Le vaccinazioni causano malattie autoimuni?

Data 21 ottobre 2007
Categoria infettivologia

Molti ricercatori hanno indagato su una possibile correlazione fra immunizzazione e comparsa di malattie autoimmuni, ma in base ai dati disponibili non sono emerse delle evidenze conclusive.

Alla vigilia della campagna della vaccinazione antinfluenzale si pongono nuove problematiche su alcuni aspetti controversi.

Per una disamina più approfondita si consiglia anche la lettura delle seguenti pillole:

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2938
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3538
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2941
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2637
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2498
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1436
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1315
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1318
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1914
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1994

Vaccino antinfluenzale e sindrome di Guillain-Barrè

La sindrome di Guillain-Barrè è una poliradicoloneurite demielinizzante che evolve in una progressiva paralisi. Sebbene l'esatta origine non sia nota, è stato supposto un meccanismo immunologico con attivazione dell'immunità umorale e cellulare.
Si ritiene che un'infezione virale (campylobacter jejuni, virus di Epstein-Barr, virus epatite B, citomegalovirus) possa determinare un'immunizzazione crociata verso gli antigeni della mielina.
Diversi vaccini sono stati associati alla comparsa di sindrome di Guillain-Barrè, ma il vaccino antinfluenzale è quello più frequentementeinteressato.
E' stato suggerito un ruolo causale del vaccino antinfluenza A/New Jersey in seguito ad una campagna per la vaccinazione negli Stati Uniti nel 1976-1977 (1). Un aumento dei casi riportati di sindrome di Guillain-Barrè, manifestatisi entro settimane (soprattutto entro le prime 5 settimane) dalla somministrazione del vaccino, ha portato alla temporanea sospensione del programma di vaccinazione. Ulteriori indagini hanno dimostrato che l'incidenza della sindrome era 4-8 volte superiore nella popolazione vaccinata rispetto alla popolazione generale. Il numero in eccesso di casi era di 1 caso in più ogni 100.000 vaccinazioni.
Studi epidemiologici che hanno valutato il rischio di sindrome di Guillain-Barrè non sono stati in grado di riprodurre questi risultati nelle successive campagne di vaccinazione. Tuttavia, un'analisi retrospettiva delle campagne di vaccinazioni effettuata nel 1992-1993 e 1993-1994 ha mostrato che i casi riportati di sindrome di Guillain-Barrè si manifestavano principalmente entro le 6 settimane, ma la stima dell'eccesso del rischio era soltanto 1 caso in più su 1 milione di vaccinazioni (2).
Un'analisi dei dati del Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) (3) ha riscontrato un aumento del rischio di sindrome di Guillain-Barrè acuta e severa in associazione al vaccino antinfluenzale in confronto al vaccino tetano+difterite.
Tale studio ha identificato una variazione significativa nell'incidenza di sindrome di Guillain-Barrè fra le diverse aziende produttrici del vaccino antinfluenzale, suggerendo che una diversa concentrazione dell'endotossina in tali vaccini può essere importante per lo sviluppo della malattia.
Raramente è stato valutato il rischio di recidive della sindrome di Guillain-Barrè dopo successive vaccinazioni. Un caso isolato di recidiva della malattia è stato riportato in 2 pazienti rivaccinati con il ceppo implicato nell'epidemia del 1976 (4), mentre in un altro caso non vi sono state recidive in un paziente che aveva ricevute diversi ceppi di virus influenzale nell'arco dei 15 anni successivi all'episodio di sindrome di Guillain-Barrè (5).
Un altro studio condotto su pazienti con precedente storia di tale sindrome o con poliradicoloneurite infiammatoria cronica suggerisce che il rischio di ricomparsa di sintomi neurologici é minimo dopo la vaccinazione soltanto con sintomi minori, compresi i pazienti in cui è stata suggerita una relazione temporale tra l'episodio iniziale e una precedente vaccinazione (6).

