008 non sono facilmente imputabili ad una causa specifica anche se probabilmente dal 2001 il flusso delle segnalazioni è sicuramente migliorato e l'introduzione di nuovi vaccini -come descritto in precedenza- ha sicuramente giocato un ruolo importante.

Nell'analisi dell'andamento temporale delle segnalazioni scorporate per Ausl si notano notevoli oscillazioni date dalle basse frequenze dell'evento ma si notano, per aumento del tasso di segnalazione espresso ogni 10.000 dosi, in particolare Parma, Imola e Cesena, mentre appaiono in forte calo Forlì, in particolare, e Ferrara. In rosso appare il dato relativo alla regione

Fig. 2 – Andamento per Ausl, nei 3 anni di osservazione, del tasso di segnalazione espresso X10.000 dosi di vaccino somministrato. Eventi avversi alle vaccinazioni in età 0-17, Emilia-Romagna confronto anni 2006, 2007, 2008



Approfondendo la tematica sulla attitudine alla segnalazione per Ausl considerata nei 3 anni complessivi (Tab. 2), si nota che essa appare disomogenea nelle diverse sedi presentando un picco a Forlì, e secondariamente a Modena e a Cesena che presentano valori superiori a quello medio regionale.

Tab. 2 – Frequenza, tassi di segnalazione e % di segnalazioni rilevanti per Ausl: eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna periodo 2006-2008

| Ausl | Dosi 2006-08 | Segnalazioni | Tasso | %Rilevanti |
|----------------|--------------|--------------|-------|------------|
| Piacenza | 115607 | 12 | 1,0 | 66,7 |
| Parma | 153300 | 31 | 2,0 | 64,5 |
| Reggio Emilia | 211744 | 70 | 3,3 | 72,9 |
| Modena | 290677 | 164 | 5,6 | 61,0 |
| Bologna | 291138 | 129 | 4,4 | 68,2 |
| Imola | 52270 | 24 | 4,6 | 37,5 |
| Ferrara | 107039 | 55 | 5,1 | 23,6 |
| Ravenna | 136234 | 59 | 4,3 | 57,6 |
| Forlì | 70998 | 62 | 8,7 | 27,4 |
| Cesena | 80428 | 42 | 5,2 | 57,1 |
| Rimini | 107630 | 19 | 1,8 | 84,2 |
| Emilia-Romagna | 1617065 | 667 | 4,1 | 57,0 |

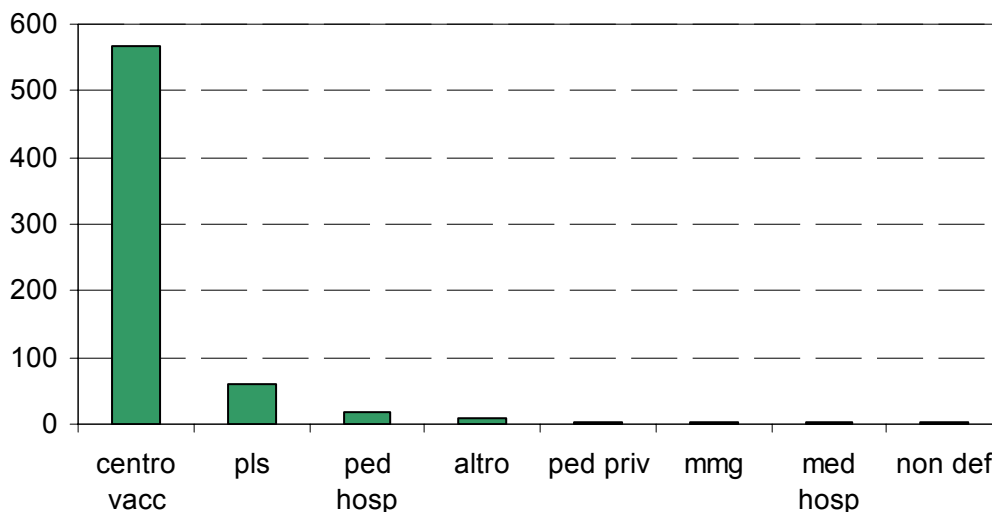
Osservando la distribuzione per Ausl del tasso di segnalazione e la proporzione dei sintomi rilevanti sul totale del segnalato, si nota anche quest'anno che Forlì mostra complessivamente i tassi più elevati con una spiccata attitudine a segnalare i sintomi lievi (in modo conforme alle indicazioni di legge) anche se come si è visto il tasso dell'ultimo anno è in calo, 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 delle segnalazioni rilevanti per sede appare statisticamente significativa - $P < 0,001$).

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

1.2 Segnalatori

Come si rileva dalla figura seguente, i segnalatori principali sono come sempre gli operatori dei servizi vaccinali (85%) 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 2006-2008**



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 esplicite dal punto di vista diagnostico come reazioni neurologiche, reazioni petecchiali, anemia emolitica autoimmune, edemi articolari, ematomi, artriti, tumefazioni scrotali, linfadenopatie inguinali, zoster, diabete, vasculite, alterazioni degli indici della funzionalità epatica, zoppia, fotofobia o quelle rilevanti come casi aneddotici (es: l'episodio di flushing)
2. Reazioni avverse di per se rilevanti per tipologia o disagio causato che necessitano di una definizione di caso per la loro precisazione come gli episodi di ipotonia e iporesponsività (HHE) e il pianto persistente
3. Reazioni avverse che necessitano di criteri o cut-off temporali o di altra natura per essere 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 mentre altri restano definiti così come tali sulla segnalazione (es: cefalea e sintomi gastroenterici). In tabella 4 si evidenziano le definizioni utilizzate per i casi lievi. Relativamente alle cefalee occorre precisare che sono state definite rilevanti e inserite quindi nei neurologici solo quelle persistenti mentre le forme regredite in giornata rientrano tra i sintomi non rilevanti attesi.

Le “definizioni di caso” si riferiscono, per alcuni sintomi, a criteri indicati a livello nazionale (1) e internazionale (2, 3, 4, 5, 6, 7), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi. Per le definizioni, in alcuni casi si fa riferimento a caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata della reazione o – nel caso di reazioni locali – 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 (8). 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 2006-2008**

| N | Sintomi | Definizione | Origine |
|---|--|--|--|
| a | Febbre importante | Temperatura $\geq 39,5^\circ$ | DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003) |
| b | Ipersensibilità | Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità -immunologica e non immunologica- sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive | WAO (8) , IOM (2), OMS (3), VAERS(4) + criterio soggettivo |
| c | HHE: Episodi di Ipotonia Iporesponsività | Criteri di Inclusione: insorgenza entro le 48h, presenza di flaccidità o ipotonia, ridotta responsività o iporesponsività, pallore o cianosi, età < 2aa e durata dell'episodio 1'-48h | Definizione della PH (USA) (5) condivisa da OMS (3), VAERS (4) e Brighton Collaboration (rev.2007) (9) |
| 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 rientrano nelle definizioni "b" e "d" | Criterio soggettivo |
| g | Reazioni vaso-vagali rilevanti | Casi riconducibili ad una eziologia vaso-vagale occorsi in soggetti di età inferiore ai 2 anni che non rientrano nella definizione "c" o in soggetti di età superiore complicate da traumi, recidivanti o regredite solo con terapia farmacologica | Criterio soggettivo |
| h | Pianto persistente | Pianto continuo e persistente per più di 3 ore | Brighton Collaboration (rev.2004) (10) |
| i | Altro-rilevanti | Casi interessanti come casi aneddotici di difficile interpretazione diagnostica ma non rientranti nella definizione di altro-aspecifici | Criterio soggettivo |

Legenda sigle

Wao= World Allergy Organisation

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 = Insitute of Medicine of the National Academy

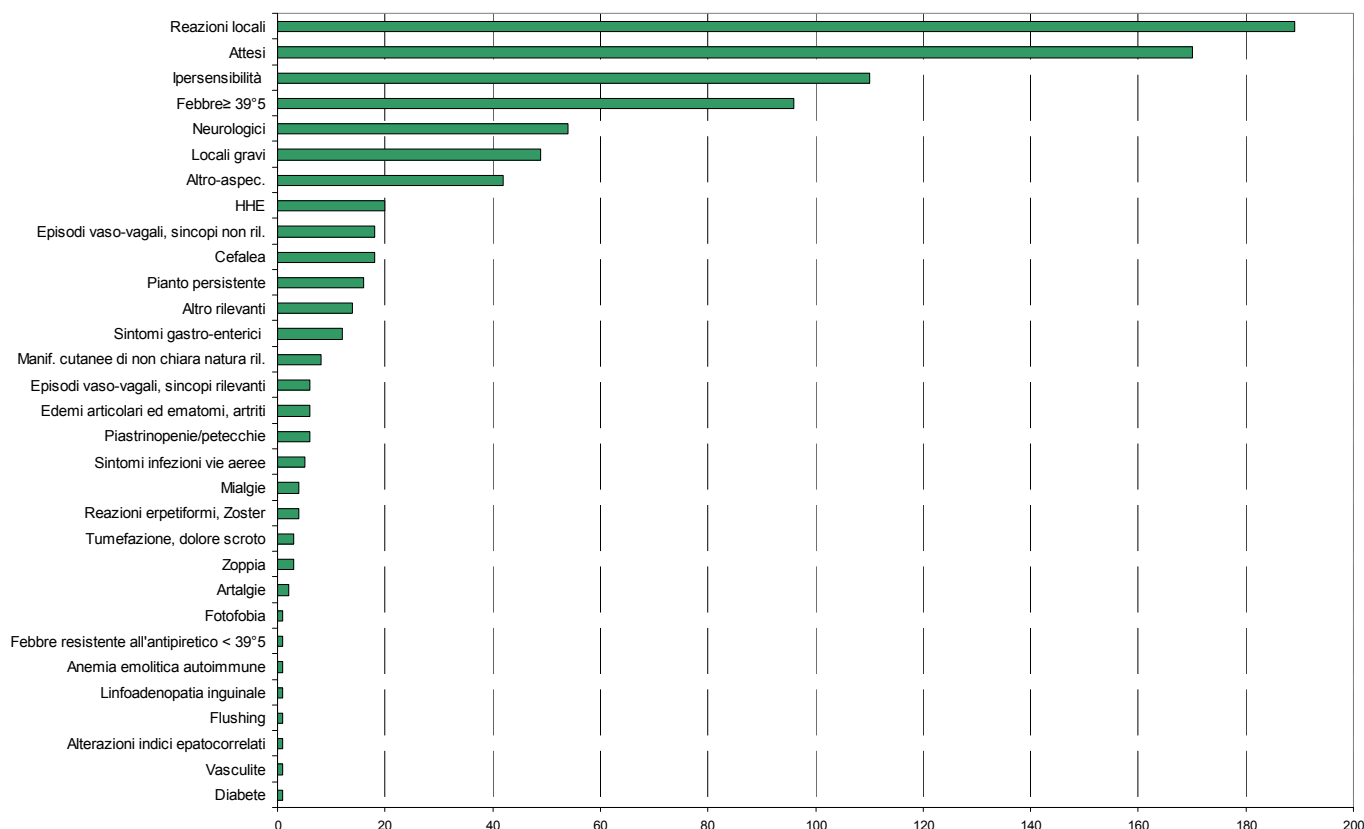
**Tab 4- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi lievi e loro fonti.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| | Sintomi | Definizione | Origine |
|---|------------------|---|---------------------|
| a | Reazioni locali | Reazioni in sede di iniezione che non rientrano tra le reazioni locali gravi | Criterio soggettivo |
| b | Attesi | Sintomi non rilevanti che non rientrano tra le "Reazioni locali" 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 46,6% del totale dei sintomi segnalati ed hanno una frequenza di 2,5 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato.

