

## L'AUTISMO dai VACCINI

### **Autismo o encefalopatia blanda da vaccinazioni infantili (Pediatrie) ?**

Il patologo olandese E. de Vries dimostrò per primo negli anni '60 che il cervello dei bambini, a causa della propria immaturità, non è in grado fino a circa il terzo anno di vita di reagire al danno causato dalla vaccinazione in un certo modo, che noi chiamiamo infiammazione. Nei primi tre anni si crea al massimo un edema cerebrale e questa reazione asintomatica, denominata da de Vries "encefalopatia postvaccinica blanda", si distingue dalla encefalite post-vaccinica che avviene solo dopo il terzo anno di età quando la struttura cerebrale del bambino è stata definita.

Questa differenziazione tra le due forme di patologie (encefalite e encefalopatia) non fa ancora parte della cultura generale medica, pur avendo ampie conseguenze. L'encefalite ha un quadro clinico ben definito e riconoscibile, mentre l'encefalopatia è difficilmente riconoscibile. Ciò spiega perché negli anni '30 in Austria furono registrate molte più segnalazioni di danni da vaccini che in Germania: in Germania c'era una vaccinazione infantile precoce, in Austria le stesse vaccinazioni erano ritardate di qualche anno. Comunque l'encefalopatia non solo è poco riconoscibile allo stadio iniziale, ma crea tanto più danni in uno stadio successivo quanto più piccolo era il bambino al tempo del danneggiamento.

In Irlanda già nel 1930 abbiamo la descrizione di un caso con danni cerebrali subclinici post-vaccino antivaiolo in un neonato: "Era molto agitato ed insonne con vomito frequente. Il giorno seguente era calmo ed apatico". Il termine autismo in realtà sarà introdotto da Kanner nel 1944, ma questa descrizione non può che attirare l'attenzione, specie se confrontato con le migliaia di casi simili di autismo post-vaccinazioni registrati negli ultimissimi anni.

A quando risale il primo caso di autismo derivante da vaccinazione? Evidentemente non sapremo mai qual è stato il primissimo caso di autismo post-vaccinazione, ma con il seguente ci andiamo molto vicini. Il dott. Combay, della Società Medica degli Ospedali di Parigi, riportò nel 1907 (sulla rivista medica Archives de Medicine des Enfants) un caso che gli era capitato nel 1905. Si trattava di una neonata in ottime condizioni di salute fino a quando, intorno ai quattro mesi di vita, non fu vaccinata. Già all'ottavo giorno cominciò a manifestare convulsioni, accompagnate da strabismo e altre gravi anomalie. Non morì ma rimase con "postumi molto accentuati". Non riconosceva i luoghi, aveva uno sguardo perso nel vuoto.

Kanner commise un errore quando pensò che l'autismo si differenziasse "nettamente da tutto ciò che c'era stato in precedenza" e che fosse un fenomeno "singolare". Sapeva Kanner che, secondo studi di neurologi di 10 anni prima, tra i postumi dei danni encefalici ci sono "quasi tutte le compromissioni immaginabili relative alla personalità e alle facoltà di sviluppo" (Josephine Neal, prof.ssa di neurologia, Università di Columbia, 1933)? Sebbene nel 1943 l'autismo fosse molto meno diffuso che negli anni successivi, si potrebbe pensare che Kanner avrebbe potuto trovare con una certa facilità degli individui affetti da autismo, in particolar modo nelle case di cura per portatori d'handicap e nelle scuole speciali dove gli stessi venivano assistiti come persone affette dalla "sindrome post-encefalica". Ma questo errore di Kanner è scusabile in quanto egli stesso non era un neurologo, ma uno psichiatra. Dato che le prime descrizioni sull'autismo erano talmente unilaterali e si concentravano esclusivamente sui presunti aspetti "emozionali" del disturbo, la classe medica degli anni Quaranta imboccò la strada della psichiatria.

Il coinvolgimento neurologico dell'autismo e i danni da "encefalopatia postvaccinica blanda" furono dimostrati nei decenni successivi: una lesione subclinica della neo-corteccia temporale dell'amigdala causa una sindrome in cui animali di laboratorio si comportano socialmente in modo grossolanamente inadeguato, mostrano una docilità paradossale, mancano di spontaneità e talvolta hanno una rabbia non appropriata. Danni subiti al lobo temporale hanno causato anche in umani una sindrome definita simile all'autismo [Cortex, 1975].

### **L'autismo da encefalite post-vaccinica**

*Alla luce delle nostre conoscenze chiamare l'autismo "autismo" è incompleto, riduttivo, non ci basta più, diciamo invece che la malattia dei nostri bambini si chiama "danni da encefalopatia". Ecco spiegato: i vaccini causano un rigonfiamento, un edema cerebrale diffuso (encefalopatia blanda), un'infiammazione del cervello (encefalite), a secondo dello stadio di sviluppo dei tessuti cerebrali quando il vaccino va a provocare il danno, ed è questo ciò che è accaduto loro. Volendo chiamare con il loro nome le cose che abbiamo sotto gli occhi, dovremmo dire "Sindrome encefalica acquisita della mielina da mercurialismo, insulto virale, tossinico, con colite ed autoanticorpi". Naah, troppo oscuro, meglio dire "autismo" allora... Kathy Blanco - kblanco@mindspring.com*

Il dr Thomas Rivers nel 1935 riuscì a produrre un'infezione del cervello in scimmie di laboratorio iniettando loro ripetutamente estratti sterilizzati di cervello e midollo osseo di coniglio. Questa è la sola causa di encefalite dimostrata scientificamente, cioè encefalite insorta nell'organismo a seguito di una reazione immunologica (allergica) a tessuti estranei.

Questo si inietta in neonati e bambini con le vaccinazioni infantili: sostanze decisamente tossiche (mercurio, alluminio), materiale proteico di origine animale, virus attenuati (che hanno una forte propensione ad attaccare i tessuti nervosi).

**La riuscita degli esperimenti finalizzati a provocare reazioni allergiche in animali di laboratorio viene favorita aggiungendo il vaccino antipertossico alla soluzione da iniettare.** I topi (oppure i conigli, i criceti, ecc.) muoiono di conseguenza più rapidamente e in maggior numero. In egual maniera l'aggiunta del vaccino alla soluzione sterile del cervello e del midollo spinale contribuisce in modo notevole a far insorgere un'encefalite allergica [Cherry, 1988]. Per tali motivi il vaccino anti-pertosse è "l'adjuvant" (adiuvante) preferito per gli esperimenti che debbono provocare l'encefalomielite allergica [Coulter, 1985].

Dunque sembrerebbe che le sostanze introdotte con il vaccino nell'animale da laboratorio hanno, tra tutti gli additivi biochimici, la massima capacità di facilitare danni e reazioni allergiche, ma che nei bambini cui si inietta tale "adiuvante" non possono esserci problemi o almeno non ci sono assolutamente prove di problemi? Sì, risposta esatta: "Non esiste alcuna prova che uno qualsiasi degli effetti del vaccino anti-pertosse, impiegato di norma quale adiuvante nelle prove di laboratorio, possa manifestarsi pure nei bambini che hanno ricevuto tale vaccino" [Cherry, 1988].

Casi di encefaliti post-vaccinazione sono stati riportati sin dagli Anni Venti. La rivista Journal of the American Medical Association del 3 luglio 1926 afferma a pagina 45: **"In regioni nelle quali non è stato ancora organizzato un programma su vasta scala di vaccinazioni della popolazione la paralisi totale da encefalite è rara. È impossibile negare una correlazione tra vaccinazioni e le epidemie di encefaliti"**.

Nel Lancet, il più importante giornale inglese sulla medicina, del 4 settembre 1926, furono riportati sette casi di encefalo-mielite (infiammazione del cervello e del midollo spinale, e delle loro membrane), in seguito a vaccinazione in due ospedali di Londra. Il prof. Turnbull ed il prof. McIntosh, i quali studiarono attentamente questi casi, avevano pubblicato inizialmente sul British Journal of Experimental Pathology: "Non esistono dubbi sul fatto che la vaccinazione abbia costituito il fattore casuale definitivo". A riprova di ciò erano stati pubblicati "i contenuti dei rapporti clinici, le autopsie e le descrizioni dei cambiamenti patologici, sia notevoli sia minori, nel sistema nervoso centrale, nelle zone vaccinate, nelle ghiandole linfatiche proprie di quelle zone ed in altri tessuti". Delle immagini grafiche perfettamente chiare illustravano le lesioni istologiche trovate nel midollo spinale nella parte più bassa. "La prova eziologica tratta dalle manifestazioni cliniche e istologiche è molto evidente, ed è confermata anche dai risultati degli esperimenti biologici (condotti su animali)".

Il dott. Pierre Baron, dell'Ospedale di Parigi, scrisse nel 1928 un libro che raccoglieva 255 casi di encefalite post-vaccinale a Parigi. Egli sottolineò che tutti questi casi furono volutamente ignorati dai rapporti medici o classificati come polmoniti o altro.

Nel 1923, 1924 e 1925 in Inghilterra era stata iniziata una massiccia campagna di vaccinazione antivaiole. Vennero eseguite migliaia e migliaia di vaccinazioni. Si verificò un notevole aumento nei casi di encefalite letargica. Nel 1924, in Inghilterra ed in Galles si registrarono 6296 casi di questa e di altre affezioni simili, su un totale di popolazione di 38.746.000 individui; insomma 162 casi per ogni milione di abitanti. A Liverpool, dove la copertura vaccinale della popolazione fu maggiore che nel resto dell'Inghilterra e del Galles, anche l'incidenza di encefalite fu maggiore, con 306 casi per ogni milione di abitanti.

Da una rassegna della letteratura medica non è difficile neanche individuare un legame tra autismo ed encefaliti. Tra i casi di sindrome encefalica registrati in Gran Bretagna nel 1928 furono notati dai medici *"cambiamenti del morale e del carattere"* dei pazienti, e tali peculiarità si manifestano con una sorprendente uniformità". In particolare, nella sindrome post-encefalica, non solo si subisce una *perdita delle capacità di interagire socialmente*, ma si reagisce a ciò con *iperattività* e atteggiamenti violenti. Nella maggior parte dei casi di sindrome post-encefalica non ci sono, almeno inizialmente, problemi evidenti e manifesti del sistema nervoso, ma col tempo l'infiammazione porta danni che alterano le capacità di comunicazione e di relazione sociale.

La rivista The New York State Journal of Medicine del 15 maggio 1926 riportava due articoli tratti da riviste straniere sul diffondersi di casi simili in Europa: "Casi di sintomi cerebrali da encefalite a seguito di vaccinazioni sono stati riportati in Olanda, Cecoslovacchia, Germania e Svizzera. Le persone vaccinate svilupparono un tipo di infiammazione cerebrale che causava la morte o, in alcuni casi, **una forma leggera di alienazione mentale**".

Fu allora che la Germania modificò la legge sulla vaccinazione antivaiole a favore di una meno rigida applicazione della stessa. Naturalmente stiamo ancora parlando di danni blandi cerebrali post-vaccinazioni, in quanto il primo caso di autismo nella storia riconosciuto dai medici (nonché la definizione di autismo) risale al 1944.

Gillberg nel 1986 descrisse il caso di una ragazza 13enne che sviluppò una tipica sindrome autistica dopo un attacco di encefalite. La TAC rivelò un'estesa distruzione bilaterale del parenchima del cervello e dei lobi temporali; c'era anche un coinvolgimento delle parti inferiori dei lobi parietali. Nel 1981 DeLong, Bean e Brown avevano già descritto la comparsa di sintomi autistici a seguito di malattia encefalica con lesioni subite nei lobi temporali, principalmente nella parte sinistra.

Nel 1989 un articolo sul Journal of Autism and Developmental Disorders riportò il caso di un 14enne che fu ricoverato all'ospedale per encefalite. Fu riscontrato un certo danno al lobo temporale cui seguì perdita delle capacità di linguaggio, socializzazione e memoria.

Ma vediamo ancora altri casi. Il soggetto colpito da encefalite soffre quasi sempre di *disturbi del sonno*: "F.B., un ragazzo di 11 anni, venne portato nella clinica il 12 novembre 1923. Diagnosi: debolezza fisica. Nel dicembre 1919 aveva avuto un lieve attacco di encefalite. Quattro giorni dopo i suoi ritmi del sonno e del riposo notturno erano cambiati completamente e in modo palese. Per due anni consecutivi non volle mai andare a dormire di notte, ma restava sempre sveglio ed iperattivo. Strappava la biancheria da letto, faceva chiasso, gridava forte, parlava da solo e correva in giro per la stanza. Si tranquillizzava soltanto verso il far del giorno e durante la giornata dormiva per periodi di due o tre ore. Durante gli intervalli in cui era sveglio si metteva a piangere" [Kennedy, 1928].

Un'emergenza di disturbi di sonno nella popolazione giovanile iniziò negli anni '60, cioè parallelamente all'epidemia di danni subclinici al cervello. Naturalmente i disturbi del sonno vennero visti come un problema psichiatrico da controllare con terapie e farmaci. Nel 1970, comparve una nuova sindrome del sonno, cioè l'incapacità ad addormentarsi fino a notte inoltrata nelle prime ore del mattino. Problemi di controllo urinario possono accompagnare questa situazione di danni subclinici al cervello.

*Diarrea, vomito, flatulenze, gastroenteriti, gastralgie, enuresi, stitichezza, mancanza di controllo dei muscoli costrittori*, sono sintomi riscontrabili nelle vittime di encefalite e che spesso vengono segnalati dopo l'inoculazione del vaccino DPT [Byers, 1948]. Alberto Garcia venne vaccinato all'età di 15 anni con il prodotto MPR. Il giorno seguente la sua temperatura salì a 40 °C e nell'arco della giornata ebbe 17 attacchi di diarrea con feci liquide, oleose e giallo-verdastre, in base alle quali venne diagnosticata un'infezione di salmonellosi. Nel giro di un mese cessò di parlare e successivamente comparvero i sintomi dell'autismo. Il dottor Buchwald (1996) ci presenta altri casi. Melvis Ellis reagì alla prima e quarta iniezione con una grave forma di gastroenterite. La seconda volta (a 18 mesi) venne portato in ospedale. La diagnosi attuale è quella di "stato simile all'autismo". Rosanna Hammond, nata nel 1960, presenta, in base all'attuale diagnosi medica, "un grave ritardo di sviluppo". Sua madre si ricorda che il sintomo più vistoso fu una persistente stitichezza comparsa dopo la vaccinazione.

Il *mutismo* è un'altra conseguenza delle vaccinazioni. Paul Galloway, che aveva reagito tutte le volte con notevole violenza ad ogni inoculazione di vaccino DPT, perse gradualmente la capacità di parlare e a 18 mesi, poco dopo la quarta inoculazione dello stesso vaccino, diventò completamente muto. Attualmente è diagnosticato come autistico. A Keith Miller successe la stessa cosa: da lattante era ancora in grado di strillare, ma un po' alla volta perse la voce e ora riesce a comunicare soltanto con un linguaggio a segni. Lo stesso accadde a Gary Keys: "Prima della vaccinazione era già in grado di parlare, ma poi smise completamente e non riusciva neppure a balbettare fra sé e sé. Da allora non ricominciò più a parlare. Non è più stato lo stesso di prima. Fino a quel momento era stato un bambino completamente sano che non aveva mai avuto nulla, nemmeno un raffreddore.

Ben documentati, quali conseguenze della vaccinazione trivalente DPT, sono gli *attacchi di tipo epilettico*, come sta a dimostrare il caso di Paul Hamill: "L'appuntamento col medico era fissato per il 21 maggio, esattamente quattro mesi dopo la prima iniezione, e in tale data ricevette la seconda iniezione di vaccino DPT. Durante la notte gli venne una febbre leggera, ma non mostrò alcun sintomo patologico fino al 27 maggio. Quel giorno eravamo a tavola e lui era seduto nella sua seggiolina sul pavimento. Balbettava e farfugliava tranquillamente; tutto d'un tratto smise di ciangottare. Guardai verso di lui per rendermi conto perché fosse diventato così tranquillo e silenzioso. Fissava con lo sguardo il soffitto. Gli misi la mano davanti agli occhi, ma lui non se ne accorse. Tale stato durò circa 30-40 secondi. Lo stesso fatto si verificò il 28 maggio per quattro o cinque volte, con una durata rispettivamente di 30-40 secondi. Il 29 maggio si svegliò alle sette di mattina. Era molto vispo. Lo misi sul fasciatoio per cambiarlo, quando improvvisamente si mise ad urlare come un pazzo, con delle urla così atroci che mi facevano gelare il sangue nelle vene. Si agitava sempre più e divenne molto irrequieto. Poi diventò completamente apatico e non ebbe più alcuna reazione. Lo chiamai per nome, battei le mani, ma non si muoveva. Lo chiamai per nome, battei le mani, ma non si muoveva. Le sue braccia penzolavano inerti lungo i

fianchi e diventò completamente flaccido come un pupazzo di pezza. Tale condizione durò più o meno 30 secondi". Dopo un mese il medico gli iniettò un'altra dose di vaccino DPT e gli attacchi epilettici divennero più frequenti, sino a 100 al giorno, sebbene assumesse quotidianamente ben cinque farmaci diversi. Oggi Paul Hamill presenta ritardi dello sviluppo, tratti autistici e continua ad avere ancora degli attacchi epilettici".