Vaccino per l'epatite B e sclerosi multipla

La sclerosi multipla è un disordine autoimmunitario infiammatorio del sistema nervoso centrale con una distruzione della guaina mielinica che circonda i neuroni. E' noto che la malattia è causata da un insieme di fattori genetici ed ambientali, tuttavia non è chiara la sequenza degli eventi che la scatenano.

Alcuni case report descrivono la manifestazione di sintomi demielinizzanti subito dopo la vaccinazione (7), anche se essendo casi isolati non possono garantire una relazione causale, ma possono rappresentare una semplice coincidenza temporale. Il primo report che associava il vaccino per l'epatite B alla demielinizzazione in due pazienti è stato pubblicato su Lancet nel 1991 (8). In seguito, alcuni neurologi francesi hanno descritto 35 casi di demielinizzazione primaria manifestatasi 8 settimane dopo la vaccinazione per l'epatite B, successivamente confermata come sclerosi multipla nella metà dei pazienti (9). Nel 1998, la raccolta delle segnalazioni spontanee di sclerosi multipla da parte del sistema di farmacovigilanza francese ha portato il Ministero della Salute a sospendere temporaneamente il programma di vaccinazione nelle scuole per l'epatite B iniziato nel 1995.
Nonostante non esistano evidenze dirette a sostegno di una plausibilità biologica di un'associazione fra vaccino per l'epatite B e la sclerosi multipla, nella comunità scientifica e nei media ciò ha provocato un fervido dibattito e la mancanza di dati epidemiologici contribuisce a tale confusione.
Dal 1994, più di 1000 segnalazioni di disturbi demielinizzanti a livello centrale o periferico (di cui nell'80% dei casi si trattava di sclerosi multipla) sono state riportate al sistema di farmacovigilanza francese. L'analisi di queste segnalazioni spontanee non evidenzia caratteristiche cliniche particolari di tali pazienti e la maggior parte dei casi corrisponde all'epidemiologia nota della sclerosi multipla. In particolare, non è stato identificato nessun caso di sclerosi multipla in bambini al di sotto dei 3 anni. Inoltre, non vi è una correlazione fra la comparsa dei sintomi e lo schema di vaccinazione.
In Francia sono stati vaccinati per l'epatite B circa 30 milioni di pazienti, ma i dati delle segnalazioni spontanee non consentono una corretta valutazione del problema, per tale motivo sia in Francia che in altri Paesi sono stati condotti diversi studi epidemiologici.
Anche utilizzando diversi disegni (pre- e post-esposizioni, caso-controllo, studi di coorte comparativi retrospettivi), 7 studi non sono stati in grado di evidenziare un aumento statisticamente significativo del rischio di sclerosi multipla dopo vaccinazione per l'epatite B in soggetti sani, né tra gli adulti né tra gli adolescenti (10-15).
In base a tali risultati negativi, l'Istituto di Medicina americano ed altre commissioni d esperti sono arrivati alla conclusione che vada rigettata l'evidenza di tale correlazione (16).
Un'analisi rischio-beneficio, su una popolazione di pre-adolescenti vaccinati in Francia, ha portato alla conclusione che i benefici associati a tale vaccino superano notevolmente l'aumento massimo ipotetico del rischio del primo episodio di malattia demielinizzante centrale (17). Soltanto uno studio caso-controllo molto recente all'interno del General Practice Research Database suggerisce che il vaccino ricombinante per l'epatite B somministrato entro i 3 anni prima dell'esordio dei primi sintomi della sclerosi multipla può essere associato ad un aumento significativo del rischio di malattia (18).
Bisogna sottolineare però che la maggior parte degli studi risultati negativi mancavano di un potere statistico tale da rilevare anche un lieve aumento dell'incidenza della patologia. L'esistenza di una sottopopolazione suscettibile ad un maggior rischio di sviluppare la malattia può non causare un aumento globale dell'incidenza della malattia e pertanto non può essere escluso.
Inoltre, nonostante i case report individuali, le evidenze epidemiologiche attuali non sostengono un'associazione causale con diversi altri vaccini (quali influenza, tetano, morbillo, parotite, rosolia) e l'esordio o l'esacerbazione della malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, al di là del tempo di vaccinazione (11).