Nella figura e nella tabella successiva vengono rappresentati nella prima -per frequenza- tutti i sintomi segnalati e nella seconda i soli rilevanti in dettaglio, oltre al tasso di segnalazione di ciascun sintomo 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 2006-2008**



**Tab 5 –Frequenza dei sintomi rilevanti per anno di osservazione e totale, tasso totale per periodo X 100.000 dosi
Reazioni avverse (0-17 anni), Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Sintomi | 2006 | 2007 | 2008 | 2006-2008 | Tasso 2006-08 |
|---|------|------|------|-----------|---------------|
| Ipersensibilità sintomi cutanei/respiratori | 26 | 42 | 41 | 109 | 6,7 |
| Febbre≥ 39,5 | 27 | 35 | 34 | 96 | 5,9 |
| Neurologici | 16 | 15 | 23 | 54 | 3,3 |
| Locali gravi | 16 | 14 | 19 | 49 | 3,0 |
| HHE* | 4 | 5 | 11 | 20 | 1,2 |
| Pianto persistente | 4 | 5 | 7 | 16 | 1,0 |
| Altro rilevanti | 4 | 4 | 6 | 14 | 0,9 |
| Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti | 4 | 4 | 0 | 8 | 0,5 |
| Episodi vaso-vagali, sincopi complicate | 0 | 0 | 6 | 6 | 0,4 |
| Edemi articolari ed ematomi, artriti | 2 | 2 | 2 | 6 | 0,4 |
| Piastrinopenie/petecchie | 1 | 4 | 1 | 6 | 0,4 |
| Zoster | 1 | 0 | 3 | 4 | 0,2 |
| Tumefazione, tensione, dolore scrotale | 0 | 2 | 1 | 3 | 0,2 |
| Zoppia | 0 | 1 | 2 | 3 | 0,2 |
| Fotofobia | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,1 |
| Anemia emolitica autoimmune | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,1 |
| Linfoadenopatia inguinale | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,1 |
| Flushing | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,1 |
| Alterazioni indici epatocorrelati | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,1 |
| Vasculite | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,1 |
| Diabete | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,1 |
| Ipersensibilità ipotensione-collasso | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,1 |
| Totale | 107 | 135 | 160 | 402 | 2,5 |

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

I grafici successivi invece mostrano una analisi della distribuzione per anno ristretta ai soli sintomi più frequenti nel periodo.

Considerando le oscillazioni presentate sono apparse significative dal punto di vista statistico nel 2006 il picco di segnalazioni di reazioni locali lievi e di sintomi attesi, mentre a carico del 2007 e del 2008 l'aumento di segnalazioni relative a ipersensibilità cutanea.

Analizzando i sintomi nell'intero periodo non si è evidenziata differenza nella distribuzione 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. Gli "attesi" probabilmente vengono molto segnalati per una maggiore attenzione rivolta ai più piccoli e ai vaccini loro destinati mentre le febbri elevate e le convulsioni febbrili probabilmente perché rappresentano patologie tipiche di quell'epoca di vita, e per le caratteristiche pirogene dei vaccini che a quell'età si somministrano (Esa, PCV7 ed MPR).

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

Fig. 5 - Sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione: analisi della distribuzione per anno. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007, 2008

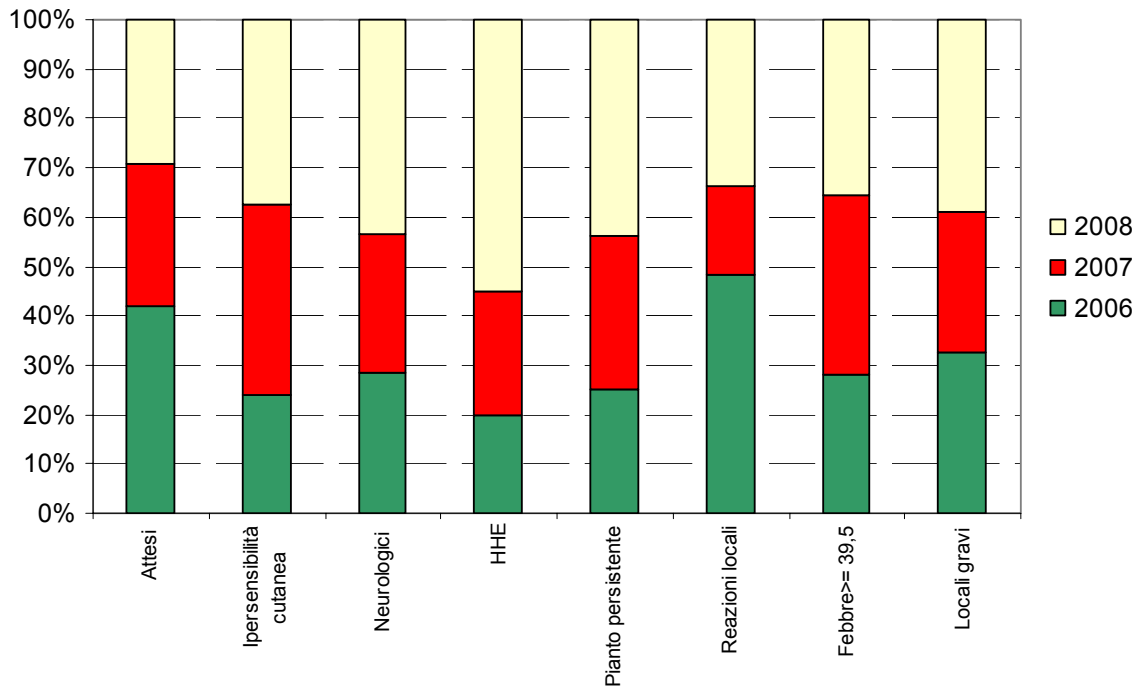
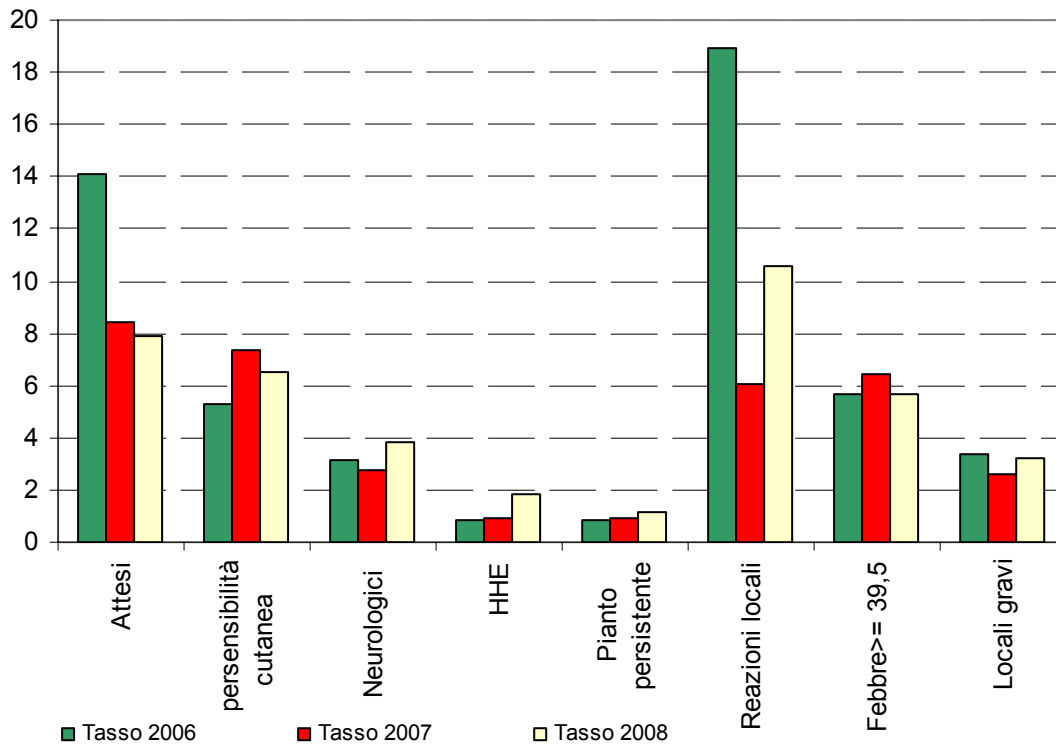


Fig. 6 – Tassi annuali ogni 100.000 dosi dei sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007 e 2008



1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti

L'analisi per vaccino non è di immediata interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi e il numero relativamente basso di dosi somministrate comporta 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 dal 2006 al 2008 nelle 380 segnalazioni di rilievo (402 sintomi), sono stati in tutto 562.

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, manifestazioni cutanee strane, tumefazioni scrotali, linfadenopatie inguinali, flushing, fotofobia 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 2006-2008

| Vaccini nome commerciale | Vaccini tipo | Altro | Locali gravi | Ipersensibilità | Neurologici | HHE | Pianto persistente | Piastrinopenie/p etcchie | Diabete | Febbre≥ 39,5 | Edemi articolari ematomi, artriti | Vasculite | Episodi vaso-vagali | Anemia emolitica autoimmune |
|--------------------------|---------------|-------|--------------|-----------------|-------------|-----|--------------------|-----------------------------|---------|-----------------|--------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------------------------|
| ACTHIB | Hib | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ANATOXAL DITE ad | dT | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DIF-TET-ALL ad | dT | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DITANRIX adulti | dT | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| DITANRIX bambini | DT | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HAVRIX bambini | EpA ped | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HEXAVAC | Esa | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IMOVAX POLIO | IPV | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| INFANRIX DTPA | DTPa | 2 | 33 | 17 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| INFANRIX HEPB | EpB ped | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| INFANRIX HEXA | Esa | 10 | 3 | 34 | 20 | 19 | 13 | 2 | 0 | 48 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| MMR II | MPR | 10 | 1 | 21 | 12 | 0 | 0 | 2 | 0 | 13 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| PREVENAR | PCV7 | 11 | 1 | 32 | 18 | 15 | 12 | 1 | 0 | 40 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| PRIORIX | MPR | 2 | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VARILRIX | Var | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| VAXIGRIP | Influ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AGRIPPAL S1 | Influ | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Menjugate | MenC | 8 | 1 | 21 | 10 | 0 | 0 | 1 | 1 | 14 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Meningitec | MenC | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Morupar | MPR | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Varivax | Var | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infanrix Penta | Penta con EpB | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hiberix | Hib | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tetravac | DTPa,IPV | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Procomvax | Hib,EpB | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Boostrix | dTpa | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rorvax | MPR | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Imovax Tetano | T | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HBVAX-pro5 | EpB ped | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gardasil | HPV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cervarix | HPV | 6 | 1 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Anatetall | T | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MMRVaxPro | MPR | 2 | 0 | 15 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Differivaccine SSI | D | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumo 23 | PPV23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pagina 33

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 rilevante 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 il valore calcolato è frutto del caso.

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 che a 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 2006-2008

