

Ambulatorio vaccinale: il caso del mese



Nel vostro territorio è in corso un'epidemia di morbillo e l'ASL ha diffuso nelle scuole superiori l'invito a vaccinare tutti gli adolescenti non precedentemente vaccinati, o vaccinati con una sola dose.

Si rivolgono quindi a voi i genitori di un ragazzo di 17 anni, che finora non è stato vaccinato per rifiuto della famiglia.

Cinque anni prima, come previsto dal programma nazionale di vaccinazione, il ragazzo era stato vaccinato con tre dosi di vaccino anti-epatite B.

Sei settimane dopo la 3° dose, il ragazzo aveva presentato un disturbo visivo all'occhio destro, seguito da difficoltà nella deambulazione e da un progressivo e rapido peggioramento delle condizioni cliniche, con astenia ingravescente, parestesie ai quattro arti, diplopia, disfagia e disartria.

Era stato quindi ricoverato e nei giorni successivi, pur scomparendo la disartria e la disfagia, si erano manifestate diplopia per deficit del IV e VI paio dei nervi cranici, ipotonia diffusa ed ipostenia prevalente all'arto superiore destro, con riflessi osteotendinei dei quattro arti e riflessi addominali superficiali non evocabili.

L'elettromiografia era compatibile con una radicoloneuropatia esclusivamente motoria di tipo assonale (*Acute Motor Axonal Neuropathy - AMAN*). Gli esami microbiologici e virologici effettuati durante il ricovero depongono per una infezione recente da virus Epstein Barr (EBV), con positività delle IgM anti VCA.

Era stata praticata terapia con immunoglobuline e.v. e corticosteroidi. Il quadro clinico era progressivamente migliorato ed il ragazzo era stato dimesso con diagnosi di poliradicolonevrite tipo AMAN post-infettiva, secondaria ad infezione da EBV.

Dopo la dimissione i genitori avevano consultato un neurologo, che aveva ritenuto che la vaccinazione contro l'epatite B avesse agito come concausa della patologia, insieme all'infezione da EBV.

Successivamente, i genitori avevano rifiutato qualsiasi altra vaccinazione per il figlio, inclusi il richiamo contro tetano e differite a 15 anni e la vaccinazione MPR, offerta in occasione della campagna nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.

Ora sono preoccupati per questa epidemia di morbillo e chiedono un vostro parere in merito alla vaccinazione: temono infatti che qualsiasi vaccino possa riesacerbare la malattia.

Al momento della consulenza il ragazzo sta bene, e non ha alcun reliquato della patologia neurologica presentata 5 anni prima.

A cura della
Commissione Vaccini
della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹
Chiara Azzari²
Giorgio Bartolozzi³
Susanna Esposito⁴
Gaetano Maria Fara⁵
Franco Giovanetti⁶
Milena Lo Giudice⁷

¹ Ospedale Pediatrico
"Bambino Gesù", Roma;

² Ospedale "Meyer",
Università di Firenze;

³ Università di Firenze;

⁴ Istituto di Pediatria,
Università di Milano,

Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore,

Policlinico "Mangiagalli
e Regina Elena", Milano;

⁵ Università di Roma "La
Sapienza";

⁶ ASL CN2 Alba Bra,
Dipartimento di

Prevenzione;

⁷ Pediatra di Famiglia,
Palermo

fgiovanetti@aslcn2.it

Domanda 1

Come inquadrereste il problema, alla luce dei dati disponibili?

Risposta

La poliradicolonevrite tipo AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*) è una delle forme cliniche della sindrome di Guillain Barrè (SGB), una malattia acuta del sistema nervoso periferico caratterizzata dalla distruzione della mielina. Esistono infatti almeno quattro sottotipi di SGB, che includono, oltre alla AMAN, in cui il deficit è esclusivamente motorio, la AIDP (*Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*), l'*Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy* (AMSAN), che coinvolge le fibre nervose sia sensitive che motorie e la sindrome di Fisher, caratterizzata dalla triade oftalmoplegia, atassia e areflessia¹.

Nella popolazione Europea, l'incidenza annuale stimata di SGB è di 1,2-1,9 casi per 100.000 abitanti¹.

