

Malattie autoimmuni e vaccinazioni

Corrado Betterle · Giovanna Zanoni

© Springer International Publishing AG 2014

Sommario La medicina fonda le sue radici sulla prevenzione e la cura delle malattie umane. In quanto tale, essa deve aspirare a prevenire e curare la maggior parte degli individui. Essa è dunque basata sulla casistica e non sul singolo caso. I vaccini rappresentano, allo stato attuale, il miglior presidio profilattico per combattere numerose malattie infettive che mietono ancor oggi nei non vaccinati molte vittime e che causano anche molte malattie autoimmuni o non-autoimmuni transitorie o permanenti.

La vaccinazione previene e ha ridotto drasticamente le infezioni e quindi la morbilità e la mortalità conseguenti alle infezioni stesse. I vaccini possono essere seguiti da effetti avversi che spesso è difficile attribuire con certezza al vaccino stesso; tuttavia, gli effetti avversi sono di gran lunga inferiori per frequenza e gravità a quelli provocati dall'infezione spontanea. La maggior parte degli effetti collaterali è lieve o fastidiosa, un numero esiguo di casi possono essere molto gravi o richiedere cure mediche.

Dedico questo capitolo alla memoria del Prof. Aldo Pinchera, che me lo ha commissionato poco prima della sua scomparsa. Corrado Betterle

Proposta da Aldo Pinchera

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (DOI: [10.1007/s40619-014-0080-3](https://doi.org/10.1007/s40619-014-0080-3)) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

C. Betterle (✉)
Cattedra di Immunologia Clinica e Allergologia, UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedaliera-Universitaria Padova, Via Ospedale Civile 105, 35128 Padova, Italia
e-mail: corrado.betterle@unipd.it

G. Zanoni
UOC di Immunologia dU, Policlinico G.B. Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona, Italia

In questo articolo sono state prese in esame le situazioni di morbilità e mortalità conseguenti alle infezioni dovute ai più comuni agenti infettivi e le situazioni di morbilità conseguenti alle vaccinazioni contro tali agenti infettivi.

Parole chiave Vaccini ed autoimmunità · Malattie autoimmuni · Vaccini · Malattie infettive · Effetti collaterali · Reazioni avverse a vaccini

Premessa

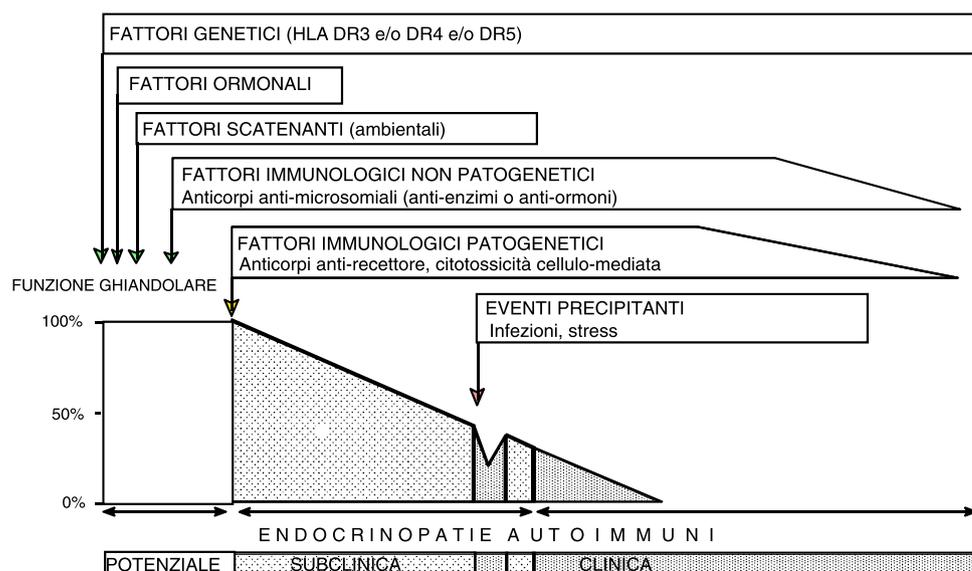
Prima di trattare specificamente delle malattie autoimmuni e dei loro rapporti con i vaccini, è utile fare una breve premessa su alcuni concetti generali sull'autoimmunità.

Per *reazione autoimmune* si intende la capacità che il sistema immunitario ha di rispondere in determinate condizioni contro costituenti propri dell'organismo, detti autoantigeni, producendo sia fattori sierici quali autoanticorpi che linfociti autoreattivi.

Per *malattia autoimmune* si intende invece la manifestazione clinica del danno di organi o apparati che la risposta autoimmune può generare, qualora sia cronica, esagerata e incontrollata.

Da queste definizioni si evince che, nonostante la risposta autoimmune sia necessaria e strumentale alla formazione di una malattia autoimmunitaria, non necessariamente essa si manifesta o evolve sempre in patologia. Affinché ciò accada essa deve essere sia qualitativamente che quantitativamente imponente. La sola presenza di autoanticorpi o di cellule T autoreattive non è quindi sinonimo di malattia autoimmune, perché queste manifestazioni possono essere transitorie o non progressive.

Fig. 1 Fasi dello sviluppo della malattia autoimmune organo-specifica



Classificazione delle malattie autoimmuni

Nel 1957 Witebsky formulò i criteri per definire le malattie autoimmuni [1], tali criteri sono stati rivisti e integrati successivamente da Rose [2] e sono tuttora validi. La loro applicazione ha permesso di definire che più di 80 malattie precedentemente a eziologia sconosciuta potevano rientrare in questo gruppo e che praticamente tutti gli organi o apparati possono esserne colpiti [3].

Storia naturale delle malattie autoimmuni

La storia naturale delle malattie autoimmuni organo-specifiche e di molte non organo-specifiche è molto complessa. Esse sono abitualmente croniche e quindi caratterizzate da un lungo periodo prodromico che decorre per lo più in maniera asintomatica. Nella loro storia naturale vengono identificate tre fasi distinte: (a) potenziale; (b) subclinica; e (c) clinica, tutte contrassegnate dalla presenza degli autoanticorpi che, pertanto, ne costituiscono il denominatore comune (Fig. 1).

La fase potenziale è caratterizzata dal riscontro di autoanticorpi circolanti e/o di immunocomplessi patogeni, da un'infiltrazione linfo-monocitaria minima o multifocale dell'organo bersaglio in assenza di alterazioni documentabili della sua funzione.

La fase subclinica è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi, e/o immunocomplessi patogeni, di un'infiltrazione linfo-monocitaria più intensa dell'organo bersaglio e da un'alterazione subclinica della funzione.

La fase clinica, infine, è contrassegnata dalla presenza di autoanticorpi e/o immunocomplessi, da un intenso infiltrato a carico dell'organo bersaglio e dalla comparsa di sintomi e segni clinici della malattia.

Quindi, sebbene nella maggior parte delle malattie autoimmuni gli autoanticorpi non siano direttamente responsabili del danno, essi costituiscono degli ottimi marker nelle varie fasi della loro storia naturale [4].

La malattia autoimmune può essere quindi rappresentata come un iceberg in cui la parte affiorante, che è la più piccola, rappresenta le forme cliniche, mentre la parte sommersa, che è la maggiore, rappresenta le forme subcliniche e quelle potenziali. Considerando che le forme subcliniche e potenziali sono asintomatiche e che una parte delle forme cliniche presenta sintomi modesti, si desume che l'incidenza delle malattie autoimmuni è sicuramente sottostimata e, per ogni caso clinicamente diagnosticato, si pensa che ce ne siano almeno altri 3 o 4 che rimangono non diagnosticati.

La frequenza delle malattie autoimmuni varia notevolmente anche in base al tipo di malattia, al sesso, all'età, alla razza e all'area geografica di appartenenza.

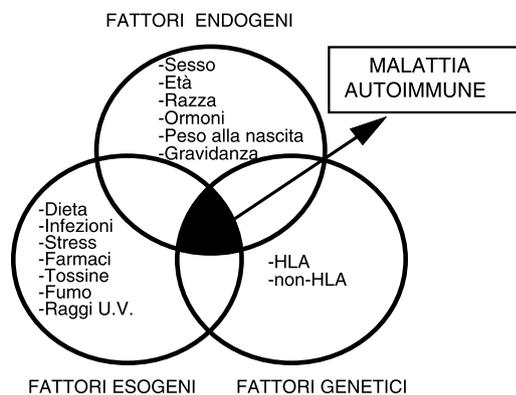
Per quanto riguarda l'epidemiologia, in una recente pubblicazione è stata definita l'incidenza di molte malattie autoimmuni, cioè il numero di nuovi casi/100.000 persone attesi per anno [5]. Conoscere tale dato epidemiologico è molto importante perché esso funge da punto di riferimento per poter capire se i vaccini inducono malattie autoimmuni con incidenza significativa rispetto alla popolazione generale (Tabella 1).

Eziopatogenesi e fattori predisponenti

È assodato che le malattie autoimmuni sono plurifattoriali e che per il loro sviluppo è richiesta la concomitante presenza di fattori genetici, esogeni ed endogeni (Fig. 2).

Tabella 1 Incidenza di malattie autoimmuni nella popolazione

Malattie autoimmuni	Incidenza (per 100.000 persone/anno)
Artrite reumatoide	23,7
Tiroidite cronica	21,8
Malattia di Graves	13,9
Diabete mellito tipo I	8,1
LES	7,3
Sindrome di Sjögren	3,9
Sclerosi multipla	3,2
Vasculite sistemica	2,0
Polimiosite/dermatomiosite	1,8
Sclerodemia sistemica	1,4
Morbo di Addison	0,6
Miastenia gravis	0,4

**Fig. 2** Fattori che condizionano lo sviluppo di una malattia autoimmune

Fattori genetici

Il ruolo dei fattori genetici deriva dall'osservazione che le malattie autoimmuni sono più frequenti in determinati gruppi etnici o in famiglie. Nell'ambito familiare, esse sono più frequenti nei gemelli monovulari rispetto ai biovulari o ai fratelli. I geni coinvolti nella loro trasmissione sono prevalentemente quelli correlati con il sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) posti sul braccio corto del cromosoma 6.

Alcune malattie correlano con geni di classe I (spondilite anchilosante, S. di Behçet, artriti reattive), la maggior parte invece correlano con geni di classe II (DR, DP, DQ). Talora un solo gene, altre volte più geni HLA conferiscono suscettibilità alle malattie autoimmuni, per esempio diabete mellito tipo I (DM-1), tiroidite di Hashimoto, lupus eritematoso sistemico (LES), sclerodermia, epatite, artrite reumatoide, morbo celiaco. In alcune malattie esiste una correlazione genetica molto stretta, come risulta dall'elevato rischio relativo (RR) (spondilite anchilosante RR = 87, S. di

Behçet RR = 37, artriti reattive RR = 37), in altri la correlazione è molto debole, come dimostra il RR superiore a 1 ma inferiore a 10. Alcune malattie sono anche negativamente correlate con geni HLA (per es. DM-1 e DR2) che pertanto proteggono dalla malattia.

Altri geni non-HLA sono implicati nel determinismo delle malattie autoimmuni anche se sono di minor importanza quali il *cytotoxic T lymphocyte associated 4* (CTLA4), i geni per il recettore della Vitamina D, i geni per l'insulina, i geni per i recettori del TSH, i geni AutoImmune Regulator (AIRE) [6].

La situazione genetica HLA è in generale quindi una *condicio sine qua non* per lo sviluppo di una malattia autoimmune; tuttavia: (1) la discordanza nei gemelli identici superiore al 50%; (2) la comparsa della malattia in una minima parte dei soggetti "geneticamente suscettibili"; e (3) la diversità di frequenza in soggetti della stessa razza che vivono in aree geografiche diverse, depongono a favore dell'esistenza di altri fattori.

Fattori endogeni

Oltre alla genetica, fattori endogeni sono necessari per indurre lo sviluppo di malattie autoimmuni, tra questi ricordiamo principalmente il sesso, l'età, la razza.

Sesso

È osservazione comune che le femmine sono colpite dalle malattie autoimmuni con frequenza nettamente superiore (fino a 10/1) rispetto a quella dei maschi. La maggior predisposizione della femmina all'autoimmunità sembra dipendere non tanto dall'azione diretta di geni dei cromosomi sessuali, quanto dalla situazione ormonale concomitante. Gli ormoni sessuali (estrogeni e androgeni) influenzano, infatti, in modo differente l'immunità cellulo-mediata e umorale. Come conseguenza, le femmine dimostrano una risposta immunitaria umorale e cellulare più attiva, livelli di immunoglobuline più elevati, maggior resistenza alle infezioni, più rapido rigetto dei trapianti, minor frequenza di tumori, ma anche una minor tolleranza verso gli autoantigeni, una maggior produzione autoanticorpale e una maggior incidenza di malattie autoimmuni [7].