Vaccinazione e diabete di tipo 1

Si ritiene che fattori genetici ed ambientali siano coinvolti nell'insorgenza del diabete mellito di tipo 1, una malattia che deriva dalla distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono un ruolo delle infezione nella patogenesi di tale malattia in soggetti predisposti, ma i meccanismi con cui l'infezione virale provoca diabete autoimmune non sono ancora chiariti (19).
Diversi dati sperimentali hanno suggerito che la vaccinazione potrebbe proteggere o aggravare la comparsa di diabete, in base al momento della vaccinazione (20).
In accordo a ciò, Classen e Classen (21) hanno ipotizzato che diversi vaccini somministrati alla nascita possono ridurre il rischio di sviluppare diabete mellito mentre la vaccinazione effettuata a 2 mesi dalla nascita ne aumenta il rischio.
Tale teoria è basata sui risultati di un aumento del rischio di diabete autoimmune in topi diabetici non obesi (NOD) dopo somministrazione di vaccini pediatrici (22). Tuttavia altri ricercatori, che hanno utilizzato lo stesso modello animale e un simile schema di vaccinazione, non sono stati in grado di riprodurre gli stessi risultati dopo 10, 12 e 14 settimane e hanno persino suggerito una lieve riduzione dell'incidenza di diabete autoimmune o una moderata riduzione della glicemia(23).
La raccolta dei dati relativi agli esseri umani da diversi studi epidemiologici non conferma un'associazione causale fra vaccinazione e aumento del rischio del diabete di tipo 1 (19). Studi caso-controllo o ecologici indicano che né il vaccino per la pertosse né quello per la tubercolosi hanno un effetto significativo sull'incidenza della malattia diabetica (24,25).
In uno studio caso-controllo canadese, l'incidenza relativa al vaccino BCG era simile nei pazienti con diabete di tipo 1 e nei controlli. Tuttavia, gli autori suggeriscono un ritardo nell'insorgenza di diabete nel gruppo vaccinato alla nascita rispetto ai non vaccinati (26). Uno studio caso-controllo svedese non ha evidenziato un aumento del rischio di diabete a seguito di altre vaccinazioni, addirittura con il vaccino per il morbillo è stata riscontrata una riduzione del rischio (27).
Un ampio studio caso-controllo basato sulla popolazione ha utilizzato i dati di 4 Organizzazioni Sanitarie (HMO) negli Stati Uniti in modo da esaminare gli effetti di diversi vaccini (28). I bambini con diabete mellito di tipo 1 congenito sono stati accoppiati a 3 controlli in base al tipo di HMO, al sesso, alla data di nascita e durata del programma sanitario.
Valutando 252 casi di diabete mellito di tipo 1 e 768 controlli, non è stato evidenziato un aumento del rischio di diabete con nessun vaccino somministrato di routine.
Non vi era differenza nel rischio di diabete fra bambini vaccinati alla nascita contro l'epatite B e quelli che hanno ricevuto la loro prima dose a 2 mesi dalla nascita o successivamente, suggerendo che la data di vaccinazione non influiva sulla probabilità di sviluppare diabete. Infine uno studio caso-controllo su 317 bambini con familiarità (primo grado) per diabete mellito di tipo 1 non ha dimostrato un'associazione significativa fra lo sviluppo di autoimmunità verso le cellule beta e l'esposizione a più vaccini e nessuna influenza rispetto al momento dell'esposizione (29).