Nel 1988, Dietrich e collaboratori, usando scansioni del cervello con risonanza magnetica su neonati e bambini dai 4 giorni di età ai 36 mesi, hanno dimostrato che i bambini con ritardo dello sviluppo avevano anomalie nella mielinizzazione. Le autopsie su persone decedute per encefalite post-vaccinica rivelano numerose piccole lesioni giallognolo-rosa nella sostanza bianca del cervello, del cervelletto e del midollo spinale. C'è "una distruzione delle guaine di mielina in queste lesioni. I nervi stessi sono assai meno compromessi che non le guaine di mielina" [Merritt, 1979].

Il dato di fatto che l'encefalite, compresa l'encefalite provocata dalle vaccinazioni, possa determinare una perdita di mielina è noto sin dagli anni Venti [Bender, 1943]. Ma soltanto nel 1935, quando, come abbiamo prima citato, l'eminente scienziato americano Thomas Rivers scoprì il fenomeno noto come "encefalomielite allergia sperimentale", si comprese quale fosse la dinamica di tale processo e quale ruolo pregiudizievole avesse la reazione allergica nel caso dell'encefalite. Sino a quel momento la classe medica aveva supposto che l'encefalite venisse provocata direttamente da una infezione batterica oppure virale del sistema nervoso. Gli specialisti tuttavia, quando si misero alla ricerca di tali microrganismi infettivi, non trovarono nessuno e il fattore causale determinante l'encefalite restò per un certo periodo un enigma. Il mistero venne svelato allorché Rivers provocò nelle scimmie un'inflammatione cerebrale sperimentale, inoculando loro ripetutamente degli estratti sterilizzati (cioè eventuali batteri o virus erano stati eliminati) di cervello di coniglio e altre sostanze ricavate dal midollo spinale dello stesso animale [Rivers, 1935].

Volendo simulare le funzioni del cervello umano nella loro complessità e globalità bisognerebbe costruire un computer avente la consistenza di due interi quartieri urbani ampiamente provvisti di tutti i necessari circuiti elettrici ed elettronici, nonché delle rispettive sinapsi. un singolo neurone infatti può trasmettere contemporaneamente parecchi messaggi, esattamente come una singola linea può inoltrare parecchie telefonate o telegrammi. L'effetto di una encefalite sul cervello potrebbe essere paragonata ai danni provocati dai rovinacci e rottami pesanti che, cadendo su un qualsiasi punto della parte superiore di un computer, lo sfondano, pregiudicando gravemente i dispositivi sottostanti.

Nel 1971, Paul Wender, eminente dottore ed autorità scientifica del suo tempo, scrisse che "danni subclinici al cervello avvengono insieme, e probabilmente contribuiscono, alla patogenesi di praticamente tutti i disturbi di comportamento infantili". Normalmente, quando riceviamo informazioni attraverso i sensi, ne estraiamo il significato e lo organizziamo nella forma di concetti e di idee. Danni subclinici al cervello, però, impediscono o disturbano questo processo.

Uno studio della Yale Medical School (1984) rivelò che danni subclinici al cervello sono "forse il problema più comune ed impegnativo dal punto di vista del tempo negli studi medici pediatrici". Persino la American Medical Association ha ammesso la gravità del problema. È stato stimato che danni subclinici al cervello colpiscano il 20% circa dei bambini in età scolare, di cui una buona parte vengono etichettati come casi di Sindrome di Deficit Attentivo. Altri sintomi "psicologici" derivanti dai danni subclinici al cervello causati da encefalite post-vaccinale sono debolezza dell'ego, incapacità nel concettualizzare e acquisire esperienze, frammentazione intellettuale, costante ricerca della struttura, mancanza di socializzazione, sensazione di inadeguatezza, disturbi di appetito come bulimia o anoressia.

### **Come riconoscere la regressione autistica causata da vaccino**

Per regressione autistica si intende il caso di un bambino che sembrava aver raggiunto tutte le tappe di un normale sviluppo nei primi 15-18 mesi di vita, ma poi inizia un declino progressivo verso l'autismo, che di solito dura da 4 a 8 settimane.

Spesso alla base della regressione autistica c'è una vaccinazione fatta quando il bambino ancora non stava bene. La vaccinazione porta un periodo di 2 settimane di immunosoppressione fagocitaria e questo esalta attacchi virali. Ciò costituisce un fattore di preoccupazione tanto più quanto il bambino non ha avuto modo di risolvere problemi di infezioni o otiti, e nel caso in cui l'uso prolungato di antibiotici abbia compromesso la microflora intestinale.

Abbiamo visto il meccanismo per cui le vaccinazioni causano un danno cerebrale subclinico diffuso. Di solito lo stadio acuto del danno cerebrale su un bambino piccolo è praticamente asintomatico. "Le gravi reazioni post-encefalitiche possono manifestarsi soltanto dopo mesi o addirittura anni" [Baker, 1949]. "Lo stato del bambino viene sempre riconosciuto soltanto quando si analizzano e si valutano accuratamente l'anamnesi nella sua interezza e il suo comportamento complessivo" [Lurie, 1947].

Nonostante il danno da vaccino in un bambino piccolo, sebbene grave, può essere povero di sintomi, un indizio importante che compare sempre in questi casi clinici è una reazione negativa alle vaccinazioni, poche settimane prima della regressione: si avrà febbre alta e a volte insistente, irrequietezza, paura, irritabilità oppure con una

notevole insicurezza di movimento e reazione, sonnolenza, apatia e torpore fino alla perdita di coscienza. Anche disturbi non caratteristici come vomito, alterazione del colorito della pelle, aumento della temperatura etc. possono essere sintomi di un danno da vaccino.

Risulta decisiva l'osservazione dei genitori nel periodo successivo alla vaccinazione: se un bambino ha inizialmente raggiunto le pietre miliari di uno sviluppo indisturbato, regolare dell'età evolutiva nei tempi consueti, e quindi si ferma ad un certo punto, ad un dato livello di questo sviluppo, e se nel periodo appena antecedente questa regressione ha subito una vaccinazione, si può presumere che la vaccinazione sia la causa di questa inibizione dello sviluppo. È questa la cosiddetta "inibizione dello sviluppo dopo la vaccinazione", il solo sintomo sicuro di un danno da vaccino. Tale determinazione non è qualcosa di immediato, ma frutto di una serie di manifestazioni progressive, successive, relative allo sviluppo in un bambino di uno e due anni.

Molti genitori tengono una sorta di diario e questo è anche il nostro consiglio.

Quando si è presentato il primo sorriso ? Quando il bambino è stato in grado di alzare per la prima volta la testolina ? Quando la prima presa di contatto con la voce ? Quando il primo contatto visivo ? Quando i primi farfugli ? Quando le prime iniziative ? Quando i primi movimenti ? È vero, lo sviluppo è lento nel primo anno di vita, ma non indefinibile se colto da puntuali registrazioni del genitore nel tempo. Non dovrebbe essere difficile procurarsi una tabella tipo delle tappe dell'evoluzione nei primi 24 mesi di vita dal pediatra o su internet

<http://www.thebabyregistry.co.uk/pages/milest1.htm> oppure

[http://www.natus.com/baby\\_health/milestones.html](http://www.natus.com/baby_health/milestones.html) .

Per rendersi conto della difficoltà di definire un danno da vaccino vediamo alcuni casi clinici riportati da Coulter e Buchwald (1996).

Il caso di Frank Maxwell (nato nell'ottobre del 1978; diagnosi: ritardo dello sviluppo con sintomi autistici) costituisce un esempio chiarificatore. Sua madre venne contattata telefonicamente da noi per un'intervista. Sulle prime non era molto disponibile poiché anche lei, come tante altre madri di bambini autistici, era stata torchiata sin troppo da ricercatori e medici curiosi. Volle comunque conoscere lo scopo dell'intervista e, quando venne a sapere che riguardava una possibile correlazione con la vaccinazione DPT (difterite pertosse tetano), disse immediatamente di non essersi mai accorta di una reazione successiva alla vaccinazione e che non si ricordava nemmeno il giorno in cui Frank era stato vaccinato. Quando le si spiegò che le iniezioni vengono praticate di regola ad intervalli di due, quattro e sei mesi, rispose che secondo lei le vaccinazioni non potevano aver avuto alcun ruolo determinante in merito ai disturbi di Frank. Infatti i suoi sintomi autistici (il ritrarsi emozionale e l'evitamento del contatto oculare) erano già comparsi nel momento in cui aveva compiuto le sei settimane di vita e sull'esattezza di tale data non aveva alcun dubbio. Si trattava di un'informazione sorprendente, per cui le si chiese di controllare ancora una volta il diario relativo all'infanzia di Frank per esserne veramente sicuri. Ci ritelefonò profondamente emozionata un'ora dopo, dicendo che, secondo le indicazioni del diario, la prima iniezione del vaccino DPT era stata praticata a Frank proprio quando aveva sei settimane.

Mary Dorfmann (nata nel marzo del 1965; diagnosi: autismo) ricevette la prima iniezione di vaccino DPT a 18 mesi, quando si trovava in ospedale. Doveva venir operata di strabismo (che probabilmente le era stato provocato dalle vaccinazioni precedenti!). Dopo l'inoculazione del vaccino DPT incominciò a ritrarsi in sé stessa e ad evitare il contatto con le altre persone. I genitori attribuirono tale manifestazione ad un "trauma emotivo" causato secondo loro dalla degenza in ospedale.

Stephen Kennedy (nato nel marzo del 1978; diagnosi: atipica con tendenze autistiche) regredì, sotto vari aspetti, all'età di due anni e mezzo, poco dopo la vaccinazione DPT. Da quel momento non fu più in grado di collegare le parole in maniera logica, incominciò a soffrire di ecolalia e iniziarono periodi con rigidità dello sguardo.

Talvolta l'unico segnale di una reazione post-vaccinale è costituito da un cambiamento degli abituali ritmi del sonno del lattante. Le madri, ovviamente, si ricordano con facilità tale evento. Margaret Atwood (nata nel settembre del 1974; diagnosi: lieve autismo) dopo ogni vaccinazione non ebbe alcuna reazione a livello sintomatologico. La madre, tuttavia, si ricordò che Margaret cambiò i ritmi del sonno all'età di 18 mesi, poco dopo la quarta vaccinazione. A volte, durante la giornata e prima di questa vaccinazione, era solita appisolarsi. Dopo la stessa, invece divenne iperattiva, perse l'abitudine del sonnellino e di notte dormiva pochissimo.

Tommy Garrett (nato nel dicembre del 1977; diagnosi: sviluppo atipico, sindrome autistica) incominciò a scambiare il giorno per la notte e viceversa poco dopo la sua prima vaccinazione. "A 15 mesi, poco dopo l'inoculazione dei vaccini MPR e DT e dopo la vaccinazione antipolio, iniziò a modificarsi il suo comportamento. Prima era molto socievole. Parlava già e giocava. Tre giorni dopo le vaccinazioni presentava tutti i seguenti sintomi: ostinazione, iperattività e afflosciamento. Il suo corpo era inerte come

quello di un pupazzo floscio di stoffa. Perse la capacità di parlare e di giocare". (..) "Dopo il secondo richiamo dei vaccini iniziò a piangere in continuazione, con strilli acuti; si comportava come se fosse indisposto o si sentisse male. In pratica non è in grado di esprimere a parole ciò che vuol dire. E con i movimenti del corpo è la stessa storia. Sa ad esempio come si fa ad annodare i lacci delle scarpe, ma il suo corpo non reagisce e non compie i movimenti necessari. Allora si agita moltissimo, è molto irritato e scoraggiato".

David Montgomery (nato nel gennaio del 1975; diagnosi: forma simile all'autismo) manifestò un cambiamento della personalità esattamente nel periodo in cui gli fu praticata l'iniezione del vaccino MPR (morbillo parotite rosolia). Prima di tale vaccinazione si esprimeva con i soliti suoni tipici del ciangottio infantile. Dopo la stessa invece cadde in un mutismo assoluto e presentò degli stati estremi di paura e ansia per ogni forma di cambiamento della routine quotidiana, a causa dei quali si metteva ad urlare con grida convulse.

Anche Herbert Irving (nato nel dicembre del 1981; diagnosi: autismo) evitò, dopo la terza inoculazione di vaccino DPT, ogni contatto con le persone: "La terza iniezione costituì la proverbiale goccia che fa traboccare il vaso. Avrebbe dovuto essere vaccinato già da tempo, ma la data era stata spostata perché aveva mal d'orecchi. Gli fecero l'iniezione appena cessarono i dolori alle orecchie. Era il 2 gennaio: 10 giorni più tardi andammo in vacanza per un paio di settimane. In quel periodo il suo stato di salute peggiorava in continuazione. A casa, una volta rientrati dalle ferie, del tutto indifferente al fatto di vederci o di venir preso in braccio. Prima di quella vaccinazione gli piaceva stare con gli altri bambini e cercava la loro compagnia: li osservava mentre facevano i compiti e quando li guardava rideva tutto contento, oppure seguiva con interesse i loro giochi dal suo box".

### **Capitolo 3:**

#### **I meccanismi per cui i vaccini innescano l'autismo - Alterazione della solfatazione**

Subito dopo la nascita ci sono due stadi nello sviluppo del cervello che richiedono intensa solfatazione. Il primo stadio, durante la proliferazione delle cellule, coinvolge la solfatazione dei glicosaminoglicani (GAG) nel cervello [Balasubramanian, 1970; Burkart, 1987]. Il secondo stadio consiste nella mielinizzazione del tessuto cerebrale [Bachhawat, 1972, Siegrist, 1977], che avviene in buona parte nel periodo dal terzo fino al quindicesimo mese di vita [Yakovlev, 1965]. Questo periodo critico per l'organizzazione di base del cervello [Balasubramanian, 1970; Brunngraber 1979; Singh, 1965] coincide, come sappiamo bene, con il periodo delle vaccinazioni infantili.

Per semplicità i GAG possono essere pensati dal lettore come depositi di zolfo che mantengono la funzionalità dei tessuti.

È normale che i GAG vengano continuamente perduti per essere sostituiti da nuovi. Questa "muta" dei GAG subisce una accelerazione enorme a seguito di attivazioni immunitarie (da vaccini!) [Bai, 1976; Goldberg, 1993; Zanni, 1994, Zapata, 1994], ed è estremamente pronunciata nell'intestino, un tessuto molto ricco di GAG [Geocze, 1982; Murch, 1993]. La natura si è intenzionalmente appoggiata a meccanismi non infiammatori nell'affrontare le infezioni durante i primi mesi di vita, fornendo al neonato IgA non infiammatori dal sistema immunitario della madre, veicolati attraverso il latte materno [Owens, 1997]. Le vaccinazioni però vanno ad indurre nel bambino proprio ciò che la natura voleva evitare, ed infatti producono un fenomeno infiammatorio coinvolgente IgG e IgM. Il neonato non abbonda di materiale per la solfatazione e l'improvvisa richiesta di solfatazione a seguito delle vaccinazioni mette in competizione cervello ed ileo per questo materiale cruciale.

Ricercatori inglesi hanno dimostrato che in 39 bambini con sindromi autistiche su 40 c'era un'infiammazione a chiazze del colon ed un rigonfiamento delle ghiandole linfatiche nell'ultima parte dell'intestino [Wakefield, 1998]. Si trattava di bambini che avevano avuto un periodo iniziale di vita con normale sviluppo e che avevano acquisito capacità di linguaggio e di interazione sociale che però erano stati persi in concomitanza con periodi post- vaccinazioni. Wakefield inoltre riscontrò anomalie nella formazione dei GAG delle membrane intestinali.

Dal 1998 ad oggi, Wakefield, del Royal Free Hospital di Londra, ha pubblicato studi in cui oltre 160 bambini autistici venivano esaminati. Mediante ileocolonscopia fu determinato un'incidenza quasi del 100% dell'iperplasia (infiammazione) intestinale (che è una forma molto più blanda della rettocolite ulcerosa). Normalmente le proteine delle pareti intestinali sono solfatate e, in questo stato, formano uno strato protettivo continuo sulla superficie delle pareti intestinali. Quando c'è una insufficiente solfatazione le proteine tendono ad agglomerarsi tra di loro e lo strato diventa discontinuo.