Età

In generale, le malattie autoimmuni (tiroiditi croniche, morbo di Graves, morbo di Addison, miastenia gravis, cirrosi biliare primitiva, LES, artrite reumatoide, sindromi pluriendocrine di tipo 2) prediligono i soggetti adulti, o gli anziani (mixedema idiopatico, gastrite cronica, anemia pernicioosa). Tuttavia, alcune prediligono l'età pediatrico-giovanile (il DM-1, la celiachia, l'epatite autoimmune di tipo 1, la

sclerosi multipla e la sindrome pluriendocrina di tipo 1). I rapporti tra età e malattie autoimmuni sono complessi, tuttavia si pensa che col progredire dell'età vi sia una progressiva diminuzione della funzione timica che potrebbe essere responsabile del decremento dei linfociti antigene-specifici necessari per la protezione contro le infezioni con aumento delle stesse, sia di quelli autoregolatori con conseguente aumento dei fenomeni autoimmuni [8].

Fattori ambientali

Nel determinismo delle malattie autoimmuni, oltre ai fattori genetici, endogeni, concorrono anche fattori esogeni (ambientali). Il concetto di "fattore esogeno" è molto ampio e può essere applicato a infezioni, sostanze chimiche, iodio, radiazioni, farmaci, alimenti, traumi, additivi, conservanti, fumo, smog, situazioni socioeconomiche, abitudini igienico-sanitarie [9].

Microrganismi e altri fattori esogeni

I rapporti tra infezioni e malattie autoimmuni hanno relazioni multiple; le infezioni sono state implicate sia nell'induzione di malattie autoimmuni sia nella protezione da esse in individui geneticamente suscettibili. Le infezioni virali persistenti possono essere responsabili di risposte autoimmuni e di sintomi clinici che possono mimare disordini infiammatori autoimmuni. I possibili meccanismi attraverso i quali un agente esogeno può indurre autoimmunità in un soggetto geneticamente predisposto sono complessi e comunque riconducibili a: mimetismo molecolare (*epitope spreading*), attivazione policlonale dei linfociti B, (*bystander activation*) dei linfociti T e delle cellule presentanti l'antigene, espressione aberrante di molecole HLA da parte di cellule che normalmente non le esprimono, modificazione di strutture *self* dell'ospite, immunocomplessi patogeni [9, 10].

Molti sono i dati indiretti che presuppongono un rapporto tra fattori esogeni e malattie autoimmuni; tuttavia, i dati diretti sono molto scarsi e si limitano ai seguenti: (1) artriti sieronegative e infezioni enteriche da *shigelle*, salmonelle, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae* o infezioni urinarie da *Chlamidia tracomatis*, *Ureaplasma ureolyticum*; (2) reumatismo articolare acuto e infezioni da streptococco beta-emolitico di gruppo A; (3) infezione cronica da HBV e panarterite nodosa; (4) infezione cronica da HCV e crioglobulinemia; (5) infezione da *Campylobacter jejuni* e sindrome di Guillain-Barré; (6) sindrome da antifosfolipidi e infezioni virali; (7) celiachia, infezione da rotavirus e assunzione di glutine; (8) iodio o sali di litio e tireopatie autoimmuni; (9) raggi UV e LES o LED; (10) assunzione di farmaci antitubercolari, anti-ipertensivi, estrogeni, anti-epilettici

e LES; (11) alfa-metildopa e anemia emolica autoimmune; (12) clorpromazide, idralazina, procainamide e produzione di anticorpi anti-fosfolipidi; (13) idralazina, alotano, acido tienilico ed epatite autoimmune; (14) *fumo* e tiroidite post-partum o esoftalmo endocrino [9, 11].

Quindi, per quanto detto sopra, dobbiamo essere molto cauti sulle relazioni tra fattori esogeni come responsabili di malattie autoimmuni. Bisogna anche tener conto, come già detto, che le malattie autoimmuni hanno una lunga fase di latenza, spesso asintomatica, che può durare molti mesi o anche anni, segnata dalla presenza nel siero dei rispettivi autoanticorpi.

Per cui, molte infezioni virali o batteriche documentate poco prima o in concomitanza della diagnosi clinica di malattie autoimmuni e considerate per molti anni essere la causa patogenetica delle malattie, si sono rivelate, alla luce dei nuovi dati sulla storia naturale delle malattie autoimmuni, solo dei fattori slatentizzanti.

A conferma del ruolo slatentizzante di agenti infettivi, studi immunologici eseguiti su campioni di siero conservati antecedentemente alla virosi stessa e allo sviluppo della malattia autoimmune clinica hanno dimostrato che nel siero del paziente erano già presenti i marker sierologici di autoimmunità (cioè che la malattia era già in fase potenziale o subclinica).

Per poter essere considerato eziopatogenetico, l'agente esogeno si deve dimostrare in grado di dar inizio alla risposta immunologica verso il *self* (cosa che risulta essere stata documentata solo in alcune condizioni ricordate sopra).

Considerazioni generali sulle vaccinazioni

La medicina è una scienza che fonda le sue radici sul principio della prevenzione e della cura delle malattie umane. In quanto tale, essa deve aspirare a prevenire e curare la maggior parte degli individui. Essa è dunque una scienza basata sulla casistica e non sul singolo evento.

I vaccini rappresentano, allo stato attuale, senza alcun dubbio, il miglior presidio profilattico a disposizione dell'umanità per combattere numerose malattie infettive che mietono ancor oggi nei non vaccinati molte vittime e che causano anche malattie autoimmuni o non-autoimmuni transitorie o permanenti.

La vaccinazione previene e ha ridotto drasticamente le infezioni e quindi la morbilità e la mortalità conseguenti alle infezioni stesse. I vaccini possono provocare degli effetti avversi che, tuttavia, sono di gran lunga inferiori per frequenza e gravità a quelli provocati dall'infezione spontanea. La maggior parte di tali effetti collaterali è lieve o fastidiosa, un numero esiguo di casi possono essere molto gravi o richiedere cure mediche [12].

Inoltre, bisogna tener presente che le malattie autoimmuni hanno un'incidenza ben documentata nella popolazione (Tabella 1) e pertanto, per definire che un vaccino provoca autoimmunità, occorre dimostrare che tale incidenza è aumentata in modo significativo nella popolazione dopo la vaccinazione rispetto alla popolazione di controllo non vaccinata.

I vaccini contengono particelle microbiche intere o frammenti di esse, rese innocue con l'inattivazione o l'attenuazione, in modo da stimolare il sistema immune senza provocare le manifestazioni dell'infezione che si vuole prevenire.

I vaccini possono contenere anche altre sostanze quali adiuvanti, che hanno lo scopo di sviluppare una protezione migliore e più duratura; contengono, inoltre, conservanti per garantire il prodotto finale da eventuali contaminazioni [13].

In aggiunta alla reazione desiderata, tutti i vaccini possono, per la loro stessa natura, provocare degli effetti collaterali non voluti. Tutte le preparazioni vaccinali che si trovano in commercio sono state sperimentate per accertarne un alto indice di sicurezza e di efficacia. Senza alcun dubbio, i benefici prodotti dalle vaccinazioni eccedono di gran lunga i rischi di effetti collaterali.

È molto difficile essere certi dell'esatta frequenza di effetti collaterali gravi attribuibili con sicurezza alla vaccinazione. Infatti, i vaccini vengono somministrati in genere a bambini in un'età in cui essi sono soggetti a parecchie malattie infettive, per cui molti eventi che si verificano durante o dopo la vaccinazione possono in realtà essere coincidenti con infezioni prodotte da agenti selvaggi e le manifestazioni che seguono avrebbero potuto accadere anche se un individuo non fosse stato sottoposto a vaccinazione.

Dati epidemiologici riguardanti le malattie prevenibili, i benefici delle vaccinazioni, i loro effetti collaterali, le preparazioni vaccinali, come prevenire gli effetti collaterali, l'educazione del medico affinché riconosca tali effetti e spieghi con accuratezza alla popolazione e ai genitori l'importanza delle vaccinazioni sono pubblicati dall'OMS e si raccomanda a chi è interessato di prenderne visione all'indirizzo <http://www.who.int/topics/vaccines/en>; inoltre, un sito italiano di informazione su tali argomenti è il seguente: <http://www.vaccinarsi.org>.

Vaccinazioni e autoimmunità

Nel 1996 è stata pubblicata un'importante *review*, dalla quale emergeva che in concomitanza con le vaccinazioni possono svilupparsi malattie autoimmuni e dalla quale si evincevano le seguenti informazioni: (1) in alcuni casi le malattie autoimmuni erano autolimitantesi e transitorie (artriti reattive, porpora trombocitopenica immune); (2) in altri le malattie erano sistemiche e permanenti (LES); (3) i vaccini

dimostravano una particolare predilezione per il sistema nervoso inducendo neuriti, demielinizazioni, miastenia gravis, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré; (4) la frequenza delle malattie autoimmuni indotte da vaccino era doppia nelle femmine rispetto ai maschi; (5) le malattie si sviluppavano indipendentemente dal numero delle dosi di vaccino somministrate. In alcuni casi che avevano sviluppato le manifestazioni autoimmuni era presente un assetto genetico predisponente di tipo HLA-B27 [14].

Nel 2000 è stata pubblicata una nuova *review* dalla quale sono emersi i seguenti punti: (1) ci sono soggetti che dopo vaccinazione hanno sviluppato malattie che non avrebbero sviluppato se non avessero fatto il vaccino; (2) non è possibile identificare coloro che hanno una grande probabilità di sviluppare malattie autoimmuni dopo vaccinazione. L'autore si pone, inoltre, il quesito se quei soggetti che hanno sviluppato una malattia autoimmune dopo vaccinazione l'avrebbero sviluppata anche dopo esposizione all'infezione selvaggia. Siccome i vaccini contengono adiuvanti, non si può definire con certezza se le malattie autoimmuni che compaiono dopo vaccinazione siano dovute agli adiuvanti o alle componenti microbiche [15].

Negli anni successivi, la letteratura si è andata arricchendo di molti lavori epidemiologici e anche di *case report* sui rapporti tra vaccini e autoimmunità, basati principalmente sulla correlazione temporale tra immunizzazione e insorgenza di malattia, ma spesso senza una dimostrazione di causalità.

Nel 2005 è stata pubblicata un'importante revisione che ha cercato di chiarire l'enigma dei rapporti esistenti tra vaccini e sviluppo di malattie autoimmuni [16].

Il quesito che l'autore si era posto nella stesura di tale *review* è stato se i vaccini di origine virale potessero essere associati con lo sviluppo successivo di importanti malattie autoimmuni. Rispondere a questo quesito aveva due importanti implicazioni: la prima di valore pratico, cioè conoscere il profilo di sicurezza dei vaccini in generale e nei pazienti con malattie autoimmuni in particolare; la seconda di tipo teorico, che avrebbe potuto chiarire la patogenesi virale nell'induzione delle malattie autoimmuni. Per tale motivo, l'autore ha valutato tutte le pubblicazioni apparse in lingua inglese su Medline nell'arco di 38 anni (dal 1966 al 2004) relative alle parole chiave "vaccini (o immunizzazioni) e sicurezza", "reazioni avverse", "malattie autoimmuni", "autoimmunità". Ricerche addizionali sono state fatte separatamente per "malattia autoimmune o sindrome potenzialmente autoimmune" (per es. LES, artrite, vasculiti, uveiti, trombocitopenia, sindrome di Guillain-Barré, ecc.) e "somministrazione di specifici vaccini virali a bambini" (epatite B, polio inattivato, varicella, epatite A, influenza) o "a popolazione adulta" (epatite B, morbillo, parotite, rosolia, varicella, influenza). Da questa revisione e da altri lavori successivi sono emersi i dati che riassumiamo nei paragrafi seguenti.

Vaccino per epatite A (HAV)

Nonostante milioni di persone abbiano ricevuto vaccinazioni per HAV come parte di *trials clinici* o di uso routinario, è stato veramente arduo trovare *case report* sulla sua associazione con l'autoimmunità. In particolare, è stato pubblicato un caso di encefalopatia, uno di vasculite e due casi di artrite, rilevandosi quindi uno dei vaccini più sicuri e quindi è stato consigliato di implementare il suo utilizzo nei casi a rischio anche nella prima infanzia [12, 16].

Vaccino per epatite B (HBV)

L'epatite da virus B (HBV) è un'infezione comune che colpisce oltre 350 milioni di individui nel mondo e che è associata a sviluppo di cirrosi (5%) ed epato-carcinoma (5%) [12, 17]. È noto che durante l'infezione cronica da HBV molti pazienti sviluppano anche immunocomplessi circolanti e manifestazioni extraepatiche immuno-mediate che includono: rash cutanei, artrite, polineuriti, glomerulonefriti e vasculiti (poliarterite nodosa).