Esaminiamo anzitutto le evidenze sull'etiopatogenesi della SGB:

A) l'eziologia più frequente della SGB è post-infettiva; i 2/3 circa dei pazienti hanno presentato un'infezione nelle 6 settimane precedenti l'esordio clinico¹⁻³. Gli agenti più frequentemente coinvolti includono *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* e *Mycoplasma pneumoniae*. Sono state chiamate in causa anche altre infezioni virali, quali influenza, epatite A e B, e varicella. La patogenesi del danno post-infettivo è attribuibile alla produzione di anticorpi che cross-reagiscono con antigeni neuronali, con conseguente comparsa di una neuropatia infiammatoria. In particolare, è noto che anticorpi diretti contro la parete cellulare di *Campylobacter jejuni* cross-reagiscono con alcuni gangliosidi (GM1, GD1a oppure GQ1b.68);

B) la SGB è stata descritta anche dopo vaccinazione. In particolare, è stato stabilito un rapporto di causalità con il vaccino antinfluenzale di derivazione suina somministrato negli USA nella stagione 1976-1977 (*swine influenza A/New Jersey*)⁴. Il rapporto di causalità con altri vaccini antinfluenzali è molto meno definito, anche per la difficoltà connessa con l'identificazione di un lieve aumento di casi di SGB in associazione con la campagna antinfluenzale, trattandosi di una pa-

tologia così poco frequente. Un'analisi retrospettiva sulle campagne vaccinali 1992-1993 e 1993-1994 ha stimato l'insorgenza di 1 caso addizionale di SGB per ogni milione di persone vaccinate⁵. Inoltre, è stata evidenziata una possibile relazione causale tra somministrazione del vaccino anti-tetanico e la SGB: l'incidenza stimata è di 0,4 casi per milione di dosi⁶. Una relazione esiste anche con il vecchio vaccino antirabbico (coltivato su tessuto cerebrale di topo), ma non con i moderni vaccini derivati da colture cellulari (cellule diploidi umane o fibroblasti di embrione di pollo)⁷. Per le altre vaccinazioni, non vi è associazione con SGB¹;

C) in particolare, il vaccino anti-epatite B ricombinante non risulta associato a SGB o altre malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla⁸.

Domanda 2

In questo caso, è credibile l'ipotesi di un rapporto di causalità tra la vaccinazione anti-epatite B e la successiva comparsa di SGB?

Risposta

La presenza di un nesso di causalità tra una vaccinazione ed un dato evento può essere stabilita solo in base alle conoscenze fornite da studi epidemiologici che confrontino la frequenza di quell'evento in chi è stato vaccinato e in chi non lo è stato. In questo caso, in base ai dati di letteratura non vi sono evidenze sulla presenza di un nesso di causalità tra vaccinazione anti-epatite B ricombinante e SGB o altre malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale⁸.

Inoltre, la presenza delle IgM EBV anti-VCA depone per un'infezione recente da virus Epstein Barr, per la quale è documentata un'associazione con SGB. Sebbene il ragazzo non avesse presentato sintomi clinici di infezione da EBV nelle sei settimane precedenti l'esordio dei sintomi di SGB, sappiamo che questa infezione è frequentemente asintomatica. Anche se non possiamo datare con certezza il momento dell'infezione, è ragionevole che le manifestazioni cliniche presentate dal ragazzo siano secondarie ad infezione da EBV.

Va inoltre sottolineato che il ruolo dei vaccini come concausa di altre patologie post-infettive o di altra etiopatogenesi non è stato mai dimostrato.

Domanda 3

Raccomandereste la vaccinazione MPR per questo ragazzo?

Risposta

Di fronte ad una persona con storia di SGB dobbiamo distinguere le vaccinazioni anti-influenzale ed antitetanica dalle altre vaccinazioni.

Per l'influenza, infatti, sebbene i dati siano limitati, i vantaggi della vaccinazione ne giustificano la somministrazione in caso di pazienti in cui i sintomi di SGB non siano esorditi in correlazione con una precedente dose (cioè entro le 6 settimane) e abbiano un alto rischio di complicanze gravi di malattia ⁹.

Per il tetano, la decisione di somministrare il vaccino antitetanico in persone con storia di SGB non correlata a tale vaccinazione deve basarsi sul beneficio concreto in rapporto al rischio di recidive di GBS. Occorre quindi valutare attentamente rischi e benefici della vaccinazione in rapporto alla condizione del

paziente e alla situazione di rischio individuale ^{9,10}.