La stessa cosa avviene nel cervello. La d.ssa Margaret Bauman e il dr Thomas Kemper, mediante autopsie, hanno evidenziato degli addensamenti anomali di neuroni nell'amigdala e nell'ippocampo in bambini autistici e ciò è spiegabile da uno stato di cattiva solfatazione.

Inoltre vedremo nel prossimo capitolo che nei casi più gravi di autismo le membrane meninge, specialmente quelle della "dura mater", perdono le loro capacità di sostegno della crescita, ostacolando la normale espansione del cervello e della volta cranica. È noto da studi scientifici degli ultimi 20 anni che le vaccinazioni possono provocare rigonfiamento cerebrale:

1. Barry W, Hatcher G, "-Fontanelle protuberanti- in neonati senza meningite", Arch Dis Child, aprile 1989; 64(4): 635-636
2. Dugmore, WN, "Edema bilaterale del polo posteriore: ipersensibilità al vaccino Alavac P", Br J Ophthalmol, dic. 1972, 55:848-849
3. Gross TP, Milstien JB, Kuritsky JN, "-Fontanella protuberante- a seguito di vaccinazione anti-difterica- tetano- pertosse e vaccino tetano- difterica", J Pediatr, marzo 1989;114(3):423-425
4. Iwasa S, "Rigonfiamento del cervello in topi causato dal vaccino anti-pertosse", Jpn J Med Sci Biol, 1985, 38(2):53-65
5. Jacob J, Mannino F, "Aumento di pressione intracraniale a seguito di vaccino anti- difterica, tetano e pertosse", Am J Dis Child, feb. 1979; 133(2):217-218
6. Mathur R, Kumari S, "-Fontanella protuberante- a seguito di vaccino triplo", Indian Pediatr, giugno 1981; 18(6): 417-418
7. Shendurnikar N, "-Fontanella protuberante- a seguito di vaccino DPT", Indian Pediatr, nov. 1986; 23(11): 960

### **Immunosoppressione post-vaccinazione**

Bisogna sapere che un aspetto assolutamente certo e riscontrabile in tutte le vaccinazioni consiste nella soppressione post-vaccinale delle difese immunitarie, con un massimo di caduta dei livelli di linfociti 10 giorni dopo l'inoculazione. Questa fase, riconosciuta universalmente negli ambienti scientifici, sembra non sia molto nota ai medici che vaccinano. Infatti l'esistenza di questa fase imporrebbe una visita molto attenta ai soggetti da vaccinare per evidenziare eventuali forme morbose in atto o in incubazione, che potrebbero aggravarsi o manifestarsi proprio in conseguenza della vaccinazione.

Un vaccino diminuisce l'immunità mediata da linfociti del 50%, due vaccini insieme del 70%. Ormai sono una norma 3 vaccini nella stessa iniezione, il tutto ripetuto in tre dosi successive a distanza di qualche mese. I vaccini riducono il numero di globuli bianchi, la capacità fagocitante dei neutrofili polimorfonucleari, la vitalità dei linfociti, la segmentazione dei neutrofili [Robin, 1997].

Per quasi due decenni Diane E. Griffin e colleghi all'Università Johns Hopkins di Baltimora hanno potuto documentare i meccanismi attraverso cui il vaccino del morbillo deprime l'immunità, e dunque aumenta il rischio di riattivazione di infezioni recentemente acquisite o latenti [Ward, 1993]. Il consiglio dei ricercatori è di non usare vaccini a virus attenuati a poche settimane di distanza tra di loro.

"Le vaccinazioni per il morbillo portarono alla soppressione della proliferazione linfocitaria, che era tanto maggiore quanto più elevati erano gli anticorpi prodotti dal vaccino nei bambini." [Hussey, 1996].

"Il vaccino attenuato del morbillo produce soppressione immunitaria che contribuisce ad un aumento di suscettibilità ad altre infezioni. Recentemente vaccini antimorbillo ad elevato titolo sono stati correlati a mortalità a lungo termine dei soggetti vaccinati" [Auwaerter, 1996].

Nel 1989 fu creato un tipo di vaccino per il morbillo altamente concentrato e quindi potenzialmente immunizzante più a lungo o meglio. Raccomandato dalla OMS (Organizzazione mondiale della Sanità), fu sperimentato sia su 1500 bambini di un quartiere di Los Angeles (Kaiser Permanente of Southern California) che su bambini del Messico, Haiti ed Africa [Centre for Disease Control, 1989-91]. Fu rilevato che i bambini iniettati con tale prodotto stavano morendo in gran numero. Le bambine africane, cui nell'esperimento fu somministrata una dose doppia rispetto a quella dei bambini, avevano una mortalità significativamente maggiore di quella dei bambini. Nel 1992 l'OMS ritirò tale vaccino dal mercato.

Il super-vaccino creato per il morbillo nel 1989 risultò causare una super-soppressione (da 6 mesi a 3 anni) del sistema immunitario. Il noto fenomeno dell'effetto depressivo del sistema immunitario fu cioè accentuato dalla particolare formulazione del vaccino.

In vista della capacità del virus del morbillo nel sopprimere il sistema immunitario, in particolare l'immunità cellulare, una persona che ha un'infezione cronica da virus del morbillo può essere molto più vulnerabile a numerose altre infezioni, sia virali che batteriche o micotiche.

I danni neurologici derivanti da uno stato di estrema immunosoppressione, non devono necessariamente derivare dal virus del morbillo o quello della rosolia, che comunque hanno una ben documentata correlazione con patologie del sistema centrale nervoso. Altri virus opportunistici, per esempio quello Epstein Barr, sono messi in condizione di rivirulentarsi e diventare dannosi.

Allo stesso modo, a seguito della settimana di vaccinazione contro il polio nella regione del Bahrian, ci furono nel luglio 1995 e nel settembre 1996 due epidemie di meningite da enterovirus, rispettivamente con 286 e 169 vittime.

"Epidemics of aseptic meningitis due to enteroviruses following national immunization days in Bahrain" (Annals of Tropical Paediatrics, vol. 18, no. 2, June 1998, pp. 101-9)

La letteratura medica ci dà indicazioni puntuali su vaccini di un tipo che possono aumentare l'incidenza di malattie virali di un altro tipo. La capacità del vaccino antipertosse di stimolare l'inizio di una polio paralitica è stato noto sin dal 1909. Nell'epidemia di polio in bambini della penisola araba dell'Oman, secondo la rivista britannica "The Lancet" (1990), la vaccinazione DPT ne fu la causa scatenante: tutte le 70 vittime (età 5-24 mesi) avevano ricevuto una iniezione di DPT entro i 30 giorni precedenti la comparsa della malattia. La vaccinazione DPT aveva esaltato la capacità di attacco del virus del polio. Alla fine degli anni '40 uno studio pubblicato su American Journal of Public Health evidenziò che su 1300 casi di polio in bambini della città di New York, circa il 70% delle vittime avevano ricevuto la vaccinazione DPT nei due mesi precedenti la manifestazione della malattia.

Secondo il New England Journal of Medicine del 19 gennaio 1984, dopo la vaccinazione antitetano poteva essere dimostrata una temporanea caduta, in ogni soggetto vaccinato, delle concentrazioni di linfociti T a seguito della vaccinazione. La caduta più rilevante si aveva fra il terzo e il quattordicesimo giorno post-vaccinale.

Anche il vaccino per l'influenza ha mostrato di poter aumentare l'incidenza di varie patologie nel periodo immediatamente dopo la vaccinazione. In uno studio del 1990 l'incidenza di patologie era 6.4 volte maggiore in bambini soggetti al vaccino rispetto a bambini non vaccinati.

"Disease caused by Haemophilus influenzae type b in the immediate period after homologous immunization: immunologic investigation", Pediatrics, vol. 85, number 4 part 2, April 1990, pp. 698-704

È ben noto alla comunità scientifica il notevole effetto depressivo delle vaccinazioni antipolio sui linfociti, con conseguente temporanea incapacità dell'organismo di combattere le infezioni e i virus. Per questo motivo in Italia "la vaccinazione con il metodo Sabin [virus vivo attenuato] deve essere distanziata di almeno 4 settimane da altra vaccinazione con virus vivo" (Legge 4 febbraio 1966 n. 51).

L'OMS riporta che su 34 nazioni in via di sviluppo (Africa, America latina) vaccinate con il vaccino vivo attenuato del polio, 24 hanno registrato un aumento dei casi di poliomielite paralitica. La poliomielite paralitica è una grave forma di polio che è comparsa solo a seguito delle campagne di vaccinazione antipolio. Prima non esisteva, il decorso della poliomielite era molto meno grave.

Nei casi di regressione autistica post-vaccinazione, lo stato di immunosoppressione è direttamente evidenziabile attraverso parametri immunologici [Singh, 1990] ed è una caratteristica clinica costante nei casi di autismo (difficoltà a fronteggiare le infezioni, basse popolazioni di macrofagi, etc.).

Negli organismi immunosoppressi la febbre è uno dei pochi modi disponibili per liberarsi dei virus in circolazione. L'aumentata temperatura attiva i linfociti e durante la febbre sono attivati una serie di misure antivirali, quale l'immagazzinamento del ferro nel fegato per non alimentare la moltiplicazione virale. Ebbene spesso vediamo che i bambini autistici è come se si risvegliassero temporaneamente durante febbri alte. Molti dei loro tratti autistici scompaiono temporaneamente, una parte di loro improvvisamente elaborano frasi di 5 o 6 parole mentre precedentemente erano assolutamente muti.

### **L'autismo da virus**

Il meccanismo delle encefaliti virali è noto e sono noti casi di autismo prodotti da encefaliti virali (e lo abbiamo visto nel capitolo precedente). Il passaggio dall'attacco del virus latente (vaccinale) all'autismo è meno ovvio e più articolato. Infatti c'è una progressione asintomatica, clinicamente invisibile, se si eccettuano inizialmente, reazioni post-vacciniche quali febbri, pianti prolungati con strilli acuti, alterazioni del ritmo del sonno, etc.

La vaccinazione non fa altro che realizzare proprio quello che tutto il corpo e il sistema immunitario cercano di evitare o prevenire quando in contatto con un virus: ovvero l'iniezione immette il virus direttamente nel sangue, senza che siano state attivate le difese locali e fagocitarie, offrendogli accesso libero ed indisturbato verso alcuni target più delicati e questa volta vulnerabili (neurologico, endocrino, etc.).



Zecca e collaboratori [1998] segnalano che i livelli di anticorpi a rosolia e morbillo in bambini diagnosticati autistici erano del 300% superiori a quelli normali. Questi livelli elevati di anticorpi possono essere interpretati come un'attivazione cronica del sistema immunitario contro un'infezione subclinica.

T. Zecca, D. Grafino, University of Medicine and Dentistry, New Jersey and Children's Hospital of New Jersey, Newark, "Elevated rubeola [measles] titers in autistic children linked to MMR vaccine" (abstract submitted to the National Institutes of Health, 1997-8; text available at <http://webpages.netlink.co.nz/~ias/mmraut1.htm>)

Ricercatori del Royal Free Hospital di Londra [Wakefield, 1998 e 2000], hanno dimostrato, mediante ileocolonscopia, la presenza nell'intestino del virus latente del morbillo nel 100% dei bambini la cui regressione autistica aveva avuto inizio con reazioni avverse alle vaccinazioni infantili.

Un altro gruppo di ricerca, quello irlandese del professor John O'Leary, ha confermato la presenza del virus del morbillo dello stesso ceppo del vaccino nell'intestino di 24 bambini autistici su 25.

Sembra che il bambino autistico non riesca a liberarsi della presenza di tale virus vaccinale nell'organismo. Il prof. Kawashima, dell'Università di Tokio, ha trovato il virus del morbillo (DEL CEPPO VACCINALE) nel sangue di bambini che hanno avuto una regressione autistica a seguito delle vaccinazioni. La tecnica usata è stata quella dell'esame del DNA proteico in cellule mononucleari periferiche del sangue (PBMC), con un riscontro positivo dell'attività subclinica virale a distanza di alcuni anni dalle vaccinazioni infantili nei bambini autistici ma non in quelli di controllo.

Virus di ceppi vaccinali dunque sono una presenza costante (anche a distanza di anni dalla vaccinazione) in bambini autistici ma non in bambini di controllo sani. Ciò è testimoniato dai sopramenzionati recentissimi studi virali nell'autismo provenienti da Inghilterra, Irlanda e Giappone. Essi indicano una situazione dove c'è la stessa progressione dei danni che nelle encefaliti virali cui segue autismo, ma al rallentatore.

Con il test rapido sul sangue denominato "Polymerase Chain Reaction" (PCR test), cioè test sulla catena di reazione della polimerasi, è possibile rilevare la presenza subclinica nell'organismo del virus dello stesso ceppo nel vaccino. Un articolo della rivista "Archives of Virology", 1996, riporta che mediante il test rapido è stato possibile confermare che alcuni casi di panencefalite sclerosante erano reazioni avverse ai vaccini a virus vivo attenuato.

Nel 1997 sul Journal of Indian Medical Association viene riportato il caso di una ragazza che aveva ricevuto tutte le vaccinazioni infantili. A nove mesi le fu somministrato il vaccino triplo morbillo parotite rosolia: la bambina si sentì male e le sue condizioni deteriorarono rapidamente. Le sue funzioni intellettuali e il suo sviluppo erano stati normali fino ad allora. A seguito della reazione al vaccino la bambina regredì dal punto di vista del comportamento, interazioni sociali e smise di tentare di parlare. Anche la situazione fisica peggiorò con spasmi mioclonici delle braccia e riflessi depressi del tendine. Gli autori conclusero con la diagnosi di panencefalite sclerosante subacuta che si sviluppò come reazione avversa ritardata al vaccino triplo. Gli autori sottolineano che sono stati riportati altri casi simili causati dal virus vivo attenuato del vaccino del morbillo.

"Measles, Mumps, Rubella Vaccine Induced Subacute Sclerosing Panencephalitis," Journal of the Indian Medical Association, November 1997, vol. 95 no. 11, page 594

"Polymerase chain reaction detection of the hemagglutinin gene from an attenuated measles vaccine strain in the peripheral mononuclear cells of children with autoimmune hepatitis," Archives of Virology volume 141, 1996, pages 877-884

Nelle vaccinazioni infantili riscontriamo 4 situazioni diverse che, andando a sommarsi, rappresentano, quanto più le si trascura, un cocktail esplosivo:

1. per natura il bambino (da qualche mese a 2 anni) è già in uno stato di minore difesa contro eventuali attacchi virali;
2. il vaccino crea un periodo di alcuni giorni di pronunciata immunosoppressione ;

3. il vaccino a virus attenuato consiste in un virus indebolito che è somministrato proprio per produrre un certo grado di sfida all'organismo medio, immunologicamente sano. A volte questi virus sono tripli, cioè più virus vengono contemporaneamente iniettati;
4. uno degli effetti della vaccinazione è di aumentare la permeabilità intestinale ed ematoencefalica, con la conseguenza che ciò favorisce il passaggio virale ai tessuti periferici.

Infine, queste considerazioni diventano ancora più preoccupanti perché nel primo anno di età è stato dimostrato che molti virus restano nell'organismo in modo asintomatico. Per esempio Pass (1981) ha mostrato che l'infezione da herpes virus era asintomatica in 25 di 27 bambini infetti.

#### *Bibliografia*

Hussey GD, "The effect of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines on immune response in infants", J Infect Dis 1996 Jun;173(6):1320-6

Auwaerter PG, "Changes within T cell receptor V beta subsets in infants following measles vaccination", Clin Immunol Immunopathol 1996 May;79(2):163-70

Ward BJ, Griffin DE, "Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response", Clin Immunol Immunopathol 1993 May; 67(2):171-7

Wu VH, "Measles virus-specific cellular immunity in patients with vaccine failure", J Clin Microbiol 1993 Jan; 31(1):118-22

#### **Incubazione acuta del virus attenuato da vaccino**

Con la somministrazione di un vaccino a virus attenuato, una popolazione di 150.000 unità batteriche iniettate nel sangue raggiungono e colonizzano l'intestino e altri tessuti dell'individuo vaccinato. Il virus vivo attenuato dei vaccini può rivirulentarsi, in particolari situazioni, nell'individuo in cui è stato iniettato. Questa situazione può creare forme attenuate o forme atipiche della malattia [Molecular Virology, cap.3, p.78, Harper publishers, 1994]

Per chiarezza tratteremo prima le infezioni acute da virus attenuati e quindi le reazioni ritardate o croniche.