Nei pazienti vaccinati con vaccino HBV la frequenza di manifestazioni autoimmuni temporalmente correlate è veramente esigua in rapporto alle decine di milioni di vaccinazioni effettuate. Per quanto attiene alla tipologia, sono stati descritti diversi casi di artrite, artrite reumatoide, trombocitopenia, encefalite demielinizzante e neuropatia demielinizzante, mentre sono stati riportati rari casi di sindrome di Sjögren, crioglobulinemia, LED, sclerodermia localizzata, pitiriasi rosea, atassia cerebellare acuta, miastenia gravis, sindrome nefrosica, uveite, pericardite acuta, perdita di udito neurosensoriale [16]. Come per altri vaccini, la segnalazione del caso, in assenza di prove certe di relazione causale con la vaccinazione, ha un valore di segnale, che può essere confermato solo con studi epidemiologici controllati.

Pertanto, non ci sono prove scientifiche sufficienti circa la relazione causale tra vaccino HBV ed encefalite, mielite trasversa, neurite ottica, DM-1, fibromialgia, vasculite, prima manifestazione demielinizzante in adulti e bambini, sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia infiammatoria cronica disseminata, neurite brachiale, eritema nodoso, insorgenza o ricaduta di sclerosi multipla, artrite psoriasica, artrite reattiva, artrite reumatoide, artrite giovanile, LES e poliarterite nodosa, come rilevato dall'Institute of Medicine [18].

Inoltre, istituzioni scientifiche quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e il Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) della WHO non hanno rilevato un legame tra vaccinazione HBV e manifestazioni autoimmuni.

Vaccini per morbillo, parotite e rosolia (MPR)

Il morbillo è un'infezione virale acuta causata da un paramixovirus. Le complicanze più frequenti sono otite media

(7–9%), polmonite (1–6%), encefalite (0,05–1%, con il 15% dei colpiti che muore e il 25% ha lesioni cerebrali), panencefalite subacuta sclerosante (SSPE, 0,001%), morte tra lo 0,01 e lo 0,1% [12]. Più che la malattia in sé, sono le sue complicanze che uccidono e sono più comuni nei bambini sotto i 5 anni [12].

Anche la parotite è una malattia virale acuta causata da un paramixovirus trasmesso per via inalatoria. Essa può causare meningite asettica (10%), pancreatite (5%), encefalite (0,06–0,3%), sordità (0,007%); se compare nel periodo post-pubere provoca orchite fino al 38% nei maschi e fino al 5% ooforite nelle femmine, mortalità nello 0,02% dei casi; l'infezione durante il primo trimestre di gravidanza può provocare aborto spontaneo [12].

La rosolia è in genere un'infezione lieve, ma talora può manifestarsi in forma grave e provocare encefalite (0,02%), mortalità (neonatale 0,02%; altri casi 0,0005%; perdite fetali 0,005%). Se la rosolia avviene nelle prime otto settimane di gravidanza può provocare nell'85% dei casi malformazioni fetali [12].

La rosolia post-natale (assieme alla varicella, all'influenza e ad altre virosi) è stata correlata con porpora trombocitopenica (soprattutto nei bambini), con miocardite o artrite cronica nei casi di persistenza del virus [16].

La vaccinazione con MPR ha eliminato quasi completamente l'encefalite da morbillo (una malattia a rischio di vita o con sequele neurologiche permanenti) e la panencefalite subacuta [19].

Il vaccino MPR ha ridotto drasticamente i casi di rosolia congenita. Durante le epidemie di rosolia negli USA, prima degli anni '70 ogni anno molte migliaia di bambini nascevano con difetti anatomici (ad esempio cardiaci) connessi con l'infezione virale.

Per quanto riguarda gli effetti avversi dopo vaccinazione con MPR, i più importanti eventi documentati in un certo numero di casi sono meningite asettica, artriti acute (transitorie) e porpora trombocitopenica, che sono in linea con le manifestazioni autoimmuni documentate dopo infezioni da virus selvaggio, anche se molto più rare. Dopo vaccinazione con MPR ci sono stati casi molto rari di uveite anteriore, retinopatia, vasculite e miosite [16].

La trombocitopenia idiopatica si è confermata un effetto avverso dopo vaccinazione per MPR; tuttavia, la sua frequenza è di 1 caso ogni 30.000 bambini vaccinati, mentre il rischio di trombocitopenia dopo infezione di rosolia è di 1 caso ogni 3.000 e dopo infezione di morbillo è di 1 caso ogni 6.000 [20].

Circa i rapporti tra campagne di vaccinazioni per MPR e incidenza di sindrome di Guillain-Barré vedi capitolo vaccini e sindrome di Guillain-Barré [16].

Prima del 1989, studi epidemiologici avevano rilevato che dopo vaccinazione anti-morbillo vi era meno di un caso di meningite asettica ogni 100.000 dosi somministrate;

dopo il 1989 è stato segnalato un aumento dei casi di meningite asettica. Infatti, in Canada venne segnalato 1 caso ogni 62.000 dosi somministrate, in Inghilterra un 1 caso ogni 3.800 dosi, con variabili frequenze in altri paesi del mondo. Questo incremento era dipeso da vaccini contenenti il ceppo UrabeAM9, che conteneva una mistura di virus parotitici che differivano tra loro geneticamente. Tuttavia, dopo questi dati i vaccini contenenti Urabe sono stati ritirati in UK, Canada e in altri stati [21].

Circa i rapporti tra vaccino per MPR e autismo, DM-1, sindrome di Guillain-Barré, malattia demielinizzante del SNC, malattia di Crohn o celiachia, vedi i paragrafi specifici.

Al di là di tutte queste valutazioni, non possiamo ignorare i benefici effetti prodotti dal vaccino per MPR, che ha eliminato dalle regioni con vaccinazione obbligatoria la rosolia congenita. Durante le epidemie di rosolia negli USA prima degli anni '70, ogni anno molte migliaia di bambini nascevano con difetti connessi con l'infezione virale. La vaccinazione con MPR ha anche eliminato quasi completamente l'encefalite da morbillo (una malattia a rischio di vita con sequele neurologiche permanenti) e la panencefalite subacuta [16].

Vaccini per varicella

La varicella è una malattia infettiva molto contagiosa prodotta dal virus varicella zoster (VZV). La prima infezione, che di solito avviene nei bambini, produce la varicella, mentre l'infezione secondaria, che di solito avviene nell'adulto, è causata dalla riattivazione del virus ed è associata con l'Herpes zoster. L'infezione da varicella è relativamente benigna, ma nel caso di adolescenti o persone immunodepresse può avere un decorso molto aggressivo. Le complicazioni dell'infezione sono: polmonite, encefalite, meningite asettica, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, miocardite, artrite, orchite, uveite, irite ed epatite [12]. Se la malattia viene contratta durante la gravidanza, sia la mamma che l'embrione/feto possono andare incontro a una serie di complicanze, anche letali (www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf).

Alcune regioni italiane, tra cui il Veneto, hanno iniziato la vaccinazione anti-varicella nei bambini e adolescenti, oltre che nelle donne in età fertile e nelle categorie a rischio, con un'importante riduzione dei ricoveri per complicanze da malattia.

Il vaccino per la varicella è costituito da virus vivo attenuato. Vari eventi avversi sono stati segnalati al sistema di sorveglianza americano VAERS dopo vaccinazione per varicella, i più comuni sono di tipo esantematico, raramente di tipo neurologico. Sono stati riportati un certo numero di casi di encefalite, paralisi del facciale, artrite, trombocitopenia, vasculite, eritema multiforme, mentre sono stati descritti più

raramente casi di neurite ottica, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, anemia aplastica. Si tratta comunque di un sistema di sorveglianza passivo che registra i dati di sospette reazioni avverse ma prescinde dalla valutazione del nesso causale, che può essere verificato solo con studi controllati. Sulla base di tali dati che comprendono un triennio di sorveglianza post-marketing su 9,7 milioni di dosi vendute di vaccino, sono stati descritti circa 400 possibili casi di eventi avversi immuno-mediati che fanno sì che il vaccino sia sicuro nel 99,99% dei casi, considerato anche il fatto che solo 1/3 di tali eventi avversi è stato considerato grave [16].

Vaccini anti-influenzali

L'influenza umana è dovuta a tre tipi sierologici diversi di virus: A, B e C. L'infezione da virus A è la più frequente ed è responsabile della maggior parte dei casi di morbilità e mortalità associati con l'infezione epidemica e pandemica. La capacità che hanno i virus influenzali A e B di subire graduali modificazioni dei loro antigeni di superficie rende complicata la vaccinazione contro questi virus. Quindi, è necessario cambiare i ceppi di vaccini ogni anno, ed è necessario rivaccinarsi annualmente [12].

Secondo l'OMS, ogni inverno decine di milioni di persone contraggono l'influenza. La maggior parte di quelle che sono in salute recupera senza problemi in qualche settimana, mentre gli individui più fragili o con plurimorbilità possono sviluppare complicazioni a rischio di vita. Le persone che hanno superato i 50 anni, i bambini molto piccoli e le persone con patologie croniche sono quelle più esposte alle complicazioni dell'influenza come polmoniti, sinusiti e otiti. Altri soggetti, soprattutto gli anziani con pluripatologie, sono a rischio di vita. Le persone con enfisema, bronchiti croniche o asma possono accusare insufficienza respiratoria, mentre chi è affetto da coronaropatie o insufficienza cardiaca può sviluppare uno scompenso cardiaco acuto. Anche il fumo costituisce un fattore di rischio associato con patologie più gravi, che può incrementare la mortalità da influenza.

Le persone che muoiono a livello mondiale superano le centinaia di migliaia ogni anno, anche se i numeri sono sottostimati, perché le autorità sanitarie spesso non verificano i decessi per influenza e per malattie simili.

Oltre alle normali epidemie influenzali, periodicamente si sono verificate anche delle pandemie riassunte nella Tabella 2; la più famosa e letale è stata la cosiddetta "influenza spagnola", che comparve nel periodo 1918–1919. È stato stimato che durante tale pandemia un numero variabile tra 50 e 100 milioni di persone siano morte a causa dell'infezione o delle sue complicanze. La maggioranza delle morti è avvenuta a causa di polmonite batterica, un'infezione secondaria favorita dall'influenza, ma il virus uccise anche direttamente, causando emorragie massive ed edemi polmonari [22].

Tabella 2 Pandemie influenzali

Pandemia	Data	Decessi	Sottotipo	Indice di gravità della pandemia (Pandemic Severity Index)	Tasso di letalità associato (intervallo)
Asiatica (russa)	1889–1890	1 milione	forse H2N2	?	?
Spagnola	1918–1920	da 40 a 100 milioni	H1N1	Categoria 5	>2%
Asiatica	1957–1958	da 1 a 1,5 milioni	H2N2	Categoria 2	0,1–0,5%
Hong Kong	1968–1969	da 0,75 a 1 milione	H3N2	Categoria 2	0,1–0,5%
Suina	2009	Migliaia	H1N1	Categoria 1	<0,1%

Le successive pandemie di influenza non sono state così devastanti. L'influenza asiatica del 1957 e l'influenza Hong Kong del 1968 hanno provocato comunque milioni di morti. Nelle ultime pandemie, infatti, a differenza di quella del 1918, erano disponibili gli antibiotici che hanno contribuito al controllo delle infezioni secondarie con riduzione della mortalità.

Oltre a queste complicanze, le infezioni da virus influenzale possono provocare anche casi di sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, epilessia intrattabile, DM-1, atrogenicità, sindrome di Schönlein-Henoch, sindrome da antifosfolipidi, encefalomielite acuta, trombocitopenia, miocarditi e, quando contratte in gravidanza, malformazioni cerebrali che possono alterare la migrazione neuronale e favorire l'insorgenza di schizofrenia e autismo [23].

Dopo vaccinazione anti-influenzale, sono stati descritti un certo numero di casi di vasculite e più rari casi di patologie neurologiche (sindrome di Guillain-Barré), sindrome di Schönlein-Henoch, vasculite reumatoide, poliangiote microscopica [23].

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-influenzale e la sindrome di Guillain-Barré vedi paragrafo su vaccini e sindrome di Guillain-Barré.

Riguardo ai vaccini anti-influenzali e altre complicanze autoimmuni, uno studio recente italiano ha rilevato che su 20 casi di arterite a cellule giganti o polimialgia reumatica diagnosticati in un periodo di tempo che va dal 2005 al 2010, 10 avevano sviluppato la malattia dopo vaccinazione anti-influenzale. Una *review* della letteratura mondiale su tale argomento ha dimostrato solo altri 11 casi descritti, molto pochi in base alle molte dozzine di milioni di vaccinati contro l'influenza [24].

Se teniamo conto che l'influenza rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica in Italia in base alla stima che ogni anno essa provoca circa 8.000 decessi, di cui 1.000 dovuti alla polmonite e all'influenza e 7.000 a tutte le altre cause, il vaccino anti-influenzale rappresenta la miglior contromisura per prevenire l'infezione influenzale e le sue complicanze [25].