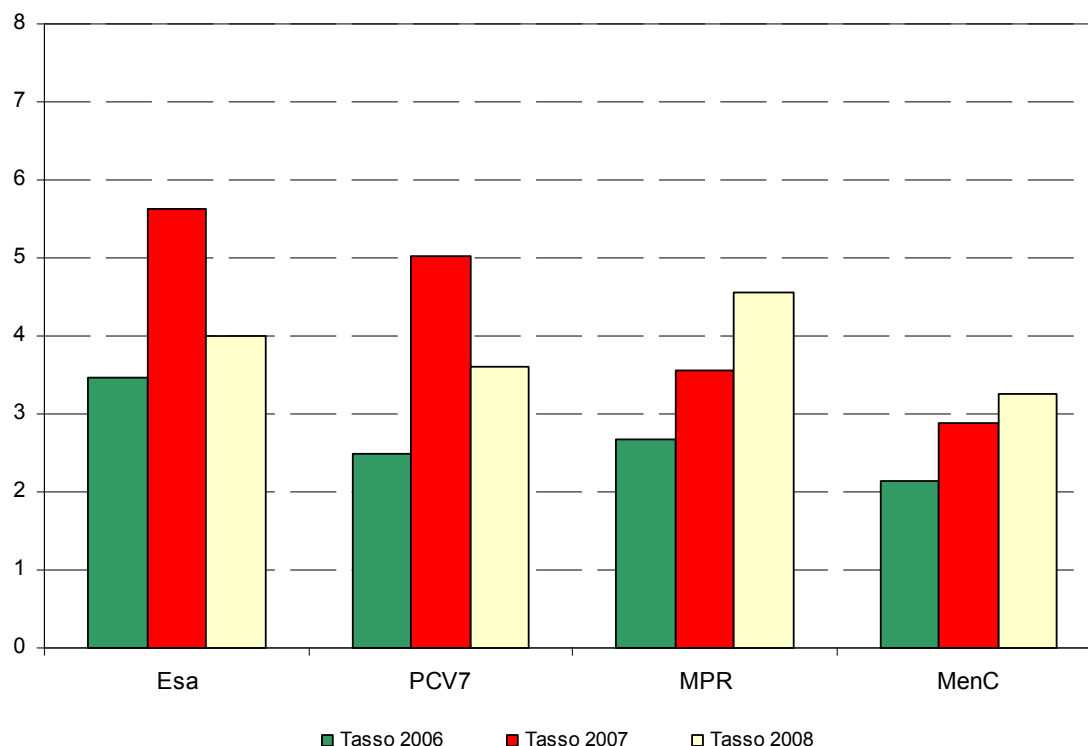
| Vaccini tipo | N 06-08 | Dosi 2006-08 | Tasso 06-08 | LIIC | LSIC |
|---------------|---------|--------------|-------------|------|------|
| Esa | 154 | 351889 | 4,4 | 3,7 | 5,1 |
| PCV7 | 133 | 341980 | 3,9 | 3,3 | 4,6 |
| MPR | 110 | 306481 | 3,6 | 3,0 | 4,3 |
| DTPa | 63 | 103098 | 6,1 | 4,7 | 7,8 |
| MenC | 60 | 209509 | 2,9 | 2,2 | 3,7 |
| HPV | 25 | 38795 | 6,4 | 4,3 | 9,4 |
| dT | 20 | 88264 | 2,3 | 1,4 | 3,4 |
| Influ | 7 | 60612 | 1,2 | 0,5 | 2,3 |
| Var | 4 | 2218 | 18,0 | 6,0 | 42,9 |
| DTPa,IPV | 3 | 3604 | 8,3 | 2,3 | 22,2 |
| IPV | 2 | 28052 | 0,7 | 0,1 | 2,3 |
| Penta con EpB | 2 | 2584 | 7,7 | 1,5 | 24,8 |
| EpB ped | 2 | 25747 | 0,8 | 0,2 | 2,5 |
| DT | 1 | 3348 | 3,0 | 0,3 | 13,9 |
| EpA ped | 1 | 29219 | 0,3 | 0,0 | 1,6 |
| Hib | 1 | 4766 | 2,1 | 0,2 | 9,8 |
| Hib,EpB | 1 | 1091 | 9,2 | 0,8 | 42,7 |
| dTpa | 1 | 1056 | 9,5 | 0,9 | 44,1 |
| T | 1 | 2069 | 4,8 | 0,4 | 22,5 |
| D | 1 | 472 | 21,2 | 1,9 | 98,8 |
| PPV23 | 1 | 2006 | 5,0 | 0,5 | 23,2 |

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

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" a pagina 33

Nel confronto dei tassi nel periodo (vedi figura 7) mirato ai vaccini aventi tassi di reazione che hanno 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- forse per la particolare attenzione richiesta in quell'anno su quei vaccini.

**Fig. 7 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007, 2008**



Sembrano invece in crescita lenta e costante i tassi di segnalazione a carico di MPR e MenC.

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

In questa tabella si nota che il tasso più elevato di reazioni locali è relativo al vaccino DTPa, dato 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. Per quanto concerne le ipersensibilità si evidenzia ancora una volta il tasso di DTPa ma anche quello di MPR. I tassi debolmente più elevati di reazioni neurologiche sono rappresentati da quelli relativi ad Esa ed MPR, probabilmente a causa della segnalazione di convulsioni febbrili.

L'eccesso di reazioni locali gravi con DTPa in particolare è apparsa statisticamente significativa ($p=0,000$).

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 2006-2008

| Vaccini tipo | Dosi 2006-08 | Locali gravi | Tasso | Ipersensibilità | Tasso | Neurologici | Tasso | Febbre \geq 39,5 | Tasso |
|--------------|--------------|--------------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|--------------------|-------|
| DTPa | 103098 | 33 | 32,0 | 17 | 16,5 | 1 | 1,0 | 4 | 3,9 |
| MPR | 306481 | 2 | 0,7 | 43 | 14,0 | 20 | 6,5 | 19 | 6,2 |
| PCV7 | 341980 | 1 | 0,3 | 32 | 9,4 | 18 | 5,3 | 40 | 11,7 |
| Esa | 351889 | 3 | 0,9 | 34 | 9,7 | 21 | 6,0 | 48 | 13,6 |
| MenC | 209509 | 1 | 0,5 | 22 | 10,5 | 11 | 5,3 | 14 | 6,7 |

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, 200 reazioni avverse dopo l'associazione di Esa e PCV7 e 67 reazioni avverse dopo MPR e MenC, che corrispondono rispettivamente al 23,2% e al 7,8% 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 a livello regionale). Si ritiene pertanto necessario che questa informazione venga raccolta nei prossimi anni, insieme ai dati di copertura vaccinale.

Tra le reazioni si conferma anche quest'anno un eccesso significativo ($p < 0,001$) di febbri elevate rispetto agli altri sintomi, associate alla co-somministrazione di Esa e PCV7, in modo conforme a quanto descritto in scheda tecnica di Prevenar (PCV7). Tale eccesso si è rilevato confrontando l'associazione suddetta con i restanti vaccini e con esavalente singolo.

HPV

Il vaccino contro il Papilloma Virus (HPV) è stato introdotto in Emilia-Romagna nell'anno 2008.

Tale introduzione ha interessato -in quell'anno- le coorti di sesso femminile nate nel 1997 con gratuità e chiamata attiva, le coorti di nate nel 1996 con gratuità senza chiamata attiva e le restanti minorenni su richiesta dei genitori previo pagamento del vaccino con prezzo agevolato.

In totale su tutto il territorio regionale sono state somministrate nel 2008, 38.795 dosi di HPV e sono state effettuate 53 segnalazioni di reazioni avverse, per un tasso totale di 13,7 reazioni ogni 10.000 dosi.

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

Tab. 9 – Frequenza di segnalazione, tassi X10.000 dosi e limiti di confidenza dei tassi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV

| Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008 | | | | | |
|---|----|--------------|-------|------|------|
| Ausl | N | Dosi 2006-08 | Tasso | LIIC | LSIC |
| Piacenza | 0 | 2706 | 0 | 0 | 0 |
| Parma | 2 | 2145 | 9,3 | 1,9 | 29,9 |
| Reggio Emilia | 6 | 4873 | 12,3 | 5,1 | 25,4 |
| Modena | 12 | 5840 | 20,5 | 11,2 | 34,8 |
| Bologna | 6 | 9219 | 6,5 | 2,7 | 13,4 |
| Imola | 15 | 2866 | 52,3 | 30,6 | 84,2 |
| Ferrara | 2 | 2580 | 7,8 | 1,5 | 24,8 |
| Ravenna | 2 | 2308 | 8,7 | 1,7 | 27,8 |
| Forlì | 0 | 1560 | 0 | 0 | 0 |
| Cesena | 7 | 2116 | 33,1 | 14,8 | 65,0 |
| Rimini | 1 | 2582 | 3,9 | 0,4 | 18,1 |
| Emilia-Romagna | 53 | 38795 | 13,7 | 10,3 | 17,7 |

In totale i sintomi segnalati in 53 segnalazioni sono stati in tutto 86 descritti nella tabella successiva.

**Tab. 10 – Frequenza di segnalazione e tassi X10.000 dosi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Sintomi | N | Tasso |
|---|-----------|-------------|
| Reazioni locali | 16 | 4,1 |
| Cefalea | 13 | 3,4 |
| Ipersensibilità cutanea/resp. | 8 | 2,1 |
| Attesi | 7 | 1,8 |
| Febbre >= 39,5 | 6 | 1,5 |
| Febbre >=38 e < 39,5 | 5 | 1,3 |
| Episodi vaso-vagali semplici | 5 | 1,0 |
| Sintomi gastro-enterici | 4 | 1,0 |
| Reazioni erpetiformi, Zoster | 3 | 0,8 |
| Mialgie | 3 | 0,8 |
| Episodi vaso-vagali complicati | 3 | 0,8 |
| Astenia | 3 | 0,8 |
| Tremori, contrazioni, spasmi | 1 | 0,3 |
| Sintomi infezioni vie aeree | 1 | 0,3 |
| Locali gravi | 1 | 0,3 |
| Altro-aspec | 1 | 0,3 |
| Altro rilevanti | 1 | 0,3 |
| Flushing | 1 | 0,3 |
| Capogiri, vertigini | 1 | 0,3 |
| Rigidità nucale, riduzione mobilità collo | 1 | 0,3 |
| Febbre resistente antipiretici senza picchi | 1 | 0,3 |
| Fotofobia | 1 | 0,3 |
| Totale | 86 | 22,2 |

I sintomi più frequentemente segnalati sono stati di tipo “reazione locale”, in modo analogo con quanto segnalato al sistema di sorveglianza delle reazioni a farmaci e vaccini britannico tra l’aprile del 2008 e il febbraio del 2010 (13), a seguire le cefalee, molto frequenti anche secondo la sorveglianza britannica che però suddivide i sintomi in modo differente, e poi le ipersensibilità sia cutanee sia respiratorie. Si sottolinea, che per meglio definire le reazioni da HPV, è stato aggiunto il dettaglio delle febbri di rilevanza intermedia (38° - 39°) e solo le febbri al di sotto dei 38° sono state inserite tra i sintomi attesi.

I sintomi rilevanti secondo le definizioni fornite al capitolo dedicato sono stati in tutto 26 (30% del totale dei sintomi segnalati per HPV); in particolare sono stati segnalati 8 casi di ipersensibilità, 6 febbri superiori a 39,5°, 3 reazioni di tipo erpetiforme, 3 episodi vaso-vagali complicati, una reazione di tipo “spasmo carpo-podalicò” inserita nel gruppo “tremori-contrazioni-spasmi”, una reazione locale grave, una reazione appartenente al gruppo “altro rilevanti”, 1 episodio di flushing e 1 di fotofobia.

Di questi risultano sicuramente singolari le 3 segnalazioni di reazioni erpetiformi, descritte in dettaglio nella sezione dedicata ai case-report.

Considerando tutte le reazioni da HPV si è notato che in 2 casi il sintomo ha recidivato dopo la 2° somministrazione del vaccino: in un caso si è trattato di un esantema puntiforme e prurito descritto tra le ipersensibilità, e nell’altro si è trattato di febbre a 38,6° accompagnata da nausea, astenia marcata, diarrea e fotofobia descritto tra i case-report.

Per HPV sono stati segnalati maggiormente in modo significativo sintomi non rilevanti rispetto agli altri vaccini.

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 2006-08 sono state in tutto 53 (15 del 2006, 15 del 2007, 23 del 2008). 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 3,3 ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate (LC=2,1-4.2). Il tasso è oscillato da 3,2 ogni 100.000 dosi somministrate nel 2006 per poi passare a 2,8 nel 2007 e a 3,8 nel 2008; oscillazioni prive di significatività statistica. Dei 53 casi rilevati, 24 (45,2%) erano convulsioni febbrili semplici (vedi tabella 11) da tempo ampiamente descritte in letteratura (14,15).

E' poi importante sottolineare che nessun sintomo del gruppo "meningiti-meningoencefaliti-encefaliti" è stato segnalato nel 2008.

Tab. 11 – Sintomi neurologici per tipo e tasso relativo espresso ogni 100.000 dosi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008

| Sintomi | N | Tasso |
|--|----|-------|
| Convulsioni febbrili | 24 | 1,5 |
| Tremori, contrazioni, spasmi di ndd | 10 | 0,6 |
| Neurologici altro | 7 | 0,4 |
| Convulsioni non febbrili | 6 | 0,4 |
| Meningiti-meningoencefaliti-encefaliti | 3 | 0,2 |
| Strabismo | 1 | 0,1 |
| Neuropatie | 1 | 0,1 |
| Disturbi del linguaggio | 1 | 0,1 |
| Totale | 53 | 3,3 |

I vaccini chiamati in causa nelle segnalazioni neurologiche sono quelli descritti nella tabella in basso. Considerando le sole convulsioni febbrili, MPR è stato descritto con maggior frequenza associato ad esse (11 volte), a seguire PCV7 e Esavalente (8 e 6 volte rispettivamente), ed infine MenC e DTPa (4 e 1 volta). Chiaramente il numero dei vaccini può superare quello degli eventi perché più vaccini possono essere somministrati in una stessa seduta. I tassi di segnalazione per reazioni neurologiche dei vaccini più frequentemente utilizzati sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.