21 giorni dopo la somministrazione del vaccino triplo morbillo parotite rosolia, una bambina di 3 anni mostrò letargia, febbre, tosse secca, irritabilità, ed irritazione meningea. Non furono riscontrate infezioni naturali di morbillo, parotite, rosolia o altre infezioni batteriche. Si trattava di infezione acuta da virus vivo del vaccino.

"Mumps meningitis following measles, mumps, and rubella immunisation" (The Lancet, vol. 2, July 8, 1989, p. 98; comments in vol. 2, August 12, 1989, pp. 394-5; vol. 2, September 16, 1989, p. 677)

Sullo stesso numero di quella rivista, The Lancet, un medico della Germania occidentale riportava una meningite da virus della parotite, in un bambino di 2 anni, 21 giorni dopo la vaccinazione tripla morbillo parotite rosolia. Anche in questo caso non c'era stata esposizione all'infezione naturale della parotite. L'autore conclude dicendo: "Il tempo di incubazione per la parotite è di circa 21 giorni. In alcuni pazienti il lasso di tempo tra la vaccinazione e la manifestazione della meningite è molto vicino a queste 3 settimane, e tutti gli altri dati fanno pensare ad un'incubazione del virus attenuato da vaccino".

Il 16 settembre 1989 due medici inglesi riportano sul Lancet due casi di bambini di 16 mesi di vita con meningite da parotite ricoverati in ospedale 18 e 19 giorni dopo la vaccinazione tripla morbillo parotite rosolia. Il virus della parotite, isolato dal fluido cerebrospinale di entrambi i bambini, confermò questi due casi di infezione subclinica da virus attenuato della parotite. In uno di questi due bambini, nonostante ciò, non fu osservato l'aumento degli anticorpi relativi alla parotite, anche se egli fu vittima di una meningite post-vaccinica.

La letteratura medica offre altri studi che riferiscono di casi simili causati dall'incubazione del virus attenuato da vaccino:

"Mumps meningitis, possibly vaccine related", Canada Disease Weekly Report, vol. 14-40, 1988, pp. 209-11  
"A case of mumps meningitis: a post-immunization complication?", Canada Disease Weekly Report, vol. 13-35, 1987, pp. 155-6  
"A case of mumps meningitis: a complication of vaccination?", Canadian Medical Association Journal,

vol. 138, 1988, p. 135

"Vaccine-induced mumps-like disease", *Development of Biological Standards*, vol. 43, 1978, pp. 269-72

"Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps", *Paediatric Infectious Diseases*, vol. 8, 1989, pp. 302-8.]

L'infezione della varicella con il tipico rash cutaneo viene segnalata in una donna 38enne precedentemente sana 12 giorni dopo la vaccinazione a virus vivo attenuato della varicella.

"Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts" (*Journal of Infectious Disease*, vol. 176, no. 4, October 1997, pp. 1072-5):

ABSTRACT: Dodici giorni dopo aver ricevuto un vaccino a virus vivo del ceppo Oka per la varicella, una donna 38enne sana sviluppò un rash cutaneo con 30 lesioni separate. Sedici giorni dopo i suoi due figli svilupparono anch'essi il rash. Il DNA del virus della varicella, ottenuto dalle lesioni della pelle si rivelò essere quello del ceppo vaccinale. Questo caso documenta la trasmissione del virus vaccinale dal vaccino a sani individui sottoposti all'iniezione e a individui in contatto con loro nell'abitazione domestica. Ulteriori studi sono necessari per determinare l'incidenza di questi eventi".

Lo stesso avviene con il vaccino a virus vivo attenuato del polio. In un'indagine del Congresso USA è stato documentato che l'87% negli USA dei casi di polio dal 1970 in poi derivavano dall'uso del vaccino antipolio. Negli ultimi decenni negli USA si sono verificati fino a 5-10 casi dall'anno di polio paralitica come conseguenza del vaccino Sabin, praticamente quasi il 100% dei casi di polio paralizzante.

#### **Incubazione ritardata e cronica del virus vaccinale**

Nei casi di reazioni acute ai virus da vaccini, abbiamo visto, ci si possono aspettare manifestazioni dei sintomi dell'infezione dopo un periodo di incubazione di circa 20 giorni. Andiamo ora a evidenziare che le vaccinazioni possono anche causare infezioni croniche che si sviluppano in tempi più lunghi e in maniera asintomatica o atipica rispetto al normale sviluppo dell'infezione da virus.

Wakefield ha riportato che "il virus del morbillo iniettato con le vaccinazioni persiste nell'intestino dei vaccinati, segnalando un'alterazione dell'assetto immunitario dei soggetti sottoposti a profilassi vaccinale, generando le malattie più disparate dell'apparato gastrointestinale, tra cui il morbo Chron" [Wakefield, *The Lancet*, 29 aprile 1995].

Una serie di studi sperimentali effettuati da Domingue e Woody [1997], della Tulane University, evidenziano la situazione in cui, in un organismo temporaneamente alterato o compromesso, la maggior parte dei batteri possono assumere forme alquanto diverse da quelle originarie ed avere decorsi atipici: "Questi organismi possono sopravvivere e persistere in uno stato latente nell'organismo, incubarsi e quindi causare stati patologici, tra cui nefriti, febbri reumatiche, stomatiti aftose, ematuria idiopatica, morbo di Crohn, etc. ["Bacterial persistence and expression of disease", *Clinical Microbiology Review*, vol. 10, no. 2, April 1997, pp. 320-44].

39 casi subclinici di morbillo tra 87 bambini completamente vaccinati nell'Africa occidentale sono riportati sulla rivista "The Lancet" [1999]. Le concentrazioni di anticorpi erano 45 volte superiori al normale ed erano rimaste elevate per almeno 6 mesi (fino alla chiusura del periodo di studio).

"Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa", *The Lancet*, vol. 353, January 9, 1999, pp. 98-102

"Infezioni subcliniche non sono insolite dopo la somministrazione di vaccini tripli", secondo uno studio di Trier e Ronne [1992]

H. Trier and T. Ronne, "Duration of immunity and occurrence of secondary vaccine failure following vaccination against measles, mumps and rubella", *Ugeskr Laeger*, vo. 154, no. 29, July 13, 1992, pp. 2008-13

Abbiamo citato precedentemente Zecca e collaboratori [1998], secondo cui bambini autistici avevano una persistenza di elevati anticorpi al virus del morbillo e rosolia, indicazione di infezione cronica subclinica.

Secondo uno studio effettuato con il test rapido PCR, "in alcune patologie autoimmuni viene rilevata l'attività nell'organismo del virus vaccinale attenuato".

"Polymerase chain reaction detection of the hemagglutinin gene from an attenuated measles vaccine strain in the peripheral mononuclear cells of children with autoimmune hepatitis", Archives of Virology, volume 141, 1996, pages 877-884

Tra i pazienti che non avevano avuto la tipica manifestazione acuta delle infezioni di rosolia o morbillo, ma che avevano altissimi livelli di anticorpi a morbillo e rosolia, Laitinen ha trovato prevalentemente pazienti con patologie autoimmuni come Lupus eritematoso, sclerosi multipla, epatite autoimmune. Nel caso della sclerosi multipla, sottolinea Laitinen, già altri ricercatori hanno mostrato elevati livelli di anticorpi al morbillo.

Laitinen e collaboratori hanno dunque valutato l'ipotesi che, in individui suscettibili, anomali meccanismi di difesa immunologica possano essere attivati da atipiche infezioni croniche. Le conclusioni dei ricercatori sono che i virus attenuati vaccinali non solo possono rivirulentarsi e causare infezioni croniche con elevati livelli di anticorpi, ma che possano avere un ruolo attivo nella patogenesi di almeno alcune delle patologie individuate.

Laitinen O, Vaheri A, University Central Hospital and Department of Virology, University of Helsinki, Finland, "Very high measles and rubella virus antibody titres associated with hepatitis, systemic lupus erythematosus, and infectious mononucleosis", The Lancet, vol. 1, February 9, 1974, pp. 194-7

Un indizio dell'incubazione nell'organismo del virus attenuato da vaccino può essere la persistenza di elevati titoli di HI e di IgG, in presenza di reazioni a vaccini e anche encefalomielite. Un caso accertato è quello di una bambina vaccinata a 12 anni con un vaccino del morbillo a virus vivo; essa sviluppò una encefalomielite 10 anni dopo la vaccinazione. I ricercatori concludono che il virus attenuato del morbillo dunque diventa patogeno senza i sintomi tipici del morbillo ordinario.

"Measles Encephalomyelitis in a Patient With a History of Vaccination," Acta Paediatrica Japonica, vol. 37, number 3, June 1995, pp. 374-376

### **L'autismo da mercurio**

*Nei primi anni del 1900 era prassi comune trattare bambini sotto i 5 anni con ritardo della dentizione usando polveri di mercurio. Una certa percentuale di questi bambini (1 su 500/ 1000), esposti cronicamente a tali dosi di mercurio, sviluppavano una condizione multisintomatica definita acrodinia, intossicazione da mercurio caratterizzata spesso da depressione, distacco e ogni forma di anomalia comportamentale.*

Fu il dr Josef Warkany [1948], del Cincinnati Children's Hospital, che avanzò tale ipotesi per la prima volta, 50 anni dopo l'inizio di quell'epidemia causata dal trattamento medico dentale al mercurio. Intorno a tale ipotesi iniziò a crescere un generale consenso, non senza, però, una resistenza dura da parte di scienziati e degli uomini di medicina nelle posizioni di maggior potere. Il mercurio in polvere per uso dentale fu rimosso nel 1954, su iniziativa dei produttori a causa della cattiva pubblicità e probabilmente nella speranza di prevenire richieste di risarcimento. L'epidemia di acrodinia cessò istantaneamente.

Oggi neonati e bambini sono esposti ancora una volta a basse dosi di mercurio, usato come conservante dei vaccini ed iniettato a più riprese direttamente nel sangue.

Come è stato per l'acrodinia, la morbilità è di 1 su 500/ 1000 dei bambini esposti alla stessa dose di mercurio dei vaccini. Come è stato per l'acrodinia, ci si è posti il problema di misurare i livelli di mercurio nell'organismo di questi bambini con un po' di anni di ritardo. Come è stato per l'acrodinia, le verità scientifiche misurabili ed accertabili vengono ricacciate indietro dalle lobbies economiche con l'arte del negare l'evidenza e di non far fare indagini.

Potrebbe il mercurio cui sono esposti i neonati attraverso dosi multiple di mercurio spiegare l'epidemia di autismo degli ultimi decenni ?

Nel febbraio 2001, alla conferenza sulla "Disintossicazione dei bambini autistici", tenuta dall' Autism Research Institute a Dallas, 25 tra medici e ricercatori hanno riportato di aver trattato con DMPS o DMSA, chelanti del mercurio, circa 1.500 pazienti autistici, ottenendo consistenti miglioramenti.

È noto che casi di intossicazione da mercurio i livelli di mercurio in urine e sangue possono essere normali già pochi giorni dopo l'esposizione. Il test con DMPS di escrezione urinaria di mercurio è il solo modo accurato di stimare il carico corporeo di mercurio. Una media di 87 mcg di mercurio per grammo di creatinina è stato riscontrato in questi bambini autistici a seguito di un carico di DMPS. Questi risultati superano nettamente i 40 mcg considerati indice di un'intossicazione di mercurio. I livelli di mercurio nei capelli andava dai 2.6 e i 5.6 mcg/g.

A seguito del trattamento intermittente con DMPS o l'altro chelante del mercurio DMSA c'era nei bambini autistici trattati una normalizzazione dei livelli di mercurio nei capelli e netti miglioramenti delle capacità di linguaggio e comportamento, documentato sulla base di scale di valutazioni di neuropsicologia.

#### *L'esposizione della popolazione infantile al mercurio*

Le iniezioni di vaccini sono una nota fonte di mercurio [Plotkin & Orenstein, 1999]. Halsey [1999] ed Egan [2000] hanno confrontato la somma delle dosi di mercurio ricevute attraverso le vaccinazioni infantili con i valori considerati tollerabili per ingestioni di mercurio. La dose di mercurio nei vaccini a 3 mesi è equivalente a 30 volte l'esposizione giornaliera massima, con i neonati di peso corporeo minore che ricevevano quasi 3 mesi di esposizione tollerabile giornaliera al mercurio in un solo giorno. Tali dati diventano ancora più gravi e preoccupanti se si considera che:

1. il mercurio produce danno agli esseri umani persino alle dosi considerate tollerabili [Grandjean, 1998];
2. il mercurio iniettato è più dannoso del mercurio ingerito [EPA, 1997, p.3-55; Diner & Brenner, 1998];
3. il mercurio, che colpisce principalmente il sistema nervoso centrale, è particolarmente dannoso per il cervello in fase di sviluppo [Davis et al, 1994; Friberg, 1994; Grandjean, 1999; Yeates, 1994];
4. il mercurio entra molto più facilmente nei tessuti cerebrali del bambino perché la barriera sanguigna del cervello non si è ancora chiusa completamente [Wild & Benzel, 1994]. È stato dimostrato che i neonati esposti al mercurio, diversamente da ciò che accade negli adulti, accumulano notevolmente più mercurio nel cervello rispetto ad altri organi [EPA, 1997, p.4-1];
5. infine bambini sotto i 6 mesi di vita non riescono ad espellere mercurio, principalmente per la loro incapacità nel produrre bile, la principale via di escrezione del mercurio organico (Koo & Longo, 1976; Clarkson, 1993).

Sebbene l'infanzia sia riconosciuta come un periodo di rapido sviluppo neurologico, non esistono ancora pubblicazioni o studi in questo campo: gli effetti sulla salute del mercurio iniettato come nelle modalità delle vaccinazioni, da pochi mesi di vita a 2 anni di età [Hepatitis Control Report, 1999; *Pediatrics*, 1999; EPA, 1997, p.6-56]. Neonati esposti al mercurio attraverso il latte materno avevano ritardi nello sviluppo e un minor quoziente di intelligenza.

Il 21 giugno 2000 si è riunita ad Atlanta negli USA la Commissione del governo sulle vaccinazioni. È stata valutata la possibilità di correlazione tra esposizione al timerosal [il mercurio nei vaccini] e specifici sintomi neurocomportamentali in 400.000, bambini seguiti nell'ambito del progetto monitoraggio sulla sicurezza dei vaccini [Verstraeten, 2000]. È stata dimostrata una correlazione statisticamente significativa tra esposizione cumulativa al timerosal da vaccini e ritardi dello sviluppo, tic, sindrome di deficit attentivo, minori capacità di linguaggio e di apprendimento.

Secondo uno studio sull'uso del timerosal nei vaccini [Weekly Epidemiology Record, gen. 2000], "la valutazione fatta sulla sua sicurezza attualmente non può escludere la possibilità di subcliniche anomalie neurocomportamentali nei neonati derivanti da esposizione cumulativa al timerosal nei vaccini".

Non tutti i bambini cui viene iniettata una certa dose di mercurio sviluppano le stesse reazioni. La suscettibilità complessiva dell'individuo al mercurio dipende da fattori ambientali e genetici:

1. l'abilità di disintossicare i metalli pesanti;
2. la capacità di mantenere una microflora intestinale equilibrata, da cui dipende la maggior parte della rimozione dei metalli;

### 3. iper-sensibilità immunitaria al mercurio.

Questi 3 fattori di suscettibilità all'intossicazione da mercurio, è stato dimostrato, sono statisticamente significativi nell'autismo rispetto a gruppi di controllo. Infatti, nella letteratura medica troviamo che bambini autistici avevano:

1. difficoltà con la disintossicazione dei metalli pesanti [Edelson & Cantor, 1998, O'Reilly & Waring, 1993];
2. squilibri della microflora intestinale che impedisce l'escrezione di tossine [Shattock, 1997];
3. anomalie biochimiche indicanti autoimmunità [Zimmerman, 1993].

#### *Effetti del mercurio*

Boyd Haley, professore di chimica all'Università del Kentucky, che studia da anni gli effetti sui tessuti cerebrali del mercurio e i danni che produce, afferma: "I dati preliminari delle mie ricerche sono molto evidenti ed indicano che il mercurio dei vaccini è un fattore probabilmente fondamentale nel causare l'autismo".

La tossicità del mercurio è cumulativa e si verifica quando la velocità di esposizione è maggiore di quella di eliminazione. In tal modo c'è una neurotossicità ritardata nel tempo, che può manifestarsi mesi dopo l'esposizione. Le reazioni alle dosi di mercurio sono raramente evidenti subito, la regressione autistica comincia generalmente molte alcune settimane dopo la vaccinazione.

L'intossicazione da mercurio causa molte anomalie biologiche, le stesse che si riscontrano nell'autismo. Vediamone alcune.