Vaccino anti-influenzale pandemico A/H1N1

Nel periodo della pandemia di A/H1N1 si sono verificati numerosi decessi e se al numero dei morti per l'influenza si aggiunge anche il numero di morti per altre condizioni aggravate dall'influenza, si è calcolato un numero record nel mondo di circa 400 mila vittime. Questo è il sorprendente risultato emerso da un studio condotto dalla George Washington University [26].

Circa i rapporti tra sindrome di Guillain-Barré e vaccinazione anti-influenzale per H1N1, vedi capitolo sulla vaccinazione e sindrome di Guillain-Barré.

Per quanto riguarda le complicanze da vaccinazione per la pandemia influenzale da virus H1N1, in Svezia è stato osservato nel 2010 un aumento di casi di narcolessia nei bambini e negli adolescenti che avevano ricevuto un particolare vaccino adiuvato in olio e acqua AS03 (Pandemrix®) [27]. Tali dati sono stati confermati in uno studio finlandese [28].

La narcolessia è una malattia rara che si manifesta con un'eccessiva sonnolenza giornaliera, talora accompagnata da una transitoria perdita del tono muscolare provocato da forti emozioni (cataplessia). L'incidenza stimata varia tra i 25 e i 50 casi per 100.000. Vi è una forte associazione con fattori genetici (HLA DQB1*0602) e con fattori ambientali come infezioni streptococciche, influenza stagionale e influenza pandemica A/H1N1.

Studi successivi hanno dimostrato che l'aumentato rischio di narcolessia in bambini e adolescenti dopo vaccino pandemico adiuvato con AS03 non era confinato solo alle popolazioni scandinave ma è stato confermato anche nella popolazione inglese [29] e francese [30].

In seguito a tali dati, il governo inglese ha accettato di indennizzare i pazienti che dopo vaccino avevano sviluppato la narcolessia, decisione che inizialmente aveva bocciato [31].

Vaccino anti-poliomielitico

L'infezione da poliovirus può provocare meningite asettica e paralisi nell'1% dei casi e la morte tra il 2 e il 10% dei casi [12].

Il vaccino anti-polio più efficace è quello orale vivo attenuato di Sabin e, il suo utilizzo per la vaccinazione di

massa ha consentito di eliminare la poliomielite da molti paesi, compresa l'Europa. Dopo vaccino anti-polio orale sono stati riportati rari casi di encefalite, artrite acuta, trombocitopenia, anemia emolitica autoimmune [16].

Era comunque noto che tale vaccino poteva, in rari casi, provocare delle reazioni avverse anche gravi come la paralisi vaccino-associata, con un'incidenza pari a 2–4 casi/1.000.000 di dosi, ma il rapporto rischio/beneficio era nettamente a favore della vaccinazione con virus vivo [12].

Non appena la situazione epidemiologica ha consentito un cambiamento di strategia vaccinale, nei paesi industrializzati è stato introdotto il vaccino inattivato di Salk, molto più sicuro, che viene correntemente iniettato singolarmente o in combinazione con altri antigeni, come per esempio nell'esavalente. È molto importante continuare la vaccinazione anche in paesi in cui la malattia è stata eliminata, per l'elevato rischio di una sua ricomparsa per importazione da paesi in cui è endemica.

Per quanto riguarda i rapporti tra vaccinazione anti-polio e sindrome di Guillain-Barré, vedi paragrafo relativo.

Vaccini anti-papilloma virus umano (HPV)

L'HPV comprende molti genotipi di virus che sono associati a diversi spettri di manifestazioni cliniche. Nel tratto genitale, l'infezione da HPV è la più comune infezione virale sessualmente trasmessa e può causare il cancro della cervice. Tra il 5 e il 10% delle donne con infezione cronica da HPV progrediranno verso lesioni precancerose. L'HPV è responsabile del 70% dei cancri della cervice. La morbilità di tale cancro è di circa 0,5 milioni di casi/anno, mentre la mortalità è di circa 0,25 milioni di casi/anno [12].

L'organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2005 si sono verificate più di 250.000 morti per tale tumore e che nel 2000 si sono persi 2,7 milioni di anni di vita a causa del cancro della cervice [32].

I vaccini per HPV forniscono un'opportunità per ridurre l'infezione da HPV e il fardello globale del cancro cervicale. Due vaccini sono oggi commercializzati, uno quadrivalente e uno bivalente.

Un lavoro ha analizzato gli eventi avversi segnalati dopo la vaccinazione con vaccino quadrivalente per HPV (tipo 6, 11, 16, 18) verificatisi in un arco di tempo di 18 mesi dal 1 giugno 2006 al 31 dicembre 2008 e raccolti dal sistema VAERS americano [33]. In questa analisi sui dati di sorveglianza passiva sono stati descritti 772 eventi avversi importanti che rappresentavano il 6,2% di tutte le segnalazioni spontanee. Ogni 100.000 dosi di HPV sono stati segnalati 8,2 casi di sincope, 7,5 casi di reazioni locali, 6,8 casi di vertigine, 5 casi di nausea, 4,1 casi di mal di testa, 3,1 casi di reazioni di ipersensibilità, 2,6 casi di orticaria, 0,2 casi di eventi tromboembolici venosi, disordini autoimmuni e sindrome di Guillain-Barré, 0,1 di anafilassi o morte, 0,04 casi

di mielite trasversa e pancreatite e 0,009 di malattia del motoneurone. In totale sono stati segnalati 51 casi di disordini autoimmuni (di cui 26 non specificati, 18 di LES, 13 di AR, 4 di connettivite mista, 1 di sclerodermia, 1 di dermatomiosite, 1 di sindrome di Sjögren). Gli autori concludono che la maggior parte degli eventi avversi dopo vaccinazione non erano più frequenti comparati a quelli segnalati dopo altri vaccini.

Dato che è stato documentato che il vaccino quadrivalente per HPV riduce l'incidenza delle lesioni pre-cancerose cervicali, vulvari e vaginali, alla luce dell'atteso pubblico beneficio sulla riduzione del cancro della cervice e delle altre malattie correlate all'HPV, questo vaccino è stato rapidamente inserito nei programmi routinari di vaccinazione in molte nazioni. Uno studio recente ha definito il suo impatto e sicurezza nel programma di sorveglianza dopo autorizzazione all'uso in 20 nazioni, che ha dimostrato la generale sicurezza, incluse le malattie autoimmuni e gli effetti a lungo termine [34].

Un lavoro recente ha definito che in un periodo di osservazione di 3 anni dopo vaccinazione con dosi multiple del vaccino HPV non vi è stato un significativo incremento di malattie autoimmuni in un largo strato della popolazione [35]. Questi dati tuttavia sono stati oggetto di critiche in due editoriali scritti da autorevoli esperti. Il primo [36] criticava il lavoro di Chao perché: (1) lo studio aveva incluso nella valutazione anche donne che avevano ricevuto una sola dose di vaccino anziché il ciclo completo, e questo poteva aver contribuito alla bassa incidenza di autoimmunità; (2) il comitato preposto alla revisione dei casi di malattie autoimmuni aveva incluso esperti di varie branche ma non di malattie autoimmuni. Il secondo [37] ha sollevato critiche in quanto: (1) il lavoro di Chao era stato sostenuto economicamente dalle industrie produttrici dei vaccini; (2) gli autori erano personalmente finanziati dalle aziende o erano consulenti delle ditte sulla sicurezza del vaccino; (3) la valutazione circa l'induzione delle malattie autoimmuni è stata di 3 anni, periodo troppo breve per escludere con certezza relazioni con l'autoimmunità.

Recentemente è stata pubblicata una *review* che ha valutato la sicurezza dei vaccini per HPV [38]. Le conclusioni a cui si è giunti sono state che entrambi i vaccini sono associati con una relativa elevata frequenza di reazioni in sede di iniezione, particolarmente dolorose, che sono state in genere di breve durata e che si sono risolte spontaneamente. Le reazioni sistemiche sono state lievi e autolimitanti. Sono avvenute sincope post-vaccinazione che si sono risolte con cure appropriate. Seri eventi avversi attribuibili al vaccino quali anafilassi sono stati rari. Anche se il vaccino non è raccomandato per l'uso in gravidanza, eventi avversi accaduti in corso di gravidanza dopo somministrazione involontaria del vaccino non appaiono essere associati causalmente con il vaccino. I vaccini per HPV sono stati usati

in tre dosi prevalentemente nelle femmine adolescenti: sono stati riportati casi di relazione tra vaccini con un gruppo di patologie croniche di nuova insorgenza incluse malattie autoimmuni. Tuttavia, studi ben condotti su popolazioni non mostrano associazioni tra HPV e tali condizioni.

Vaccini anti-tetano

Il tetano è causato da un bacillo Gram-positivo, il *Clostridium tetani*, che in ambiente favorevole anaerobio produce i suoi effetti dannosi attraverso una potentissima esotossina ad effetto neurotossico. La malattia provoca nel neonato, se trattato, una mortalità tra il 20 e il 90% che raggiunge il 95%, se non trattato [12]. La malattia si può presentare a qualsiasi età e la protezione è legata alla somministrazione di siero anti-tetanico o alla vaccinazione.

Il vaccino può essere somministrato da solo o in associazione a quello anti-difterico, anti-pertosse e/o anti-polio. In alcuni paesi come l'Italia, esso è inoltre un componente del vaccino esavalente somministrato nel primo anno di vita. Esso include, oltre ai suddetti, anche le componenti anti-HBV e anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Una recente revisione delle prove scientifiche disponibili effettuata dall'Institute of Medicine [18] ha concluso che per il vaccino anti-tetanico, anche incluso in specialità contenenti anti-difterico e anti-pertosse, non vi sono evidenze sufficienti per accettare o rifiutare una relazione causale con encefalite acuta disseminata, encefalite, autismo, mielite trasversa, neurite ottica, insorgenza o ricaduta di sclerosi multipla in adulti, ricaduta di sclerosi multipla in bambini, sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia infiammatoria cronica disseminata (CIDP), paralisi di Bell, artropatia, DM-1, fibromialgia, porpora trombocitopenica immune.

Vaccini anti-meningococco, anti-pneumococco, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b

Il batterio *Neisseria meningitidis* (meningococco) è la causa principale della meningite e della setticemia fulminante ed è un problema importante di salute pubblica in molte regioni. Nelle regioni temperate, il numero dei casi di infezione aumenta in inverno e primavera. Il maggior numero di casi di malattia meningococcica avviene in un'area dell'Africa subsahariana. La morbilità stimata nei paesi sviluppati è di 1–5 casi/100.000 persone, mentre nei paesi in via di sviluppo è tra 5 e 25 casi/100.000 persone, la disabilità da meningite meningococcica è calcolata tra 5 e 10%, mentre la mortalità per meningite meningococcica è tra il 5 e il 10%, e per setticemia fulminante tra il 15 e il 20% [12].

In Francia un'immunizzazione di massa è stata effettuata nel 2002 contro il meningococco C con vaccini coniugati e non coniugati somministrati a circa 179.000 bambini. Gli eventi avversi più frequenti sono stati reazioni locali, generali, neurologiche e gastrointestinali, ma la maggior parte

sono stati transitori e non importanti. Solo 13 casi hanno avuto reazioni importanti con un caso ciascuno di sincope, febbre, febbre con cefalea, neuralgia, malattia da siero, artrite, porpora, paralisi facciale, sclerosi multipla, lipoma, meningismo e due casi di broncospasmo [39].

Circa i rapporti tra tale vaccino con meningococco C coniugato e sindrome di Guillain-Barré, si invia al paragrafo specifico [40].

Riguardo la malattia pneumococcica, essa è riconosciuta essere il principale killer di bambini al mondo prevenibile mediante vaccino [12]. Infatti, l'infezione produce alterazioni uditive, setticemia, artrite settica, osteomielite, polmonite, meningite e morte in 1,4 milioni di bambini/anno (<5 anni). L'introduzione del vaccino anti-pneumococco coniugato ha modificato in modo significativo l'epidemiologia dell'infezione pneumococcica sia negli anziani che nei bambini. Anche se c'è stato un aumento di infezioni pneumococciche dovute a sierotipi non coperti dalla vaccinazione, l'incidenza della malattia si è ridotta notevolmente [12].

Il vaccino anti-pneumococcico, che contiene antigeni di superficie del batterio che possono essere coniugati per ottenere formulazioni più immunogeniche, è un'importantissima misura di protezione contro l'infezione, soprattutto per alcuni soggetti a rischio come gli immunodepressi, gli asplenic, i malati cronici, gli anziani; la profilassi è inoltre stata estesa anche ai bambini nel primo anno di vita. Il vaccino ha mostrato un elevato grado di sicurezza. Eventi avversi immuno-mediati (es. vasculite, piastrinopenia, ecc.) temporalmente correlati alla sua somministrazione sono stati riportati ai sistemi di farmacovigilanza passiva ma l'associazione causale è tuttora ipotetica [41].