Per tutte le altre vaccinazioni, incluso MPR, non ci sono controindicazioni alla somministrazione. Va notato che alcuni Autori raccomandano comunque di non vaccinare i pazienti con SGB durante la fase acuta ed attendere un intervallo di un anno tra l'esordio clinico e la somministrazione di qualunque vaccino ¹¹.

L'episodio di SGB in questo caso è occorso 5 anni addietro e si è risolto completamente; successivamente il ragazzo non ha presentato riesacerbazioni della patologia, né altre manifestazioni neurologiche.

Come è noto, il morbillo può determinare manifestazioni neurologiche severe come l'encefalite in 1 caso su 1.000; inoltre, il rischio di acquisire il morbillo è elevato, visto che nella zona è in corso un'epidemia che sta interessando prevalentemente adolescenti e giovani adulti suscettibili. Pertanto la valutazione rischio-beneficio è senza dubbio a favore della vaccinazione.

VACCINAZIONE ANTI-HPV

Il programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV è stato approvato dalla Conferenza Stato Regioni nel dicembre 2007. (<http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=5285&iddoc=16696&tipodoc=2>). L'offerta attiva e gratuita del vaccino è rivolta alle ragazzine nel dodicesimo anno di età, cioè tra gli 11 e 12 anni, quando offre il massimo vantaggio in termini di possibilità di prevenzione.

L'obiettivo del programma di vaccinazione è infatti prevenire le infezioni da HPV, le lesioni precancerose ed il carcinoma del collo dell'utero, che causa oggi in Italia ogni anno circa 3500 nuovi casi di malattia e 1000 decessi.

Come ogni altra strategia di vaccinazione, è fondamentale che le conoscenze sulle malattie prevenibili, sul vaccino e sul programma vaccinale siano diffuse capillarmente tra gli operatori sanitari coinvolti, ed in particolare tra i pediatri che rappresentano le figure di riferimento per le famiglie.

La Commissione Vaccini della SIAIP offre il suo contributo con un set di quattro presentazioni pubblicate sul sito della Società, dedicate rispettivamente a 1) epidemiologia e clinica dell'infezione da HPV e del carcinoma della cervice; 2) vaccini anti-HPV; 3) comunicazione e counselling; 4) strategie di vaccinazione. I dati presentati sono basati su quanto pubblicato nella letteratura scientifica nazionale ed internazionale. Le presentazioni su epidemiologia e clinica dell'infezione da HPV e sui vaccini, che affrontano temi di particolare complessità, sono corredate di note ed includono i riferimenti bibliografici da cui le informazioni sono state tratte.

Le conoscenze a riguardo sono in continuo divenire; prendiamo quindi l'impegno ad aggiornare i dati presentati in base alle future, nuove evidenze.

Ci auguriamo che questo materiale possa essere utile, e venga capillarmente diffuso.

La Commissione Vaccini della SIAIP

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Hughes RA, Cornblath DR. *Guillain-Barré syndrome*. Lancet 2005;366:1653-66.
- ² Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. *The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study*. Neurology 1998;51:1110-5.
- ³ Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. *Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome*. Neurology 2001;56:758-65.
- ⁴ Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. *An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines*. Am J Epidemiol 1984;119:841-79.
- ⁵ Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. N Engl J Med 1998;339:1797-802.
- ⁶ Galazka AM. *The immunological basis for immunisation series: Module 3-Tetanus*. WHO/EPI/GEN/98.13.1993. Geneva: World Health Organization 1993.
- ⁷ Siddiqui A, Usmani RI, Anwer S, Afsar S. *Guillain-Barré syndrome occurring after rabies vaccination*. J Pak Med Assoc 2005;55:87-8.
- ⁸ WHO Vaccine Position Papers. *Hepatitis B vaccines*. Weekly Epidemiological Record 2004;79:253-64 <http://www.who.int/wer>
- ⁹ Network italiano dei servizi di vaccinazione. *Guida alle controindicazioni*. 3° Ed. 2005. http://www.epicentro.iss.it/focus/piano_prevenzione/niv.asp
- ¹⁰ Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. *Risk of relapse of Guillain-Barre syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:348-9.
- ¹¹ Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. *Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome*. Arch Neurol 2005;62:1194-8.