#### *Organizzazione neuronale e circonferenza del capo*

Il mercurio causa stress ossidativo nei neuroni. Numerosi ricercatori hanno sottolineato che l'autismo è caratterizzato da "una condizione di disorganizzazione neuronale, in particolare relativamente allo sviluppo di un albero dendritico, di sinaptogenesi e sviluppo della complessa interconnessione entro e tra regioni del cervello" [Minshew, 1996; Bailey, 1996].

Il mercurio può interferire con la migrazione neuronale e deprimere la divisione cellulare nel cervello in via di sviluppo. Autopsie di bambini giapponesi e iracheni esposti al mercurio hanno rivelato "anomala citoarchitettura neuronale caratterizzata da cellule ectopiche e disorganizzazione degli strati cellulari" [EPA, 1997, p.3-86; Clarkson, 1997]. Topi esposti appena dopo la nascita al mercurio facevano registrare una notevole riduzione di molecole di adesione neuronale, che sono critiche durante il neurosviluppo per una corretta strutturazione sinaptica.

La sensibilità di queste molecole di adesione neuronale al mercurio diminuiva con l'allontanarsi dall'età dello sviluppo. "L'azione tossica sulla evoluzione delle molecole di adesione neuronale [NCAM] durante la formazione del cervello può disturbare la formazione dei contatti neuronali e potrebbe contribuire a disturbi del comportamento ed anomalie morfologiche" [Deyab, 1999]. Plioplys e collaboratori [1990] hanno trovato una depressa funzione delle molecole di adesione neuronale nell'autismo.

Anomalie nella crescita neuronale durante lo sviluppo sono implicate nelle differenze di grandezza del capo che si ritrovano sia nell'autismo che nei casi disintossicazione da mercurio. Nell'autismo, Fombonne [1999] ha trovato un sottogruppo con macrocefalo e un sottogruppo con microcefalo. Tali anomalie di dimensione si sviluppavano progressivamente. Lo studio più dettagliato delle dimensioni del capo nell'intossicazione da mercurio, condotto da Amin-Zaki [1979], coinvolse 32 bambini iracheni esposti durante la gravidanza e seguiti fino all'età di 5 anni. 8 di essi (il 25%) svilupparono una microcefalo progressivo, cioè la condizione non era presente alla nascita. Tale fenomeno fu attribuito alla morte neuronale o apoptosi da intossicazione al mercurio.

#### *Cervelletto e corteccia cerebrale*

Courchesne [1989], Bauman e Kemper [1988], Ritvo [1986] hanno fatto notare che la sola anomalia neurobiologica che si riscontra sempre poco prima dell'insorgenza di sintomatologie autistiche è la perdita di neuroni Purkinje nel cervelletto.

Danni al cervelletto sono implicati nell'alterazione della coordinazione, equilibrio, tremori e sensazioni [Davis, 1994; Tokuomi, 1982], ed è stato dimostrato che il mercurio provoca ciò quando danneggia la trasmissione sinaptica nel cervelletto tra le fibre e le cellule Purkinje [Yuan & Atchison, 1999]. Acrodinia, una forma particolare di intossicazione infantile da mercurio, è considerata una patologia causata principalmente dalla degenerazione della corteccia cerebrale e del cervelletto a seguito dell'avvelenamento da mercurio [Matheson, 1980].

Le cellule più colpite, sia nell'autismo che nell'intossicazione da mercurio, sono quelle che hanno una ridotta capacità di produrre elevati livelli di metallotionina e glutatione, sostanze che hanno azione protettiva verso la tossicità da mercurio [Fukino, 1984]. Granuli e cellule Purkinje hanno un rischio maggiore di tossicità da mercurio in quanto producono un minor livello di sostanze protettive [Ikeda, 1999; Li, 1996].

#### *Amigdala e ippocampo*

Nell'autismo si possono evidenziare alterazioni relative al lobo temporale, in particolare l'amigdala e l'ippocampo, ed aree connesse. In particolare queste alterazioni sono caratterizzate da aumentata densità cellulare e ridotta massa neuronale [Abell, 1999; Hoon & Riess, 1992, Otsuka, 1999; Kates, 1998; Bauman,

1985]. In alcuni casi anche i gangli basali mostrano lesioni [Sears, 1999], soprattutto una diminuzione di flusso sanguigno [Ryu, 1999].

Bachevalier [1996] ha mostrato che scimmie neonate con danni al complesso amigdaloide mostrano numerosi tratti autistici, tra cui isolamento sociale, sguardo fisso, mancanza di contatto visivo stereotipie nel movimento e coordinazione. Lesioni all'ippocampo, quando combinate con danni amigdaloidi, aumentano la severità dei sintomi.

Numerosi studi e autopsie hanno dimostrato che il mercurio si accumula selettivamente nell'ippocampo e nell'amigdala, soprattutto nelle cellule piramidali, a seguito di esposizione prenatale o nei primi mesi di vita [Warfvinge, 1994, Faro, 1998] e sono stati documentati i danni conseguenti dall'azione tossica del mercurio [Lorscheider, 1995, Larkfors, 1991; Li, 1996].

#### *Altre disfunzioni biochimiche*

Il mercurio causa l'alterazione dei livelli dei neurotrasmettitori serotonina, dopamina, glutamato e acetilcolina. Queste stesse anomalie sono trovate in bambini con autismo.

È noto che l'esposizione al mercurio causa disfunzioni nell'apprendimento e difficoltà di linguaggio, difficoltà con idee astratte e comandi complessi, tendenza a ritirarsi dal contatto con la gente, ansia e comportamenti ossessivi / compulsivi. Tutti questi sintomi sono ben documentati in bambini con autismo.

Disturbi sensoriali, tra cui mancanza di sensibilità nella bocca, mani e piedi, oppure ipersensibilità ai rumori, avversione al tatto e risposte esagerate o del tutto mancanti al dolore, sono manifestazioni comuni dell'intossicazione da mercurio. Questi stessi disturbi nella recezione sensoriale sono anche comuni nei bambini con autismo.

Il mercurio causa anomalie diffuse nell'organismo legandosi allo zolfo, così da causare danni multipli a enzimi, meccanismi di trasporto e proteine strutturali. Perciò le manifestazioni cliniche coinvolgono funzioni e organi multipli, con caratteristiche e intensità variabili. Lo stesso si verifica nell'autismo [Alberti, 1999].

L'intossicazione da mercurio causa immunosoppressione, ridotta funzionalità delle cellule natural killer, e proliferazione sistemica di lieviti, tutte condizioni concomitanti nei casi di autismo [Warren, 1987; Gupta, 1996].

Insolita attività epilettiforme è stata trovata in numerose forme di intossicazione da mercurio [Brenner, 1980, Fagala & Wigg, 1992; Piikivi & Tolonen, 1989; Rohyans, 1984; Lowell, 1996; Szasz, 1999]. Gillberg e Coleman [1992] stimano che il 35- 45% degli autistici sviluppano ad un certo punto attività epilettica. LeWine [1999], usando MEG ha trovato attività epilettiforme nell'82% di 50 bambini con regressione autistica.

#### *La diagnosi*

Per diagnosticare una intossicazione cronica da mercurio, piuttosto che monitorare i livelli del metallo nei liquidi biologici, spesso si cercano evidenze dei suoi effetti nell'organismo. Infatti i ricercatori dimostrano che nei casi di intossicazione da mercurio i livelli del metallo nelle urine e nel sangue spesso appaiono normali, anche se il mercurio rimarrà nel cervello e in altri organi per 15- 20 anni, senza adeguata terapia di chelazione.

Gli effetti tossici del mercurio possono essere usati come impronte per risalire alla sua presenza. Il test delle porfirine è un esame classico per risalire ad uno stato di intossicazione da mercurio. Il mercurio interferisce in una modalità unica con la sintesi della molecola eme dell'emoglobina. Tale interferenza porta alla produzione di sostanze denominate pre-coproporfirine, che possono essere considerate marker specifici dell'intossicazione da mercurio.

Il mercurio colpisce numerosi sistemi enzimatici. All'interno della cellula c'è un sistema enzimatico, la metallotionina, che è il livello di base di difesa ed espulsione dei metalli pesanti quali il mercurio. Carenze di tale enzima indicano intossicazione e suscettibilità al mercurio. In uno studio su 503 pazienti autistici [Pfeiffer Centre, 2001], 499 avevano una disfunzione del sistema metallotionina.

In uno studio, è stato trovato che i bambini autistici avevano una limitata capacità di disintossicazione epatica ed un accumulo di sostanze xenobiotiche [Toxicology and Industrial Health, 1998; 14, 4:553-563]. Il mercurio interferisce con il metabolismo P450 di disintossicazione nel corpo, rendendo dunque l'organismo vulnerabile ad accumuli di sostanze xenobiotiche e metalli pesanti.

Il mercurio inibisce fortemente e danneggia gli enzimi DiPeptilPeptidasi (DDP-IV) preposti alla decomposizione della casomorfina e della gluteomorfina. Gli enzimi DDP-IV hanno diversi nomi e locazioni. Quando sono presenti sulla superficie dei linfociti T (presiedono all'attivazione di tali cellule) sono chiamati CD26. Si trovano anche nei reni, ileo, fegato e barriera ematoencefalica. Quando sono preposti all'assorbimento del cibo, i DDP IV rimuovono i dipeptidi dalle proteine gliadorfina, casomorfina e gluteomorfina. Studi condotti su un ampio campione di pazienti autistici e schizofrenici ha trovato che oltre il 90% degli individui valutati avevano elevati livelli di proteina beta-casomorfina-7 nel sangue e nelle urine ed una disfunzione nel processo enzimatico per digerire le proteine del latte [Cade JR, Autism and schizofrenia linked to malfunctioning enzyme for milk protein digestion", Autism, Mar 1999].

#### *Esempi di casi clinici*

Durante una seduta del National Institute of Environmental Health Sciences, del 1 ottobre 2000, la d.ssa Stephanie Cave, che in 10 anni ha trattato oltre 400 bambini autistici, ha riportato che nella sua esperienza nessuna delle modalità terapeutiche era più efficace del trattamento di chelazione del mercurio. Vediamo alcuni casi:

Caso n.1: R.D., Bambino di 5 anni, nato il 4-25-94

Nessun problema nello sviluppo fino a 20 mesi di vita, aveva raggiunto tutte le tappe della crescita e dello sviluppo e parlava con frasi di 2 parole.

A 20 mesi iniziò la regressione autistica, con perdita della capacità di linguaggio e di contatto degli occhi. Iniziarono i sintomi autistici, tra cui mettere uno dietro l'altro oggetti simili, tendenza ad isolarsi e una notevole diminuzione di attenzione. La diagnosi di autismo fu effettuata a 26 mesi di vita.

L'esposizione totale al mercurio dalle dosi di vaccino ricevute nel primo anno di vita è stata di 136.5mcg. I livelli di mercurio nei capelli risultarono 2.6 ppm (rispetto a valori normali tra 0 e 1.5 ppm). Test con DMPS (3mg per kg. IV), effettuato il 7-7-99, rivelò 87 mcg di mercurio per grammo di creatina nelle urine dopo il carico di DMPS. Un trattamento intermittente con DMSA orale, continuato per 2 mesi, portò alla normalizzazione dei livelli di mercurio nei capelli.

Risposta al trattamento: I genitori riportano un notevole miglioramento nelle capacità di linguaggio e nel comportamento. Tali miglioramenti sono confermati e documentati da scale di valutazione neuropsicologica, in data 14 e 21 gennaio 2000: "La sua capacità nell'usare il linguaggio per interazioni sociali è aumentata nettamente e il paziente era in grado di sostenere comunicazioni prolungate e senza eccessiva difficoltà. È migliorato anche nella capacità di iniziare le interazioni e gli inviti agli altri bambini per giocare. Le capacità scolastiche ora sono o nella norma o maggiori della norma. La velocità di progresso è impressionante e molto incoraggiante".

Caso N.2: T.H., Bambino di 5 anni, nato il 12-1-94

Tutte le tappe dello sviluppo infantile sono state raggiunte nei tempi previsti, inclusi il muoversi a carponi, il camminare e il parlare.

Il bambino cambiò da completamente normale e sano a una condizione di grave autismo tra il 18° e il 20° mese. Perse la capacità di linguaggio, il contatto con gli occhi, la capacità di concentrarsi e iniziò a mostrare di voler rimanere solo. I sintomi a 3 anni di età includono una sete estrema, ecolalia, il camminare sulle punte, elevata soglia del dolore, problemi di sonno, iperattività e comportamenti ossessivi.

L'esposizione totale al mercurio contenuto nei vaccini è stata nel primo anno di vita di 124 mcg. I livelli di mercurio nei capelli erano di 2.21 ppm a 3 anni e 3 mesi di vita (valori norma tra 0-1.5 ppm). Test di carico con DMPS (3 mg. DMPS/kg, intravenosa) evidenziarono:

46 microgrammi di mercurio / g creatina, il 18 dicembre 1998

86 microgrammi di mercurio / g creatina, il 25 marzo 1999

46 microgrammi di mercurio / g creatina, il 27 luglio 1999

36 microgrammi di mercurio / g creatina, il 9-30-99

I valori norma per il mercurio nelle urine sono tra 0- 3 microgrammi / g creatina.

Tra le infusioni di DMPS il bambino ricevette dosi di 100 mg di DMSA, in pasticche, due volte a settimana.

*Risposta al trattamento:*

Il 22 marzo 2000 i genitori riportarono netti miglioramenti del comportamento, soprattutto negli ultimi due mesi. Egli ora risponde al suo nome e segue le indicazioni che gli vengono rivolte. È ritornato a parlare, e senza ecolalia, e c'è stato un miglioramento relativamente ai comportamenti ossessivi.

*Conclusioni*

Molte caratteristiche dell'autismo hanno una straordinaria somiglianza con alcune caratteristiche dell'intossicazione da mercurio, specialmente le disfunzioni immunitarie [Bridoux, 1997], i disturbi visivi [Cavalleri, 1998], i difetti di coordinazione / motori [Eto, 1997] che si vedono in un numero sempre crescente di bambini autistici.

Trattare i bambini autistici con agenti per rimuovere il mercurio ha portato miglioramenti significativi in molti di essi, a volte con risultati straordinari. Questo miglioramento coincideva con un aumento dell'escrezione di mercurio.

*Fonti bibliografiche:*

Queiroz ML, Dantas DC: B lymphocytes in mercury-exposed workers, *Pharmacology & Toxicology* 1997 Sept;81(3):130-3.

Bridoux F, et al: Transforming growth factor beta (TGF-beta)-dependent inhibition of T-helper cell 2 (Th-2)-induced autoimmunity by major histocompatibility complex (MHC) class II-specific regulatory CD4(+) T-cell lines, *Journal of Experimental Medicine* 1997 May 19;185(10):1769-75.



Cavalleri A, Gobba F: Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury, *Environmental Research* 1998 May;77 (2):173-7.

Korogi Y, et al: Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease), *American Journal of Neuroradiology* 1997 Jun-Jul;18(6):1127-30.

Eto K: Pathology of Minamata disease, *Toxicologic Pathology* 1997 Nov-Dec;25(6):614-23.

Maiorino RM, Determination and metabolism of dithiol chelating agents XV, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 1993 Dec;267(3):1221-6.

Gurer H, Antioxidant effects of N-acetylcysteine and Succimer in red blood cells from lead- exposed rats, *Toxicology*, 1998 Jul 17; 128(3):181-9.

Zhang J: Clinical observations in ethyl mercury chloride poisoning, *American Journal of Industrial Medicine*, 1984; 5(3):251-8.

Keith RL: Utilization of renal slices to evaluate the efficacy of chelating agents for removing mercury from the kidney, *Toxicology*, 1997 Jan 15; 116(1-3):67-75.

Ding GS, Liang YY: Antidotal effects of dimercaptosuccinic acid, *Journal of Applied Toxicology*, 1991 Feb;11(1):7-14.

Zabinski Z: The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapors, *Toxicology & Industrial Health* 2000 Feb;16(2):58-64.

Gerr F, Frumkin H, Hodgins P: Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient, *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 1994;32(5):569-75.

Zabinski Z: The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapors, *Toxicology & Industrial Health* 2000 Feb;16(2):58-64.

Woods JS, Fowler BA: Renal porphyrinuria during chronic methyl mercury exposure, *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1977 Aug;90(2):266-72.

Woods JS: Altered porphyrin metabolism as a biomarker of mercury exposure and toxicity, *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology* 1996 Feb;74(2):210-215.

Vinay SP, Raghunath KG, Sood PP: Dose and duration related methylmercury deposition, glycosidase inhibition, myelin degeneration and chelation therapy, *Cellular and Molecular Biology*, 1990; 36(5):609-23.

Gong Z, Evans HL: Effect of chelation with meso-dimercaptosuccinic acid (DMSA) before and after the appearance of lead-induced neurotoxicity in the rat, *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1997 Jan; 144(2):205-14.