Tab. 12 – Vaccini segnalati nelle reazioni neurologiche. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008

| Nome vaccino | Tipo | N |
|----------------|------|----|
| INFANRIX HEXA | Esa | 20 |
| PREVENAR | PCV7 | 18 |
| MMR II | MPR | 12 |
| Menjugate | MenC | 10 |
| MMRVaxPro | MPR | 6 |
| DIF-TET-ALL ad | dT | 2 |
| HEXAVAC | Esa | 1 |
| INFANRIX DTPa | DTPa | 1 |
| PRIORIX | MPR | 1 |
| Meningitec | MenC | 1 |
| Morupar | MPR | 1 |
| Varivax | Var | 1 |
| Cervarix | HPV | 1 |

L'età media dei 53 bambini (21 maschi e 32 femmine) coinvolti, era di 30 mesi con un minimo di 2 mesi ed un massimo di 17 anni; l'età mediana e modale di 15 mesi. La distribuzione delle segnalazioni per età presenta segnalazioni statisticamente più frequenti per sintomi neurologici in soggetti di età tra 0 e 24 mesi ($p < 0,001$) probabilmente a causa dell'insorgenza frequente in questa età di convulsioni febbrili; non si sono segnalate differenze invece nella distribuzione delle segnalazioni neurologiche per sesso e Ausl.

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

Sono stati segnalati per queste reazioni 23 ricoveri (43,4% dei casi, e di questi 13 per convulsioni febbrili, 3 per sintomi come meningoencefaliti, 5 per convulsioni non associate a febbre e 2 per altre sintomatologie neurologiche), 10 visite specialistiche, 6 accessi in PS, in 3 casi è stata richiesta la visita del pediatra o del medico di medicina generale; in un caso è stata effettuata solo terapia domiciliare e nei rimanenti casi non è stato definito il tipo di intervento sanitario.

Per quanto concerne l'esito della sintomatologia, 41 soggetti erano sicuramente guariti al momento della segnalazione, 6 non ancora, in un caso è stato segnalato un esito permanente e non è stato definito lo stato di guarigione nei rimanenti casi.

Nelle tabelle 12 e 13 sono descritti i sintomi (convulsioni febbrili in tabella 12 e i rimanenti neurologici in tabella 13), 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, la durata dei sintomi, 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 e la durata di essi fanno riferimento ai sintomi di tipo neurologico. Si ricorda che per ulteriori approfondimenti relati ai casi più importanti si rimanda alla sezione sui case-report.

**Tab. 12 -Convulsioni febbrili.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Età | Insorgenza | Durata | Sesso | Esito | Sintomi | Vaccino1 | Vaccino2 | Dose Vaccino 1 | Dose Vaccino 2 | Vaccini tipo1 | Vaccini tipo2 |
|------|------------|--------|-------|------------|--|---------------|-----------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| 10mm | 15hh | 1 | F | guarito | Convulsioni febbrili | PREVENAR | . | 2 | . | PCV7 | . |
| 16mm | 13hh | 1 | M | guarito | Convulsioni febbrili | PREVENAR | . | 2 | . | PCV7 | . |
| 5aa | 8hh | / | F | guarito | Convulsioni febbrili | HEXAVAC | . | 2 | . | Esa | . |
| 15mm | 33hh | 1 | F | guarito | Convulsioni febbrili | Meningitec | . | 1 | . | MenC | . |
| 4aa | 14hh | / | F | guarito | Convulsioni febbrili | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| 13mm | 5gg | / | M | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | . | 1 | . | MPR | . |
| 19mm | 6gg | 1 | M | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | . | 1 | . | MPR | . |
| 15mm | 7gg | 12 | F | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | . | 1 | . | MPR | . |
| 10mm | 15hh | / | F | non def. | Convulsioni febbrili | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| 12mm | 12hh | 1 | M | guarito | Convulsioni febbrili | PREVENAR | . | 3 | . | PCV7 | . |
| 20mm | 3gg | 5 | F | guarito | Convulsioni febbrili ed esantema maculo-papulare | MMR II | . | 1 | . | MPR | . |
| 6aa | 12gg | / | F | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | . | 2 | . | MPR | . |
| 15mm | 8hh | 2 | M | guarito | Convulsioni febbrili | Menjugate | . | 1 | . | MenC | . |
| 15mm | 27hh | 1 | F | guarito | Convulsioni febbrili | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| 12mm | 24hh | / | M | guarito | Convulsioni febbrili | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| 15mm | 6 gg | / | F | guarito | Convulsioni febbrili e infezione vie aeree | MMR II | . | 1 | 1 | mpr | menc |
| 18mm | 9 gg | 2 | M | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | Menjugate | 1 | 1 | mpr | menc |
| 13mm | 2 gg | 11 | F | ancora gu. | Convulsioni febbrili | Menjugate | MMR II | 1 | 1 | menc | mpr |
| 6aa | 8 gg | 4 | M | guarito | Convulsioni febbrili | MMR II | . | 0 | . | mpr | . |
| 3aa | 6 gg | / | M | on definit | Convulsioni febbrili | Mmraxpro | Menjugate | 1 | 1 | mpr | menc |
| 5mm | 12 hh | 1 | M | guarito | Convulsioni febbrili | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | esa | pcv7 |
| 18mm | 13 gg | 2 | F | guarito | Convulsioni febbrili | Mmraxpro | Menjugate | 1 | 1 | mpr | menc |
| 5aa | 11 hh | 2 | F | guarito | Convulsioni febbrili | Infanrix Dtpa | Mmraxpro | 4 | 2 | dtpa | mpr |
| 16mm | 7 gg | 4 | F | guarito | Convulsioni febbrili | Mmraxpro | Menjugate | 1 | 1 | mpr | menc |

**Tab. 13 - Altre Neurologiche (Neurologiche senza convulsioni febbrili).
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Ausl | Età | Insorgenza | Durata | Sesso | Esito | Sintomi | Vaccino1 | Vaccino2 | Dose Vaccino 1 | Dose Vaccino 2 | Vaccini tipo1 | Vaccini tipo2 |
|------|------|------------|--------|-------|--------------------|--|---------------|-------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| Ce | 14aa | 57hh | 56 gg | M | guarito | Cefalea a comparsa giornaliera persistente oltre un mese | Varivax | DIF-TET-ALL | 1 | 5 | 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 | . | 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 | . | 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 | . | MenC | . |
| Fe | 14mm | 7gg | 9 gg | M | guarito | Pianto inconsolabile, irritabilità, ipertono del tronco atteggiamento in iperestensione del capo | MMR II | Menjugate | 1 | 1 | 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 | . | dT | . |
| Mo | 15mm | 9hh | . | F | non def. | Episodi di irrigidimento arti superiori, bocca | Menjugate | MMR II | 1 | 1 | 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 | . | MPR | . |
| Pc | 11mm | 7gg | . | M | non ancora guarito | Encefalomielopatia acuta disseminata | INFANRIX HEXA | . | 3 | . | Esa | . |
| Pa | 3mm | 17gg | . | F | non def. | Meningite a partenza otomastoidea | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | 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 | . | MenC | . |
| Pc | 5aa | 8hh | 6 gg | M | guarito | Crisi convulsiva a-febbrile | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Pa | 6aa | 12hh | . | F | esiti permanenti | Crisi convulsive subentranti | INFANRIX HEXA | PREVENAR | . | . | Esa | PCV7 |
| Re | 5mm | 11hh | . | F | guarito | Contrazioni generalizzate con rotazione bulbi oculari di pochi secondi | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Bo | 12aa | 3gg | 1gg | F | guarito | Febbre 39° e spasmo carpo-podalicco | Cervarix | . | 2 | . | HPV | . |
| Bo | 10mm | 2gg | . | F | non ancora guarito | Nistagmo occhio destro | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| Bo | 5mm | 22hh | 5gg | M | guarito | Opistotono e strabismo convergente | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Mo | 2mm | 44gg | . | F | non ancora guarito | Diminuita mobilità arto superiore sinistro, arto in adduzione, aumento del tono muscolare movimenti goffi di prensione | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Pc | 2mm | 22hh | 5gg | F | guarito | Reaz. locale pianto prolungato e spasmi muscolari volto e arti | INFANRIX HEXA | . | 1 | . | Esa | . |
| Bo | 11mm | 5hh | . | M | guarito | Movimenti atetonici del collo tipo s. extrapiramidale | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| Bo | 2aa | 15hh | 7gg | F | guarito | Spasmi all'addormentamento e in veglia | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 0 | . | Esa | PCV7 |
| Bo | 2mm | 4hh | 1gg | F | guarito | Febbre > 39, ipertono, pianto inconsolabile di 12 ore | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Bo | 17mm | 13gg | 8gg | F | guarito | Febbre con picco 39,7 dopo 8 giorni esantema, in 12 giornata, instabilità posturali | Mmrvoxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Mo | 18mm | 22gg | . | F | guarito | Episodio convulsivo in sogg. apiretico con ipertono generalizzato e revulsioni priorix bulbi oculari | . | . | 1 | . | MPR | . |
| Mo | 16mm | 10gg | . | F | guarito | Episodio critico al risveglio del sonno pomeridiano con fissità dello sguardo | MMR II | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Mo | 14mm | 31hh | . | M | non ancora guarito | Episodio di afasia | Mmrvoxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Im | 14mm | 8gg | 1gg | M | guarito | Tremori generalizzati | Mmrvoxpro | . | 1 | . | MPR | . |

Ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità segnalate sono state in tutto 110 per un totale di 111 sintomi (in un caso sono stati segnalati 2 sintomi di probabile entità nosologica differente). Esse hanno interessato 62 femmine e 47 maschi e in un caso non si è venuti a conoscenza del sesso del soggetto. Il range di età era compreso tra i 2 mesi e i 16 anni. La distribuzione per sesso di chi ha presentato sintomi da ipersensibilità piuttosto che altri sintomi non appare significativa dal punto di vista statistico. 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 e Rimini. 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 6,8 ogni 100.000 dosi nel periodo 2006-2008 (LC=5,6-8,2). Il tasso oscilla verso l'alto dal 2006 (5,5 ogni 100.000 dosi) al 2007 (8 ogni 100.000 dosi) e cala nel 2008 a 6,8 ogni 100.000: tali oscillazioni sono prive di significatività statistica. 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 o diminuzione 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 per tipo commerciale, non è possibile calcolare i tassi. I tassi di segnalazione per reazioni da ipersensibilità per i vaccini più frequenti sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.

**Tab. 14 –Vaccini presumibilmente associati a reazioni da ipersensibilità.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Vaccini | Vaccini tipo | N |
|-------------------|--------------|------------|
| Infanrix hexa | Esa | 34 |
| Prevenar | PCV7 | 32 |
| MMR II | MPR | 21 |
| Menjugate | MenC | 21 |
| Infanrix DTPa | DTPa | 17 |
| Mmrvoxpro | MPR | 15 |
| Cervarix | HPV | 9 |
| Priorix | MPR | 5 |
| Dif-tet-all ad | dT | 4 |
| Agrippal s1 | Influ | 4 |
| Varilrix | Var | 2 |
| Anatoxal dite ad. | dT | 1 |
| Ditanrix adulti | dT | 1 |
| Ditanrix bambini | DT | 1 |
| Imovax polio | IPV | 1 |
| Vaxigrip | Influ | 1 |
| Meningitec | MenC | 1 |
| Morupar | MPR | 1 |
| Tetravac | DTPa,IPV | 1 |
| Rorvax | MPR | 1 |
| Boostrix | dTPa | 1 |
| Imovax tetano | TT | 1 |
| Hbvax-pro5 | EpB b. | 1 |
| Totale | | 176 |

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, (16) 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 37% di questi sintomi (42/111) si sono presentati entro 4 ore (reazioni immediate) dalla somministrazione del vaccino, intervallo di tempo ampiamente condiviso in letteratura per considerare plausibile la correlazione tra i sintomi da ipersensibilità immediata e la somministrazione del vaccino (17). Tali reazioni mostrano un tasso pari 2,6 ogni 100.000 dosi. Si fa notare che ben 33 delle 42 reazioni immediate, si sono verificate entro 30 minuti dalla somministrazione. Ciò conferma i dati di letteratura (2, 3, 17) e la correttezza dell'indicazione data dalla Regione ai servizi vaccinali, per l'attesa all'interno della struttura dopo l'esecuzione delle vaccinazioni.

