

Il tetano e l'antitetanica, tra rischi e benefici

Paolo Bellavite

Medico, Ematologo, già professore di Patologia Generale, Università di Verona.

E-mail: paolo.bellavite@univr.it

INDICE

Introduzione	2
Sintomi	2
Epidemiologia	3
Italia	5
Terapia	9
Vaccinazione	9
Reazioni avverse	10
Alluminio	12
Quantificazione “ufficiale” del rischio	14
La scelta vaccinale	16
Conclusione.....	17
Conflitto di interesse	23
Breve CV di Paolo Bellavite.....	23

Introduzione

Il tetano è una malattia grave, causata dalla tossina (tetanospasmina) prodotta da un batterio (il *Clostridium tetani*). Il batterio è normalmente presente nell'intestino degli animali (bovini, equini, ovini) e nell'intestino umano e viene eliminato con le feci. Le spore possono sopravvivere nell'ambiente esterno anche per anni e contaminano spesso la polvere e la terra. Possono penetrare nell'organismo umano attraverso ferite dove, in condizioni opportune (che si verificano specialmente nei tessuti necrotici, in anaerobiosi), si possono trasformare nelle forme vegetative che producono la tossina. Il batterio cresce solo in condizioni di mancanza di ossigeno, quindi in localizzazioni corporee dove non esiste adeguata circolazione di sangue o dove la ferita è profonda e infetta, anche insieme ad altri germi anaerobi. In casi eccezionali, il tetano è comparso anche in soggetti che non lamentavano ferite.

Il batterio non invade i tessuti ma la tossina raggiunge attraverso il sangue e il sistema linfatico il sistema nervoso centrale, interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori che regolano la muscolatura, causando contrazioni e spasmi diffusi. La tossina del tetano causa le tipiche manifestazioni cliniche del tetano interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori e bloccando gli impulsi inibitori. Questo porta alla contrazione muscolare e allo spasmo senza opposizione.

Sintomi

Il periodo di incubazione varia da 3 a 21 giorni, con una media di circa 10 giorni. In generale, più il sito della lesione è lontano dal sistema nervoso centrale, più lungo è il periodo di incubazione. Un periodo di incubazione più breve è associato a malattie più gravi, complicazioni e una maggiore probabilità di morte. Nel tetano neonatale, i sintomi compaiono solitamente da 4 a 14 giorni dopo la nascita, in media circa 7 giorni.

Le contrazioni muscolari di solito iniziano dal capo, e progrediscono poi verso il tronco e gli arti. Un caratteristico sintomo iniziale è il **trisma**, cioè la contrattura del muscolo massetere, che dà al volto del paziente un aspetto caratteristico (riso sardonico), seguito da rigidità del collo, difficoltà di deglutizione, rigidità dei muscoli addominali, contrazione spasmodica dei muscoli del dorso con opistotono. L'**opistotono** è uno stato di grave iperestensione e spasticità in cui la testa di un individuo, il suo collo e la colonna vertebrale entrano in una posizione completamente "incurvata" o "a ponte". Altri sintomi includono febbre, sudorazione, tachicardia. Il paziente rimane conscio e gli spasmi muscolari, provocati da stimoli anche minimi, causano dolore.¹

¹ <http://www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/tetano.asp>

Il trisma, dal greco "trisma" ("digrignamento", come nei denti) si riferisce alla restrizione del raggio di movimento delle mascelle. Comunemente definito "trisma", il trisma deriva in genere da uno spasmo dei muscoli della masticazione. Inizialmente descritto come sintomo del tetano, attualmente si riferisce alla limitata apertura della bocca dovuta a qualsiasi eziologia. Sebbene possa verificarsi una restrizione unilaterale, per definizione, il trisma è un processo bilaterale risultante da un tono aumentato mediato dalla porzione efferente dell'arco riflesso del nervo trigemino. Più comunemente il trisma è temporaneo e in genere si risolve in meno di 2 settimane, ma può verificarsi anche il trisma permanente.[1]

Epidemiologia

Il tetano è una malattia diffusa in tutto il mondo ed è responsabile di molti morti ogni anno, soprattutto nei Paesi a risorse limitate. Il tetano neonatale, che è per la maggior parte fatale, è particolarmente comune nelle zone difficili da raggiungere dove i parti avvengono a casa senza adeguate procedure sterili e in ambienti non puliti. L'OMS ha stimato che il tetano neonatale ha ucciso circa 49.000 neonati nel 2013, una riduzione del 94% rispetto alla situazione del 1988, quando circa 787.000 neonati sono morti di tetano entro il primo mese di vita.²

Per quanto riguarda l'incidenza del tetano prima della vaccinazione in un Paese di maggiore benessere, basti vedere il grafico degli Stati Uniti, un Paese dove il sistema di registrazione è tra i più efficienti (figura 1). E' evidente che la mortalità è calata drasticamente ben prima della vaccinazione (introdotta nel 1940). Nel sito del CDC (centre of Disease Control) degli USA si legge: "diversi fattori hanno contribuito al declino della morbilità e della mortalità del tetano, incluso l'uso diffuso di vaccini contenenti tossoide contenenti tetano sin dalla fine degli anni '40. Altri fattori includono il miglioramento della cura delle ferite e l'uso delle immunoglobuline sia per la profilassi nella gestione della ferita che per il trattamento del tetano. Inoltre, l'aumento della migrazione da ambiente rurale a quello urbano con conseguente diminuzione dell'esposizione alle spore del tetano può anche aver contribuito al declino della mortalità del tetano osservato durante la prima metà del 20 ° secolo.

² <http://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/>

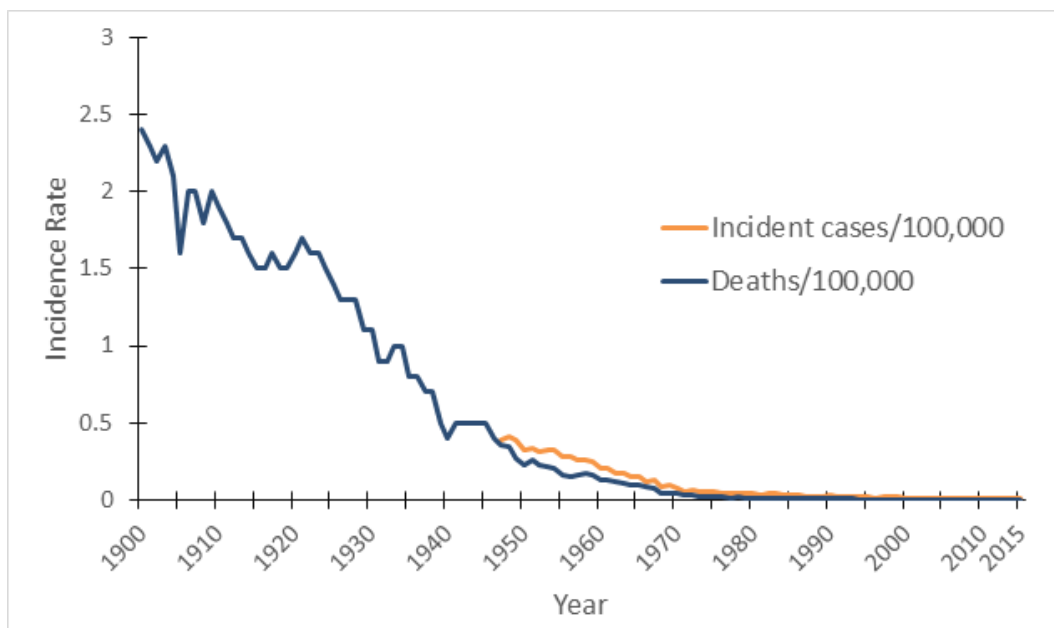


Figura 1. Mortalità dal 1900 e incidenza dal 1945 del tetano negli USA³

Interessante è anche la distribuzione per età dei casi di tetano sia per incidenza sia per mortalità (figura 2). Si vede che in 6 anni in tutti gli USA si sono verificati 4 casi in bambini sotto i 4 anni e 19 casi in soggetti tra 5 e 19 anni. I casi fatali si sono verificati solo in soggetti sopra i 50 anni. Il diabete è una causa adiuvante perché favorisce la crescita delle spore in ferite e ulcere cutanee.