Jorgensen FM: Succimer: the first approved oral lead chelator, *American Family Physician* 1993 Dec;48(8):1495-1502.

Aposhian HV, et al: Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1989 May;45(5):520-6.

Chisolm JJ Jr: Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations, *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 2000;38(4):365-75.

Butterworth RF, Gonce M, Barbeau A: Accumulation and removal of Hg<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in different regions of the rat brain, *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1978 Nov; 5(4):397-400.

Kostyniak PJ: Methylmercury removal in the dog during infusion of 2,3 dimercaptosuccinic acid (DMSA), *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1983 Apr-Jun; 11(4-6):947-57.

Farris FF, et al: Physiological model for the pharmacokinetics of methyl mercury in the growing rat, *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1993 Mar; 11 9(1):74-90.

Opitz H, et al: Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure, *Clinical Neuropathology*, 1996 May-Jun; 15(3):139-44.

Magos L: Neurotoxicity, anorexia and the preferential choice of antidote in methylmercury intoxicated rats, *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 1982 Nov-Dec; 4(6):643-6.

Aposhian HV, et al: Anti-Lewisite activity and stability of meso-dimercaptosuccinic acid and 2,3 dimercapto-l-propanesulfonic acid, *Life Sciences* 1982 Nov S; 31(19):2149-56.

Mann KV, Travers JD: Succimer, an oral lead chelator, *Clinical Pharmacology*, 1991 Dec; 10(12):914- 22.

Jorgensen FM: Succimer: the first approved oral lead chelator, *American Family Physician*, 1993 Dec; 48(8):1495-1502.

Fang X, Fernando Q: A comparative study of meso- and rac-2,3 dimercaptosuccinic acids and their zinc complexes in aqueous solution, *Chemical Research in Toxicology*, 1994 Nov-Dec; 7(6):770-8.

Flora SJ, Tandon SK: Beneficial effects of zinc supplementation during chelation treatment of lead intoxication in rats, *Toxicology*, 1990 Nov; 64(2):129-39.

Ziegler C, et al: Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials, *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999; 107(7):421-30.

Ziegler C, et al: Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials, *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999; 107(7):421-30.

Gregus Z, et al: Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals, *Toxicology & Applied Pharmacology* 1992 May; 114(1):88-96.

Smith DR, et al: Succimer and the urinary excretion of essential elements in a primate model of childhood lead exposure, *Toxicological Sciences* 2000 Apr;54(2):473-80.

Ding GS, Liang YY: Antidotal effects of dimereaptosuccinic acid, *Journal of Applied Toxicology*, 1991 Feb; 11(1):7-14.

Tan DX, et al: Significance of melatonin in antioxidative defense systems: reaction and products, *Biological Signals & Receptors* 2000 May-Aug;9(3-4):137-59.

Olivieri G, et al: Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells, *Journal of Neurochemistry* 2000 Jan;74(1):231-6.

Martin M, et al: Melatonin-induced increased activity of the respiratory chain complexes I and IV can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red in vivo, *Journal of Pineal Research*, 2000 May; 28(4):242-8.

Gordon N: The therapeutics of melatonin: a pediatric perspective, *Brain & Development* 2000 Jun;22(4):213-7.

Witschi A, et al: The systemic availability of oral glutathione, *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992;43(6):667-9.

Yim CY, et al: Use of N-acetylcysteine to increase intracellular glutathione during induction of antitumor responses by IL-2, *Journal of Immunology*, 1994 Jan 15; 152(12):5796-805.

Meyer A, Buhl R, Magnussen H: The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis, *European Respiratory Journal*, 1994 Mar; 7(3):431-6.

McCourtie J, Douglas U: Relationship between cell surface composition of *Candida albicans* and adherence to acrylic after growth on different carbon sources, *Infection & Immunity* 1981 Jun; 32(3):1234-41.

Burke V, Gracey M: An experimental model of gastrointestinal candidiasis, *Journal of Medical Microbiology*, 1980 Feb; 13(1):103-10.

45. Jeske J, et al: Evaluation of therapeutic efficacy of ketoconazole and itraconazole in the treatment of alimentary tract

candidiasis, Medical Science Monitor, 1999 5(I):141-145.

46. Metzger S, Hoffman H: Fluconazole-resistant Candida specimens from HIV-infected patients with recurrent Candida stomatitis: Crossresistance to itraconazole and ketoconazole, Mycoses, 1997 Supp. 40(I):56-63.

47. Velentin A, et al: Comparative resistance of Candida albicans clinical isolates to fluconazole and itraconazole in vitro and in vivo in a murine model, Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 1996 40(6):1342-1345.

### **Vaccinazioni materne e autismo**

Un'infezione intrauterina di rosolia è tra quei fattori prenatali che viene segnalato essere associati con l'autismo, ma nonostante questo, la vaccinazione materna, durante o a ridosso della gravidanza, con virus vivo attenuato della rosolia non è vista dai medici con la stessa preoccupazione. I risultati di questi 3 studi indicano che l'esposizione da virus vaccinico del sistema madre-feto è un possibile fattore di suscettibilità nello sviluppare l'autismo a seguito delle vaccinazioni infantili.

Yazbak E, "Effetto di vaccinazioni materne *effettuate subito dopo il parto* e insorgenza di autismo nel figlio: una conferma", American Association of Pediatrics, marzo 2000

#### **ABSTRACT:**

Alcune donne non riescono a sviluppare un sufficiente grado di immunizzazione alla rosolia e viene richiesto loro in vari momenti della loro età adulta, di sottoporsi a dosi di mantenimento del vaccino.

In questo studio abbiamo mostrato che nel 100% dei casi, bambini le cui madri hanno ricevuto vaccini durante la gravidanza hanno sviluppato autismo. Questo suggerisce di effettuare ampi studi anche sull'effetto più generale che le vaccinazioni possono avere sull'autismo.

I genitori continuano a riportare che sintomi gastrointestinali seguono alla somministrazione del vaccino MPR nei bambini che poi diventeranno autistici pochi mesi dopo la vaccinazione; ebbene ricercatori britannici hanno dimostrato la presenza di antigeni al morbillo nell'intestino di bambini autistici.

In questo studio vengono documentati i casi di 22 madri vaccinate subito dopo il parto o anche nel periodo precedente al concepimento. Ognuna di queste madri ha avuto almeno un figlio autistico.

*Discussione dei risultati:* Sono riportati i risultati dei parti di 22 madri, ognuna delle quali ha ricevuto un vaccino attenuato a ridosso del periodo di gravidanza. Ognuna di esse ha almeno un figlio autistico. Molte madri che erano in buona salute ed avevano avuto figli normali, riportano che dopo aver ricevuto dosi di mantenimento del vaccino triplo MPR o del vaccino della rosolia: 1. Sono insorti problemi personali di salute; 2. Ebbero aborti o partorirono prematuramente; 3. Il loro livello di immunità alla rosolia si è comunque abbassata di nuovo poco tempo dopo la vaccinazione; 4. I bambini sviluppavano autismo ed altre disabilità.

Il vaccino della rosolia fu somministrato subito dopo il parto a 7 di queste madri. In 5 di questi 7 casi il neonato sviluppò autismo. Negli altri 2 casi, fu un figlio avuto successivamente ad essere affetto da autismo.

Il vaccino MPR fu somministrato subito dopo il parto ad 11 di queste madri. In 7 di questi 11 casi il neonato sviluppò autismo. Negli altri 4 casi, fu un figlio avuto successivamente ad essere affetto da autismo.

3 madri ricevettero una vaccinazione MPR da una settimana a 4 mesi precedentemente al concepimento. In tutti i casi il neonato sviluppò sintomi autistici entro il primo anno di vita.

Una madre ebbe numerose dosi di vaccino antirabbica appena prima e subito dopo il concepimento. Il bambino mostrò molto presto la comparsa dell'autismo.

La pratica dei vaccini, anche in queste madri con basso livello di immunità dovrebbe essere riesaminata. Non solo è ampiamente documentato che i vaccini non risolvono i problemi di immunità della madre, ma soprattutto non è stato dimostrato da nessuno studio scientifico che non è vero che questa pratica aumenta l'incidenza o la suscettibilità a disabilità mentali del neonato. Anzi da questo ed altri studi preliminari sembrerebbe che i vaccini attenuati siano un fattore nelle sindromi autistiche.

Yazbak E, "Effetto di vaccinazioni materne *effettuate durante la gravidanza!*", American Association of Pediatrics, dicembre 1999

#### **ABSTRACT:**

Il Center for Disease Control & Prevention ed i produttori di vaccini già da molto tempo avvertono di non somministrare vaccini attenuati a donne durante la gravidanza o a ridosso del momento del concepimento. L'ente per la salute americano CDC scrive nel manuale ufficiale Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, quinta edizione, CDC, pag.152: "Donne che sanno di essere incinte non dovrebbero ricevere il vaccino del morbillo. La gravidanza dovrebbe essere evitata per almeno un mese dall'iniezione di vaccino del morbillo e per 3 mesi dall'iniezione del vaccino MPR". A pag. 184: "Donne incinte o che cercano di rimanere incinte non dovrebbero ricevere il vaccino della rosolia. Non ci sono studi sull'effetto del vaccino della rosolia sul feto, ma la gravidanza dovrebbe essere evitata per almeno 3 mesi dalla vaccinazione della rosolia o MPR". Nel Pregnancy Disease Registry (USA 1999) si legge a pag. 1737: "I possibili effetti di vaccini sullo sviluppo fetale sono al momento ignoti"; a pag. 1834: "È noto che il vaccino MR (morbillo- rosolia) può causare

danno fetale"; a pag. 1884: "Il vaccino dell'epatite B dovrebbe essere dato a donne incinte solo se assolutamente necessario" pag. 1884, Pregnancy Disease Registry, USA 1999.

Nella pratica medica di tutti i giorni, come vedremo nelle descrizioni dei casi clinici che seguono, sembra che i medici non posseggano informazioni che suggeriscano loro cautela nei casi di somministrazione di vaccini a donne incinte. Sono riportate in questo studio 7 casi in cui la madre è stata vaccinata durante la gravidanza. In tutti i casi il risultato della gravidanza è stato un bambino che sviluppava sindrome autistica.

#### *Discussione dei risultati:*

Sette casi di madri vaccinate durante la gravidanza sono descritti in questo studio. 3 madri ricevettero il vaccino della rosolia, 2 il vaccino del morbillo ed una il vaccino triplo MMR. La settima madre (caso n.4) ricevette una dose di vaccino di epatite B, ma aveva ricevuto il vaccino MPR 5 mesi prima del concepimento.

In tutti i casi ci furono problemi con il bambino, o direttamente alla nascita o in seguito con lo sviluppo di autismo a seguito della vaccinazione. I problemi erano evidenti alla nascita nei casi n.1 e n.6. In un caso, la madre ebbe altri due figli che svilupparono sintomi autistici (caso n.2).

Yazbak E, "Effetto di vaccinazioni materne a ridosso della gravidanza sulle reazioni dei neonati agli stessi vaccini", Associazione Americana di Pediatria, dicembre 1999

#### ABSTRACT:

È stata documentata da numerosi ricercatori la trasmissione materna al neonato del virus della rosolia attraverso il latte materno ("Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases", Centre Disease Control, 5th edition, gennaio 1999, p. 185). Il virus vivo è presente in forma attenuata nel vaccino della rosolia ma nonostante queste conoscenze la pratica medica della vaccinazione di madri post-parto non è stata riesaminata.

In questo studio 20 bambini su 25, le cui madri avevano ricevuto una dose di mantenimento del vaccino della rosolia o del triplo vaccino MPR (Morbillo- Parotite- Rosolia) nel periodo a ridosso del concepimento o subito dopo il parto, hanno avuto gravi reazioni alle vaccinazioni MPR con successiva diagnosi di autismo.

*Discussione dei risultati:* Sono state identificate 25 famiglie in cui le madri erano state vaccinate nel periodo post-parto. 14 madri avevano ricevuto il vaccino della rosolia e 11 quello triplo Morbillo- Parotite- Rosolia.

In 10 casi su 20, i bambini le cui madri erano state vaccinate poco dopo la nascita svilupparono autismo. In altri dieci casi, il figlio partorito prima della vaccinazione materna non fu colpito, ma al successivo figlio fu diagnosticata la sindrome autistica.

Nei casi 16 e 17, la madre vaccinata di recente non allattò il neonato e questi non sviluppò autismo, mentre lo svilupparono i figli successivi. Nei casi 3 e 24, però, non c'è stato allattamento al figlio successivamente diventato autistico e quindi la trasmissione eventuale del virus attenuato del vaccino deve essere avvenuta per contatto diretto o per altro mezzo.

Nelle famiglie descritte nei casi 4, 5, 6, 12 e 13 i bambini non diagnosticati con autismo riportano comunque insoliti problemi. In uno di questi casi, il n.6, il bambino sembra avere tendenze autistiche. In un altro il bambino non è stato sottoposto al vaccino MPR.

Il caso 9, in cui la madre aveva avuto reazioni gravi al vaccino ricevuto a 5 anni, presenta due figlie: la prima, sottoposta a vaccinazioni, sembra più affetta dall'autismo rispetto alla seconda, nata 4 anni dopo la dose di mantenimento ricevuta del vaccino della rosolia ricevuta dalla madre.

Per la maggior parte delle madri il basso problema del numero di antigeni alla rosolia continua nonostante le numerose dosi di mantenimento ricevute. Si continuano ad usare queste dosi di mantenimento in donne adulte nonostante queste non risolvano il problema, che sembra avere una componente ereditaria.

Dei bambini, le cui madri si sono vaccinate subito dopo la loro nascita e che hanno successivamente sviluppato autismo, 9 sono maschi e una femmina.

Tra i dieci casi in cui è stato il figlio successivo a sviluppare l'autismo, ci sono stati 8 maschi e due femmine.

Nelle famiglie descritte nei casi 5, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23 ci sono i neonati, tutti di sesso femminile, le cui madri fecero ricorso a dosi di mantenimento di vaccini subito dopo il parto, e che non svilupparono sindromi autistiche. Però alcune di loro svilupparono problemi immunologici, di apprendimento o comunque insoliti. Di questi casi, il 10, 14, 16 e 17 il figlio maschio successivo fu diagnosticato con autismo. Nei casi 5 e 13 le bambine che seguirono non svilupparono autismo, mentre nei casi 22 e 23, le figlie successive ne furono colpite.

## DOSSIER MONTINARI

### **L'autismo quale reazione avversa ai vaccini**

Complessa risulta essere l'etiopatogenesi dell'Autismo, ma tra le ipotesi che oggi maggiormente sono considerate e documentate risulta quella correlata strettamente alla vaccinoprofilassi.

Negli ultimi venti anni si è osservato l'incremento esponenziale dei casi di Autismo nei Paesi maggiormente industrializzati, come in Giappone dove si registrano ufficialmente 16 casi ogni 10.000 nati, con una media in tali Paesi variabile tra i 15 ai 20 casi ogni 10.000, con un incremento esponenziale negli ultimi anni, come è riportato

precedentemente nella nostra trattazione, dove è più elevato l'uso di vaccini e antibiotici, in quelle popolazioni, definite da Classen, "pulite".

Frequentemente si tratta di soggetti con comportamenti autistici, in particolare pazienti affetti da patologie correlate, ma distinte, come nella Sindrome di Asperger, Sindrome da X Fragile, Sindrome di Landau-Kleffner, Sindrome di Rett, Sindrome di Williams.

Il capitolo "vaccini e reazioni avverse" risulta ampiamente dibattuto e contestato: da un lato la vaccinoprofilassi nel mondo ha documentato la scomparsa di malattie invalidanti quali la poliomielite e il vaiolo, gravi flagelli dell'umanità, dall'altro l'uso diffuso di vaccini sia con virus vivi-attenuati, sia con ricombinanti ha permesso di osservare l'incremento esponenziale di patologie, in gran parte del SNC, o malattie definite genetiche e metaboliche, ed oggi anche di altri organi e apparati, rare nelle generazioni passate.

Nella nostra esperienza clinica maturata dal 1994, abbiamo osservato che in tutti i 650 pazienti definiti affetti da "sindrome autistica", o da "ritardo del linguaggio e dell'apprendimento" o da "ritardo psico-motorio" o da altre diagnosi similari ma sempre di n.d.d., la sintomatologia aveva avuto sempre un esordio subdolo, quasi mai allarmante per i medici curanti ed i genitori, ma progressivamente evolutivo.

Il primo segno clinico costantemente riferito all'anamnesi era il ritardo del linguaggio o la scomparsa del linguaggio precedentemente acquisito. Spesso i bambini venivano definiti "pigri" o il "comportamento" dei genitori iper o ipo protettivo veniva imputato quale causa scatenante la reazione del bambino.