In Finlandia, il dibattito è stato focalizzato sul possibile aumento del rischio d'incidenza del diabete mellito di tipo 1 associato temporalmente con l'introduzione a livello nazionale del vaccino contro l'haemophilus influenzae di tipo B (Hib). Tuttavia, un ampio studio di follow-up della durata di 10 anni su 110.000 bambini finlandesi, che hanno partecipato ad un trial clinico sul vaccino Hib, non ha evidenziato un aumento del rischio di diabete nei bambini vaccinati per la prima volta all'età di 24 mesi in confronto ad una coorte nata nei precedenti 24 mesi prima del periodo di vaccinazione(30).
Classen e Classen (31) hanno ri-analizzato questi dati, giungendo alla conclusione che vi era un aumento dell'incidenza cumulativa nei bambini vaccinati a 3 mesi che hanno ricevuto 4 dosi rispetto ai non vaccinati.
Un altro studio di follow-up, della durata di 10 anni condotto su bambini statunitensi, non è riuscito ad identificare un aumento del rischio di diabete da Hib (32).
Uno studio recente suggerisce che l'Hib rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di autoanticorpi misurati ad un anno di età (33).Gli autori ipotizzano che tale vaccino provochi un effetto policlonale stimolante aspecifico con un'importanza clinica maggiore in presenza di altri fattori che stimolano le cellule beta.
Sebbene siano necessari ulteriori dati riguardanti gli effetti del vaccino Hib per risolvere tale problematica, non è chiaro se il vaccino può essere associato ad un aumento del rischio di diabete, indipendentemente dal tempo della vaccinazione e dal fatto che i bambini abbiano familiarità per il diabete.

Vaccinazione e artrite reumatoide e lupus

Le uniche evidenze si basano su case report isolati e su piccoli gruppi di pazienti che sviluppano artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico alcuni giorni o settimane dopo la vaccinazione (7,34). La presenza dell'antigene HLA B27 nella maggior parte dei pazienti che sviluppano artrite reumatoide suggerisce un possibile ruolo della vaccinazione in soggettipredisposti.
Poiché la maggior parte delle segnalazioni riguardano il vaccino per l'epatite (35,36), sono stati effettuati due studi caso-controllo utilizzando i dati inglesi del General Practice Research Database, allo scopo di esaminare una possibile associazione tra il vaccino per l'epatite B ed il rischio di artrite reumatoide o lupus (37,38). I risultati non hanno evidenziato un aumento del rischio di entrambe le malattie dopo vaccino per l'epatite B e, dal momento che esiste un notevole incremento del rischio di lupus nella sottopopolazione di pazienti con più di 40 anni, è necessario ampliare gli studi.

Vaccinazione nei pazienti affetti da malattia autoimmune

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 104 pazienti con sclerosi multipla, il rischio di relapse o progressione della malattia in un periodo di follow-up di 6 mesi è risultato simile nei pazienti esposti a vaccino antinfluenzale o a placebo (39). Un ampio studio caso-crossover utilizzando i dati di 643 pazienti inclusi nel Database Europeo per la Sclerosi Multipla non è stato in grado di identificare un aumento del rischio di relapse nei 2 mesi successivi alla vaccinazione per epatite B, tetano e influenza in confronto ai periodi controllo senza vaccinazione (40). Tuttavia, bisogna sottolineare che tali risultati si basavano soltanto su 89 pazienti vaccinati nei 12 mesi prima del giorno del "relapse" della sclerosi multipla.
Il vaccino antinfluenzale non sembra esacerbare i sintomi dell'artrite reumatoide o l'attività del lupus eritematoso sistemico, se si fa un confronto rispetto a soggetti non vaccinati(34,41,42). Risultati simili sono stati riportati in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico immunizzati con vaccini contro lo pneumococco, il tossoide del tetano o Hib (34,43). In un campione di pazienti affetti da artrite reumatoide, la vaccinazione antiepatite B è stata considerata sicura rispetto alla mancata vaccinazione (44).
Sebbene sia necessaria un'ulteriore indagine, tali studi indicano che la vaccinazione non deve essere scoraggiata nei pazienti affetti da una malattia autoimmune progressiva.

Conclusione

Sebbene i vaccini di solito siano considerati sicuri, esiste un dibattito riguardante gli effetti avversi potenzialmente severi. In passato molti ricercatori hanno indagato su una possibile correlazione fra immunizzazione e comparsa di malattie autoimmuni, ma in base ai dati disponibili non sono emerse delle evidenze conclusive (45).