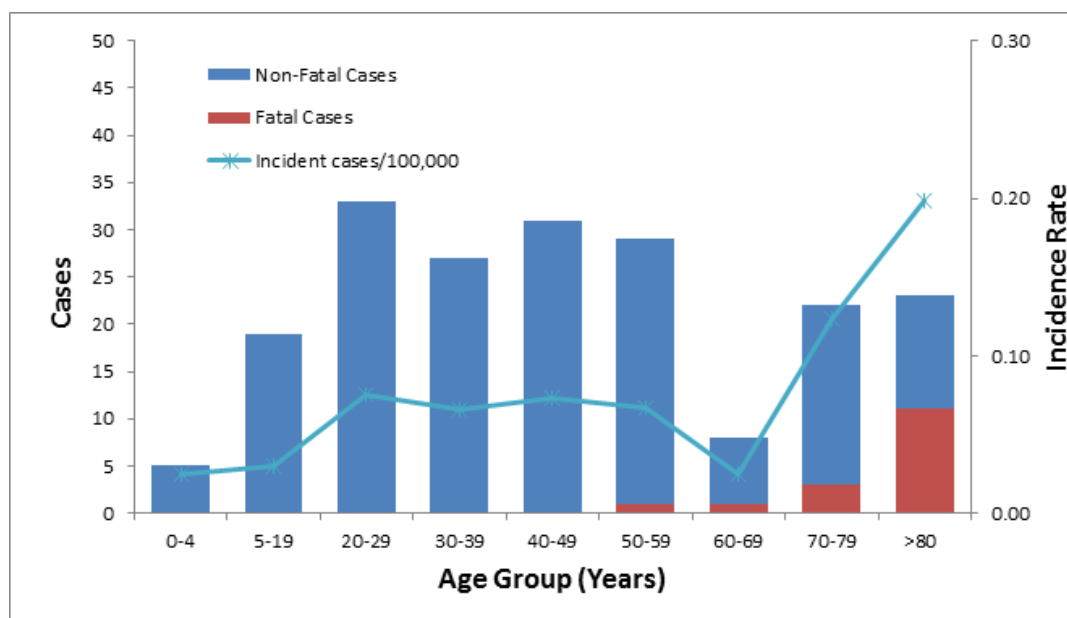


Figura 2. Numero di casi segnalati di tetano, stato di sopravvivenza dei pazienti e tassi medi di incidenza annuale per fascia di età: Stati Uniti, 2009-2015 Il tasso di incidenza è calcolato come casi per 100.000 abitanti

³ <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt16-tetanus.html>

Secondo ECDC, nel 2016 si sono riscontrati 89 casi di tetano in tutta Europa, di cui 30 in Italia.⁴ Questa situazione ottimale è presente già da anni. La stragrande parte di casi di tetano si sono riscontrati in soggetti di età adulta o anziani, soprattutto donne.

Italia

In Italia il tetano è soggetto a notifica obbligatoria dal 1955. Attualmente è inserito nella classe I, per cui è prevista la notifica entro 12 ore, anche soltanto per il sospetto di malattia.⁵

Un lavoro del 2002 di ricercatori dell'ISS [2] ha riportato che l'incidenza del tetano in Italia è diminuita da 0,5 / 100.000 negli anni '70 a 0,2 / 100.000 negli anni '90. Durante questo periodo di tempo, il rapporto mortalità/caso è diminuito dal 68% al 39%. Le donne anziane sono state le più colpite: la percentuale di donne di età superiore ai 64 anni è passata dal 60% degli anni '70 al 76% negli anni '90. Gli autori suggerivano di condurre campagne di vaccinazione per questo gruppo e di identificare meglio i gruppi di popolazione a rischio.

Il lavoro più recente per l'epidemiologia del tetano in Italia è quello di un gruppo di ricercatori Filia e Collaboratori dell'ISS[3]. I ricercatori hanno esaminato i dati di notifica, di ospedalizzazione, di mortalità e di sieroprevalenza per descrivere l'epidemiologia del tetano in Italia dal 2001 al 2010.

Nel periodo considerato sono stati notificati in totale 594 casi di tetano, con un'incidenza media annuale di 1,0 / 1.000.000 di popolazione. Solo 22 casi sono stati confermati in laboratorio. L'incidenza annuale standardizzata è diminuita da 1,16 / 1.000.000 nel 2001 a 0,69 / 1.000.000 nel 2010.

Molto importante è la distribuzione per età. Confermando i dati USA, il lavoro ISS riferisce che la maggior parte dei casi (n = 471; 80,2%) si è verificata in soggetti di età > 64 anni.

La figura 3 mostra l'incidenza di casi segnalati per milione di persone, per età e sesso.

L'incidenza era più alta tra i soggetti di età > 64 anni (4.1 / 1.000.000 di popolazione) mentre era di 0.2 / 1.000.000 in soggetti di età < 65. Tra i pazienti di età ≥ 65 anni la percentuale di femmine era significativamente più alta rispetto ai maschi (87,7% vs 64,4%, p < 0,0001).

Sul totale, 111 casi (18,9%) erano di età compresa tra 25 e 64 anni, tre di età compresa tra 15 e 24 anni e **due ≤ 14 anni**.

⁴ <https://ecdc.europa.eu/en/tetanus/surveillance-and-disease-data/atlas>

⁵ <http://www.epicentro.iss.it/ben/2002/marzo02/2.asp>

Come cause adjuvanti dell'infezione, sono state dichiarate: 72,7 % ferite laceranti, 19,2% punture, 8,1% tagli.

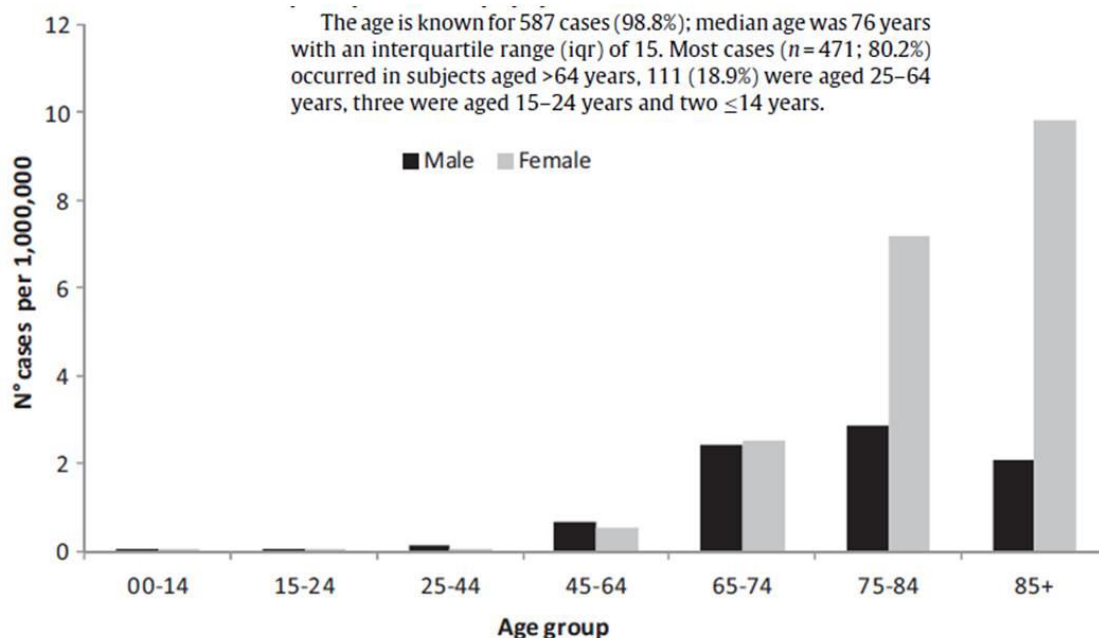


Figura 3: Incidenza del tetano in Italia tra il 2001 e il 2010 divisa per classi di età[3]

