

VACCINAZIONI. TRA EVIDENZE, CONSENSO E QUALCOSA DI PIÙ... DEL PRO E DEL CONTRO

Va ribadito in premessa: la storia delle vaccinazioni è quella di uno dei più efficaci interventi di prevenzione primaria, in termini di salute individuale e sociale. Ed è ragionevole pensare che, paradossalmente, proprio a causa della loro efficacia, si sia oggi così indebolita la consapevolezza condivisa della loro importanza e irrinunciabilità. Perché, dove è stato possibile vaccinare, nell'arco di una sola generazione si è persa l'esperienza e la memoria di malattie gravissime che (come il vaiolo, la poliomielite, la difterite, il tetano) avevano umiliato la salute e la dignità dell'uomo. E così, se oggi si parla di vaccinazioni, lo si fa più spesso per i dubbi e l'opposizione che i programmi vaccinali suscitano nella società che per esaltarne i successi.

Nel documento sulle vaccinazioni del Comitato di Bioetica per la pratica clinica della Regione Veneto¹ viene affermato che le vaccinazioni proposte nel Calendario vaccinale esaudiscono con tale potenza il principio di beneficenza (quello per cui per ogni intervento medico deve esserci un grado elevatissimo di evidenza dei benefici rispetto ai rischi, sia per il singolo individuo che per la comunità) che la loro diffusione dovrebbe essere resa possibile per il principio di giustizia (equità) anche contravvenendo, se necessario, al terzo principio della Bioetica che è quello di autonomia: il principio che fa riferimento alla libertà di ognuno di scegliere consapevolmente se adeguarsi o meno alle cure che gli vengono proposte.

Siamo solidali con queste conclusioni. Ma è innegabile che ogni scelta impositiva enfatica e non risolve l'urgenza del consenso. L'urgenza di recuperare non solo le posizioni perdute sul piano concreto (calo della copertura vaccinale, rischi obiettivi di questa situazione), ma anche e soprattutto su quello socio-culturale (perdita della coesione e solidarietà sociale, diffidenza e ostilità verso la scienza).

Il problema va affrontato attraverso tre chiavi di lettura: i perché e le ragioni degli antivaccinatori; il peso delle evidenze scientifiche che supportano l'importanza delle diverse vaccinazioni; le modalità e il contesto della comunicazione. In ogni caso, non si dovrà rinunciare a comprendere meglio le dinamiche psicologiche che pervadono la società e andrà fatta una riflessione sulla natura della scienza stessa: che deve comunicare evidenze ma che, per definizione, procede attraverso dubbi e ripensamenti e deve essere libera di palesare le sue incertezze.

Le ragioni degli antivaccinatori

L'opposizione alle vaccinazioni poggia apparentemente sull'affermazione di presunti rischi (come quello di autismo o di altre reazioni avverse) o sul potenziale danno prodotto da sostanze occulte contenute nei vaccini (gli additivi o i cosiddetti "particolati" ad esempio) o ancora su ipotesi di concetto come l'immaturità immunologica del bambino e lo svantaggio di privare il sistema immunitario delle esperienze naturali di malattia o ancora sul presunto prevalere dell'interesse dell'industria. Ognuna di queste ragioni è confutabile e confutata da solide evidenze epidemiologiche e scientifiche: evidenze che, anzi, dimostrano proprio quali e quanti siano i danni e i rischi di non vaccinare. Sono proprio queste evidenze quelle cui noi ci appelliamo nel lavoro di ogni giorno per contrastare, giocando in difesa, l'opposizione ai vaccini. Senza tenere in conto peraltro che il piano della nostra risposta (tecnico-scientifico) è diverso