**Tab.15- Sintomi da ipersensibilità: frequenza per tempo di insorgenza.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-08**

| Insorgenza sintomi | N | % |
|--------------------|-----|------|
| 0'-30' | 33 | 29,7 |
| 30'-4hh | 9 | 8,1 |
| oltre 4hh | 69 | 62,2 |
| Totale | 111 | 100 |

Le reazioni immediate rispetto alle tardive sembrano occorrere maggiormente tra i soggetti di 5 anni o più ($p < 0.05$) e in associazione a DTPa ed MPR ($p < 0.05$), somministrati solitamente a quella età.

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

I sintomi segnalati sono descritti in tabella 16.

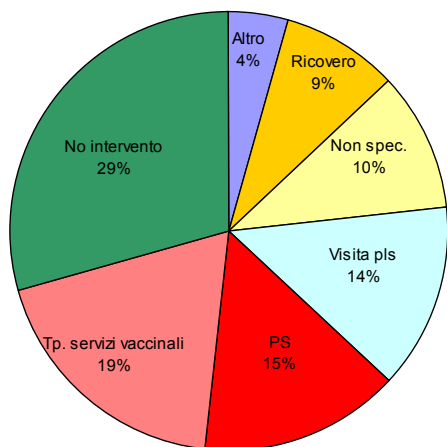
**Tab.16- Sintomi da ipersensibilità divisi per tipologia.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-08**

| Sintomi | N | % |
|--|-----|------|
| Sintomi cutanei | 87 | 78,4 |
| Angioedema | 10 | 9,0 |
| Sintomi respiratori | 4 | 3,6 |
| Eritema polimorfo/multiforme/marginato | 4 | 3,6 |
| Sintomi cutanee e respiratori | 2 | 1,8 |
| Ipotensione-collasso | 1 | 0,9 |
| Acrodermatite | 1 | 0,9 |
| Flushing | 1 | 0,9 |
| Totale | 111 | 100 |

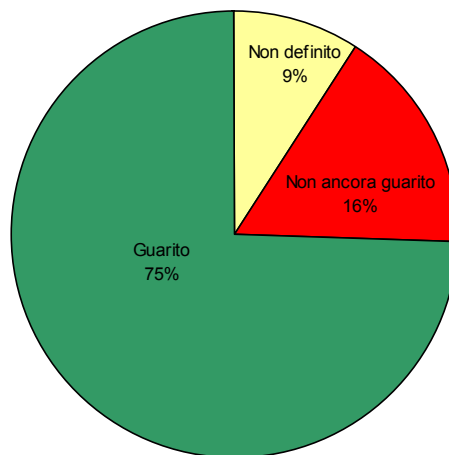
Le figure che seguono, illustrano invece gli interventi attuati e l'esito relativi ai sintomi descritti, si ricorda che per "non ancora guarito" si intende non guarito al momento della segnalazione.

**Fig. 8-9 Percentuali relative all'intervento e agli esiti delle reazioni avverse da ipersensibilità.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-08**

Intervento sanitario



Esito



Nelle tabelle successive sono descritte le reazioni suddivise in immediate (tempi di insorgenza inferiori o uguali a 240 minuti) e tardive (tempo insorgenza superiori 240 minuti).

Solo in 5 casi sui 110 totali sono state segnalate reazioni allergiche precedenti alle vaccinazioni e correlate ad altri eventi

**Tab.17 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità immediata.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Ausl | Età | Insongenza | Durata | Sesso | Intervento sanitario | Esito | Sintomi | Vaccino1 | Vaccino2 | Dose vaccino1 | Dose vaccino2 | Vaccini tipo1 | Vaccini tipo2 | Terapia1 | Terapia2 | Terapia3 |
|---------------|------|------------|--------|----------|----------------------------------|--------------------|---|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|----------------|---------------|
| 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 | non definito | guarito | Prurito int. Cosce, eritema sfumato maculare arti inf., addome, torace, radice arti super. regressione spontanea | INFANRIX DTPA | . | 4 | . | DTPa | . | | | |
| Modena | 16aa | 1min | | Ma | non definito | 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 | non definito | 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 | Antistaminico | | |
| Cesena | 14aa | 5min | | Fe | non definito | non definito | 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 / ricovero | non definito | 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 | non definito | 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 | non definito | 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 | |
| Rimini | 6aa | 5 min | 1 gg | Fe | tp. servizi vaccinali | guarito | Edema tonsillare e lieve orticaria | Tetravac | Mmrvxpro | 4 | 2 | DTPa, IPV | MPR | | | |
| Ravenna | 2aa | 10 min | | Ma | ricovero | non ancora guarito | Reazioni pomfoide al volto | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 | Adrenalina | | |
| Reggio Emilia | 16mm | 15 min | | Ma | tp. servizi vaccinali | guarito | Orticaria tronco arti inferiori | Menjugate | Mmrvxpro | 1 | 1 | MenC | MPR | | | |
| Reggio Emilia | 12aa | 60 min | | Fe | visita spec. | non ancora guarito | Eritema polimorfo con andamento a pousée, edema labbro inferiore e padiglioni auricolari | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . | | | |
| Reggio Emilia | 6aa | 2 min | | Fe | tp. servizi vaccinali / ricovero | guarito | Reazione anafilattica con gonfiore prurito alle mani, arrossamento volto | Mmrvxpro | . | 2 | . | MPR | . | Adrenalina | Trimeton im | Solucortef im |
| Reggio Emilia | 23mm | 35 min | | Fe | tp. servizi vaccinali | guarito | Rossore in sede di iniezione ed eritema radicolare al tronco, agitazione | Mmrvxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC | | | |
| Rimini | 13aa | 15 min | | Ma | tp. servizi vaccinali | non ancora guarito | Edema pruriginoso periorbitario e palpebrale occhio sn. | Hbvax-pro5 | Mmrvxpro | 4 | 2 | EpB ped | MPR | Antistaminico os | | |
| Parma | 16aa | 20 min | | Fe | tp. servizi vaccinali e 118 | non ancora guarito | Chiazze orticarioidi collo e parte alta tronco, prurito arti inf. | Ditanrix adulti | Menjugate | 0 | . | dT | MenC | Trimeton im | | |
| Bologna | 12aa | 5 min | | Fe | 118 | guarito | Vertigini, tosse stizzosa, dispnea, tremori addominali, lievi difficoltà respiratorie | Cervarix | . | 2 | . | HPV | . | | | |
| Forlì | 6aa | 60 min | | Fe | no intervento sanitario | guarito | Reazione orticarioide diffusa migrante | Ditanrix bambini | . | 1 | . | dt | . | | | |
| Cesena | 5aa | 1 min | | Fe | tp. servizi vaccinali | guarito | Orticaria e prurito alla lingua | Mmrvxpro | . | 2 | . | MPR | . | Antistaminico os | | |
| Cesena | 13aa | 10 min | | Fe | tp. servizi vaccinali | guarito | Prurito, capogiri, nausea | Varilrix | Menjugate | 1 | 1 | Var | MenC | Urbason im | Trimeton im | Zantac ev |
| Reggio Emilia | 11aa | 15 min | | Fe | non definito | guarito | Eritema volto e collo e alcuni pomfi mano dx. con prurito | Cervarix | . | 2 | . | HPV | . | | | |
| Reggio Emilia | 6aa | 60 min | | Ma | no intervento sanitario | non ancora guarito | Broncospasmo | INFANRIX DTPA | Mmrvxpro | 4 | 2 | DTPa | MPR | | | |
| Modena | 11aa | 30 min | | Fe | non definito | guarito | Flushing 20-30 min dopo vaccinazione e altri 2 episodi nel pom. | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . | | | |
| Reggio Emilia | 16mm | 30 min | | Ma | tp. servizi vaccinali | guarito | Eritema tronco e pianto continuo insistente | Mmrvxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC | | | |
| Modena | 17mm | 5 min | | Ma | tp. servizi vaccinali | guarito | Orticaria | Mmrvxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC | Trimeton im | Flebocortid | |
| Reggio Emilia | 5mm | 15 min | | Non def. | tp. servizi vaccinali | guarito | Modesta orticaria e agitazione | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 | | | |

**Tab.18 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità tardive.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2008**

| Ausl | Età | Inscorgenza | Durata | Sesso | Intervento sanitario | Esito | Sintomi | Vaccino1 | Vaccino2 | Dose vaccino1 | Dose vaccino2 | Vaccini tipo1 | Vaccini tipo2 |
|---------------|------|-------------|--------|-------|-------------------------|--------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Modena | 6aa | 4h30min | . | Ma | non definito | non definito | Reazione eritematosa 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 | non definito | 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 | non definito | 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 | non definito | 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 | non definito | guarito | Manifestazione orticarioide iperemica localizzata agli arti inferiori | AGRIPPAL S1 | . | 1 | . | Influ | . |
| Piacenza | 2mm | 9h | 1gg | Fe | non definito | 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 definito | non ancora guarito | Edema e arrossamento del labbro superiore | INFANRIX DTPA | MMR II | 4 | 2 | DTPa | MPR |
| Modena | 5mm | 12h | 2gg | Fe | non definito | 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 | non definito | 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 | non definito | guarito | Orticaria agli arti inferiori, febbre | PREVENAR | . | 2 | . | PCV7 | . |
| Bologna | 19mm | 15h | . | Fe | PS | non definito | Orticaria volto e arti inferiori in PS: dg virali | 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 | non definito | guarito | Eritema arti inferiori | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Reggio Emilia | 16aa | 15h | . | Fe | non definito | 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 omiso ai volto, tronco e area radice orecchie arti e | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Ravenna | 15mm | 15h | 2gg | Fe | PS | guarito | Orticaria | AGRIPPAL S1 | . | 0 | . | Influ | . |
| Modena | 3mm | 21h | 3gg | Fe | non definito | guarito | Esantema diffuso | INFANRIX HEXA | . | 1 | . | Esa | . |
| Modena | 3mm | 22h | 1gg | Fe | non definito | 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 | non definito | 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 | 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 | non definito | guarito | Orticaria gambe e braccia | PREVENAR | . | 0 | . | PCV7 | . |
| Ravenna | 14mm | 2gg | 1gg | Ma | non definito | 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 | 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 | non definito | 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; epididimiti sn; minime chiazze orticarioidi senza segni di anafilassi | MMR II | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Modena | 15mm | 8gg | . | Fe | non definito | 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 | non definito | guarito | Intenso rush generalizzato | MMR II | . | 0 | . | MPR | . |
| Parma | 11mm | 28gg | 17gg | Fe | non definito | guarito | Eruzione pomfoide arti e tronco | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| Modena | 13mm | 22hh | . | Ma | ps | non definito | Eritema polimorfo marginato aa inferiori e superiori esteso al tronco | Mmrivaxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Bologna | 2mm | 15hh | . | Fe | visita pls | non ancora guarito | Orticaria gigante aa. sup. e collo | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Rimini | 11mm | 2gg | 6gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Eruzione maculo-papulare | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| Reggio Emilia | 2mm | 3gg | 3gg | Ma | visita pls | guarito | Esantema tronco e arti inferiori | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Bologna | 6aa | 23hh | 2gg | Fe | non spec | guarito | Febbre 38° e rash arti inf. e piedi | INFANRIX DTPA | Mmrivaxpro | 4 | 4 | DTPa | MPR |
| Bologna | 2aa | 11gg | 1gg | Ma | no intervento sanitario | guarito | Reazione cutanea gomiti polsi caviglie tronco | MMR II | . | 0 | . | MPR | . |
| Bologna | 12mm | 10hh | . | Ma | visita pls | non ancora guarito | Dermatite Gianotti-Crosti dal volto agli arti e poi al tronco | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 3 | 3 | Esa | PCV7 |
| Reggio Emilia | 11aa | 30hh | 5gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Esantema puntiforme tronco esteso alle cosce | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . |
| Rimini | 12mm | 14hh | 2gg | Ma | no intervento sanitario | guarito | Orticaria | Mmrivaxpro | Menjugate | 1 | 1 | MPR | MenC |
| Parma | 4aa | 7hh | 1gg | Fe | visita spec. | guarito | Orticaria tronco | Agrippal s1 | . | 0 | . | Influ | . |
| Piacenza | 5mm | 8hh | 9gg | Ma | ps | guarito | Episodio di pianto inconsolabile e orticaria | INFANRIX HEXA | . | 2 | 2 | Esa | . |
| Reggio Emilia | 11aa | 5hh | 1gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Esantema piuntiforme e prurito a tutto il corpo | Cervarix | . | 2 | . | HPV | . |
| Bologna | 2mm | 22hh | 2gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Irritabilità pianto inconsolabile per alcune ore con febbre, il 18° gg orticaria | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Reggio Emilia | 5mm | 23hh | 1gg | Ma | ps | guarito | Febbre 39° e eritema volto e tronco | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 2 | 2 | Esa | PCV7 |
| Imola | 14aa | 11hh | 1gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Febbre 37° prurito ed eruzione cutanea cosce e braccia | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . |
| Imola | 2mm | 23hh | 1gg | Fe | ps | guarito | Orticaria generalizzata | INFANRIX HEXA | PREVENAR | 1 | 1 | Esa | PCV7 |
| Parma | 11aa | 17hh | . | Fe | no intervento sanitario | guarito | Manifestazioni orticarioidi | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . |
| Imola | 11aa | 20gg | 60gg | Fe | no intervento sanitario | guarito | Ripetute manifestazioni pomfoidi recidivanti dopo 20 gg. da vaccinazione | Cervarix | . | 1 | . | HPV | . |
| Modena | 15mm | 30hh | . | Fe | visita pls | non definito | Febbre alla notte il giorno successivo orticaria | Menjugate | MMR II | 0 | . | MenC | MPR |
| Bologna | 5aa | 2gg | . | Ma | ricoverato | non definito | Eritema polimorfo | INFANRIX DTPA | Mmrivaxpro | 4 | 2 | DTPa | MPR |
| Bologna | 16mm | 8hh | 2gg | Ma | no intervento sanitario | guarito | Eritema guance e padiglioni auricolari, febbre 39°5 pianto | Menjugate | Mmrivaxpro | 1 | 1 | MenC | MPR |
| Modena | 6aa | 12hh | . | Fe | ricoverato | non ancora guarito | Esantema maculo-papulare orticarioide e artralgie febbre | INFANRIX DTPA | Mmrivaxpro | 0 | . | DTPa | MPR |
| Cesena | 3aa | 3gg | 1gg | Ma | no intervento sanitario | guarito | Orticaria | Varilix | Menjugate | 1 | 1 | Var | MenC |