Lo stato di vaccinazione era disponibile per 343 casi (57,7%), 34 dei quali (9,9%) erano stati vaccinati contro il tetano (11,0% dei maschi e 9,5% delle femmine, $p = 0,665$). Tuttavia, le informazioni sul numero di dosi di vaccino ricevute erano incomplete. Ma il dato più importante, da questo punto di vista, è che gli autori hanno fatto uno studio di sieroprevalenza su un ampio campione di italiani ed è risultato che la gran parte dei soggetti di età anziana è stata trovata con livelli bassi o nulli di anticorpi anti-tetano, indipendentemente dal fatto che fossero vaccinati o meno (figura 4)

La popolazione dello studio era composta da 3604 individui, che variavano da 0 a 95 anni. Complessivamente, il 19,2% era suscettibile al tetano; Il 10,1% aveva una protezione base inadeguata e il 70,7% (95% CI: 69.1-72.1) era protetto. La percentuale di individui con livelli di anticorpi protettivi è del 78,6% nei bambini di età ≤ 1 anno, aumenta fino all'apice dell'87,0% nella fascia di età 15 -24 anni, poi diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età al 77,8% nella fascia di età 25-44 anni e al 43,4%, 26,6 %, 27,9% e 17,1% rispettivamente nelle fasce d'età 45-64

anni, 65-74 anni, 75- 84 anni e ≥ 85 anni Solo il 19,9% delle donne e il 36,4% degli uomini di età ≥ 70 anni presentavano livelli anticorpali protettivi.

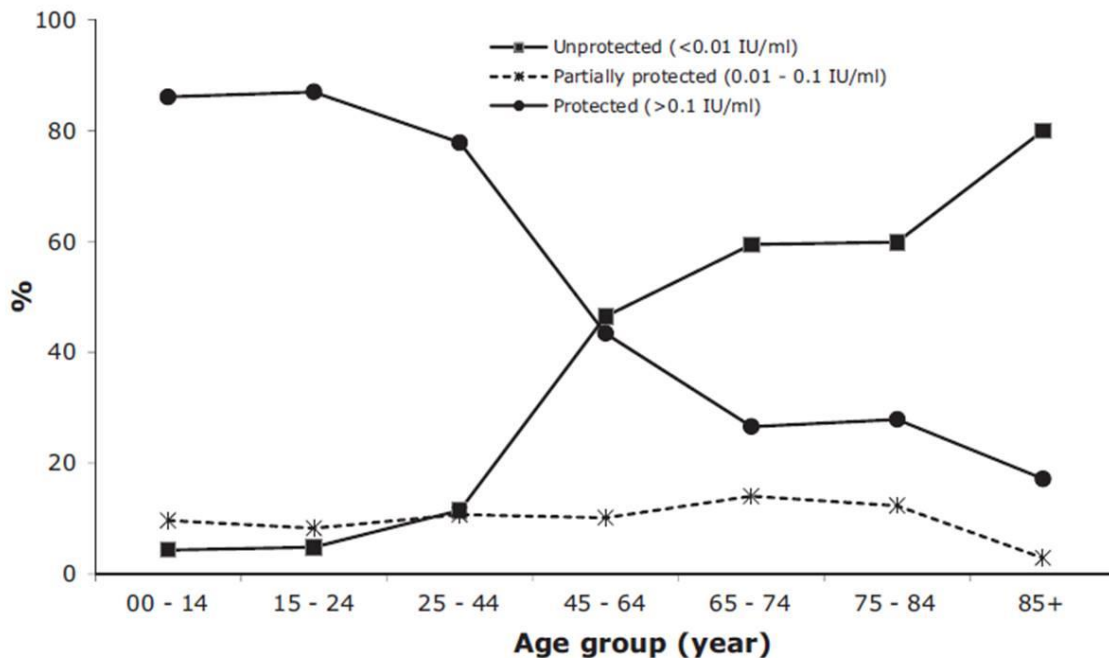


Figura 4: Sierologia del tetano nella popolazione italiana. Percentuali di popolazione totalmente suscettibili (■), parzialmente suscettibili (X) e protetti (●) nelle diverse età [3].

Dalla statistica presentata si può effettuare un calcolo, seppure approssimativo, del numero di soggetti parzialmente suscettibili al tetano e di quelli con protezione totalmente inadeguata. Per semplicità, faremo il calcolo solo dei parzialmente suscettibili, stimando, come espresso dai dati sopra riferiti, che nella fascia di età giovanile (0-14 anni) , vi siano circa il 10% di parzialmente suscettibili e il 5% di totalmente suscettibili. Assumiamo anche che nella prima categoria siano in non vaccinati, quelli incompletamente vaccinati e quelli in cui il vaccino non ha attecchito (fallimento vaccinale primario).

Nel periodo tra il 2001 e il 2010 in Italia sono nati circa 550.000 bambini all'anno (qualche anno di più, qualche anno di meno). In totale sono nati 5.500.000 bambini, che si può stimare fossero quasi tutti fossero viventi nel 2010. Di costoro, circa il 10% non avevano protezione ottimale per il tetano (550.000). Assumendo che i due casi di tetano riscontrati dal 2001 al 2010 abbiano interessato bambini suscettibili in quanto non vaccinati o vaccinati in modo parziale, si può stimare che **per tali**

bambini il rischio di contrarre il tetano è stato di 2 su 550.000 nel corso dei loro primi 10 anni di vita (= 3,6 casi di tetano su 1.000.000 bambini non protetti, in 10 anni).

Le statistiche mostrano un aumento di mortalità per tetano in corrispondenza della prima e seconda guerra mondiale [4]. Ciò è dovuto sia all'ovvio aumento delle ferite di guerra (battaglie e bombardamenti), sia alla minore attenzione della popolazione alla prevenzione e cura della salute, sia alla mancanza di antibiotici (l'uso della penicillina iniziò appena nel 1943)⁶ sia al collasso del sistema sanitario in quei periodi.

Come già accennato sopra, vari fattori, oltre al vaccino, hanno contribuito a ridurre l'incidenza e la mortalità del tetano:

- La conoscenza delle vie d'infezione, che ha migliorato la prevenzione con la pulizia e disinfezione delle ferite
- L'igiene ospedaliera, in particolare nelle sale chirurgiche e ostetriche
- Le minori occasioni di esposizione all'infezione rispetto alle società rurali nelle nostre società, con meno persone in contatto con suolo e feci di animali, principali serbatoi del bacillo del tetano
- La profilassi passiva post-infezione con il siero antitetanico o meglio immunoglobuline purificate
- L'uso degli antibiotici nelle infezioni delle prime vie aeree e in casi di ferite o ulcere con infezioni o gangrene (il tetano è più frequente nei soggetti diabetici)
- A questo calo hanno contribuito non solo le misure igieniche ambientali, ma anche la scolarizzazione con introduzione di conoscenze di educazione civica e cura della persona (ad esempio la disinfezione delle ferite), lo straordinario progresso dell'assistenza medica a tutti i livelli e della antisepsi che ha consentito la chirurgia in condizioni di sicurezza, la scoperta di antibiotici sempre più efficaci.