da quello del rifiuto (emotivo-psicologico) e che, per questa ragione, siamo inevitabilmente destinati a non essere nemmeno ascoltati: siamo, nel caso degli oppositori convinti, predestinati con certezza all'insuccesso. Infatti, la sicurezza, l'irriducibilità, l'aggressività degli oppositori, la loro cecità morale rispetto al bisogno di tutela dei figli si fondano sulla negazione aprioristica, di principio, del valore (e dell'onestà) del nostro metodo, dei nostri riferimenti. Negazione che è pervasa nei fatti dal bisogno di assertività e a volte dall'ebbrezza del riscatto sociale e culturale. Se prevalgono questo tipo di ragioni è ovvio che il problema non è quello della nostra capacità di comunicare le evidenze di efficacia e sicurezza delle vaccinazioni. Ma sta piuttosto nel fatto stesso che attraverso l'opposizione ai vaccini qualcuno ha trovato un modo e un luogo per sentirsi parte ascoltata e importante del mondo. Contro, comunque: contro chi domina il pensiero (scienza, cultura) o chi domina l'economia (industria). Se questi sono i sentimenti, le nostre ragioni scientifiche non potranno avere mai né peso né senso perché è proprio opponendosi a queste ragioni che gli antivaccinatori (si tratti di genitori o, come a volte purtroppo capita, di pediatri) si sentono realizzati.

Di fatto, è proprio perché le cose stanno così, perché l'atteggiamento e l'irragionevolezza degli antivaccinatori configura anche un delitto di abuso su minore, che ci si è convinti che è lecito attuare una scelta coattiva (principio di beneficenza schiaccia principio di autonomia), senza peraltro dare completa risposta al dubbio che in questo modo venga punito più il bambino (che non potrà andare all'asilo o che potrebbe essere visto dai suoi compagni come l'"untore") che non i suoi genitori (che hanno commesso il delitto). Questa scelta impone comunque una rivalutazione critica, analitica del peso e della qualità delle evidenze scientifiche ed epidemiologiche che la supportano, senza semplificazioni o code di paglia. Restando strenui assertori della irrinunciabilità delle vaccinazioni e dell'opportunità di ottimizzare e diffondere questo mezzo di prevenzione delle malattie infettive, dovremmo (esser liberi di) rimisurare continuamente il razionale, l'efficacia e i rischi individuali e sociali di ogni singola vaccinazione proposta. Dovremmo riconsiderare in pratica, momento per momento, se sussistano gli elementi per giustificare la supremazia assoluta del principio di beneficenza su quello di autonomia.

Il peso delle evidenze scientifiche

Ci sono vaccinazioni la cui efficacia e sicurezza è garantita e onorata dal tempo: e certamente, tra queste, alla vaccinazione anti-poliomielite, difterite, tetano possiamo aggiungere il morbillo, la rosolia, la varicella, l'emofilo dell'influenza tipo b, l'epatite B, l'HPV, la pertosse. Ma sarebbe bene che anche per tutte queste vaccinazioni venissero estese conoscenza e consapevolezza dei problemi emersi proprio in conseguenza dell'attuazione del Piano vaccinale e della necessità di mettere in atto, passo dopo passo, evidenza dopo evidenza, le opportune strategie correttive. Un esempio è quello della modificazione epidemiologica della malattia naturale conseguente all'introduzione del vaccino antipertossico che ha determinato lo spostamento dell'età di massima suscettibilità proprio nell'epoca di massimo rischio (il neonato) per il più basso titolo di anticorpi specifici trasmessi dalla madre vaccinata rispetto alla madre immunizzata per via naturale: con la conseguente, incontrovertibile, necessità di ripianificare i richiami tenendo conto del limite dei sei/sette anni di protezione data dalla vaccinazione, di adottare la vaccinazione di routine di ogni don-