L'*Haemophilus influenzae* b (Hib) è una comune causa di meningite, setticemia, polmonite, cellulite (talora facciale), artrite settica, osteomielite. Il picco della malattia si verifica dopo i primi sei mesi di vita e diventa molto rara dopo i cinque anni [12]. La malattia produce disabilità neurologica tra il 15 e il 30% e mortalità nel 5% dei casi. Nei paesi industrializzati l'immunizzazione ha grandemente ridotto l'incidenza della malattia. Circa il vaccino anti-Hib, che presenta caratteristiche e indicazioni simili all'anti-pneumococcico, non sono emerse ad oggi significative associazioni tra vaccinazione e insorgenza di manifestazioni autoimmuni. Un ipotetico aumento del rischio di sviluppare DM-1 in età infantile a seguito della vaccinazione è stato successivamente negato da ulteriori studi [10].

Altri vaccini (anti-rabbia o anti-vaiolo)

I vaccini virali anti-rabbia o anti-vaiolo sono usati solo in presenza di particolari rischi espositivi (per es. nei militari). Circa la vaccinazione anti-rabbia, sono state descritte reazioni avverse, anche se rare, di tipo neuropatico, in particolare sindrome di Guillain-Barré, encefalite o mielite con

o senza meningite. Anticorpi anti-sostanza bianca cerebrale, anti-mielina basica e anti-cardiolipina sono stati trovati talora a titoli elevati e correlati con le manifestazioni neurologiche. Dopo vaccinazione anti-vaiolo sono state riportate encefalopatie o encefalomieliti con incidenza di 1 caso ogni 110.000 vaccinazioni; inoltre, sono stati descritti eritema multiforme, deficit uditivo, miopericardite, quest'ultimo descritto con frequenza di 7,8 casi ogni 100.000 dosi [16].

Adiuvanti e malattie autoimmuni

È noto che adiuvanti di varia natura vengono aggiunti ai vaccini per renderli più attivi. Il termine adiuvante deriva dal latino *adiuvare* che significa aiutare. Un adiuvante immunologico è definito come una sostanza che agisce accelerando, prolungando o aumentando la risposta immune ad antigeni specifici. Gli adiuvanti possono essere a base di sali di alluminio, di olii (adiuvante completo o incompleto di Freund, prestano, ecc.), di virosomi, di emulsioni di olio-in-acqua, di complessi immunomodulatori (tipo saponine, ISCOMs); i nuovi adiuvanti (squalene, montanide, lipovant, adiuvanti xenobiotici) non hanno in sé nessuna attività antigenica specifica [42]. Recentemente è stato definito che la maggior parte degli adiuvanti sono in grado di aumentare le risposte linfocitarie T e B mediante il reclutamento dei componenti dell'immunità innata, piuttosto che mediante un diretto effetto sui linfociti [13].

Recentemente è stata descritta un'enigmatica sindrome definita ASIA, che sta per *Autoimmune (auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants*, che comparirebbe dopo somministrazione di adiuvanti come silicone, tetrametilpentadecano, pristane, alluminio e altri [43]. I criteri per la diagnosi di tale sindrome sono stati anche codificati [44].

Riguardo agli adiuvanti, una *review* recente ha valutato tutti i disordini autoimmuni segnalati a EudraVigilance dal 1 ottobre 2009 al 31 dicembre 2010 come reazioni avverse, confrontando i vaccini contro la pandemia influenzale A/H1N1 che contenevano adiuvanti e quelli senza adiuvanti [45]. Da questo studio è emerso che non esisteva differenza significativa nella frequenza di segnalazioni di manifestazioni autoimmuni tra i vaccini anti-influenzali con e senza adiuvante.

Per quanto riguarda i rapporti tra adiuvanti e la sindrome di Guillain-Barré e autismo, vedi paragrafi specifici.

Vaccini e patologie particolari

Dato che alcune condizioni patologiche sono state più di altre sospettate essere correlate a vaccinazioni, sono state trattate in dettaglio nei paragrafi successivi per analizzare più specificatamente i dati esistenti al riguardo.

Vaccini e sindrome di Guillain-Barré

La sindrome di Guillain-Barré è una poliradicoloneuropatia autoimmune autolimitante, che inizia di solito agli arti inferiori con remissione completa o quasi completa nella maggior parte dei casi. Essa è scatenata da una precedente infezione batterica o virale ed è considerata quindi il prototipo di una malattia autoimmune post-infettiva. Infatti, nel 70–80% dei bambini e nel 60% degli adulti è stata segnalata un'infezione acuta tra 4 e 6 settimane prima della comparsa della sindrome. Il *Campilobacter jejuni*, uno dei maggiori fattori eziologici di gastroenterite nel mondo, è il più frequente patogeno che la precede. La malattia viene prodotta da una reazione immunologica umorale e cellulare contro l'agente infettivo che cross-reagisce con i gangliosidi superficiali dei nervi periferici. Tale reazione induce o una neuropatia infiammatoria demielinizante acuta o una forma acuta assonale. L'incidenza di tale malattia è rara nell'infanzia, mentre sotto i 40 anni è stimata tra 1,3 e 1,9 casi per 100.000 anno [46].

Per quanto riguarda la vaccinazione di massa anti-morbillo in vari paesi del mondo (Argentina, Brasile, Cile, Columbia, Australia) non ci sono dati che documentino un aumento dei casi di sindrome di Guillain-Barré [16, 47, 48].

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-influenzale e la sindrome di Guillain-Barré, fino al 1976 negli Stati Uniti non era stata documentata alcuna relazione significativa. Negli anni 1976–1977 la vaccinazione fu fatta con un virus influenzale suino A/NewJersey/76, che ha comportato la comparsa della sindrome di Guillain-Barré in 10 casi/milione, incidenza che risultò essere 5–6 volte superiore rispetto a quella della popolazione non vaccinata. Negli anni successivi i vaccini vennero preparati con altri virus influenzali e tale procedura non ha comportato alcun incremento significativo successivo dei casi di tale sindrome [49].

Per quanto riguarda il vaccino monovalente inattivato per influenza A/H1N1 2009 usato negli USA e rischio di sindrome di Guillain-Barré, una meta-analisi ha dimostrato un lieve aumento di casi (*incidence rate ratio* 2,35, 95% CI 1,42–4,01, $p = 0,0003$). Questo dato indica un eccesso di 1,6 casi per milione di vaccinati [50].

Un recente studio italiano multicentrico sulla possibile associazione tra sindrome di Guillain-Barré e vaccinazione anti-influenzale ha considerato come periodo due campagne vaccinali. I risultati hanno mostrato un'associazione tra vaccinazione anti-influenzale e insorgenza di sindrome di Guillain-Barré, con un rischio stimato in 2–5 casi per milione di vaccinati e quindi aumentato rispetto ai controlli [51].

Per quanto riguarda invece i rapporti tra vaccinazione anti-polio e sindrome di Guillain-Barré, uno studio fatto in Finlandia [52] aveva rilevato che già prima dell'inizio delle vaccinazioni anti-polio si erano manifestati alcuni casi di

sindrome di Guillain-Barré che erano continuati anche durante la campagna di vaccinazione con il virus inattivato e con quello per via orale. In quell'occasione fu documentato che prima della campagna vaccinale era iniziata un'epidemia di infezione da polio selvaggio che era durata anche durante il periodo della vaccinazione e che era stata la causa della comparsa della sindrome e dell'incremento delle manifestazioni della sindrome di Guillain-Barré già prima dell'inizio della vaccinazione stessa. Questo dato ci permette di far notare che alcuni eventi che insorgono in stretta relazione con la vaccinazione potrebbero non sempre essere dovuti alla vaccinazione ma essere provocati da infezioni concomitanti da virus selvaggio.

Riguardo agli intricati rapporti tra infezioni, vaccinazioni e sindrome di Guillain-Barré, uno studio multicentrico fatto in Germania ha investigato il tipo di infezioni e le vaccinazioni avvenute nelle 6 settimane antecedenti alla comparsa delle manifestazioni su 84 bambini che avevano sviluppato tale sindrome. Nel 55% dei casi fu documentata una probabile infezione (15% da virus Cocksackie, 8% da *Clamidia pneumoniae*, 7% da citomegalovirus, 7% da *Mycoplasma pneumoniae*, 6% da *Campilobacter jejuni*). Otto bambini durante il periodo di osservazione erano stati vaccinati: 4 per HBV, 1 per MPR, 1 per morbillo, 1 per difterite e tetano e 1 per HBV + difterite + pertosse + tetano + influenza, e 6 di questi avevano sofferto di concomitanti infezioni [53].

Questi dati confermano che nei soggetti vaccinati che hanno sviluppato la sindrome di Guillain-Barré vi può essere talora la presenza di infezioni concomitanti che rendono difficile definire quale sia stata la vera causa della sindrome.

Per quanto riguarda la vaccinazione con sierotipo C del meningococco, non si è dimostrata correlazione con la sindrome di Guillain-Barré [40].

Pertanto, l'Institute of Medicine [18] ha concluso che non ci sono prove a sostegno di un nesso causale tra i vaccini del morbillo, parotite, rosolia, varicella, HAV, HBV, HPV, difterite, tetano, pertosse acellulare e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré.

In relazione agli additivi e la sindrome di Guillain-Barré, una *review* recente ha affrontato i rapporti tra vaccini A/H1N1 con e senza adiuvanti. Da questi dati non sono emerse differenze di incidenza di tale sindrome dopo vaccinazione anti-influenzale A/H1N1 con il preparato adiuvato rispetto al non adiuvato [45].

In tale lavoro è stata fatta anche una *review* della letteratura sui rapporti tra vaccino A/H1N1 e sindrome di Guillain-Barré da cui è emerso che la frequenza di tale sindrome dopo vaccinazione anti-influenzale non era dissimile nei controlli non vaccinati [45].

Vaccini e diabete mellito di tipo 1

Il DM-1 è stata una patologia molto studiata in funzione del possibile rapporto causale con fattori esogeni e in particolare con infezioni e vaccini.

Uno studio fatto sulla popolazione svedese ha dimostrato che nei soggetti sottoposti a vaccinazione per TBC, vaiolo, tetano, polio, parotite, rosolia, non vi è stato nessun incremento del DM-1 rispetto agli anni precedenti, mentre nei soggetti vaccinati per morbillo vi è stato addirittura un calo dei casi di tale malattia [54].

Un altro studio fatto sempre in Svezia ha dimostrato che la vaccinazione con BCG non ha modificato il tasso di comparsa del DM-1 [55, 56].

Esiste un solo studio, fatto in Nuova Zelanda, che ha dimostrato come dopo la vaccinazione con HBV, i casi di DM-1 siano passati dagli 11,2/100.000/anno ai 18,2/100.000/anno [57].

Un altro studio condotto in Finlandia ha dimostrato che dopo l'introduzione della vaccinazione anti-pertosse nella popolazione vaccinata non vi è stato alcun incremento di DM-1 [58].

Uno studio fatto negli stati Uniti su 317 familiari di DM-1, 25 dei quali erano positivi per uno o più autoanticorpi anti-insula pancreatica e 292 negativi, ha valutato se esisteva una differenza tra i due gruppi nel tipo di vaccini somministrati precedentemente e nel periodo in cui erano stati somministrati. Questo lavoro ha dimostrato che non vi era differenza significativa tra i due gruppi né nel tipo di vaccinazioni ricevute contro HBV, *Haemophilus influenzae*, polio, difterite, tetano, pertosse e neppure nel periodo in cui tali vaccinazioni erano state fatte. Per cui si è concluso che questi vaccini e l'epoca di somministrazione non erano in grado di influenzare la presenza di autoimmunità contro la cellula beta nei bambini con familiarità per DM-1 [59].

Da tutti questi studi si evince che, in generale, nelle popolazioni vaccinate non è stato documentato nessun significativo incremento di DM-1 rispetto all'incidenza e frequenza della malattia nella popolazione di controllo.

Vaccini e autismo

L'autismo è un disordine neuro-comportamentale compreso in un gruppo di manifestazioni definite *Autism Spectrum Disorders* (ASD) che comprende, oltre all'autismo, anche la sindrome di Asperger e i disturbi dello sviluppo pervasivo, la cui eziologia è multifattoriale. La patogenesi si pensa sia dovuta a fattori genetici e ambientali. L'ipotesi genetica dell'autismo si basa sulla presenza di un rischio relativo tra i fratelli maggiore di 20, ma poiché la concordanza tra i gemelli identici non è presente nel 100%, si presuppone anche l'esistenza di fattori ambientali [60]. Molti studi, inoltre, suggeriscono che le cause dell'autismo vadano ricercate nel periodo prenatale [61].