Fonte: Anna Gentile e Alessandra Russo . Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia. Università di Messina - http://www.farmacovigilanza.org

Bibliografia

1) Schonberger LB, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. Am J Epidemiol 1979; 110: 105-123.
2) Lasky T, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998; 339: 1797-1802.
3) Geier MR, et al. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. Clin Immunol 2003; 107: 116-121.
4) Seyal M, et al. Recurrent Guillain-Barre syndrome following influenza vaccine. Neurology 1978; 28: 725-726.
5) Wijdicks EF, et al. Influenza vaccine and the risk of relapse of Guillain-Barre syndrome. Neurology 2000; 55: 452-453.

6) Pritchard J, et al. Risk of relapse of Guillain-Barre syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 348-349.

7) Chen RT, et al. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. J Autoimmun 2001; 16: 309-318.
8) Herroelen L, et al. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. Lancet 1991; 338: 1174-1175.
9) Gout O, Lyon-Caen O. Sclerotic plaques and vaccination against hepatitis B. Rev Neurol 1998; 154: 205-207.
10) Ascherio A, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 327-332.
11) DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. Arch Neurol 2003; 60: 504-509.
12) Niu MT, et al. Comparative safety of two recombinant hepatitis B vaccines in children: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) and Vaccine Safety Datalink (VSD). J Clin Epidemiol 1998; 51: 503-510.
13) Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet 2000; 355: 549-550.
14) Touze E, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. Neuroepidemiology 2002; 21: 180-186.
15) Zipp F, et al. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med 1999; 5: 964-965.
16) DeStefano F, et al. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. Expert Rev Vaccines 2002; 1: 461-466.
17) Levy-Bruhl D, et al. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France. Vaccine 2002; 20: 2065-2071.
18) Hernan MA, et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Pharmacoepidemiology Drug Saf 2003; 12 (suppl. 1): 59-60.
19) Hiltunen M, et al. Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? Drug Saf 1999; 20: 207-212.
20) Singh B. Stimulation of the developing immune system can prevent autoimmunity. J Autoimmun 2000; 14: 15-22.
21) Classen DC, Classen JB. The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 449-454.
22) Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. Autoimmunity. 1996; 24: 137-145.
23) Ravel G, et al. Effects of two pediatric vaccines on autoimmune diabetes in NOD female mice. Toxicol Lett. 2003; 146: 93-100.
24) Heijbel H, et al. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. Diabetes Care 1997; 20: 173-175.
25) Dahlquist G, Gothefors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. Diabetologia 1995; 38: 873-874.
26) Parent ME, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. Diabetes Care 1997; 20: 767-772.
27) Blom L, et al. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. Diabetologia 1991; 34: 176-181.
28) DeStefano F, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics 2001; 108: E112.
29) Graves PM, Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. Diabetes Care 1999; 22: 1694-1697.
30) Karvonen M, et al. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. BMJ 1999; 318: 1169-1172
31) Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemophilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. Autoimmunity 2002; 35: 247-253.
32) Black SB, et al. Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 568-569.
33) Wahlberg J, et al. Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children. Ann N Y Acad Sci 2003; 1005: 404-408.
34) Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. Lupus 2001; 10: 237-240.
35) Pope JE, et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. J Rheumatol 1998; 25: 1687-1693.
36) Older SA, et al. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1999; 2: 131-139.
37) Sturkenbbom MC, et al. Vaccinations against hepatitis B and lupus erythematosus. Pharmacoepidemiology Drug Saf 2000; 9 (suppl. 1): S71.
38) Sturkenbbom MC, et al. Vaccinations against hepatitis B and rheumatoid arthritis. Pharmacoepidemiology Drug Saf 2000; 9 (suppl. 1): S71.
39) Miller AE, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. Neurology 1997; 48: 312-314.
40) Confavreux C, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med 2001; 344: 319-326.
41) Chalmers A, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. J Rheumatol 1994; 21: 1203-1206.
42) Abu-Shakra M, et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. J Rheumatol 2000; 27: 1681-1685.
43) Battafarano DF, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthritis Rheum

1998; 41: 1828-1834.
44) Elkayam O, et al. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 623-625.
45) Wraith DC, et al. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet 2003; 362: 1659-1666.