na al terzo trimestre di gravidanza e di avere, come di fatto ora abbiamo, l'evidenza scientifica che questa strategia è epidemiologicamente opportuna e praticabile sul piano dell'efficacia e della sicurezza (l'esperienza e le riflessioni sui casi di pertosse nel neonato e nel lattante pubblicata in questo numero di *Medico e Bambino* è in questo senso imperdibile²). E, pur senza che la cosa ci riguardi in maniera diretta, potrebbe essere utile condividere i problemi, più che i successi, che ora pone la vaccinazione anti-polio. Perché, se proprio grazie alla diffusione della vaccinazione siamo a un passo dall'eradicazione del virus della faccia della Terra, nei Paesi come la Cina o l'India, dove è più difficile vaccinare e in cui per ragioni pratiche non può essere adottata la vaccinazione di massa intramuscolare con virus ucciso (limiti di disponibilità concreta del vaccino inattivato, necessità di vaccinare alla nascita e quindi con vaccino orale), la polio non è stata ancora debellata e prevalgono paradossalmente i casi da virus vaccinale riattivato su quelli da virus selvaggio (500-1000 casi/anno vs 50-60 casi/anno). O ancora, e forse è questo il problema più cogente che dovremmo affrontare a casa nostra, si dovrebbe pretendere una risposta autorevole e non frettolosa e conformista sui dubbi relativi alla vaccinazione antipneumococcica: soprattutto alla luce delle più recenti evidenze sull'aggressività e inafferrabilità dei ceppi di rimpiazzo, emersi (inevitabilmente) dopo ogni estensione del numero di ceppi contenuti nel vaccino coniugato e delle preoccupanti conseguenze epidemiologiche di questo fenomeno. Nel Regno Unito, ma non solo, negli ultimi anni si è registrato un progressivo incremento di casi gravi di malattia invasiva pneumococcica (specie negli adulti) dovuta per lo più ai ceppi emersi dopo l'introduzione del vaccino coniugato eptavalente e tredicivalente, con la perdita, in termini di numeri assoluti di casi di malattia invasiva prevenuti, del beneficio procurato dall'introduzione della vaccinazione di massa³. Tanto che da molte autorevoli voci viene invocato di lasciare la strada del vaccino coniugato attuale puntando a vaccini attivi verso antigeni condivisi da tutti i sierotipi del temibile pneumococco^{3,4}.

I vaccini sono un'arma di prevenzione irrinunciabile e per molti di quelli che proponiamo ai nostri bambini la prova di efficacia e sicurezza è assoluta. Come successo per il vaiolo (e potrebbe succedere per virus come la poliomielite) la vaccinazione di massa universale può raggiungere l'obiettivo della eradicazione completa della malattia. Ma non bisogna perdere la consapevolezza che ogni vaccinazione può anche indurre modificazioni dell'epidemiologia e della tipologia delle malattie che bisogna saper riconoscere e affrontare senza che questo implichi una messa in discussione in termini generali della validità delle strategie preventive vaccinali. E questa consapevolezza, per essere utile alla soluzione dei problemi, non può rimanere un "segreto della scienza".

Modalità e contesto della comunicazione: il pro, il contro e la verità

Nel campo delle vaccinazioni e più in generale nell'ambito degli interventi che riguardano l'intera società (politici, sanitari, culturali), la verità, caratterizzata come è dall'essere in continua evoluzione, implica la complessità, in qualche modo la contraddizione e impone quindi una rincorsa ininterrotta. Quanto noi pediatri, noi scienziati, sappiamo dello straordinario valore delle vaccinazioni per la salute dei bambini e di tutta la società andrebbe divulgato, spiegato, condiviso assieme alla parte della verità fatta anche di contraddizioni e di problemi in divenire: tecnici sì, molto spesso, ma inevitabilmente

anche etici, culturali e filosofici⁵. Come si confà al progredire della scienza. Privarsi della libertà di affermare le difficoltà, di condividere i dubbi, le incertezze, le contraddizioni è quello che succede nell'affrettata, brutalizzante modalità di comunicazione del pro e del contro: quella cui ci ha abituato la politica (tutti parlano, nessuno ascolta), quella che ha il tempo di uno spot, quella che occulta, umiliandola, la verità e impedisce la crescita di una coscienza e di una cultura condivisa. Quella irrinunciabile coscienza e cultura condivisa, grazie alle quali ognuno, oltre che le sue ragioni e le sue certezze, propone anche le sue difficoltà ed è portato a fare una scelta solidale, piuttosto che "contro". Come è giusto che sia davanti ai grandi problemi che riguardano tutti.