La storia dei rapporti tra vaccinazioni e autismo è stata molto travagliata ed è iniziata nel 1998 quando venne pubblicato un lavoro che correlava l'autismo con la vaccinazione per MPR [62]. In questo lavoro venivano segnalati 12

bambini il cui inizio dei sintomi comportamentali erano stati associati dai genitori con vaccinazioni per morbillo, parotite e rosolia in 8/12, con infezione con morbillo in 1, otite media in un altro. Tutti e 12 avevano alterazioni intestinali che andavano da un'iperplasia nodulare linfoide a ulcerazioni aftose. Tale lavoro ha creato una grande apprensione nella comunità scientifica soprattutto in Inghilterra, tanto che le vaccinazioni per MPR sono calate drasticamente negli anni successivi; tuttavia, nel 2004 dieci dei tredici coautori decisero di ritirare la loro firma [63] e nel 2010 tale lavoro venne ritrattato adducendo problemi etici e metodologici [64] e il primo autore è stato radiato dall'ordine dei medici. Nonostante questo, continua il dibattito pubblico sulla sicurezza del vaccino MPR e continua il calo della copertura vaccinale in molti paesi nonostante il suo uso universale e la sua documentata efficacia. Dobbiamo anche tener presente che nelle popolazioni in cui la vaccinazione con MPR è stata sospesa, l'autismo non è scomparso [65].

Nel 2004 l'autismo fu correlato anche ai vaccini contenenti thimerosal [66]. Tuttavia, sei lavori, tre dei quali erano stati fatti in Inghilterra [67–69], due negli USA [70, 71] e uno in Giappone, hanno escluso il rapporto tra vaccini adiuvanti e autismo [60].

Anche in Italia è stato condotto uno studio su migliaia di bambini esposti al thimerosal contenuto nei vaccini, dal quale non si sono evidenziati deficit delle funzioni neuropsichiche [72]. In ogni caso, il thimerosal è stato eliminato dalle formulazioni di vaccini presenti oggi sul mercato.

Vaccinazioni e rischio di malattie reumatiche autoimmuni

Nonostante i molti milioni di soggetti vaccinati, raramente sono stati descritti nuovi casi di LES dopo vaccinazione contro il tetano, il tifo, l'HBV, l'antrace o la combinazione di tali vaccini. Dopo vaccinazione per HBV sono stati descritti rari casi di artrite reumatoide [73] e artrite reattiva insorte in correlazione temporale con la vaccinazione. Riguardo ai rapporti tra miopatie infiammatorie e vaccini, un lavoro recente ha valutato studi epidemiologici e retrospettivi che non sono stati in grado di dimostrare una associazione significativa tra dermatomiosite/polimiosite e vaccini.

La miofascite macrofagica, che è una nuova miopatia infiammatoria, è stata invece attribuita a un'immuno-reazione locale a un adiuvante vaccinic. Pertanto, un possibile legame con l'immunizzazione non può essere escluso con certezza [74].

Vogliamo qui ricordare che in corso di infezioni si possono produrre autoanticorpi prevalentemente non organo-specifici quali fattori reumatoidi (FR), anticorpi anti-cardiolipina (aCL), anti-nucleari (ANA), anti-muscolatura liscia (SMA) che sono per lo più transitori e che scompaiono senza indurre malattie. Per lo stesso motivo, dopo vaccinazioni

con tossoide tetanico, tifo e paratifo A e B, difterite, polio, vaiolo e morbillo sono stati descritti transitori fenomeni autoimmuni.

A tal riguardo, uno studio ha valutato 92 volontari sani nei quali sono stati ricercati ANA, aCL e anti-beta₂-GPI, anticoagulante lupico e anti-ENA prima e dopo vaccinazione anti-influenzale. Da tale studio è emerso che il 26% dei casi erano già positivi per autoanticorpi prima della vaccinazione e che l'11% di questi a 1 mese e il 13% dopo 6 mesi hanno incrementato il loro tasso iniziale. Inoltre, il 4% dei soggetti, inizialmente negativi, hanno sviluppato *de novo* autoanticorpi 6 mesi dopo il vaccino, anche se non hanno sviluppato poi malattia [75]. Allo stesso modo, a 15 e 30 giorni dopo la vaccinazione per tifo/paratifo A e B parenterale è stata dimostrata la produzione transitoria di FR con ritorno alla norma dopo 8 mesi senza particolari manifestazioni cliniche [10].

Vaccinazioni in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni

I pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (AIRD), immunodepressi sia per la malattia in sé che per il trattamento immunosoppressivo, sono in generale più predisposti e più vulnerabili alle infezioni. In questi pazienti, il rischio di complicazioni infettive è stimato essere circa doppio rispetto alla popolazione comune [76].

Nelle varie casistiche europee e sudamericane, tra il 20 e il 58% dei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni che muoiono lo devono a complicanze infettive. Le infezioni più comuni sono quelle batteriche come quelle pneumococchiche, da virus (influenzali, erpetici, CMV), fungine e parassitarie. Nelle ultime decadi la sopravvivenza dei pazienti con LES è andata notevolmente migliorando grazie alla diagnosi precoce e alle terapie immunosoppressive e biologiche, ma le infezioni rimangono a tutt'oggi la causa più frequente di decesso in tali pazienti. I quesiti a cui occorre rispondere in tali casi sono i seguenti: (1) la vaccinazione nei pazienti con LES o collagenopatie in remissione clinica può provocare un rischio di recidiva della malattia?; (2) sono sconsigliati i vaccini nei pazienti che hanno LES, AR o una collagenopatia?; (3) i vaccini nei pazienti immunodepressi sono efficaci e sicuri?; e (4) ci sono linee guida a riguardo?

Alla prima domanda hanno cercato di rispondere i tre successivi lavori. Il primo studio ha valutato gli indici di attività di malattia dopo vaccinazione in 24 pazienti con LES rispetto a 24 non trattati usati come controlli, riscontrando che gli indici di attività del LES a 6 e 12 mesi non differivano nei due gruppi [77]. Un altro studio ha valutato in 28 pazienti con LES, 14 dei quali avevano ricevuto vaccino anti-influenzale, gli indici di attività di malattia, dimostrando che non vi erano differenze tra pazienti vaccinati o non vaccinati, tuttavia fu dimostrata una riaccensione in 2 sui 14 vaccinati. Un altro studio ha valutato 125 pazienti con LES in remissione e solo 4 ebbero una riaccensione dopo la vaccinazione

Tabella 3 Raccomandazioni della EULAR sull'uso dei vaccini nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni

- Lo stato vaccinale dovrebbe essere considerato nella valutazione iniziale del paziente
- La vaccinazione dovrebbe idealmente essere somministrata durante la fase di remissione della malattia
- Dovrebbero essere somministrati vaccini non-vivi durante l'uso di farmaci antireumatici e agenti anti-TNF e dovrebbero essere somministrati prima di terapie che producono deplezione di cellule B
- I pazienti dovrebbero ricevere vaccinazioni con tosoide tetanico in accordo con le raccomandazioni della popolazione generale. Nel caso di ferite gravi o contaminate, ai pazienti che hanno ricevuto terapia con rituximab nelle ultime 24 settimane, dovrebbero essere somministrate immunoglobuline anti-tetaniche
- Dovrebbe essere fortemente considerata la vaccinazione anti-influenzale
- Dovrebbe essere fortemente considerata la vaccinazione anti-pneumococco
- Vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati ogni volta che sia possibile nei pazienti con AIRD che sono in immunosoppressione
- La vaccinazione con HPV dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati con AIRD
- Nei pazienti iposplenici/asplenici, sono raccomandati i vaccini anti-influenzali, anti-pneumococcici, anti-*Haemophilus influenzae* B e anti-meningococco C
- È raccomandata la vaccinazione anti-HAV e anti-HBV

anti-influenzale [78]. Il terzo studio ha valutato 218 pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (50 vaccinati contro l'influenza stagionale, 6 contro H1N1, 104 contro entrambi, 58 non vaccinati) e 41 controlli apparentemente sani (9 vaccinati contro l'influenza stagionale, 3 contro H1N1, 18 contro entrambi, 11 non vaccinati). In tali soggetti sono stati valutati ANA, anti-ENA, aCL IgG/IgM, anti- β 2-GPI prima, a 1 e 6 mesi dopo di ogni vaccinazione. Dopo vaccinazione stagionale per H1N1 ci furono le maggiori variazioni transitorie dei tassi anticorpali sia nei pazienti sia nei controlli sani. Un piccolo gruppo di pazienti, soprattutto quelli ANA-positivi, avevano tendenza a sviluppare anti-ENA. Anche se i vaccini anti-influenzali stagionali e H1N1 sono sicuri ed efficaci, essi possono indurre la produzione di autoanticorpi in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni e negli adulti sani [79].

La conclusione di questi studi è stata che, nei pazienti con LES o con malattie reumatiche autoimmuni in fase di remissione, un'esacerbazione è stata descritta raramente dopo vaccinazione; inoltre, i vaccini con virus non vivi quali anti-influenzale, anti-pneumococco e anti-HBV sono sicuri, mentre sono sconsigliati quelli vivi nei pazienti con malattia attiva.

Circa l'utilità e l'efficacia dei vaccini nei pazienti con LES o con AR in terapia immunosoppressiva, in una percentuale tra il 10 e il 20% dei casi i vaccini non si sono rivelati attivi, in quanto la terapia immunosoppressiva può rendere meno efficace la vaccinazione.

Non ci sono linee guida sull'uso dei vaccini nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni, tuttavia la European League Against Rheumatism (EULAR) ha pubblicato delle raccomandazioni (Tabella 3) [76, 80].

Vaccinazioni in pazienti con altre malattie autoimmuni

Un quesito che spesso i pazienti con una o più malattie autoimmuni organo-specifiche si pongono e ci pongono è se

le vaccinazioni possono essere fatte e se possono provocare rischio di sviluppo di altre patologie autoimmuni o riattivazioni della loro malattia. A questo punto, bisogna fare alcune considerazioni anche alla luce di quanto detto sopra.

I pazienti con DM-1, data l'iperglicemia, sono soggetti a una maggior morbilità delle infezioni, durante le quali da un lato può essere più problematico il controllo metabolico della malattia di base e, dall'altro, più difficile o complesso il trattamento delle infezioni stesse.

I pazienti con malattia di Addison, che in genere sono in terapia sostitutiva con cortisonici salva-vita a dosi fisiologiche, in caso di un evento stressante come le infezioni necessitano di aumentare la terapia sostitutiva, altrimenti possono andare incontro a vere e proprie crisi surrenaliche. Per questo motivo, ai pazienti suddetti vengono raccomandate le vaccinazioni di routine, a maggior ragione se sono anziani o bambini, se hanno altre comorbidità (malattie cardiovascolari, DM-1, malattie respiratorie, ecc.), tutte situazioni cliniche che potrebbero renderli più vulnerabili in caso di infezioni.

In particolare, nei pazienti con morbo di Addison (che assumono corticosteroidi a dosi sostitutive fisiologiche) possono essere somministrati tutti i tipi di vaccini e non si deve pensare che la terapia sostitutiva possa influenzare negativamente l'efficacia dei vaccini, a differenza di coloro che assumono i cortisonici a dose immunosoppressiva.

Quindi, secondo il nostro parere, in tutti questi pazienti le vaccinazioni dovrebbero essere fatte per proteggerli dalle infezioni da agenti selvaggi che, comunque, possono provocare problemi maggiori dei vaccini.

Inoltre, i pazienti vanno tranquillizzati spiegando loro che i soggetti con una malattia autoimmune tendono nel corso della vita a sviluppare altre patologie ma che, in genere, esse sono precedute dalla comparsa di autoanticorpi. Per tale motivo e per evitare spiacevoli equivoci da imputare ai vaccini, prima di fare le vaccinazioni potrebbe essere utile valutare

se il paziente non abbia qualche altra malattia autoimmune già in fase subclinica o potenziale mediante uno screening autoanticorpale adeguato.

Lavori recenti hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nell'uso del vaccino anti-influenzale anche nei pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino [81].

Pertanto, nei pazienti con sclerosi multipla, LES, DM-1, artrite cronica giovanile, sono raccomandati i vaccini anti-influenzali; inoltre, nei pazienti con LES e con artrite cronica giovanile sono raccomandati anche i vaccini anti-pneumococco e anti-MPR, mentre nei pazienti con sclerosi multipla, artrite giovanile e vasculiti mancano studi sui vaccini pneumococcici. Vaccini con HBV e tossoide tetanico possono essere considerati non controindicati o raccomandati in presenza di specifici rischi addizionali come riassunto nella *review* [82].

Vaccini nelle malattie allergiche

L'immunoterapia specifica (ITS) per la cura delle malattie allergiche è una terapia in uso da molti anni per il trattamento delle patologie allergiche IgE-mediate, come riniti allergiche e asma bronchiale. L'immunoterapia si basa sull'introduzione nell'organismo di dosi crescenti di allergeni per ridurre il livello delle IgE specifiche e aumentare la tolleranza immunologica agli allergeni attraverso complessi meccanismi che coinvolgono le cellule T regolatorie e la produzione di IgG bloccanti [83].