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

Le febbri superiori o uguali alla temperatura di $39,5^{\circ}\text{C}$ segnalate, sono state in tutto 96 (tasso pari a 5,9 ogni 100.000 dosi) (LC=4,8-7,2), di cui 27 del 2006 (tasso pari a 5,6), 35 del 2007 (tasso pari a 6,4) e 34 del 2009 (tasso pari a 5,7). Le segnalazioni delle febbri elevate appaiono quindi -probabilmente per la facile obiettività del sintomo- distribuiti in modo particolarmente omogeneo nel tempo.

Esse si sono distribuite tra 51 maschi e 45 femmine. 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 4 ricoveri, 8 accessi in PS e 17 visite del pediatra di libera scelta.

In 80 casi i soggetti erano guariti al momento della segnalazione, in 9 casi non ancora e nei rimanenti non è stato definito l'esito.

L'età media degli interessati era di 34 mesi, l'età modale di 3 mesi e l'età mediana di 13 mesi con un range compreso tra i 2 mesi e i 17 anni.

I 126 vaccini coinvolti nei 96 eventi, sono descritti nella tabella successiva.

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 la tabella a pag.15).

Si rammenta infine che un eccesso significativo di febbri elevate si è rilevato con l'associazione Esa-PCV7.

Tab. 19 Vaccini temporalmente correlati a insorgenza di febbre alta ($\geq 39,5^{\circ}$) Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2006-2008

| Vaccini | Vaccini tipo | N |
|-----------------|--------------|-----|
| INFANRIX HEXA | Esa | 48 |
| PREVENAR | PCV7 | 40 |
| MMR II | MPR | 13 |
| Cervarix | HPV | 6 |
| MMRVaxPro | MPR | 5 |
| INFANRIX DTPA | DTPa | 4 |
| DITANRIX adulti | dT | 3 |
| DIF-TET-ALL ad | dT | 2 |
| IMOVAX POLIO | IPV | 1 |
| PRIORIX | MPR | 1 |
| VARILRIX | Var | 1 |
| Tetravac | DTPa,IPV | 1 |
| Procomvax | Hib,EpB | 1 |
| Totale | | 126 |

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 nel periodo 49 reazioni locali gravi (3 per 100.000 dosi) (LC=2,3-4), di cui 16 segnalate nel 2006 (tasso di 3,3 ogni 100.000 dosi), 14 segnalate nel 2007 (tasso 2,6), e 19 segnalate nel 2008 (tasso pari a 3,1). Anche le reazioni locali gravi così come le febbri sono state segnalate in modo omogeneo nel tempo. Esse hanno riguardato 28 maschi e 20 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 (75 mesi contro 54) ($p < 0,001$), non è significativa invece la distribuzione per sesso. In particolare il 44% dei soggetti era nel sesto anno di età in modo corrispondente all'elevata presenza di reazioni locali gravi conseguenti all'uso di DTPa. In 36 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, la reazioni non erano gravi ma inusuali per il tipo di vaccino in questione: una bimba di 5 anni ha presentato subito dopo la somministrazione di MMRII, una reazione eritematosa in sede di inoculo, accompagnata da un pomfo grosso "come un'arancia" e in un altro caso una bimba di 17 mesi ha presentato una cisti permanente in sede di inoculo dopo Priorix, la pediatra ha fatto segnalazione 2 anni dopo la somministrazione del vaccino quando ne ha preso visione. Il pomfo, più o meno eritematoso, può comparire in seguito alla somministrazione sottocutanea di MPR –anche se raramente- e non si esclude la possibilità che la reazione formi una cisti, ma le dimensioni riferite nel primo caso e le tempistiche del secondo, appaiono fuori dal comune.

Il 57% dei soggetti -28 casi- era guarito al momento della segnalazione e il 20% -10 casi- non ancora. Tre casi poi hanno presentato esiti permanenti come cisti nel punto di inoculo o esiti di ascessi, e in 8 casi non è stato definito l'esito.

Come già più volte descritto e come atteso, il vaccino che ha provocato il maggior numero di reazioni locali importanti è DTPa (Infanrix DTPa) (11,12) somministrato come 4° dose. Si veda pag. 15 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.20 Vaccini e reazioni locali gravi.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna
Periodo 2006-2008**

| Vaccini | Vaccini tipo | N |
|--------------------|---------------|-----------|
| INFANRIX DTPA | DTPa | 33 |
| INFANRIX HEXA | Esa | 3 |
| DITANRIX adulti | dT | 2 |
| DIF-TET-ALL ad | dT | 1 |
| HAVRIX bambini | EpA ped | 1 |
| MMR II | MPR | 1 |
| PREVENAR | PCV7 | 1 |
| PRIORIX | MPR | 1 |
| Menjugate | MenC | 1 |
| Infanrix Penta | Penta con EpB | 1 |
| HBVAX-pro5 | EpB ped | 1 |
| Cervarix | HPV | 1 |
| Differivaccine SSI | D | 1 |
| Pneumo 23 | PPV23 | 1 |
| Totali | | 49 |

HHE

Prima di trattare questo argomento occorre ricordare che la definizione utilizzata per gli Episodi di Ipotonia Iporesponsività (Hypotonic-Hypo-responsive Episode, HHE) -vedi Tabella 3- è quella definita dalla Public Health americana nel 1997 (5), condivisa dall'Institute of Medicine (2), dal VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System degli USA) (4) e dalla Brighthon Collaboration (6), che ha aggiunto una recente modifica che restringe il limite di età al di sotto dei 2 anni (invece che al di sotto dei 10 anni) per evitare l'erronea inclusione tra le HHE delle reazioni vagali che si manifestano prevalentemente nelle età successive (9).

Seguendo tale definizione il numero di HHE segnalati sono stati in tutto 20 -4 del 2006, 5 del 2007 e 11 del 2008- corrispondenti ad un tasso di 1,2 ogni 100.000 dosi somministrate (LC=0.8-1.9). L'innalzamento del numero di casi e del tasso relativo al 2008 (tasso di 1,8 ogni 100.000 dosi di vaccino maggiore rispetto a quelli degli anni precedenti rispettivamente 0,8 del 2006 e 0,9 del 2007) al momento è di difficile attribuzione e probabilmente legato ad un miglioramento dell'attitudine alla segnalazione di queste reazioni

I vaccini implicati erano in tutti i casi degli esavalenti: 19 Infanrix-Hexa (di cui 15 in associazione con Prevenar) e 1 Hexavac (la reazione descritta dopo Hexavac, è stata segnalata nel 2006, ma si riferisce a sintomi avvenuti nel 2005). Gli HHE sono stati descritti in letteratura dopo la somministrazione di diversi tipi di vaccino, ma molto più spesso dopo quelli contenenti la componente antipertosse.

I sintomi si sono presentati in 14 casi dopo la 1° dose di esavalente (associato o meno a Prevenar), in 4 casi dopo la terza, e in 2 dopo la seconda.

I 20 casi segnalati in regione nel periodo, sono riferiti per la maggior parte a femmine (13 casi su 7). 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. I sintomi si sono presentati tutti entro 24 ore dalla somministrazione del vaccino.

Pianto persistente

Le reazioni definite pianto persistente sono state in tutto 16 con tasso totale di 1 ogni 100.000 dosi (LC= 0,6-1,6) suddivise per anno in questo modo: 4 del 2006, 5 del 2007 e 7 del 2008. Esse hanno riguardato 8 maschi e 8 femmine e sono insorte in 10 casi dopo la prima dose del ciclo di base e in un caso dopo la 3° . Anche per questo tipo di reazione ci si è attenuti rigorosamente alla definizione di caso (vedi tabella 3) e le segnalazioni sono state selezionate in base ai criteri stabiliti. In 12 casi erano stati somministrati contemporaneamente Infanrix-Hexa e Prevenar, in un solo caso Infanrix Penta e Hiberix, in un altro Agrippal e in un caso Infanrix Hexa singolo.

Non si hanno informazioni sulle eventuali reazioni a dosi successive, ma sappiamo dalla letteratura che la frequenza di questo sintomo sembra diminuire con il progredire del numero di dosi (10).

Piastrinopenie, petecchie

Sono state segnalati in tutto 6 episodi di petecchie associate o meno a piastrinopenia (tasso 0,4 X 100.000 dosi LC= 0,1-0,7) di cui 1 nel 2006, 4 nel 2007 e 1 nel 2008. Questi episodi sono occorsi tutti a individui di sesso maschile e sono regrediti prima della segnalazione in 5 casi, mentre un soggetto non era ancora guarito. E' stato effettuato il ricovero in 5 casi e in un caso no. I vaccini segnalati con queste reazioni sono stati in 4 casi MPR (un Rorvax, 2 MMRII ed un MMRVaxpro) associati in un solo caso a MenC (Menjugate). Altri vaccini sono stati in 2 casi esavalente (Infanrix Hexa) di cui in un caso associato a PCV7 (Prevenar). Dei soggetti 5 avevano età inferiore o uguale a 24 mesi e in un caso si è trattato di un ragazzino di circa 12 anni. 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, per ulteriori approfondimenti si veda la sezione relativa ai case-report.

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 (8).

Artriti

I casi di artrite segnalati riguardano 6 eventi (tasso 0,4 X 100.000 dosi LC= 0,1-0,7) descritti in 4 femmine e due maschi: 2 del 2006, 2 del 2007 e 2 del 2008. I casi sono tutti occorsi tra i 13 e i 72 mesi di età, in relazione probabilmente soprattutto al tipo di vaccino. I vaccini chiamati in causa sono stati in 4 casi MPR somministrato in 3 soggetti con DTPa (Infanrix DTPa) e in uno con MenC (Menjugate), in un solo caso dopo

PCV7 singolo e in un altro associato ad esavalente. Per quanto riguarda gli esiti, poi 5 casi sono regrediti completamente e in un caso il soggetto non era ancora guarito al momento della segnalazione. Esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, ma principalmente attribuita alla componente rubeolica descritta in letteratura nella popolazione femminile soprattutto in età adolescenziale e adulta (18). Per ulteriori approfondimenti dei casi si veda la sezione relativa ai case-report.