Nella raccolta anamnestica di precedenti osservazioni specialistiche o ospedaliere, la segnalazione fornita dai genitori circa la comparsa di stati critici dopo la somministrazione dei vaccini non veniva quasi mai riportata, se non nel corso di ulteriori ricoveri ai quali i piccoli erano sottoposti negli anni seguenti per la ricerca di un agente etiopatogenetico. In genere i bambini avevano presentato segni clinici di encefalite mascherati da iporesponsività, iperpiressia superiore ai 38°C, obnubilamento del sensorio, pianto inconsolabile protratto per alcune ore; in genere questi eventi si verificavano dopo la somministrazione della seconda dose vaccinale, in un periodo variabile tra i sei giorni ed i tre mesi dalla stessa.

Quando i piccoli erano vaccinati con MPR, eseguita senza associazione con altri vaccini quali l'Anti Polio SABIN, l'Anti Epatite B e l'anti DTP, i segni clinici venivano maggiormente evidenziati vista l'unicità del vaccino e la non-obbligatorietà dello stesso.

A parer nostro l'informazione ricorrente fornita dall'Industria circa la totale innocuità dei vaccini imposti per legge, ha determinato una falsa certezza negli operatori sanitari e negli utenti della sanità, per cui qualunque segno clinico di reazione avversa al vaccino, anche sospetto, non era preso in considerazione.

Solamente negli anni seguenti e con accertamenti immunologici specifici, i casi in esame venivano inquadrati come reazioni avverse ai vaccini, ma spesso, la carenza di documenti cartacei, la mancata "attestazione" di tali reazioni da parte di Strutture sanitarie "accreditate" ha determinato il non riconoscimento delle Commissioni Ospedaliere e la successiva esclusione dalle statistiche nazionali dalle quali vengono estrapolati gli studi epidemiologici riconosciuti.

L'OMS ha certificato la validità e l'innocuità dei vaccini in commercio in base alle comunicazioni fornite dai vari Ministeri della Sanità circa gli effetti avversi dimostrati da apposite Commissioni Medico-Legali.

A tal riguardo risulterebbero inattendibili svariate statistiche epidemiologiche relative ai danni da vaccinoprofilassi, sia per il preconcetto che il vaccino non possa arrecare danni, se non in casi sporadici (ma accettati dalla comunità), sia per il mancato e rallentato riconoscimento medico-legale dei danni prodotti, sia per la mancata segnalazione degli eventi avversi.

Spesso si legge, su discusse relazioni tecniche, che in letteratura non esistono comprovanti lavori scientifici che attestino la presenza di patologie post-vaccinali, ma un attento studio della letteratura scientifica internazionale confuta tale tesi.

## **IMMUNOGENETICA e VACCINI**

### **Numerosi sono gli studi relativi al ruolo dell'immunogenetica nella risposta vaccinale.**

Già nel 1972 Boone C.W. e Blackman K. (191) conducevano studi interessanti che documentavano l'aumento dell'immunogenicità di omogenati di cellule tumorali infettate con virus influenzale. Negli anni seguenti alcune osservazioni cliniche avevano evidenziato che lo sviluppo di un'infezione influenzale, in pazienti con trapianti renali ben funzionanti, fosse responsabile di episodi acuti di reazione, derivante da una possibile azione stimolante del virus sulla risposta immunitaria indotta dagli antigeni tissutali. Su tali basi, nel 1982, uno studio di Pascone M, Montinari M.G., Montinari M.M. e Rotunno Z. (113) prendeva in esame il comportamento del processo di reazione di un alloinnesto di cute, eseguito in conigli previamente immunizzati con un vaccino influenzale. Sulla base dei risultati si poteva affermare che la preventiva immunizzazione con vaccino influenzale non aveva modificato in maniera significativa la sopravvivenza di un alloinnesto di cute nel coniglio. Si rilevava però che la reazione cellulare a questi innesti era alquanto più accentuata di quella esistente nei conigli di controllo. Queste osservazioni, mentre hanno evidenziato che il vaccino influenzale aveva esercitato un effetto adiuvante sulla risposta immunitaria dell'ospite all'alloinnesto, hanno chiarito che questa azione non si traduceva in una reazione accelerata dell'innesto né in un effetto di competizione antigenica. L'indicazione derivante dalla presente indagine era in accordo con la comparsa di episodi acuti di reazione in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di rene, in coincidenza di un'infezione influenzale, che era stata attribuita ad un possibile potenziamento della reazione immunitaria cellulo mediata. Tale tesi di una possibile stimolazione della risposta

immunitaria era stata accreditata dal riscontro di un episodio acuto di reiezione in un paziente vaccinato un mese prima contro l'influenza. In definitiva tale studio sperimentale era in grado di accreditare la tesi di un possibile effetto adiuvante del vaccino influenzale sul meccanismo della reazione immunitaria ad un alloinnesto di cute, lasciavano impregiudicata ogni valutazione in merito all'influenza esercitata sulle proprietà immunizzanti del tessuto.

Negli anni seguenti numerosissimi sono stati gli studi che ponevano una correlazione tra sistema HLA e vaccinazioni. Nel 1992, nel corso del primo "International Workshop on Soluble HLA Antigens", tenutosi a Parigi, Saririan K, Wall A, Almeida R e Russo C, (186) presentavano uno studio che dimostrava l'incremento sierico dei livelli di molecole HLA di classe I successivo alla somministrazione vaccinale anti influenzale; questo dimostrava che in seguito allo stimolo vaccinale, nei soggetti responder, si presentavano in circolo alti livelli di antigeni solubili.

Nel corso del secondo "International Workshop on Soluble HLA Antigens" tenutosi nel 1993 a Phoenix, Arizona USA, Saririan K ed altri (185), riproponevano il proprio studio che dimostrava l'incremento degli antigeni solubili HLA, di classe I, in seguito a vaccinoprofilassi anti influenzale. Guttman S e Russo C, nel 1996 (166) avevano osservato che le conseguenze funzionali del sistema immunitario associate all'età si riferivano ad un incremento della suscettibilità alle malattie infettive ed al cancro. Il meccanismo molecolare che determinava tali cambiamenti restava in massima parte non chiaro. I cambiamenti del repertorio delle T cellule sarebbe potuto essere responsabile dell'indebolimento della risposta immune antigene specifica osservata nell'invecchiamento. Infatti gli autori dimostravano come soltanto il 45% di soggetti anziani vaccinati contro il virus influenzale presentava una protezione anticorpale.

Lo studio del repertorio delle T cellule in questi soggetti dimostrava una deviazione verso i CD8. Nella maggioranza dei soggetti testati sono state osservate espansioni dei CD8+ CD28- la cui funzione non era ben conosciuta. Gli autori ipotizzavano che la stimolazione cronica con antigeni endogeni e virali presentati dalle molecole di classe I del MHC sarebbe potuta essere responsabile di tali espansioni con l'incremento di antigeni solubili di classe I del MHC.

Montinari MG, Favoino B, Roberto A, nel 1996 (180,118), presentavano uno studio, con i risultati preliminari, su 30 pazienti affetti da patologie post-vaccinali con interessamento del SNC e di altri apparati nei quali i primi sintomi erano insorti in concomitanza o immediatamente dopo la somministrazione di vaccini. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad indagini sierologiche per virus erpetici (IgG e IgM) nonché a Tipizzazione Tessutale HLA DR-DQ allo scopo di accertare una eventuale correlazione tra l'insorgenza di patologie a carico del SNC e questi antigeni, tale da spiegare una possibile base immunogenetica di tipo autoimmunitario nei processi di demielinizzazione. Il confronto statistico aveva messo in evidenza un aumento degli antigeni HLA A3 e HLA DR7. La presenza di A3 e/o DR7 era stata osservata nel 73% dei pazienti. Con tale studio si proponeva di indagare sull'etiopatogenesi di altre malattie autoimmunitarie. In particolare veniva sottolineata l'azione del Thiomersal su catene di aminoacidi in presenza di proteine antigeniche e questo sarebbe potuto essere responsabile della tossicità non dose – correlata.

Choen Ad e Shoenfeld Y, nel 1996 (192), ipotizzarono che il vaccino potesse indurre l'autoimmunità, mentre nel 1997 Kalmar JM (117) sottolineava l'importanza del sistema HLA nella risposta immune ai vaccini. Nel 1997, Montinari MG e Favoino B (114) presentavano uno studio su Antigeni HLA e patologie post-vaccinali. Le patologie post-vaccinali, relative al SNC, rappresentavano un capitolo meritevole di un maggiore approfondimento, infatti erano già noti i meccanismi di autoreattività verso i componenti della mielina caratterizzati da fattori genetici predisponenti a sindromi demielinizanti del SNC. Si era rivelata molto suggestiva l'ipotesi relativa alla demielinizzazione dopo immunizzazione con vaccino ricombinante anti Epatite B avvalorata da altre osservazioni che evidenziavano perdita del visus ed eosinofilia.

All'osservazione degli Autori erano giunti 115 pazienti, provenienti da diverse regioni italiane che presentavano una storia di convulsioni in concomitanza, o subito dopo la vaccinazione. L'età più rappresentata era tra i 3 ed i 9 mesi di vita. Nessuno dei pazienti era affetto da encefalopatia virale da trasmissione materno fetale e tutti avevano condotto una vita vegetativa e di relazione regolare fino alla somministrazione della prima dose vaccinale. Allo scopo di accertare una possibile predisposizione all'insorgenza di queste patologie, su base autoimmunitaria, ed escludere altre cause scatenanti, tutti i pazienti furono sottoposti allo studio di diverse funzioni immunitarie: tipizzazione linfocitaria, dosaggio Ig sieriche, anticorpi anti CMV, EBV, HSV 1° e 2°, VZV, Tipizzazione Tessutale HLA di Classe I e II. Il confronto statistico, tra gli antigeni HLA e l'insorgenza di queste patologie post-vaccinali, con la popolazione italiana di controllo aveva evidenziato un aumento del DR7 che avrebbe potuto rappresentare un fattore di suscettibilità.

Shields MJ, Kubota R (197) nel 1998 hanno dimostrato l'effetto della beta 2 microglobulina umana sul complesso maggiore d'istocompatibilità di classe I e la costruzione di una variante di alta affinità. Con tale studio si dimostravano le implicazioni dei vaccini a base peptidica. Negli anni seguenti sono stati numerosi gli studi relativi all'efficacia dei vaccini correlata a specifici fenotipi, infatti nel 1998 Hayney MS, Poland GA (227) ponevano una stretta correlazione tra gli alleli HLA-DQA1 e la risposta anticorpale umorale alla vaccinazione anti morbillo, con cui ipotizzavano che tale polimorfismo sarebbe potuto essere importante nel determinare la

risposta anticorpale; in particolare gli alleli HLA-DQA1\*05 erano associati a soggetti non responder e alleli HLA-DQA1\*01 erano associati ad iperresponsività.

Nel 1998, Mitchell LA, Tingle AJ (228) presentavano uno studio relativo all'associazione tra l'artrite reumatoide e la vaccinazione antirosolia in donne che avevano ricevuto il vaccino RA27/3. Documentavano che il rischio di artropatia era influenzato da interazione di molecole HLA-DR, in particolare la coespressione di DR4 e DR6 avrebbe potuto predisporre ad artropatia post-partum.

Nel 1999, Hopkins WJ, Heisey DM, Uehling DT (193) dimostrarono che le risposte immuni a specifici antigeni potevano essere influenzate da un individuale fenotipo HLA DR. e la conferma di tale studio la si poteva trovare nel lavoro di Mc Dermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA (194) dove si sottolineava il ruolo determinante del genotipo individuale HLA nella risposta immune alla vaccinazione anti Epatite B.

### **Azione degli adiuvanti presenti nei vaccini sul sistema HLA**

Gli adiuvanti sono stati usati per migliorare l'efficacia dei vaccini sin dal 1920, e negli anni seguenti in letteratura è stata descritta una grande quantità di sostanze impiegate, spesso in maniera empirica. Già nel 1986, Allison AC, Byars NE (256) indicavano lo specifico ruolo svolto dagli adiuvanti vaccinali sulla produzione di anticorpi di isotipi protettivi e dell'immunità cellulo-mediata, mentre nel 1997, Cox JC e Coulter AR (110) hanno voluto studiarne una classificazione e i loro modi d'azione. La patogenesi e l'immunologia degli adiuvanti non è stata ben conosciuta, ma è stato appurato che questi possono determinare una serie di risposte immuni. Molti adiuvanti hanno la possibilità di modificare il network delle citochine. In particolare sono stati studiati due maggiori sottogruppi di CD4+T (Th1 e Th2) ed il proprio ruolo svolto nell'immunomodulazione; hanno dimostrato che le concentrazioni locali di IL1 consentono di legare i CD4+ alle cellule presentanti l'antigene (APC) e questi, con i recettori delle T cell (TCR) complementari del peptide MHC di classe II determinerebbero l'espansione clonale. Questo dimostrava il ruolo svolto dagli adiuvanti vaccinali, in particolare dai sali di alluminio, sulle sottopopolazioni linfocitarie e sul sistema HLA.

Sempre nel 1997 veniva discusso il ruolo dell'alluminio quale adiuvante nei vaccini (266), mentre nel 1999, Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, Trevisi P, Tosti A, del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Bologna (267) documentavano l'alta frequenza di sensibilizzazione al thimerosal in bambini atopici e che le vaccinazioni potevano determinare l'insorgenza di segni clinici in bambini sensibilizzati. Il Thimerosal, quale eccipiente vaccinale, è stato reputato responsabile di neurotossicità in età pediatrica, anche se con un basso rischio, e per tal motivo le nuove strategie vaccinali internazionali ne hanno escluso l'impiego (268) nei vaccini (270) ma la discussione rimane aperta in quanto l'eliminazione del mercurio, quale eccipiente vaccinale, non è stata associata all'eliminazione dei sali di alluminio che, come è stato documentato in precedenza (110), ha una sua specifica azione sull'immunocompetenza.

### **La potenzialità predittiva dei markers genetici per l'individuazione dei non responder alla vaccinoprofilassi, e per l'individuazione di aplotipi a rischio di reazioni avverse.**

Uno studio di Egea E ed altri (179), aveva analizzato le basi cellulari della non risposta antigenica esaminando la proliferazione di T cellule antigene specifiche di responder e non responder in presenza e assenza di CD8+ (soppressori) autologhi, e questo in correlazione con specifici aplotipi HLA. L'insufficienza umorale collegata alle molecole di classe II della risposta antigenica poteva essere superata dall'immunizzazione associata con l'antigene e le T helper determinanti (TDh) ben riconosciute dalle molecole di classe II di un soggetto non responder (178); in particolare questi studi si dimostravano particolarmente importanti per la terapia e le vaccinazioni contro l'epatite B come nell'aumento dell'immunogenicità di altri antigeni.

Il ruolo dell'HLA, già nel 1993 (182) venne individuato come determinante nell'induzione o nella soppressione della risposta immune nella produzione anticorpale alle proteine dell'antigene. Nel 1994 (176) si individuava nell'assenza della produzione delle citochine TH1 la scarsa risposta di T cellule nei soggetti non responder alla vaccinazione anti epatite B, questo a stabilire il ruolo importantissimo svolto dalle sottopopolazioni linfocitarie nelle risposte immuni alle vaccinoprofilassi e conferma a tale ipotesi si è potuta avere nel 1997 con Chedid MG (173).

Nel 1994, uno studio di Laurentaci G, Montinari MG (115) poneva una stretta correlazione tra l'immunogenetica e l'autoimmunità nelle sindromi convulsive dell'infanzia e dell'adolescenza. Infatti gli studi sulle sindromi convulsive, insorgenti nell'infanzia e nell'adolescenza, avevano ammesso il possibile coinvolgimento di fattori genetici predisponenti. In particolare ricerche eseguite nei malati con epilessia mioclonica giovanile (EMG) e nei loro nuclei familiari, avevano evidenziato uno stretto legame genetico tra la EMG e la regione HLA del cromosoma 6. Altri studi avevano sostenuto una predisposizione genetica all'induzione della deficienza delle IgA, che è risultata HLA associata e che poteva essere favorita da farmaci anti epilettici (fenitoina, carbamazepina, sodio valproato), per l'azione immunodepressiva di questi agenti farmacologici. I fattori di suscettibilità genetica, rilevati nei malati osservati nel corso dello studio, sono stati considerati come fattori di rischio della deficienza selettiva delle IgA indotta dagli anti-epilettici, che poteva favorire gli eventi infettivi, che avevano complicato il decorso clinico. Gli stessi fattori genetici erano responsabili delle alterazioni dei meccanismi di immunoregolazione, coinvolte nella genesi delle sindromi autoimmunitarie. Ulteriori studi di

Desombere I (175) dimostravano la presenza dei geni HLA DR2, DR7 e DPw4 nei soggetti non responder al vaccino anti epatite B. Tali studi sono stati seguiti dalle osservazioni di Durupinar B, Okten G (183) del 1996 con cui si documentava la presenza del DR7 nei soggetti non responder alla vaccinoprofilassi anti epatite B, mentre Vingerhoets J ed altri (174) individuavano l'HLA B8 e il DR3 nei soggetti non responder. Uno studio interessantissimo è stato quello di Martinetti M, Cuccia M, Daielli C ed altri (177) condotto su neonati immunizzati con vaccino anti epatite B, che presentavano aplogtipi caratteristici di malattie autoimmuni quali HLA DR7; DQ2, DR4; DQ8 e DR3; DQ2. Con tale studio si dimostrava che nei bambini non responder si osservavano caratteristiche molecole HLA correlate a patologie autoimmuni.