Bibliografia

1. Comitato Etico per la Pratica Clinica Pediatrica con valenza regionale c/o Azienda Ospedaliera di Padova. Vaccini in età pediatrica e rifiuto vaccinale: riflessioni etiche. 10 luglio 2017.
2. Marchetti F, Guiducci C, Angelini R. L'epidemiologia che "conta" nelle scelte vaccinali: il caso della pertosse in neonati e lattanti. *Medico e Bambino* 2018;37(8):495-500.
3. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:441-51.
4. Swanson DS, Harrison CJ. Playing "whack-a-mole" with pneumococcal serotype eradication. *Pediatrics* 2017;140:e20172034.
5. Rosebaum L. Trolleyology and the Dengue vaccine dilemma. *N Engl J Med* 2018;379(4):305-7.

Il Coordinamento Scientifico di Medico e Bambino

Egidio Barbi, Irene Berti, Irene Bruno, Sara Lega,
Giorgio Longo, Federico Marchetti, Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

QUANTO È LARGO LO "SPETTRO" DELLA CELIACHIA?

L'articolo di Pandullo e coll.¹ in questo numero di *Medico e Bambino* focalizza l'attenzione sul significato, per la diagnosi di celiachia, o più in generale, di appartenenza allo "spettro celiaco", del riscontro di autoanticorpi associati alla malattia celiaca - anti-transglutaminasi2 (anti-TG2) e anti-endomisio (EMA), di seguito definiti anticorpi - nella mucosa intestinale. Lo "spettro celiaco" comprende non solo la celiachia conclamata, così come la conosciamo (sierologia positiva e atrofia della mucosa intestinale), ma anche quella condizione sostenuta da una abnorme risposta immune innescata dal glutine con produzione di autoanticorpi, ma enteropatia minore o assente.

Nell'articolo di Pandullo e coll.¹ vengono descritte due diverse metodiche per il rilievo degli autoanticorpi a livello intestinale, la immunofluorescenza per il riscontro di quelli depositati nel tessuto, e il dosaggio degli EMA rilasciati nei liquidi in cui sono posti frammenti biotici (EMA-*biopsy*). Nell'esperienza degli Autori, in entrambi i casi i test mostrano sensibilità e specificità assolute sia per la diagnosi di celiachia conclamata sia per quella di celiachia potenziale (autoanticorpi nel siero, ma normale architettura intestinale). Ciò è coerente con quanto riportato in letteratura: va però sottolineato come venga riportata una minore sensibilità dei due test nella celiachia potenziale rispetto alla celiachia conclamata, forse a causa di una minore

avidità degli anticorpi, meno capaci quindi di restare legati alle strutture tissutali. Va pure detto che quando si confrontano la ricerca dei depositi di anticorpi mediante immunofluorescenza e il dosaggio ELISA di anticorpi anti-TG2 nei surnatanti (test analogo alla ricerca degli EMA, ma quantitativo), quest'ultimo test appare più sensibile². Non va tralasciato infine che si tratta sempre di anticorpi di classe IgA e che nel caso di deficit di IgA sarebbe opportuno ricercare anticorpi di classe IgM, che vicariano l'assenza di IgA a livello mucosale³. Tutto ciò conferma l'intestino come sede di produzione degli anticorpi, ma non mostra, per quanto concerne il potere diagnostico, una superiorità rispetto alla consueta ricerca nel siero. Va comunque sottolineato come le linee guida ESPGHAN raccomandino la ricerca di depositi intestinali di anti-TG2 nei casi di celiachia potenziale, quelli appunto in cui manca la classica atrofia della mucosa.