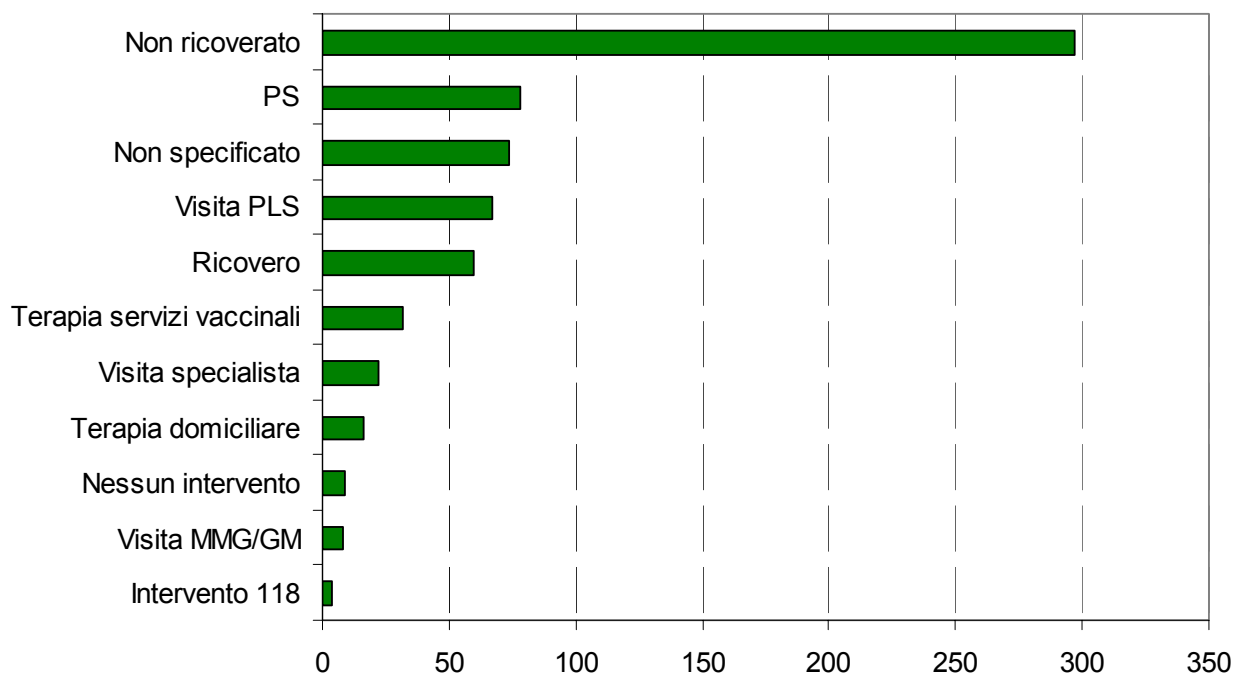
Reazioni vagali rilevanti

Si ricorda che le reazioni vagali sono state definite rilevanti se occorse in soggetti al di sotto dei 2 anni di età in diagnosi differenziale con gli HHE o anche in soggetti più grandi se complicate da traumi o recidivanti o con necessità di terapia per la regressione. Seguendo questa definizione su 21 episodi segnalati solo 6 (tasso 0,4 X 100.000 dosi LC= 0,1-0,7) sono rientrati nella definizione di rilevante, tutti occorsi a 6 soggetti di sesso femminile.

1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)

Considerando sia il tipo di intervento principale sia il secondario –per un solo soggetto sono possibili infatti più interventi sanitari- i bambini per i quali è stato segnalato il ricovero o il ricorso al PS sono stati in tutto 141 (di cui 61 ricoverati), pari al 21,1% del totale. La frequenza dei ricoveri dal 2006 al 2008 si è distribuita senza oscillazioni significative così come quella relativa agli accessi ai PS e agli interventi non definiti. Il grafico successivo illustra i principali tipi di intervento sanitario effettuato ed evidenzia come nella maggior parte dei casi non sia stato descritto alcun intervento in seguito alla reazione avversa ma solo che il soggetto non ha subito ricovero. Questa descrizione è scarsamente informativa ma conforme alle voci presenti sulla scheda unica di segnalazione di reazione avversa (ADR), nello spazio riservato alla gravità della reazione.

Fig.10 – Tipologia di intervento sanitario segnalato dopo vaccinazione; Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2008



Si riporta di seguito la distribuzione dei casi che hanno necessitato di ricovero per sintomatologia (tabella 21). Le frequenze descritte in tabella, si riferiscono ai sintomi che hanno determinato probabilmente il ricorso

alla struttura ospedaliera -ossia i primi sintomi clinicamente rilevanti- e non vengono invece menzionati quelli comparsi in tempi successivi o durante il ricovero.

Nella sorveglianza delle reazioni avverse ai farmaci, il ricovero è considerato indicatore 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 per la valutazione della reattogenicità vaccinale che non sempre richiedono il ricovero.

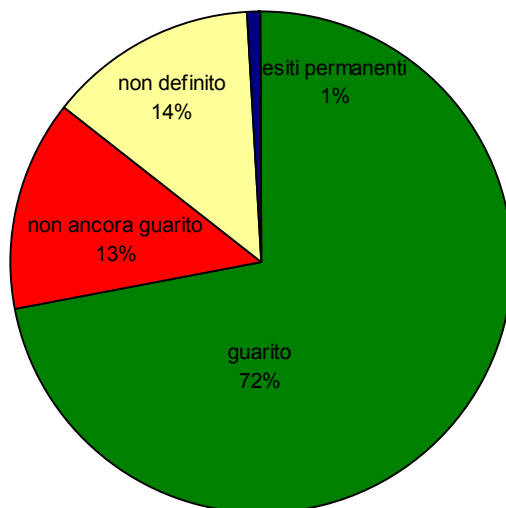
**Tab. 20 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni)
che hanno determinato ricovero o accesso al P.S.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2008**

| Sintomi | N |
|--|-----------|
| Convulsioni febbrili | 12 |
| Ipersensibilità sintomi cutanei | 6 |
| Piastrinopenie | 5 |
| Convulsioni non febbrili | 5 |
| HHE | 4 |
| Febbre >= 39,5 | 4 |
| Meningiti-meningoencefaliti-encefaliti | 3 |
| Neurologici altro | 2 |
| Reazioni locali | 2 |
| Altro-aspec | 2 |
| Altro rilevanti | 2 |
| Attesi | 1 |
| Ipersensibilità ipotensione-collasso | 1 |
| Sintomi gastro-enterici | 1 |
| Diabete | 1 |
| Ipers. cutanea e resp. | 1 |
| Manif. cutanee di non chiara natura | 1 |
| Locali gravi | 1 |
| Vasculite | 1 |
| Alterazioni indici funz. Epatica | 1 |
| Zoppia | 1 |
| Tumefazione, tensione, dolore scrotale | 1 |
| Cefalea | 1 |
| Episodi vaso-vagali, sincopi, presincopi | 1 |
| Anemia emolitica autoimmune | 1 |
| Totale | 61 |

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. 11- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna
Periodo 2006-2008**



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

I casi con esiti permanenti sono in tutto 5: 3 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
- I tetravalenti: Infarix HepB che contiene DTPa, EpB, il Tetravac che contiene DTPa, IPV

Legenda

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

Bibliografia

- 1) D. Lgs 219/2006 e precedente D.Lgs 95/2003 e Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003, Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini".
- 2) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 3) OMS. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999.
- 4) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
- 5) Braun M. M. , Terraciano G. et al. Report of a U.S. Public Health Service workshop on Hypotonic-Hypo-responsive Episode (HHE) after pertussis immunization. Pediatrics 1998, 102; 5, e52
- 6) Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S et al. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. Vaccine 2006; 24:7066-7070.
- 7) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 8) 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.
- 9) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007; 25: 5875-5881. Brighton
- 10) 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.
- 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) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest
- 14) American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on infectious diseases. 26th edition, Elk Grove Village, 2003.
- 15) Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004
- 16) 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
- 17) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 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 – Case Report

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

Questa casistica raccoglie -come già descritto nel paragrafo della precedente sezione relativo alle definizioni di caso- un insieme di sintomi non facilmente attribuibili alle altre categorie sintomatologiche descritte. Alcuni di questi eventi potrebbero essere inseriti anche in classi più specifiche dal punto di vista nosologico ma in alcuni casi, per la scarsa o confusa descrizione dell'evento e nel timore di una attribuzione errata, sono stati qui raccolti.

Casi del 2006

Un bambino di 5 anni, dopo 15 minuti dalla 4° dose di DTPa (Infanrix DTPa), ha presentato sonnolenza, ipotonia, fissità dello sguardo e rallentamento della parola. I parametri cardio-respiratori segnalavano un frequenza cardiaca nella norma con lieve ipotensione. È stato chiamato il 118 mentre si è proceduto con infusione e.v. di fisiologica. Non viene riferita l'evoluzione né 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 (Infanrix-Hexa), ha manifestato rifiuto ad appoggiare i piedi in terra e deambulazione sulle punte. La sintomatologia è regredita in 2 giorni. Al PS è stata emessa la diagnosi di coxalgia funzionale.

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

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

Casi del 2007

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

attribuirsi ad un insieme di cause tra cui può avere giocato un ruolo anche la vaccinazione oltre alla presenza probabile di una forma infettiva.

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

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

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

Casi del 2008

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

Una bimba di 6 mesi, dopo la somministrazione della seconda dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), alla sera, ha manifestato febbre di media entità (38°C circa). Dopo aver assunto una dose di tachipirina ha passato bene la notte. Alle 8:00 del mattino successivo è comparsa ipotonia, la bimba era vigile ma immobile e questo fino alle ore 20:00 circa dello stesso giorno. Il quadro clinico si è risolto spontaneamente senza l'assunzione di farmaci entro le 48 ore. Tale reazione non è stata inserita tra le HHE in quanto la sola ipotonia non risulta sufficiente per poter definire la reazione come tale.

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

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

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

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

2.3 Anemia emolitica autoimmune

Caso del 2008

Un bimbo di 3 mesi ha manifestato anemia emolitica di tipo autoimmune dopo 1 giorno dalla somministrazione della prima dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar). All'ingresso in ospedale il bimbo presentava livelli di emoglobina pari a 3,9 g/dl con tests di Coombs diretto e indiretto positivi. Sono state necessarie trasfusioni, cortisone per via parenterale, Ig intravenose e Rituximab. L'esito della reazione purtroppo al momento non è disponibile.

Non si può negare la possibilità di manifestazioni autoimmuni relate alla somministrazione di vaccini (2,3) ma è sempre molto difficile attribuire una causa certa agli eventi; in questo caso però il tempo di insorgenza è molto ristretto per fare pensare all'eziologia vaccinale, anche se il reale contributo della stimolazione immunitaria data dal vaccino all'evento non è realmente valutabile.

2.4 Artriti, edemi-ematomi articolari, artalgie

Casi del 2006

Una bimba di circa 6 anni dopo la 2° dose di MPR (MMRII) somministrata insieme a DTPa (Infanrix DTPa) ha presentato artrite all'anca comparsa a distanza di 45 giorni dalla vaccinazione che si è risolta completamente in una settimana. I tempi indicati dal VAERS (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.

Un'altra bambina ha presentato artralgia, tumefazione ed ecchimosi alla caviglia destra, associati ad una reazione cutanea definita di tipo orticarioide, a distanza di 9 giorni dalla somministrazione di MPR (Priorix). I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 3 giorni. In questo caso il criterio temporale di insorgenza di artropatia entro i 42 giorni (4) 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.

Casi del 2008

Un bimbo di 14 mesi ha manifestato ematridi diffusi alle grandi articolazioni degli arti inferiori, 7 giorni dopo la somministrazione della terza dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), risolti completamente in una settimana. Purtroppo relativamente a questo caso non si conoscono ulteriori informazioni necessarie per comprendere meglio l'evento che potrebbe riconoscere anche una eziologia infettiva. Per quanto

riguarda la relazione con Prevenar si rimanda a quanto accennato per il caso sovra descritto relativamente al 2007 anche se in questo caso i sintomi di infiammazione articolare appaiono sicuramente più gravi.