E' da notare, per inciso, che tutte queste variabili fanno ancora la differenza tra la situazione sanitaria dei paesi occidentali e quella dei Paesi a risorse limitate, dove pure le campagne di vaccinazione sono molto attive. A conferma di queste vedute, in un recente rapporto ISTAT leggiamo: *“I dati disponibili per i primi anni del Novecento in Europa mostrano livelli molto alti di mortalità infantile; solo lungo l'arco dell'intero XX secolo la mortalità si è ridotta drasticamente. In 150 anni, in Italia, sono stati compiuti immensi progressi nella lotta alla povertà,*

⁶ <http://www.aifa.gov.it/content/storia-dei-farmaci-la-scoperta-degli-antibiotici>

nell'alfabetizzazione delle donne – che ha significativamente inciso sulla morbilità e la mortalità dei bambini – nell'assistenza sanitaria, nella lotta contro malattie che sembravano incurabili.”

L'importanza degli altri fattori determinanti l'infezione tetanica è confermata, indirettamente, anche dall'osservazione che la malattia ha registrato un netto declino sia prima sia dopo l'introduzione dell'obbligo vaccinale [4] e nei decenni dal 1970 in poi, quando la copertura era costante [2].

Sia Pedalino [2] che Filia [3] riferiscono che, pur essendo basso in termini assoluti il numero di casi registrati, l'Italia ha il più alto numero di casi di tetano registrati nei paesi europei. Tuttavia, Filia dice chiaramente che ciò potrebbe essere dovuto ai diversi criteri con cui i casi sono diagnosticati.

Negli ultimi anni, l'Italia ha rappresentato la maggior parte dei casi segnalati nell'Unione europea ma ciò è dovuto probabilmente al fatto che vengono utilizzate diverse definizioni di casi. In Italia, un caso confermato è quello che soddisfa la definizione del caso clinico mentre la definizione del caso UE classifica i casi confermati come quelli con conferma di laboratorio della malattia.

Terapia

Gli anticorpi purificati (immunoglobuline) sono in grado di neutralizzare immediatamente la tossina in circolo, mentre la vaccinazione antitetanica (fatta con la anatosina inattivata) fa sviluppare, in qualche giorno, la produzione endogena degli anticorpi anti-tossina. Purtroppo tale indispensabile presidio farmaceutico risulta spesso introvabile, tanto che un periodico online ⁷ nel 2017 titolava “Vietato farsi male: negli ospedali non c'è più siero antitetanico”.

Trattandosi di malattia batterica, è indicato anche l'impiego di antibiotici, anche se questi non sono sufficienti a fermare gli effetti della tossina se già in circolo. Possono però impedire ulteriore proliferazione batterica.

Vaccinazione

La vaccinazione antitetanica, fatta con la tossina inattivata, è efficace nel proteggere il singolo soggetto. Il vaccino conferisce una buona immunità che dura decenni, e senza dubbio ha contribuito a prevenire le gravissime complicazioni del tetano. Per essere protetto per tutta la vita, l'OMS raccomanda che un individuo riceva 6 dosi (3 primarie più 3 dosi di richiamo) di vaccino.⁸ Le persone che guariscono dal tetano non hanno l'immunità naturale e possono essere nuovamente infettate e quindi devono essere immunizzate.

⁷ <http://www.today.it/cronaca/tetano-infezione-allarme-siero.html>

⁸ <http://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/>

A prescindere dal fatto che col tempo tali prescrizioni sono andate allentandosi passando da obbligo rigidamente imposto a offerta attiva e in Veneto l'obbligatorietà è stata sostituita con una campagna di sensibilizzazione, si potrebbe chiedersi il razionale di tale obbligo per una malattia non contagiosa. L'obbligatorietà della vaccinazione antitetanica venne introdotta nel 1962 per una serie di tipologie di lavoratori, che all'epoca risultavano epidemiologicamente più oggetti a tale conseguenza di infortunio, ma la stessa fu resa obbligatoria anche per tutti i nuovi nati. Lo scopo era verosimilmente quello di rimuovere a priori il rischio di infezione tetanica, anche di tipo neonatale, e ridurre la mortalità, che negli anni 60 era elevata e non aveva ancora risorse di sieroprofilassi passiva successivamente ottimizzate e ampiamente diffuse presso ospedali, cliniche, farmacie e quant'altro. Oggi la situazione è enormemente cambiata anche sul piano culturale e la vaccinazione deve essere raccomandata pur senza che vi sia un vero motivo per l'obbligo.

Il vaccino antitetanico, comunque, non può produrre un effetto gregge. La vaccinazione antitetanica conferisce solo una protezione individuale: la presenza di un'elevata copertura vaccinale non costituisce una "barriera" alla circolazione dell'infezione in grado di proteggere anche chi non è vaccinato. Inoltre, il tetano non verrà mai eradicato con i vaccini, perché non avremo mai la possibilità di eliminare le spore dal terreno e più in generale dall'ambiente in cui viviamo.

Reazioni avverse

Le reazioni avverse ai vaccini sono relativamente rare ma esistono. Data la loro varietà, non è questa la sede per elencarne tutte le problematiche. Un recente testo tratta la questione anche in riferimento ai dati forniti da AIFA.[5] Purtroppo il sistema di farmacovigilanza è ancora imperfetto e marcatamente disomogeneo sul territorio italiano e pertanto anche i dati AIFA, che oltretutto si riferiscono alle segnalazioni e non ai casi confermati, sono alquanto aleatori. Il motivo principale, oltre alla disorganizzazione del sistema sanitario in alcune Regioni, è la mancanza di anagrafi vaccinali e il fatto che le segnalazioni di eventi avversi post-vaccino non sono obbligatorie.

Un aspetto particolare, riguardante il tetano è il rischio di iperimmunizzazione, che potrebbe correre un individuo già immune se fosse rivaccinato nel momento in cui avesse già una forte produzione anticorpale. Infatti, reazioni da iperimmunizzazione per ripetizioni "indiscriminate" del vaccino antitetanico sono state documentate anche nella popolazione italiana, in cui la prevalenza di un **eccesso di anticorpi (> 5 IU/ml)** è stata descritta nel 17% dei soggetti studiati [6]. Per evitare un'iperimmunizzazione e i relativi rischi se non è noto lo stato di immunità preesistente (es. i rifugiati) si è consigliato di effettuare un test di laboratorio per determinare il titolo anticorpale ed evitare di vaccinare se il titolo è già sufficiente [7]. La sindrome detta "*complex regional pain*

syndrome type I' (CRPS I) è caratterizzata da dolore, sensibilità anomala (allodinia), gonfiore, limitazioni di movimento, instabilità vasomotoria, stanchezza e stress emotivo. Di solito è provocata da lesioni, interventi chirurgici o semplici iniezioni. Ci sono diversi dati di letteratura di CRPS comparsi dopo vaccinazioni antirosolia, epatite B, DPT [8]. Questi autori hanno sostenuto che stress emotivi prima della vaccinazione possano concorrere alla CRPS.