Dove invece la positività dei test di produzione mucosale degli anti TG2 e/o degli EMA può fare davvero la differenza è nei soggetti con assenza di anticorpi nel siero e alto sospetto clinico di celiachia (condizione che è stata definita dagli Autori stessi, in una esperienza che riguardava familiari di primo grado, come celiachia criptica)⁴. Ma, in questi casi, la presenza di autoanticorpi mucosali identifica realmente soggetti appartenenti allo spettro celiaco (con HLA DQ2 e/o 8 e con sintomi che scompaiono a dieta senza glutine) o rappresenta un reperto aspecifico senza valore diagnostico? Sono questi i soggetti del gruppo C del lavoro di Pandullo e coll. Quanto sia grande questa fetta dello "spettro celiaco" è difficile a dirsi. Abbiamo in passato cercato di dare una risposta a questa domanda ricercando anticorpi intestinali in soggetti con aumentata densità di linfociti intraepiteliali $\gamma\delta$ (un altro marcatore di celiachia) e trovando nella mucosa intestinale della maggioranza di essi evidenti depositi di anticorpi anti-TG2⁵. Più recentemente⁶ abbiamo trovato che il 24% di soggetti sieronegativi sono positivi alla ricerca di depositi intestinali e ci siamo posti il quesito se si trattasse di soggetti appartenenti allo spettro celiaco o di non specificità del test. Ancora una volta il 41% di questi hanno mostrato un elevato rapporto $\gamma\delta$ /CD3 e segni infiammatori nella lamina propria. Interessante il rilievo relativamente frequente in soggetti con diabete tipo primo: anche qui segno generico di infiammazione intestinale o rapporto con il glutine?

In conclusione, la grande maggioranza di pazienti celiaci ha anticorpi anti-TG2/EMA a livello intestinale ove probabilmente sono prodotti. È stato dimostrato che la grande maggioranza delle plasmacellule intestinali presenti nella mucosa del celiaco produce anticorpi anti-TG2 anche se quale sia il loro ruolo nella patogenesi della malattia è ancora oscuro⁷. Dal punto di vista diagnostico, la loro ricerca aggiunge poco alla diagnosi dei casi conclamati e/o di celiachia potenziale (forse un

po' di più in questi ultimi quando i titoli autoanticorpali nel siero sono molto bassi e lasciano qualche dubbio), trattandosi di soggetti che già presentano positività nel siero. Ma potrebbe rappresentare la chiave diagnostica per risolvere i casi con predisposizione genetica, appartenenti a categorie a rischio come i familiari e i bambini con diabete insulino dipendente e/o con sintomatologia clinica conclamata ma senza anticorpi sierici. Resta però molto da lavorare per meglio caratterizzare i casi con positività isolata degli anticorpi mucosali con *trial* clinici che prevedano anche una valutazione degli effetti della dieta senza glutine. Una più chiara dimostrazione dell'esistenza di casi di celiachia sieronegativi con presenza di produzione e/o di depositi di autoanticorpi mucosali (di cui gli Autori avevano già riferito esperienza)⁴ e una più precisa definizione della loro frequenza nella popolazione imporrebbero allora l'uso di questo test anche al di fuori dello stretto ambiente di ricerca per tutti quei soggetti con sintomi suggestivi di celiachia, HLA DQ2/8 positività, ma negatività degli anticorpi nel siero.

Bibliografia

1. Pandullo M, De Leo L, Ventura A, Not T. EMA-*biopsy*: un nuovo test per semplificare la diagnosi di celiachia nei casi dubbi e difficili. *Medico e Bambino* 2018;37(8):528-530.
2. Tosco A, Aitoro R, Auricchio R, et al. Intestinal anti-tissue transglutaminase antibodies in potential coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2013;171(1):69-75.
3. Borrelli M, Maglio M, Agnese M, et al. High density of intraepithelial gammadelta lymphocytes and deposits of immunoglobulin (Ig)M anti-tissue transglutaminase antibodies in the jejunum of coeliac patients with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 2010;160(2):199-206.
4. Not T, Ziberna F, Vatta S, et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut* 2011;60(11):1487-93.
5. Tosco A, Maglio M, Paparo F, et al. Immunoglobulin A anti-tissue-transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(3):293-8.
6. Maglio M, Ziberna F, Aitoro R, et al. Intestinal production of anti-tissue transglutaminase 2 antibodies in patients with diagnosis other than celiac disease. *Nutrients* 2017;9(10).
7. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med* 2012;18(3):441-5.

Mariantonia Maglio, Riccardo Troncone
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte
da Alimenti, Università "Federico II", Napoli