L'ITS ha modificato la storia naturale dei pazienti con rinite allergica e/o con asma bronchiale e col tempo si è passati dai vaccini somministrati per via sottocutanea a quelli per via orale, molto più tollerati e altrettanto efficaci. L'uso dei vaccini per via sottocutanea, infatti, poteva comportare alcuni effetti avversi quali reazioni locali (eritemi) e raramente reazioni sistemiche (rinite, asma e shock anafilattico).

Dopo ITS sono stati descritti *case report* di sindrome di Sjögren, sclerosi multipla, sclerodermia localizzata, pericardite ricorrente e vasculiti. Per quanto riguarda i rapporti tra ITS e malattie autoimmuni, esiste un solo lavoro che ha valutato in un periodo di 10 anni un totale di 18.841 pazienti trattati con ITS e 428.484 pazienti trattati con terapia convenzionale (steroidi nasali o antistaminici). Tra i pazienti sottoposti a ITS si sono verificati meno casi di decessi, infarto acuto del miocardio, ischemia cardiaca e malattie autoimmuni rispetto ai controlli [84].

Vaccini del futuro

Per altre malattie come malaria, TBC, HIV e Virus Ebola che mietono ogni anno milioni di vittime, si sta cercando di approntare dei vaccini efficaci che possano ridurre significativamente la morbilità e la mortalità di tali infezioni. Anche per quanto riguarda le neoplasie sono in corso numerosi studi per ottenere vaccini anti-tumorali.

Infine, si sta cercando di ottenere vaccini per cercare di modificare la storia naturale delle malattie autoimmuni (DM-1, LES, sindrome di Sjögren, sclerosi multipla, miastenia gravis e altre patologie autoimmuni). Pertanto, pensiamo che i vaccini in futuro abbiano ulteriori ampie applicazioni e ci auguriamo tutti che possano essere ottenuti anche a costo di pochi casi di reazioni avverse conseguenti al loro impiego [85].

Guida contro la galassia degli anti-vaccinatori

Tre sono le principali critiche che sollevano gli anti-vaccinatori nei confronti dei vaccini [20, 86].

La prima sostiene che vengono somministrati troppi vaccini, per cui si crea nel soggetto un eccessivo sovraccarico antigenico. A questa affermazione si può rispondere che nei 15 vaccini raccomandati entro i 5 anni ci sono meno di 150 molecole di polisaccaridi e di proteine, che non sono altro che una minima parte rispetto al grande numero di antigeni che un bambino ingerisce e/o respira ogni giorno.

La seconda sostiene che l'immunità prodotta dalle infezioni è più efficiente e sicura rispetto a quella indotta dai vaccini. A questa affermazione si può rispondere che tutti i dati indicano che l'immunità acquisita con i vaccini è largamente sufficiente a prevenire le infezioni e le malattie e che il prezzo da pagare per acquisire l'immunità mediante le infezioni è elevato in modo non tollerabile. Per fare un esempio, l'infezione da morbillo immunizza ma anche uccide 1 soggetto ogni 3.000 colpiti dall'infezione e un'elevata proporzione di bambini va incontro a sequele che alterano la loro qualità di vita.

La terza critica sostiene che i vaccini scatenano meccanismi autoimmuni e causano malattie autoimmuni. A questo si è cercato di rispondere nei paragrafi precedenti.

Una recente *review* propone una guida per i medici contro gli argomenti degli anti-vaccinatori [20]. In questa *review* si afferma che: (1) i dati correnti su tutti i vaccini indicano che essi sono senza nessun dubbio sicuri nella maggioranza dei pazienti per i quali sono raccomandati e sono efficaci e appropriati per l'uso in ogni gruppo di età; (2) che nessuna sostanza medica per uso umano, inclusi i vaccini, può essere considerata assolutamente e completamente sicura ed efficace, ma i vaccini che sono stati autorizzati per essere usati in ogni altra parte del mondo a livello di popolazione dimostrano un altissimo livello di sicurezza con una bassissima frequenza di effetti collaterali gravi, con un corrispondente grande beneficio sia a livello di individui che di popolazioni; (3) che le asserzioni di un eccessivo stimolo antigenico riguardo ai vaccini sono capziose e carenti di dati scientifici di supporto; (4) che le evidenze disponibili dimostrano ampiamente il valore immunologico dei vaccini nel ridurre in maniera significativa la morbilità e la mortalità dovuta

alle malattie infettive e nel migliorare la salute degli individui e della popolazione; (5) che per il bene pubblico dovrebbero essere contrastate sia la cattiva informazione che la mancanza di conoscenza scientifica sia la diffusione di false informazioni contro le vaccinazioni.

La *review* termina affermando che sarebbe augurabile che i medici potessero mettere a disposizione la loro esperienza su questo argomento per il bene della salute pubblica, essendo prima di tutto informati essi stessi e secondariamente contrastando la diffusione delle false asserzioni immunologiche comunemente divulgate dai gruppi anti-vaccinatori.

In revisione pubblicata nel 2010 [10] sono state prese in considerazione tutte le condizioni attraverso le quali una vaccinazione può indurre autoimmunità e le conclusioni sono state che “le relazioni tra vaccinazioni e malattie autoimmuni debbono essere considerate in un modo complesso e bidirezionale; le vaccinazioni infatti prevengono le infezioni, che a loro volta sono fattori che possono far scatenare l'autoimmunità, d'altro canto la stessa vaccinazione può provocare autoimmunità mediante un meccanismo di mimetismo molecolare, di bystander activation o mediante un meccanismo tutt'ora ancora sconosciuto. Tuttavia, anche se la somministrazione del vaccino talora è stata associata in alcuni individui alla comparsa di manifestazioni autoimmuni, queste in nessun modo possono essere a tutt'oggi identificate prima. La incidenza di malattie autoimmuni dopo vaccinazione è veramente bassa ed il decorso clinico benigno, generalmente più lieve di quello associato alle infezioni naturali; questo dato combinato con la carenza generale di alti livelli di evidenza, non dovrebbe indurre all'astensione dalla pratica della vaccinazione in considerazione del favorevole rapporto tra rischio/beneficio dell'uso dei vaccini”.

Normative sulle vaccinazioni nazionali e regionali e sorveglianza nazionale sugli effetti avversi

In Italia coesistono vaccinazioni obbligatorie per tutti o per alcune categorie di persone e vaccinazioni raccomandate (o facoltative). Le vaccinazioni obbligatorie per tutti i nuovi nati sono quelle contro difterite, tetano, poliomielite ed epatite B, quelle raccomandate sono pertosse, morbillo, parotite, rosolia, varicella, *Haemophilus influenzae* B, pneumococco e meningococco (Tabella 4).

Il calendario vaccinale in uso è riportato nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012–2014 (<http://www.ccm-network.it/node/956>); che viene periodicamente aggiornato in relazione alla disponibilità di nuovi vaccini e alle priorità riguardanti le malattie prevenibili.

Le regioni hanno facoltà di adottare strategie di offerta delle vaccinazioni che dipendono principalmente dalle risorse disponibili e dall'organizzazione locale dei servizi

vaccinali. Coesistono pertanto differenti calendari vaccinali regionali, approvati con specifiche delibere e circolari.

Rispetto all'obbligatorietà nazionale, alcune regioni in possesso dei requisiti necessari hanno in programma di avviare un percorso per il superamento dell'obbligo vaccinale al fine di rendere tutte le vaccinazioni raccomandate.

In particolare, la regione Veneto, grazie alla presenza di: (1) adeguate coperture vaccinali; (2) un'anagrafe vaccinale informatizzata; (3) un idoneo sistema di sorveglianza delle malattie trasmissibili; (4) un buon sistema di monitoraggio degli eventi avversi in grado di assicurare il *follow up* dei casi, ha potuto ottenere l'autorizzazione a sospendere l'obbligo vaccinale per difterite, tetano, HB e polio a partire dal 2008.

Le coperture vaccinali vengono però costantemente monitorate al fine di rilevare eventuali diminuzioni nell'adesione alle vaccinazioni che potrebbero far riemergere malattie infettive attualmente ben controllate o eliminate.

In Italia il sistema di rilevazione delle reazioni avverse è gestito dall'autorità di farmacovigilanza, l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). L'AIFA dal 2010 pubblica rapporti annuali sulle reazioni avverse a vaccini segnalate in Italia [87].

Le sospette reazioni avverse a vaccini vengono segnalate attraverso apposite schede compilate dal personale vaccinatore o dal medico che viene consultato per la reazione e inviate alla farmacovigilanza locale (www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali).

La farmacovigilanza nazionale ha il compito di monitorare l'andamento delle segnalazioni e adottare eventuali provvedimenti per garantire la sicurezza delle vaccinazioni. Inoltre, incoraggia le iniziative locali di vaccino vigilanza a integrazione delle attività svolte a livello nazionale e internazionale.

Nel Veneto da oltre 20 anni è stata recepita l'importanza di effettuare un'attenta sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini e di identificare, prima della vaccinazione, le possibili condizioni di rischio per l'insorgenza di eventi avversi. A questo scopo, in tutti i servizi vaccinali, è stata adottata una procedura standardizzata per eseguire l'anamnesi pre-vaccinale, che consente al personale sanitario, attraverso domande specifiche, di verificare l'idoneità alla vaccinazione. È esperienza consolidata in tutto il mondo che la prescrizione di esami particolari per l'ammissione alla vaccinazione non sia necessaria, in quanto l'anamnesi si è dimostrata lo strumento più importante per valutare l'idoneità alla vaccinazione. Inoltre, il bambino da vaccinare è periodicamente sottoposto a controlli pediatrici per accertare la regolare crescita e lo stato di salute. In caso di dubbio si rinvia la somministrazione del vaccino dopo gli opportuni approfondimenti. Se si rende necessaria la valutazione specialistica, il medico dei Servizi o degli Ambulatori vaccinali delle

Tabella 4 Calendario Nazionale delle vaccinazioni offerte alla popolazione (Ministero della Salute, www.salute.gov.it)

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5–6 anni	11–18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
Difterite-Tetano-Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ^a	dTpa		dT ^b
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV			
Epatite B	HBV ^c	HBV	HBV		HBV						
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib	Hib		Hib						
Morbillo-Parotite-Rosolia						MPR		MPR	MPR ^d		
Pneumococco		PCV	PCV		PCV						
Meningococco C						Men C ^e			Men C ^e		
Infezione papillomavirus umano									HPV ^f (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ^g (2 dosi)		

^aDopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidifto-tetanico-pertossico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa)

^bGli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6–12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi *booster* di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa

^cPer i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12–24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti-epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento dell'ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo e il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni

^dIn riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (*catch up*) anche una ricerca attiva e immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (*mop up*)

^eDose singola. La somministrazione a 11–18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia

^fPer il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi

^gNei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra

ULSS del Veneto si avvale del Programma Regionale di consulenza pre-vaccinale e di sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione “Canale Verde”, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Il programma ha anche il compito di gestire la banca dati di tutti gli eventi avversi a vaccinazione segnalati in Veneto, analizzare e monitorare le segnalazioni, verificare periodicamente la guarigione dalle manifestazioni gravi e pubblicare una relazione annuale sull'attività, al fine di fornire al personale vaccinatore informazioni utili alla pratica vaccinale e alla corretta informazione dei cittadini.

Questo sistema di sorveglianza regionale, che integra quello nazionale, rappresenta un'importante fonte di dati per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini, in particolare di quelli di nuova introduzione.

In caso di segnali di allarme su particolari vaccini, il Centro effettua analisi specifiche, suggerendo alla Prevenzione Regionale e alla Farmacovigilanza le azioni necessarie [88].

Sintesi dei risultati dell'attività del Canale Verde

Durante l'attività di sorveglianza regionale degli eventi avversi nel periodo 1993–2012 sono state valutate e classificate 6601 schede di notifica, descritte in 16 relazioni sull'attività (<http://www.ospedaleuniverona.it/ecm/home/servizi/altri-servizi/vaccinazioni>).

Il tasso di segnalazione medio annuo è risultato pari a 2,4 casi ogni 10.000 dosi somministrate. Le manifestazioni riportate nelle segnalazioni ritenute causalmente correlabili sono state 6144 (93,1%) che sono state classificate in base al grado di severità in lievi (53,7%), rilevanti (33,5%) e gravi (5,9%). Le restanti 457 schede (6,9%) sono state ritenute non correlabili o non classificabili, rispettivamente per la presenza di altre cause scatenanti o per l'assenza di elementi minimi di attribuibilità o per carenza di dati essenziali.

Nei 20 anni esaminati, gli eventi avversi giudicati gravi sono stati in totale 390, includendo 73 reazioni locali sicu-

ramente attribuibili a vaccini e 317 eventi generalizzati correlabili con vario grado di probabilità (classificati come attribuibili 25%, probabili 46% e possibili 29%), con un'incidenza media complessiva di eventi avversi gravi correlabili pari a 0,14 casi ogni 10.000 dosi somministrate. Tra tutti gli eventi gravi, 366 (94%) si sono risolti con completa *restitutio ad integrum*, mentre in 23 soggetti (0,8 su 1.000.000 dosi di vaccino somministrate) presentavano sequele a distanza o risultavano in trattamento al momento dell'aggiornamento dei dati. Non sono stati riportati decessi causalmente correlabili alle vaccinazioni.