Le malattie indotte da iperimmunizzazione conseguente alla somministrazione di vaccini sono dovute a sensibilità a uno dei componenti del vaccino ed esacerbazione di sintomi atopici o vasculiti preesistenti [9]. Secondo gli autori, non si tratta tanto di allergie quanto di reazioni "pseudoallergiche", con sintomi simili ma a diversa patogenesi. L'allergia alle uova può causare reazioni al vaccino contro il tetano, l'orticaria è frequente dopo la vaccinazione contro l'epatite, il granuloma da alluminio si presenta dopo i vaccini che lo contengono, soprattutto nei bambini piccoli, e la vasculite dopo la vaccinazione contro l'influenza. In caso in cui il bambino abbia avuto un gonfiore troppo grande in reazione all'iniezione di un vaccino (difterite-tetano-pertosse) alla quarta dose, lo stesso avrà il 78% di probabilità che lo stesso si ripeta anche in una quinta iniezione [10].

È chiaro che le reazioni al vaccino sono di solito delle forme di eccesso di attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione locale e sistemica. Questo per il semplice motivo che il vaccino ha componenti specifiche (antigeni) e componenti aspecifiche (adiuvanti) fatte apposta per attivare tali reazioni, certo ad una intensità generalmente inferiore alla malattia naturale. Le componenti specifiche possono innescare un'immunità contro gli antigeni microbici, ma anche una autoimmunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somiglianza) tra sequenze proteiche dell'antigene e sequenze proteiche di componenti dell'organismo o recettori HLA [11-14]. Le componenti aspecifiche (adiuvanti) sono fatte per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione, ma è plausibile che possano aumentare anche altri processi infiammatori se presenti nel soggetto che riceve il vaccino. Infatti gli adiuvanti possono essere trasportati in varie sedi del corpo dalle cellule macrofagiche e le componenti endogene delle reazioni infiammatorie (particolarmente le citochine) si diffondono nell'organismo e vanno a stimolare altri processi reattivi preesistenti innescati da qualsiasi altro fattore patogeno acuto o cronico.

I vaccini sono stati sospettati di giocare un ruolo nell'indurre malattie autoimmuni da lungo tempo [15]. Tuttavia, a parte alcuni ceppi di vaccini specifici e le complicazioni (come il vaccino contro l'influenza suina e la sindrome di Guillain Barré nel 1976, la trombocitopenia e il vaccino contro il morbillo-parotite-rosolia), secondo alcuni autori questo ruolo patogeno non è stato stabilito in modo certo [12]. Nonostante ciò, sono stati riportati molti casi isolati o serie di casi di artrite, vasculite e

sintomi del sistema nervoso centrale o periferico dopo la vaccinazione. Questi casi tendono ad essere rari ma il problema è che di solito solo i risultati a breve termine sono descritti in modo tale che sia facile stabilire una relazione causale con la vaccinazione.

Dal 2000 un'intensa attività di ricerca è stata condotta sui determinanti microbici o vaccinici che possono avere sequenze comuni crossreattive. In un recente lavoro è stato creato un registro che comprende attualmente più di 300 casi di ASIA (Sindrome Infiammatoria Autoimmune Indotta da Adjuvanti) che sono stati segnalati da diversi medici in tutto il mondo, che descrivono le varie condizioni autoimmuni indotte da diversi adjuvanti. In tale registro è data particolare rilevanza al rapporto tra la ASIA e il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi [16]. L'emergere della sindrome autoimmune post-vaccinale è associato ad una predisposizione genetica individuale, per esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4, come conseguenza dell'esposizione a ulteriori fattori esterni o endogeni scatenanti l'autoimmunità [16].

Negli ultimi anni, i medici sono diventati più consapevoli dell'esistenza di casi di autoimmunità post-vaccinale e in particolare della ASIA [11, 17-25]. A causa della recente identificazione della sindrome e delle difficoltà del suo riconoscimento (mancando una facile relazione temporale con la vaccinazione) non ne è certa la frequenza, per cui non vi è ancora unanime veduta tra gli studiosi.

Alluminio

Alcuni vaccini contengono parecchio alluminio. Ad esempio il vaccino Imovax per il tetano contiene 0,6 mg di alluminio idrossido per ogni iniezione. Da notare che l'alluminio idrossido non è solubile ma in forma di particelle. Ovviamente, un conto è l'assunzione di microdosi per via orale, un conto l'iniezione per via intramuscolare profonda.

Il vaccino esavalente Infanrix, nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – (Fonte: A.I.F.A.)"⁹ contiene Tossoidi difterici, Tossoidi tetanici, Tossoidi pertossici, Emoagglutinina filamentosa, Pertactina, ciascuno dei quali adsorbito su 0,5 mg di alluminio (sotto forma di alluminio idrossido), più Antigene dell'epatite B e Polisaccaride dell'*Haemophilus influenzae* tipo b, ciascuno dei quali adsorbito su 0,32 mg di alluminio fosfato. In totale fa quasi 1 mg di alluminio (precisamente 0,82 mg). Secondo il calendario vaccinale italiano,¹⁰ la quantità iniettata nei primi sei mesi è di 3.390 µg (quasi tre milligrammi e mezzo). Dove vada a finire l'alluminio iniettato non è dato sapere, né quanto resti nel corpo, visto fra l'altro che non è in forma solubile ma particolata. Tanto è vero che nel bugiardino di un vaccino esavalente si legge: "05.2 Proprietà farmacocinetiche. La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini."

⁹ http://www.torrimedica.it/farmaci/schedetecniche/Infanrix_Hexa.asp

¹⁰ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2017-2019, versione 17 gennaio 2017.

L'alluminio non è considerato una sostanza tossica se presente in quantità limitate per contaminazione del cibo. Questo per due ragioni: a) l'assorbimento intestinale è lo 0.3% della quantità ingerita, b) la forma assorbita è solubile per cui viene eliminata dai reni. Invece l'alluminio in forma di fosfato e di idrossido (quello degli adiuvanti) ha tutt'altre caratteristiche: a) viene iniettato e b) permane nel corpo anche per mesi, non si sa neppure se e dove viene eliminato.

Non vi è qui lo spazio per una completa rassegna sui danni dall'alluminio contenuto nei vaccini, che sono riportati in numerosissimi lavori della letteratura internazionale, compendati in rassegne poderose [26-28].

Che un vaccino a base di alluminio come adiuvante possa causare neurotossicità è possibile, anzi probabile [28-30]. Tale metallo è considerato da tempo come una neurotossina ed è stato ipotizzato un legame tra l'esposizione e lo sviluppo di malattie neurodegenerative, tra cui la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Alzheimer, la demenza, la sindrome della guerra del Golfo e il Parkinsonismo [28, 31]. Nel caso della sindrome da guerra del Golfo, l'alluminio derivava dalla iniezione di molti vaccini nei soldati americani [31, 32].

Le preoccupazioni per la sicurezza dell'alluminio sono emerse a seguito del riconoscimento della sua persistenza biologica inaspettatamente di lunga durata all'interno delle cellule del sistema immunitario e nervoso [33-35]. Anche se generalmente ben tollerato sul breve termine, tranne dolori locali, l'alluminio dei vaccini è stato sospettato di causare occasionalmente problemi neurologici ritardati, in persone sensibili. In particolare, la persistenza a lungo termine di un granuloma alluminico, anche definito *miofascite macrofagica*, è associata ad artromialgie croniche, stanchezza e disfunzioni cognitive[27]. Anche alcuni casi di sindrome da fatica cronica potrebbero essere causati dall'alluminio contenuto nei vaccini [36]. Le preoccupazioni di sicurezza dipendono in larga misura dal lungo tempo di persistenza biologica inerente a questo adiuvante e alla capacità di particelle adiuvanti di rimanere negli organi linfoidi e persino di arrivare nel cervello, un fenomeno documentato in modelli animali [37].