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

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

In merito a tutte queste descrizioni, si rammenta che esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, ma più facilmente in età adolescenziale e adulta (2).

2.5 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 Antiemofilo 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 (3). 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.

2.6 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie

Caso del 2006

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

Casi del 2007

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

E' noto ormai da tempo che il vaccino MPR può causare tale deplezione entro 2 mesi dalla vaccinazione (6) e per alcuni autori con maggior frequenza nelle 6 settimane successive alla somministrazione (7), mentre l'insorgenza deve avvenire entro 30 giorni per la tabella dei tempi di latenza (4). 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 (8).

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 (2,3,9), 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-Barrè dopo vaccinazione Antitetanica e appunto la trombocitopenia idiopatica dopo la somministrazione di MPR (3) (6).

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

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

Casi del 2008

Un bimbo di 14 mesi ha presentato iperpiressia, esantema, petecchie e piastrinopenia severa, 5 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRvaxpro) e MenC (Menjugate), La reazione ha richiesto ospedalizzazione. Dopo terapia infusiva endovena di immunoglobuline il piccolo ha avuto un progressivo miglioramento della piastrinopenia fino all'ultima segnalazione di circa 45.000 piastrine x mm³.

Ancora una volta si ribadisce che secondo la letteratura la trombocitopenia è un evento avverso raro ma che può essere associato ad MPR. Uno studio del 2007 sulla ricorrenza di tale sintomo, afferma che un singolo episodio di trombocitopenia dopo somministrazione di MPR non può essere predittivo di ricorrenza dopo rivaccinazione anche se per la molteplicità delle cause di trombocitopenia e la complessità di tali analisi per meglio comprendere tali eventi sono necessari ulteriori studi (10).

2.7 Flushing

Caso del 2008

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

2.8 Fotofobia

Caso del 2008

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

2.9 Linfadenopatia inguinale

Caso del 2008

Una bimba di 16 mesi, dopo 1 giorno dalla somministrazione delle vaccinazioni MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), è stata portata dal padre dal PLS in quanto presentava un aumentato volume di 2 linfonodi inguinali a destra ed 1 a sinistra. All'ecografia i linfonodi risultavano di natura verosimilmente infiammatoria. E' possibile e noto un interessamento linfonodale relato al vaccino MPR, solitamente a carico

dei linfonodi loco-regionali in particolare retronucali, purtroppo in questo caso non si conoscono ulteriori informazioni in grado di identificare meglio la possibile eziologia.

2.10 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 (MMRII) 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 (MMRII) 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 (MMRII), 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 (MMRII) 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 attribuirlo 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.

2.11 Manifestazioni neurologiche

La classificazione dei sintomi neurologici è spesso ardua anche per la varietà delle descrizioni presentate sulla scheda di certificazione. Taluni quadri sintomatologici -come quelli relativi alle convulsioni apiretiche- sono stati ben definiti dal punto di vista diagnostico e sono quindi stati inseriti nella categoria dedicata. Altri quadri, invece, per la più scarsa descrizione sono stati inseriti in diverse categorie di sintomi come ad esempio quella che raccoglie le contrazioni e gli aumenti del tono muscolare -descritte come frequenza anche in tabella 11 a pagina 18. In quella tabella, poi, per comodità di conteggio alcuni sintomi sono stati inseriti nella categoria neurologici "altro" di cui qui di seguito alcune reazioni sono meglio definite dal sottotitolo presentato (cefalea) mentre altre sono raccolte nella "miscellanea" .

Altro Neurologici

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

Forme di instabilità posturale

Casi del 2008

Una bimba di 5 mesi ha presentato febbre (39,7°C) in 8a giornata, esantema in 12a giornata, instabilità posturale e disequilibrio in 13° giornata dalla prima dose di MPR (MMR VAX PRO) e MenC (Menjugate). Per tali sintomi, regrediti completamente in 7 giorni, è stata richiesta una consulenza neurologica, il cui esito non è al momento pervenuto.

Una forma simile ma scarsamente descritta, e quindi di difficile attribuzione, si trova nella categoria "altro rilevanti", in letteratura sono riportati casi aneddotici di disturbi della deambulazione, attribuiti a cerebelliti, osservati in particolare dopo MPR (11).

Miscellanea

Casi del 2008

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

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

Movimenti atetosici

Caso del 2008

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

Narcolessia

Caso del 2006

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

Nistagmo

Caso del 2008

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

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 (MMRII). 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 (14).

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.

Casi del 2008

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

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

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 (6) mentre per l'antipatite 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.

Strabismo

Caso del 2007

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

Episodi di irrigidimento, contrazioni, aumenti o diminuzioni del tono muscolare, tremori spasmi 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 (MMRII) 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.

Casi del 2008

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

Una ragazzina di 12 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione della 1° dose di HPV (Cervarix), ha presentato febbre a 39°C, vomito e successivamente spasmo carpo-podalico. Sono stati effettuati esami di laboratorio che hanno evidenziato leucocitosi neutrofila e VES aumentata. In seguito all'evento la ragazzina è stata portata al PS dove è stata effettuata una visita neurologica ed esami del sangue. Dopo circa un mese dalla prima somministrazione è stata effettuata regolarmente la seconda dose. Tale sintomatologia abbastanza aspecifica -quindi di difficile attribuzione eziologica- e dall'esito benigno è stata descritta anche dal sistema di sorveglianza britannico sempre relativamente all'assunzione di vaccino HPV (16).

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

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

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

Una bambina di 2 mesi e mezzo, dopo circa 4 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), ha presentato iperpiressia (>39°C) con ipertono generalizzato e pianto inconsolabile superiore a 12 ore. I sintomi si sono risolti completamente ma è stata sospesa la seconda dose del vaccino. L'ipertono e il pianto inconsolabile –che rientra nella definizione di caso della Brighton Collaboration (1)- potrebbero avere la stessa genesi ma per differenziare bene i casi di pianto inconsolabile semplice da casi come questo sono state nosologicamente definiti e “contati” nella reazione entrambi i sintomi (sia l'ipertono sia il pianto inconsolabile).

Disturbi del linguaggio

Caso del 2008

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

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 (4), 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 (17).

Casi del 2007

Nel 2007 è stata descritta una meningite 17 giorni dopo la somministrazione della prima dose di Infanrix Hexa e Prevenar. Tale evento però, che ha interessato una bimba di 3 mesi, è stato diagnosticato in ospedale come meningite a partenza otomastoidea con positività alla TAC cerebrale per otomastoidite e positività alla ricerca batteriologica per Streptococcus Pneumoniae. In questo caso appare chiaro, avendo reperito un agente eziologico, che la causa sia da ricercarsi nell'infezione concomitante da Streptococco e non nelle componenti vaccinali (si ricorda che il vaccino antipneumococco coniugato “Prevenar” è composto da Polisaccaridi capsulari coniugati con una proteina vettore in grado di aumentarne l'efficacia). Sarebbe interessante in questo caso invece conoscere il sierotipo dello streptococco isolato per capire meglio sia la diffusione nell'ambiente del germe sia per comprendere, in caso di sierotipo presente nel vaccino, se solo i tempi ristretti e l'unica dose somministrata non hanno impedito l'insorgere della patologia. Si ricorda inoltre che in letteratura sono stati descritti casi di meningite post-vaccinale di tipo asettico ma in particolare in seguito alla somministrazione di MPR, legato in particolare al ceppo Urabe relativo a Parotite (18).

2.12 Reazioni erpetiformi, zoster

Casi del 2006

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

Casi del 2008

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

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

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

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

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

Considerando la reazione del 2006 è evidente che si sia trattato sicuramente di uno Zoster ma tra le descrizioni invece delle tre reazioni del 2008 solo una evidenza con certezza una eziologia da Herpes mentre le altre due sembrano dermatiti di altra natura che potrebbero ben figurare anche tra le reazioni da ipersensibilità. Tutte e 3, però, sono piuttosto suggestive perché descritte in soggetti dopo la somministrazione di HPV anche se comparse con tempistiche differenti, probabilmente per la diversa natura dell'evento. Sicuramente HPV è un vaccino che al momento più di altri si presta all'attenzione dei medici relativamente a sintomi anche tardivi che possono insorgere dopo somministrazione e una correlazione tra sintomo e reazione è ancora una volta ardua. Il sistema di rilevazione delle reazioni avverse britannico, che emette report periodici sul vaccino anti-HPV molto dettagliati, descrive una reazione del tipo Zoster definendola concomitante ma casuale e non correlata alla vaccinazione (16).

2.13 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità

Caso del 2007

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

Gli studi attribuiscono prevalentemente reazioni anafilattiche correlate all'uso di MPR in particolare dovute alla gelatina presente come stabilizzante nel vaccino (19) ma si sa che tale reazione è possibile con tutti i vaccini, uno studio del 2006 della PH Norvegese (20) riporta la frequenza di un caso ogni milione di dosi vaccinali, nonché la frequente risoluzione positiva di tali situazioni. Anche nella nostra analisi la frequenza è stata calcolata pari a 0,1 ogni 100.000 dosi ossia 1 su 1.000.000 di dosi (vedi sezione relativa alla descrittiva).

Caso del 2008

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

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

2.14 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.

Casi del 2008

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

La tumefazione testicolare con i vaccini MPR è plausibile per la presenza del virus vivo attenuato della Parotite; in letteratura sono stati descritti case-report sull'argomento (21).

2.15 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 (22) 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. (23)

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.

Casi del 2008

Un bambino di 3 anni, circa 8 ore dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino PCV7 (Prevenar) in sede quadricipite sinistro, ha manifestato dolore all'arto inferiore sinistro associato a zoppia. Da sottolineare che il bimbo è affetto da drepanocitosi. All'arrivo in accettazione pediatrica il bambino si presentava sofferente, piretico (37,9°C), vigile e reattivo e con parametri vitali nella norma. Obiettivamente è stato rilevato il faringe lievemente iperemico. Il piccolo manteneva posizione antalgica per il dolore all'arto inferiore sinistro in assenza di deformità o segni evidenti di flogosi. E' stata pertanto posizionata fleboclisi reidratante e infusione di morfina ed è stato disposto il ricovero. Durante il ricovero è da evidenziare una tumefazione in sede di inoculo del vaccino. Il piccolo paziente viene dimesso dopo 3 giorni con risoluzione completa.

Una bimba di 2 anni ha presentato zoppia all'arto inferiore destro sede di somministrazione di dopo 7 giorni dalla somministrazione della prima dose dei vaccini MPR e Menc (MMR VAX PRO e Menjugate). Il dolore e l'impotenza funzionale sono stati presenti per circa 3-4 giorni, ma solo al mattino per circa 15 minuti dal risveglio appena scesa dal letto. Dopo 2 giorni dalla scomparsa della zoppia la piccina ha manifestato un esantema morbilliforme che il giorno dopo si è esteso a tutto il corpo (trattato con Fenistil). I genitori riferiscono che la bimba è rimasta inappetente per circa un mese.

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

Bibliografia

- 1) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2007; 25: 5875-5881. Brighton
- 2) 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
- 3) UK, Department of Pathology and Microbiology, University of Bristol, DC Wraith, M Goldman, PH Lambert-Review "Vaccination and autoimmune disease: what is evidence?" *The Lancet*-Publication on line <http://image.thelancet.com/extras/02art9340web.pdf>
- 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) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 10) L.C. Collins, Jr., M.C. Minor, N.C. Blacker, G.J. Robinson and R.J.M. Engler. Thrombocytopenia and Measles-Mumps-Rubella (MMR) Vaccine: Managing Loss Of Immunity to MMR. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 119, Issue 1, Supplement 1, January 2007, Page S97 January 2007.
- 11) 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
- 12) Werner DB, Savino PJ, Schatz NJ."Benign recurrent sixth nerve palsies in childhood. Secondary to immunization or viral illness" *Arch Ophthalmol.* 1983 Apr;101(4):607-8.
- 13) MG Gatti, L Grandori, P Poggioli, CA Goldoni: "Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in provincia di Modena dal 2002 al 2005 http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Reavac_2002-2005_MO.pdf
- 14) 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
- 15) CDC, Pink Book, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
- 16) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest
- 17) 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.
- 18) 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
- 19) 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>
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 23) 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.