Tali dati confermano l'attenzione del personale vaccinatore alla segnalazione degli eventi avversi e il funzionamento del sistema di sorveglianza regionale.

Conclusioni

In conclusione è assodato che:

- le malattie infettive mietono ogni anno numerose vittime e producono inoltre numerose complicazioni autoimmuni e non-autoimmuni nella popolazione non vaccinata;
- i vaccini sono il più importante mezzo oggi a disposizione per la lotta contro le malattie infettive e il rapporto rischio/beneficio chiaramente depone a favore dei vantaggi del loro impiego;
- la mancata vaccinazione di larghi strati della popolazione favorirebbe la ripresa di molte malattie infettive ed è sicuro che le infezioni da agente “selvaggio” creano nei ai soggetti non vaccinati degli effetti dannosi molto più gravi e con frequenza molto superiore a quelli che può potenzialmente provocare la vaccinazione;
- lo sviluppo delle malattie autoimmuni è un evento molto complesso che dipende dalla concomitanza di multipli fattori (genetici, endogeni ed esogeni);
- la genetica HLA, anche se portata alle valutazioni più sofisticate, se da un lato è in grado di identificare i soggetti a rischio di malattia autoimmune, non consente di selezionare tra questi coloro che effettivamente svilupperanno la malattia;
- non è giustificato escludere dalla vaccinazione i soggetti sani anche se con HLA “a rischio” perché sappiamo che le malattie autoimmuni si svilupperanno poi in una minima parte di tali soggetti;
- i soggetti a rischio genetico, se non vaccinati, avranno comunque un'elevata probabilità di contrarre l'infezione da agente selvaggio, con rischio di sviluppare gravi complicanze autoimmuni e non autoimmuni;
- rarissimi sono i fattori esogeni che sono stati identificati essere sicuramente patogenetici e in grado di produrre malattie autoimmuni in soggetti geneticamente suscettibili;
- alcuni vaccini sono seguiti dalla comparsa di manifestazioni autoimmuni, la maggior parte delle quali sono lievi e transitorie e solo una minima parte gravi e permanenti;
- talora è stata documentata la comparsa di manifestazioni autoimmuni provocate da infezioni da virus selvaggio avvenute poco prima o in concomitanza con vaccinazioni;
- gli adiuvanti sicuramente esaltano la risposta immunitaria aspecifica rendendo il vaccino più attivo, ma non sembrano comunque in grado di indurre malattie autoimmuni con incidenza statisticamente significativa;
- i vaccini sono molto utili anche nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (soprattutto LES e AR) che sono in terapia con cortisonici e immunosoppressori, in quanto essi sono molto suscettibili alle infezioni che sono ancora oggi la causa più frequente di mortalità;
- i vaccini sono utili anche nei pazienti con altre malattie autoimmuni (DM-1, morbo di Addison, celiachia, malattie infiammatorie croniche intestinali), in quanto le infezioni possono produrre alterazioni del controllo metabolico e/o endocrino e maggior resistenza alla terapia antibiotica.

Pensiamo che sia professionalmente e moralmente corretto:

- continuare le vaccinazioni con le modalità sinora impiegate;
- eseguire un'anamnesi personale mirata nell'individuo da sottoporre a vaccinazione allo scopo di evidenziare eventuali controindicazioni (es. allergie ai componenti vaccinici), stati di immunodeficit latenti o conclamati tali da ridurre l'efficacia della vaccinazione o da renderla pericolosa (es. in caso di somministrazione di virus vivi);
- confermare che in nessun caso la determinazione di un HLA predisponente può essere considerata un criterio per stabilire se vaccinare o meno un individuo;
- in casi selezionati con malattie autoimmuni personali e/o familiari prima della vaccinazione potrebbe essere indicata la ricerca di alcuni marker sierologici di autoimmunità. In caso di positività il soggetto potrebbe essere già considerato affetto da malattia autoimmune subclinica o potenziale e, in questo caso, qualunque sia la malattia che segue la vaccinazione, essa non potrà esserne considerata la conseguenza.

Ci auguriamo che:

- possano presto entrare in uso clinico nuovi vaccini utili per la cura di malattie che non sono prevenibili e che mietono ancora oggi milioni di vittime;
- siano approfondite ulteriormente le conoscenze sulla patogenesi delle malattie autoimmuni, sui fattori genetici, esogeni e sui meccanismi immunologici che le determinano;

– in questo modo potremo evitare interventi che possano favorire lo scatenarsi della malattia autoimmune nei soggetti predisposti e applicare presidi terapeutici in grado di congelare la malattia in una fase ancora molto precoce in coloro in cui essa sia già in atto.

Conflitto di interesse Gli autori Corrado Betterle e Giovanna Zannoni dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- Witebsky E, Rose NR, Terplan K et al (1957) Chronic thyroiditis and autoimmunization. *JAMA* 164:1439–1447
- Rose NR, Bona C (1993) Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 14:426–430
- Rose N, Mackay I (eds) (2014) *The autoimmune diseases*, 5th edn. Elsevier, Amsterdam
- Betterle C, Presotto F (2011) Il rischio di malattia conclamata nei soggetti con autoanticorpi organo-specifici. *L'endocrinologo* 12:134–144
- Ahmed SS, Lambert PH (2014) Autoimmune diseases: the role for vaccines. In: Rose N, Mackay I (eds) *The autoimmune diseases*, 5th edn. Elsevier, Amsterdam, pp 275–282
- Tait KF, Gough CL (2003) The genetics of autoimmune endocrine disease. *Clin Endocrinol* 59:1–11
- Olsen NJ, Kovacs WJ (1996) Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev* 17:369–384
- Weiberg K, Parkman R (1995) Age, the thymus, and T lymphocytes. *Lancet* 332:182–183
- Sener AG, Afsar I (2012) Infection and autoimmune disease. *Rheumatol Int* 32:3331–3338
- Salemi S, D'Amelio R (2010) Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 29:247–269
- Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y (2012) Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 24:389–393
- World Health Organization (2013) *Immunization safety surveillance*, 2nd edn. WHO Press, Geneva
- Coffman RL, Sher A, Seder RA (2010) Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 33:492–503
- Cohen AD, Shoenfeld Y (1996) Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 9:699–703
- Shoenfeld Y, Aron-Maor A (2000) Vaccination and autoimmunity-“vaccinosis”: a dangerous liaison? *J Autoimmun* 14:1–10
- Schattner A (2005) Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23:3876–3886
- Zafir Y, Agmon-Levin N, Paz Z et al (2012) Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of “Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants” (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus* 21:146–152
- Institute of Medicine of the National Academies (2012) *Adverse effects of vaccines. Evidence and causality*. National Academies Press, Washington, pp 435–503
- Bale JF Jr. (2004) Neurologic complications of immunization. *J Child Neurol* 19:405–412
- De Martino M, Chiappini E, Galli L (2013) Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopath Pharmacol* 26:283–290
- Bonnet MC, Dutta A, Weinberger C, Plotkin SA (2006) Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine* 24:7037–7045
- Potter CW (2006) A history of influenza. *J Appl Microbiol* 91:572–579
- Toplak N, Avcin T (2009) Influenza and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 1173:619–626
- Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A et al (2012) Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus* 21:153–157
- Rizzo C, Bella A, Viboud C et al (2007) Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969–2001. *Emerg Infect Dis* 13:694–699
- Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R et al (2013) Global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med* 10:e1001558
- National Institute for Health and Welfare (2010) National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations. www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=22930
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M et al (2012) AS03 adjuvanted A/H1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE* 7:e335–e336
- Miller E, Andrews N, Stellitano L et al (2013) Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 346:f794
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M et al (2013) Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 136:2486–2496
- Dyer C (2013) UK government is to reconsider claims of children who developed narcolepsy after vaccination. *BMJ* 347:f5645
- Omer SB (2011) Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 271:177–178
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C et al (2009) Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 302:750–757
- Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK et al (2010) A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine* 28:4719–4730
- Chao C, Klein NP, Velicer CM et al (2011) Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 271:193–203
- Tomljenovic L, Shaw CA (2012) No autoimmune safety signal after vaccination with quadrivalent HPV vaccine Gardasil? *J Intern Med* 272:514–515
- Shoenfeld Y (2012) HPV Vaccines and autoimmune diseases. *J Intern Med*. doi:10.1111/j.1365-2796.02537
- Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM (2013) Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Safety* 36:393–412
- Laribièrè A, Miremont-Salamé, Reyre H et al (2005) Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. *Eur J Clin Pharmacol* 61:907–911
- De Wals P, Deceuninck G, Boucher RM, Ouakki M (2008) Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec. *Can Clin Infect Dis* 46:e75–e77
- Wise RP, Iskander J, Pratt RD et al (2004) Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 292:1702–1710
- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y (2009) Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 18:1217–1225

43. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N (2011) ASIA-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 36:4–8
44. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD et al (2013) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 47:1–16
45. Isai A, Durand J, Le Meur S et al (2012) Autoimmune disorders after immunization with influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. *Vaccine* 30:7123–7129
46. Hahn AF (1998) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 352:635–641
47. da-Silveira CM, Salisbury DM, de-Quantos CA (1997) Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349:14–16
48. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D et al (2000) Adverse events following immunization associated with the 1998 Australian measles control campaign. *Commun Dis Intell* 17:27–33
49. Lasky T, Terraciano GJ, Magder L et al (1998) The Guillain-Barré syndrome and the 1992–93 and 1993–94 influenza vaccines. *N Engl J Med* 339:1797–1802
50. Salmon DA, Proschan M, Forshee R et al (2013) Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet* 381:1461–1468
51. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R et al (2013) Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010–2011 influenza vaccination; ITANG study group. *Eur J Epidemiol* 28:433–444
52. Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, Hovi T (1998) Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré Syndrome. *Am J Epidemiol* 147:69–73
53. Schessl J, Luther B, Kirschner J et al (2006) Infections and vaccinations preceding childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Eur J Pediatr* 165:605–612
54. Blom L, Nyström L, Dahlquist G (1991) The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 34:176–181
55. Dahlquist G, Gotheffors L (1995) The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia* 38:873–874
56. Dahlquist G, Gotheffors L (1996) The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia* 39:502
57. Classen JB (1996) Childhood immunisation and diabetes mellitus. *N Z Med J* 109:195
58. Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G (1997) Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 20:173–175
59. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM et al (1999) Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 22:1694–1697
60. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M et al (2012) The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine* 30:4292–4298
61. Offit PA (2008) Vaccines and autism revisited—the Hannah Poling case. *N Engl J Med* 358:2089–2209
62. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637–641
63. Murch SH, Anthony A, Casson DH et al (2004) Retraction of an interpretation. *Lancet* 363:750
64. Retraction (2010) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 375:445
65. Bale JF Jr (2004) Autism: the search for the missing link. *Lancet Neurol* 3:706–707
66. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK (2004) Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 114:793–804
67. Taylor B, Miller E, Farrington CP et al (1999) Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 353:2026–2029
68. DeWilde S, Carey IM, Richards N et al (2001) Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J Gen Pract* 51:226–227
69. Smeeth L, Cook C, Fombonne E et al (2004) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 364:963–969
70. De Stefano F, Bhasin TK, Thompson WW et al (2004) Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and a school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 113:259–266
71. De Stefano F, Price CS, Weintraub ES (2013) Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 163:561–567
72. Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V et al (2009) Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 123:475–482
73. Millet A, Decaux O, Perlat A et al (2009) Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med* 20:236–241
74. Stübgen JP (2014) A review on the association between inflammatory myopathies and vaccination. *Autoimmun Rev* 13:31–39
75. Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A et al (2008) Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev* 8:134–138
76. Müller-Ladner C, Müller-Ladner U (2013) Vaccination and inflammatory arthritis: overview of current vaccines and recommended uses in rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 15:330–336
77. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L et al (2000) Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 27:1681–1685
78. Shoenfeld Y (2009) Influenza vaccine and autoimmunity. *IMAJ* 11:183–184
79. Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N et al (2012) Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus* 21:175–183
80. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM et al (2012) Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev* 11:572–576
81. Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, Wilson K (2013) Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 131:e1811–e1820
82. Salemi S, D'Amelio R (2010) Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 29:270–314
83. Jutel M, Akdis CA (2011) Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 66:725–732
84. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ (2012) Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune diseases, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 129:413–419
85. Deniz G, Oral HB, Zouali M (2009) Frontiers in clinical immunology. *Scand J Immunol* 70:163–171
86. Poland AG, Jacobson RM (2012) The clinician's guide to the anti-vaccinationist's galaxy. *Hum Immunol* 73:859–866
87. AIFA (2012) Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia, pp 1–101. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
88. Micheletti F, Moretti U, Tridente G, Zanoni G (2011) Consultancy and surveillance of post-immunization adverse events in the Veneto Region of Italy for 1992–2008. *Hum. Vaccine* 7(Suppl):234–239.