La miofascite macrofagica è certamente causata dall'alluminio contenuto nei vaccini, che permane nel muscolo per lungo tempo [38]. Essa quindi è una rara malattia cronica, che non si presenta come immediata reazione avversa al vaccino e non è identificabile nei primi giorni dopo l'iniezione. Il problema però non è solo per una infiammazione granulomatosa locale, comunque difficile da curare [39], ma per degli effetti sistemici sul sangue, dove si è riscontrato uno stress ossidativo [40] e sul sistema nervoso, dove si è riscontrato disfunzioni cognitive [41, 42], sindrome da fatica cronica [43], ipotonia, [44], ritardo motorio del bambino [45], disturbi della sensibilità e piramidali, segni cerebellari, perdita della vista [46], alterazioni della circolazione cerebrale [47].

E' probabile che la miofascite macrofagica abbia una patogenesi simile, se non proprio coincidente, con la sindrome autoimmune indotta da adiuvanti [48]. Studi su animali suggeriscono che vi siano anche dei fattori genetici collegati con lo squilibrio tra sottopopolazioni di linfociti TH1/TH2 [49]. Recentemente è stata proposta una colorazione specifica che favorirà la diagnosi della malattia mediante biopsia [50]. Questo tipo di diagnostica potrebbe aiutare nella differenziazione rispetto a sindromi neurologiche demielinizzanti e nelle cause di risarcimento per eventuali danni post-vaccinici.

Quantificazione “ufficiale” del rischio

Anche se è indubbio che i vaccini “possano” provocare dei danni, è alquanto difficile stabilire quanti sono. Infatti i sistemi di sorveglianza vaccinale sono ancora inefficienti[5]. A scopo però di fornire un riferimento sicuro per il tetano, almeno sul piano medico-legale, si può utilizzare i dati OMS e del ministero della Salute. Le reazioni avverse al vaccino antitetanico sono riportate dall’OMS¹¹ e la stessa tabella è ripresa nel recente piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-19 (tabella 2 del Piano, v. figura 9).¹² Va precisato che si tratta solo delle reazioni che compaiono nelle prime ore o nei primi giorni dopo il vaccino, ovvero in cui vi è un chiaro nesso temporale.

Le principali reazioni avverse riportate dalle tabelle ufficiali summenzionate sono la neurite brachiale e l’anafilassi, riportate come “very rare” e vanno da 5 a 10 eventi e da 1 a 6 eventi per ogni 1.000.000 di dosi rispettivamente.

	Reaction	Rate per 10 ⁶	Frequency
Hib vaccine	fever	2%	common
	injection site reaction	10%	very common
Tetanus vaccine	brachial neuritis	5 - 10 per 10 ⁶	very rare
	anaphylaxis	1 - 6 per 10 ⁶	very rare

Figura 9. Estratto della tabella delle reazioni avverse ai vaccini pubblicata da OMS e ripresa dal PNPV 2017-19

La neurite brachiale viene definita dai pediatri¹³ come una “disfunzione limitata all’estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del

¹¹ http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/12620/9789290617457_eng.pdf

¹² http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

¹³ <https://www.acp.it/2013/05/definizione-di-alcuni-sintomi-loro-possibile-correlazione-ai-vaccini-4288.html>

sistema nervoso periferico (p. es. radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (p. es. midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio, annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, ma generalmente è un dato clinico meno rilevante. La neurite, o plessopatia, può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori. La debolezza è un dato necessario perché venga fatta la diagnosi. I dati relativi alla mobilità, alla sensibilità e ai riflessi rilevati all'esame obiettivo e i risultati della conduzione nervosa e degli studi elettromiografici sono importanti per dimostrare che la disfunzione è attribuibile al plesso brachiale.(...) La neurite brachiale è fortemente sospetta di essere correlata alla vaccinazione Tetanica-difterica in soggetti di età fino a 18 anni ed è stata segnalata, senza prova di correlazione, in seguito a vaccinazione antiepatite B." Trattasi quindi di malattia dolorosa e invalidante.

L'anafilassi è "una grave reazione allergica a rapida comparsa e che può causare la morte. Nelle forme più gravi si parla di shock anafilattico. È causata da una particolare forma di ipersensibilità, comunemente detta "allergia", verso una sostanza antigenica (detta allergene). Le cause più comuni comprendono punture di insetti, alimenti e farmaci. In genere si presenta con una serie di manifestazioni cliniche tra cui prurito, angioedema (gonfiore) della faccia e della gola, rapido calo della pressione arteriosa sistemica."¹⁴ Nel meccanismo immunologico più frequente, le immunoglobuline E (IgE) si legano all'antigene responsabile dell'inizio della reazione allergica. Questo attiva i recettori FcεRI nei mastociti e basofili portandoli a rilasciare mediatori infiammatori, come l'istamina. Questi mediatori successivamente aumentano la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, provocano vasodilatazione, aumentano le perdite di liquidi dai vasi sanguigni e riducono la forza di contrazione del muscolo cardiaco.

L'esposizione alla sostanza può avvenire per inalazione, ingestione, contatto o inoculazione dell'allergene. La reazione di anafilassi propriamente detta avviene nei confronti di un antigene con cui il soggetto è già entrato in contatto precedentemente. Vi sono numerose evidenze che i vaccini contenenti alluminio (e l'antitetanico è uno di questi) inducono uno squilibrio del sistema immunitario con sviluppo di allergia [51-56]. La scelta di un adiuvante è di grande importanza e l'utilizzo dell'idrossido di alluminio è stato visto aumentare il rischio di reazioni avverse per ipersensibilità al vaccino Difterite e tetano T anche a distanza di 10 anni.[57] Se le preparazioni di

¹⁴ <https://it.wikipedia.org/wiki/Anafilassi#Farmaci>

DT non erano adiuuate, non si verificavano reazioni di ipersensibilità. Gli autori hanno inoltre suggerito che l'idrossido di alluminio, se usato come adiuvante, potrebbe sensibilizzare i vaccinati a componenti diversi dagli antigeni vaccinali (albumina, uovo). Le reazioni anafilattiche sono mediate dalle IgE anticorpi, che attivano il rilascio di istamina e altre sostanze farmacologicamente attive, e è stato dimostrato che gli adiuvanti contenenti alluminio aumentano la produzione di Anticorpi IgE totali e antigene-specifici. Gli autori ricordano che l'idrossido di alluminio è usato anche per i vaccini desensibilizzanti, ma l'uso di tali preparazioni è nettamente diminuito, dal momento che divenne chiaro che l'alluminio conteneva gli adiuvanti capaci di stimolare la risposta di tipo Th2 e quindi la produzione di anticorpi IgE. L'uso di adiuvanti, come il calcio fosfato, è una promettente alternativa all'alluminio, ma non è ancora entrato nella produzione su larga scala.

Dal punto di vista dell'incidenza, le tabelle dimostrano che le reazioni gravi (sommando il rischio di neurite brachiale e anafilassi) sono “molto rare”, oscillando tra 6 e 16 per 1.000.000 di dosi. Poiché normalmente il ciclo nell'infanzia comprende 4 somministrazioni (3 nel primo anno e una nel 6°), **la frequenza reale di reazioni avverse immediate e gravi è stimabile tra 24 e 64 reazioni per 1.000.000 di bambini vaccinati.**

La scelta vaccinale

La “esitazione a vaccinare” o “titubanza verso il vaccino” (*vaccine hesitancy*) è un fenomeno molto diffuso in Italia e nel mondo tra i genitori [58, 59]. Uno studio condotto in Italia nel 2016 tra i genitori di bambini di età compresa tra 16 e 36 mesi ha dimostrato che l'83,7% dei genitori era pro-vaccino, il 15,6% vaccino-titubante e lo 0,7% anti-vaccino.[60] La paura di effetti avversi è il motivo principale segnalato per rifiutare (38,1%) o interrompere (42,4%) la vaccinazione. I principali fattori associati alla titubanza sono stati: non aver ricevuto da un pediatra una raccomandazione per vaccinare completamente il loro bambino, aver ricevuto opinioni discordanti sulle vaccinazioni, aver incontrato genitori di bambini che hanno avuto reazioni avverse gravi, e utilizzare principalmente trattamenti medici non tradizionali. La sicurezza del vaccino è percepita come una preoccupazione da tutti i genitori, anche se di più dai genitori titubanti e anti-vaccini. Secondo gli autori, per rispondere alle preoccupazioni dei genitori sarebbe fondamentale la formazione di professionisti della salute capaci di fornire informazioni omogenee sulle vaccinazioni, in linea con le raccomandazioni nazionali. Lo studio lascia intendere che i genitori siano spesso confusi per la presenza di molti messaggi contrastanti da diverse fonti e per la mancanza di informazioni attendibili.

In sintesi, la vaccinazione antitetanica è fortemente raccomandabile per la protezione individuale e quindi dovrebbe far parte dell'offerta attiva da parte del SSN, affidando la scelta alla valutazione

del medico e dei pazienti (o genitori). D'altra parte, l'inclusione del vaccino antitetanico tra gli obbligatori **viola il primo requisito necessario perché l'imposizione di un rischio personale sia compatibile con l'art. 32 della Costituzione (e successive sentenze)** che ammette un trattamento obbligatorio solo se serve a preservare lo stato di salute della collettività [5]. Infatti:

- **La malattia non è trasmissibile tra soggetti e non c'è rischio alcuno di epidemia**
- **L'effetto gregge non esiste: il vaccino è concepito per diminuire la gravità della malattia ma non per arrestare la diffusione del microbo**
- **Per quanto riguarda la protezione individuale, va ribadito che la malattia OGGI è rarissima anche tra i non vaccinati, soprattutto tra i bambini. In pratica, il rischio di contrarre il tetano (che nei bambini e nei giovani non porta a morte) è dello stesso ordine di grandezza del rischio di reazioni molto gravi al vaccino antitetanico, o persino inferiore (vedi calcoli in seguito).**
- **Il rischio di effetti avversi gravi da vaccino è piccolo ma non nullo**

Conclusione

La vaccinazione antitetanica è raccomandabile a tutti (bambini e adulti) per un'adeguata protezione dal rischio di tetano. Il piano vaccinale ne prevede un ciclo di 4 dosi nell'infanzia e poi richiami ogni 10 anni.

Per le ragioni esposte, la raccomandazione alla vaccinazione va fatta in un contesto di attenta analisi dei rapporti beneficio-rischio, di adeguata e comprensibile informazione. Vista la complessità della materia, l'impossibilità di dettare una linea univoca (pro o contro) e la necessità di individualizzazione, la scelta deve essere effettuata con il medico di fiducia, ma lasciando ultimamente la libertà ai genitori di scegliere quello che ritengono il meglio per il proprio bambino o la propria bambina.

Il genitore, o esercente la patria potestà, che IN ITALIA si pone la domanda se vaccinare o meno per il tetano deve valutare il rapporto tra il beneficio del vaccino e il rischio di reazioni avverse.

Beneficio: evitare 3,6 casi di tetano su 1.000.000 bambini non protetti, in 10 anni (comunque non mortali sulla base dei dati disponibili)

Rischio del vaccino (limitatamente alla neurite brachiale o grave anafilassi): tra 24 e 64 reazioni gravi per 1.000.000 di bambini vaccinati

Rapporto Beneficio/Rischio: tra $3,6/24 = 0,15$ e $3,6/64 = 0,055$

A guardare i numeri la scelta di vaccinare risulta più rischiosa della probabilità di contrarre il tetano. Sono rischi piccoli comunque, ma la differenza è inequivocabile.

Ovviamente, la valutazione da farsi con il pediatra di fiducia deve tener conto di molti altri fattori relativi al tipo di ambiente, di stile di vita e delle condizioni di salute del bambino (es. se diabetico o no), ma i dati disponibili non sono di per sé tali da imporre la scelta in un senso o nell'altro. Il pediatra potrebbe valutare anche, in base alla sierologia che dimostra avvenuta immunizzazione, se procedere a tutte le somministrazioni oppure ritenere sufficienti un numero minore (ricordiamo anche il rischio di iperimmunizzazione!).

Altrettanto importante sarebbe valutare lo stato immunitario della madre e la sierologia del cordone ombelicale, per vedere se sia il caso o meno di sottoporre il bambino al vaccino già a 3 mesi di vita (periodo della vita in cui, superato il periodo neonatale, l'esposizione al tetano è praticamente uguale a zero).

Qualsiasi scelta venga effettuata (vaccinare o no) espone il minore ad un (per fortuna piccolo) rischio, che non può in alcun modo essere predeterminato. In ogni caso, sulla base dei dati epidemiologici esistenti, la scelta di vaccinare non può essere ritenuta direttamente e inequivocabilmente vantaggiosa per il minore, né “cogente” per il genitore.

Voci bibliograficheReference List

- [1] Santiago-Rosado LM, Lewison CS. Trismus. 2018 Jan.
- [2] Pedalino B, Cotter B, Ciofi degli AM, Mandolini D, Parrocchini S, Salmaso S. Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971-2000. Euro Surveill 2002 Jul;7(7):103-10.
- [3] Filia A, Bella A, von HC, Pinto A, Alfarone G, Declich S, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. Vaccine 2014 Feb 3;32(6):639-44.
- [4] Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, Iacchini S, Lucaroni F, Camoni L, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. Vaccine 2018 Mar 7;36(11):1435-43.
- [5] Bellavite P. Vaccini sì, obblighi no. Verona: Edizioni Libreria Cortina; 2017.
- [6] Gentili G, D'Amelio R, Wirz M, Matricardi PM, Nisini R, Collotti C, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. Infection 1993 Mar;21(2):80-2.

- [7] de la Fuente IG, Wagner N, Siegrist CA, Posfay-Barbe KM. Tetanus immunity as a surrogate for past diphtheria-tetanus-pertussis immunization in migrant children. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Mar;32(3):274-7.
- [8] Bilic E, Bilic E, Zagar M, Cerimagic D, Vranjes D. Complex regional pain syndrome type I after diphtheria-tetanus (Di-Te) vaccination. *Coll Antropol* 2013 Sep;37(3):1015-8.
- [9] Barbaud A, Deschildre A, Waton J, Raison-Peyron N, Trechot P. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur J Dermatol* 2013 Apr 1;23(2):135-41.
- [10] Zafack JG, De SG, Kiely M, Gariepy MC, Rouleau I, Top KA. Risk of Recurrence of Adverse Events Following Immunization: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017 Sep;140(3).
- [11] Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus* 2014 May;23(6):554-67.
- [12] De MM, Chiappini E, Galli L. Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013 Apr;26(2):283-90.
- [13] Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Jul;24(4):389-93.
- [14] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barre syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012 Apr;42(2):121-30.
- [15] Toussirot E, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2015;14(2):94-8.
- [16] Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodriguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus* 2017 Jan 1;961203316686406.
- [17] Zafir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus* 2012 Feb;21(2):146-52.
- [18] Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013 Dec;47:1-16.
- [19] Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res* 2014 Dec;60(2-3):226-35.
- [20] Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, Katzav A, Gilburd B, Blank M, et al. Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. *J Autoimmun* 2014 Nov;54:21-32.

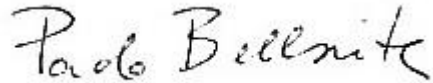
- [21] Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 2014 Jun;51:10-6.
- [22] Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015 Oct;100:190-209.
- [23] Baker B, Eca GL, Tomljenovic L, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(9):1387-94.
- [24] Haase H, Hebel S, Engelhardt G, Rink L. Ethylmercury and Hg²⁺ induce the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) by human neutrophil granulocytes. *Arch Toxicol* 2016 Mar;90(3):543-50.
- [25] Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros NE, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Gutierrez-Urena S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res* 2013 Jul;56(2-3):299-303.
- [26] Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IM, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 2014 Oct;44 Suppl 4:1-80.
- [27] Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10 Suppl 1:1-269.
- [28] Maya S, Prakash T, Madhu KD, Goli D. Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomed Pharmacother* 2016 Oct;83:746-54.
- [29] Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 2014;6(10):1055-71.
- [30] Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW, Jr., Davidson RM. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol* 2014;2014:491316.
- [31] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med* 2007;9(1):83-100.
- [32] Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res* 2013 Jul;56(2-3):304-16.
- [33] Mold M, Shardlow E, Exley C. Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations. *Sci Rep* 2016 Aug 12;6:31578.
- [34] Crepeaux G, Eidi H, David MO, Baba-Amer Y, Tzavara E, Giros B, et al. Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. *Toxicology* 2017 Jan 15;375:48-57.

- [35] Gherardi RK, Aouizerate J, Cadusseau J, Yara S, Authier FJ. Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie* 2016 Jun;100(329):85-94.
- [36] Santiago T, Rebelo O, Negrao L, Matos A. Macrophagic myofasciitis and vaccination: consequence or coincidence? *Rheumatol Int* 2015 Jan;35(1):189-92.
- [37] Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes. *J Inorg Biochem* 2013 Nov;128:237-44.
- [38] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31.
- [39] Rigolet M, Aouizerate J, Couette M, Ragunathan-Thangarajah N, Aoun-Sebaiti M, Gherardi RK, et al. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol* 2014;5:230.
- [40] Bonnefont-Rousselot D, Chantalat-Auger C, Teixeira A, Jaudon MC, Pelletier S, Cherin P. Blood oxidative stress status in patients with macrophagic myofasciitis. *Biomed Pharmacother* 2004 Nov;58(9):516-9.
- [41] Ragunathan-Thangarajah N, Le BC, Boutouyrie P, Bassez G, Gherardi RK, Laurent S, et al. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study. *J Inorg Biochem* 2013 Nov;128:262-6.
- [42] Passeri E, Villa C, Couette M, Itti E, Brugieres P, Cesaro P, et al. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *J Inorg Biochem* 2011 Nov;105(11):1457-63.
- [43] Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2009 Feb;72(2):135-9.
- [44] Muller HD, Landeghem FK, Schmidt PF, Sommer C, Goebel HH. Macrophagic myofasciitis plus (distinct types of muscular dystrophy). *Neuropediatrics* 2009 Aug;40(4):174-8.
- [45] Gruis KL, Teener JW, Blaiwas M. Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. *Clin Neuropathol* 2006 Jul;25(4):172-9.
- [46] Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001 May;124(Pt 5):974-83.
- [47] Van Der Gucht A, Aoun SM, Itti E, Aouizerate J, Evangelista E, Chalaye J, et al. Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis. *PLoS ONE* 2015;10(6):e0128353.
- [48] Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012 Feb;21(2):184-9.

- [49] Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, et al. AIOH3-
adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic
background. *Neuromuscul Disord* 2006 May;16(5):347-52.
- [50] Chkheidze R, Burns DK, White CL, Castro D, Fuller J, Cai C. Morin Stain Detects
Aluminum-Containing Macrophages in Macrophagic Myofasciitis and Vaccination
Granuloma With High Sensitivity and Specificity. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017 Apr
1;76(4):323-31.
- [51] Bellioni BB, Paganelli R, Bruno G, Grossi O, Di RA, Businco L. Allergy to tetanus toxoid
vaccine. *Allergy* 2001 Jul;56(7):701-2.
- [52] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A, Gente LA. Contact allergy to aluminium induced by
commonly used pediatric vaccines. *Clin Transl Med* 2017 Dec;6(1):4.
- [53] Bergfors E, Hermansson G, Nystrom KU, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are
long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium
induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr*
2014 Oct;173(10):1297-307.
- [54] Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact
allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and
outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr* 2013 Feb;172(2):171-7.
- [55] Gente LA, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B. Unexpected loss of
contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis* 2013 May;68(5):286-
92.
- [56] Bergfors E, Bjorkelund C, Trollfors B. Nineteen cases of persistent pruritic nodules and
contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed
vaccines. *Eur J Pediatr* 2005 Nov;164(11):691-7.
- [57] Relyveld EH, Bizzini B, Gupta RK. Rational approaches to reduce adverse reactions in man
to vaccines containing tetanus and diphtheria toxoids. *Vaccine* 1998 May;16(9-10):1016-23.
- [58] Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can
we do about it? *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2584-96.
- [59] Sadaf A, Richards JL, Glanz J, Salmon DA, Omer SB. A systematic review of interventions
for reducing parental vaccine refusal and vaccine hesitancy. *Vaccine* 2013 Sep
13;31(40):4293-304.
- [60] Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, et al. Parental vaccine
hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine* 2018 Jan 8.

Conflitto di interesse

Paolo Bellavite dichiara di essere libero da qualsivoglia conflitto di interesse nella materia citata.



Breve CV di Paolo Bellavite

Il prof. Paolo Bellavite si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Trieste nel 1976 con 110 e lode. Specializzato in Ematologia Clinica e di Laboratorio, ha conseguito il master in Biotecnologie presso l'Università di Cranfield (UK) e il diploma di perfezionamento in Statistica sanitaria ed epidemiologia. Dall'a.a. 1984/85 al 2016/17 ha insegnato Patologia Generale presso l'Università di Verona. Attualmente continua la collaborazione con l'Università di Verona in progetti di ricerca col titolo di Teaching Assistant ed insegna Patologia Generale presso l'Università di Ngozi (Burundi) a titolo volontario nell'ambito di progetti di cooperazione internazionale. I principali filoni di studio hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione e la messa a punto di specifici metodi di laboratorio utilizzati in clinica; ha svolto ricerche sulla fisiopatologia dei leucociti e delle piastrine e sulle patologie da radicali liberi. Si è occupato delle basi scientifiche dell'omeopatia, di storia della medicina ed epistemologia.

E' autore di oltre 250 pubblicazioni *in extenso*, di cui oltre 150 recensite dalla banca-dati del NIH Pubmed-Medline e di vari libri tra cui “*Omeostasi, Complessità e Caos*” (Franco Angeli, Milano 1995), “*The Emerging Science of Homeopathy*” (North Atlantic Books, Berkeley, California 2002), “*La Complessità in Medicina*” (Tecniche Nuove, Milano 2009). Ha curato i volumi “*Le Medicine Complementari*” (UTET-Periodici Scientifici, Torino 2000), “*Il Simile in Medicina*” (di L.J. Boyd, Edizioni Libreria Cortina, Verona 2001), “*Il Dolore e la Medicina, alla Ricerca di Senso e di Cure*” (Società Editrice Fiorentina, Firenze 2005). Al 22 maggio 2019 le sue pubblicazioni sono state citate 6619 volte nella letteratura scientifica (Indice H di Hirsch = 45 nella lista dei “Top Italian Scientists” <http://www.topitalianscientists.org>).