Mc Dermott AB, nel 1998 (201), osservava la bassa risposta anticorpale alla vaccinoprofilassi anti epatite B che permaneva un problema nelle categorie di lavoratori a rischio e questo lo poneva in stretta correlazione con la distribuzione degli alleli HLA, oltre che al sesso e all'età. Nella risposta immune al vaccino anti epatite B sono stati dimostrati i coinvolgimenti di più geni HLA (168), in particolare tale risposta era largamente determinata dai geni HLA DR, DP e DQ e che la interazione tra molecole HLA, che non fossero in linkage disequilibrium, avrebbe potuto contribuire alla bassa risposta immunitaria (169,170,171,172,195); importanti sono state le considerazioni di Mallios RR (184) sulla identificazione degli epitopi delle T cellule (l'epitopo è un frammento di peptide che lega assieme il recettore della T cellula alle molecole HLA) quali fattori cruciali per lo studio dei vaccini.

### **Encefalopatia da vaccinoprofilassi con virus attenuati**

È utile richiamare l'attenzione sui meccanismi patogenetici dei "virus attenuati", quali quelli presenti nel vaccino Anti vaiolo, ed Antipolio SABIN, poichè rientrano nella classificazione dei "virus lenti" (246) la cui attivazione può presentarsi, con i relativi quadri clinici, anche in quattro-cinque mesi dall'aggressione del virus (233,261) .

#### *Vaccino anti rabbico*

Il vaccino anti rabbico è composto da virus vivo attenuato della rabbia infettante la pecora o virus inattivato con fenolo, coltivato su cervello di capra. Il vaccino può indurre una encefalomielite autoimmune (SAE) e presenta i segni clinici simili alla demielinizzazione caratteristica della sclerosi multipla (248). La percentuale di rischio di encefalomielite è elevata, infatti può interessare un caso su 220 soggetti immunizzati (249); la suscettibilità genetica associata alle molecole HLA di classe II può svolgere un ruolo importante nella patogenesi della SAE e il suo meccanismo di attivazione può essere differente da quelli coinvolti nella sclerosi multipla.

#### *Vaccino Anti vaiolo*

Le poche conoscenze cliniche che oggi si hanno sul vaiolo, patologia che rientra nella storia della medicina, eradicata dal mondo, con comunicazione della 33<sup>a</sup> assemblea mondiale (8 maggio 1980) dell'OMS (Fenner e Henderson, 1988), spesso inducono a dimenticare le gravi reazioni avverse documentate nel corso delle campagne vaccinali condotte negli anni precedenti.

Il virus del vaiolo umano (Variola virus) è un virus a DNA, a doppia elica che infetta numerose specie animali, tra le quali uccelli e insetti. Questo appartiene ai poxvirus che sono resistenti agli agenti esterni, in particolare all'essiccazione, al congelamento e a molte sostanze disinfettanti, conservando a lungo l'infettività a temperatura ambiente (246).

Il virus vaccino (Vaccinia virus) si distingue per l'ampio spettro di ospiti suscettibili, potendo infettare numerose specie animali, mentre il Variola virus è patogeno solo per l'uomo e, in condizioni sperimentali per alcuni primati. Tuttavia i due virus mostrano una chiara correlazione antigenica sulla quale si fonda l'efficacia della vaccinazione.

Se la porta d'ingresso è la cute, come avveniva per la variolizzazione e, per il virus vaccinico, nella vaccinazione antivaiolosa, alla lesione locale si associa una linfangite e linfadenite regionale risultando ridotta la diffusione del virus nell'organismo.

Pertanto la mancata formazione di una pustola in sede di scarificazione vaccinale non esclude la presenza del virus nell'organismo, infatti accanto alle forme cliniche più gravi di vaiolo esistevano forme di vaiolo attenuato che si verificavano nei soggetti parzialmente immuni in relazione a precedenti vaccinazioni caratterizzate da minore gravità dei sintomi nel periodo prodromico e da minore evidenza delle lesioni esantematiche, oltre che per un basso indice di mortalità.

Descritti erano pure casi di "vaiolo sine eruptione" che si caratterizzavano come episodi febbrili, corrispondenti alla fase prodromica della malattia cui non faceva seguito alcuna manifestazione esantematica (247).

La diagnosi di laboratorio si basava su coltura su membrana corionallantoidea di pollo, mentre i test sierologici (anticorpi neutralizzanti, inibenti l'emoagglutinazione, fissanti il complemento) davano risultati troppo tardivi per essere utilizzati a fini diagnostici.

Uno studio monografico di Gerhard Buchwald (116) documenta le reazioni avverse al vaccino anti vaiolo quali le encefalopatie con demenza infantile e l'Autismo, descritto quale complicazione anti-vaiolosa già nel 1943 nell'America del Nord.



### *Vaccino Antipolio SABIN*

Nel 1975 Mawhinney H, Love AH (234) osservavano alcune classi di immunoglobuline nella risposta alla vaccinazione antipolio Sabin nei pazienti celiaci documentando una risposta anticorpale significativamente più alta nei soggetti celiaci rispetto al gruppo di controllo, e questa osservazione è stata seguita da quelle di Kew OM ed altri (244) che evidenziavano una replicazione prolungata del vaccino antipolio Sabin tipo 1 in pazienti immunodeficienti. Ed il virus vaccinale Tipo 1 è stato isolato in pazienti affetti da poliomielite post-vaccinale (252). Li J ed altri, del Dipartimento di Virologia II, dell'Istituto Nazionale della Sanità di Tokyo, nel 1996 (253) inquadravano le basi genetiche della neurovirulenza del poliovirus tipo1.

Quindi il Tipo 1 veniva indicato come il ceppo maggiormente patogeno (254) quale causa di poliomielite paralitica post vaccinale (258). Nel 1995 Friedrich F, Filippis AM ed altri (235) inquadravano la caratterizzazione genomica del poliovirus Tipo 2 isolato da pazienti affetti da encefalopatie post-vaccinali. Nei soggetti HIV positivi era invece individuato il ceppo Tipo 2, quale causa di poliomielite post vaccinale Sabin (259).

Tra le cause di "psicosi autistica" rientrano le encefalopatie da poliovirus vaccinale, tipo Sabin, infatti i ceppi vaccinali 1 e 2 sono geneticamente stabili sebbene un lieve aumento di neurovirulenza possa verificarsi dopo il passaggio nell'uomo; il tipo 3 è molto meno stabile, andando incontro a retromutazioni che portano alla produzione di virus ad elevata neurovirulenza. Infatti epidemie da poliovirus selvaggio interessavano essenzialmente il Tipo 3, come veniva documentato nel corso della epidemia verificatasi in Olanda nel 1992-93 (236).

Sembra che il pericolo di una malattia indotta dalla vaccinazione sia molto maggiore nei bambini e negli adulti con stati di immunodeficienza (259).

Oggi la maggior parte dei casi di malattia paralitica è da attribuirsi alla somministrazione del vaccino (237,245,243), ed interessa sia gli individui vaccinati che i loro contatti (260). In USA vengono riportati 8-10 casi per anno da porsi in relazione con la vaccinazione (263,262,232); alcuni casi si verificano in soggetti con deficienza immunitaria (241,242). I marcatori genetici dei ceppi mutanti usati per l'immunizzazione possono essere efficacemente impiegati per stabilire se le rare forme di malattia che si verificano in seguito alla vaccinazione siano realmente dovute a ceppi vaccinali (255).

Nei casi in cui il poliovirus procura una polioencefalite, la lesione del neurone motorio superiore si manifesta nella presenza di una sindrome diversa della poliomielite paralitica spinale (240). La malattia è indistinguibile clinicamente da molte altre cause infettive di encefalite, e normalmente viene sospettata soltanto in casi di epidemie oppure per la sindrome insorgente dopo il trattamento post-vaccinale (264).

Tra le cause etiopatogenetiche dell'autismo rientrano dunque le encefalopatie da virus vaccinali, e a tal riguardo è utile definire maggiormente il ruolo di tali virus (265).

Il Vaccino antipolio Sabin (vaccino orale) si replica attivamente nell'orofaringe e nell'intestino inducendo una risposta immune in queste sedi prima di essere diffuso attraverso feci e saliva. Furione M, Guillot S (250) ipotizzavano che la ricombinazione con o senza mutazione, sarebbe potuta essere uno dei meccanismi della neurovirulenza del virus vaccinale attenuato tipo Sabin.

Interessante ipotesi sull'oncogenesi dei tumori cerebrali nei bambini da vaccino antipolio Sabin, è stata formulata dallo studio di Giuffrè R, Liccardo ed altri (231).

I danni neurologici da vaccino Antipolio Sabin, che nel passato erano riferiti soltanto alla paralisi flaccida, sono stati ben documentati da Friedrich F (251) che dimostrava come la biologia molecolare dei poliovirus isolati dal SNC di pazienti con poliomielite paralitica post-vaccinale (VAPP) avesse confermato che le modificazioni genomiche, conosciute o sospettate, determinanti la neurovirulenza fossero di origine post-vaccinale, e come fossero presenti, anche se meno frequenti, le complicazioni neurologiche quali le meningiti, encefaliti, convulsioni, la mielite trasversa e la sindrome di Guillain-Barre.

Uno studio di Diamanti E, Ibrahim B ed altri faceva discutere molto, nel 1998 (238), sul probabile incremento dei casi di poliomielite post vaccinale in Albania, come nello stesso anno uno studio di Khalfan S ed altri (239) dimostrava due episodi di meningite epidemica asettica da enterovirus, osservati dopo una campagna nazionale di immunizzazione contro la poliomielite.

I fattori di predisposizione verso la patologia, gli aplotipi specifici, rientrano nei meccanismi patogenetici di insorgenza della poliomielite post-vaccinale e della encefalite post-vaccinale con sindrome autistica, il cui quadro clinico è differente da quello in cui non siano presenti fattori di predisposizione.

### **Il danno biologico da vaccini con virus attenuati**

In tema di danno biologico la medicina legale moderna ha dovuto porre considerazioni di ordine biologico-clinico che esulano da antiche valutazioni specifiche sui danni e relativi indennizzi.

A tal proposito sarebbe utile attenersi alle considerazioni e studi, in Medicina-Legale di Bruni P., Fanetti P., (Ospedale Militare di Firenze), De Palma T, Fineschi V (Dipartimento Scienze Medico-Legali e socio sanitarie-Università di Siena) (164), con cui vengono elencati i seguenti danni biologici conseguenti a complicanze post-vaccinali:

“ B esiti di complicanze neuropsicopatologiche 1) Gravissima paraparesi flaccida, ariflessica ai limiti della paraplegia, 2) Monoparesi arto inferiore sinistro e deficit funzionale piede destro da poliomielite anteriore acuta, 3) Psicosi autistica in progressa encefalite post-vaccinica, 4) Ipoevolutismo globale con deficit intellettivo di lieve

grado, 5) Oligofrenia di medio grado con turbe psicotiche da verosimili esiti di cerebropatia di n.d.d., 6) Tetraparesi flaccida da mielite e meningoencefalite post-vaccinazione antipolio.

### **I virus a DNA, stealth virus e l'autismo**

Nella sindrome dell'astenia cronica (chronic fatigue syndrome CFS), come abbiamo già riferito, ipotesi etiopatogenetica è stata un'infezione di origine virale, in particolare dovuta al virus di Epstein-Barr (EBV) (141) e su questa ipotesi sono state eseguite terapie antivirali con acyclovir, per la prima volta somministrato, in queste forme di autismo a sospetta etiopatogenesi DNA virale, dal Dr Michael Goldberg in California, e come riferito dallo stesso si ottenevano discreti miglioramenti del quadro clinico.

L'ipotesi etiopatogenetica dell'autismo che vedeva i DNA virus quali agenti scatenanti è stata seguita da noi sin dal 1994, infatti rientra nelle ipotesi più suggestive, non tanto per le forme di encefalopatia che l'EBV possa determinare, quanto per l'azione dei DNA virus sul complesso maggiore d'istocompatibilità (HLA) a causa della somiglianza biomolecolare che questi hanno con le molecole HLA, determinando la possibile slatentizzazione di patologie correlate. Negli anni a seguire, come precedentemente abbiamo descritto in relazione alla funzione immunitaria della GLIA, la nostra ipotesi ha ottenuto maggiori conferme.

Già nel 1976 Gotlieb-Stematsky T., e Arlazoroff A. (148) riferivano su tre casi di encefalopatie correlate all'EBV in pazienti che presentavano crisi psicotiche. L'associazione tra l'infezione da DNA virus e autismo è stata specificatamente documentata nel 1978 da Stubbs EG (149) che descriveva la sindrome autistica in un bambino con infezione congenita da cytomegalovirus (CMV).

I virus a DNA si replicano attivamente in condizioni di immunodeficienza tanto da renderli difficilmente gestibili con trattamenti farmacologici, e per tal motivo, spesso empiricamente venivano somministrate immunoglobuline umane che, in alcuni casi determinavano un recupero clinico dei pazienti, spesso in presenza di crisi convulsive farmaco-resistenti ai comuni antiepilettici.

Una forma di encefalite da EBV è stata descritta da Tardieu M. ed altri nel 1984 (150) su di un ragazzo di 14 anni, mentre la correlazione tra gli antigeni HLA-DR e la risposta anticorpale all'EBV è stata dimostrata nel 1984 (151) da Cohen JH ed altri con uno studio pubblicato sulla rivista Tissue Antigen, dove dimostravano come 151 pazienti con HLA DR1, affetti da artrite reumatoide, presentavano bassi titoli anticorpali per EBV (VCA) mentre soggetti con HLA DR5 presentavano alti titoli. Già dal 1984 erano già poste le correlazioni tra risposta immune, patologie HLA correlate e DNA virus, dove venivano ipotizzati deficit di risposta immune nell'etiopatogenesi di sindromi autistiche. Warren RP ed altri, nel 1987 (152) dimostravano una diminuzione dei natural killer (NK) nell'autismo. La presenza di alleli HLA-DR nella risposta immune all'azione del CMV nell'uomo è dimostrata nel lavoro di Curtsinger JM ed altri, edito nel 1994 (153), che riportano la loro analisi molecolare della risposta immune alla glicoproteina B (gB) del cytomegalovirus umano.

L'isolamento del virus segreto (stealth virus) nei pazienti con CFS, documentato da Martin WJ e Glass RT nel 1995 (154), ha dimostrato su reperti istologici di tessuto cerebrale di gatto foci di cellule con vacuolizzazione del citoplasma e assenza di ogni reazione infiammatoria. Lo stealth virus è stato isolato da un bambino autistico, come documentato dal lavoro di Martin WJ nel 1995 (155). Ulteriori lavori documentano l'azione dei DNA virus quale fattore scatenante forme di encefalopatia associata a sindromi psicotiche (156,157), mentre la presenza di encefaliti ed encefalomieliti da EBV documentate con RMN è stata documentata da Shian WJ e Chi CS nel 1996 su 30 pazienti (158). L'encefalopatia da stealth virus, con esito letale, è stata presentata da Martin WJ nel 1996 (159) che dimostrava nel reperto autoptico di tessuto cerebrale la degenerazione vacuolare di cellule nervose con associata infiammazione linfocitica perivascolare. Sempre Martin WJ nel 1998 (160) ha descritto l'importanza del ruolo ricoperto dal stealth virus nelle origini e nella diversità genetica di entrambe le sequenze cellulare e virale. Tale considerazione ci fa ipotizzare la possibilità di una mutazione virale (stealth virus?) di un virus somministrato e successivamente mutato in una forma sconosciuta; l'ipotesi etiopatogenetica di intervento di DNA virus quale causa di autismo, si accosta all'ipotesi di encefalopatia, con sindrome autistica, per azione di virus vivi-attenuati o di virus lenti, come abbiamo discusso nei paragrafi precedenti.

Tale ipotesi da noi formulata troverebbe conferma nello studio di Portolani M ed altri del 1999 (161) che non confermano, tra le ipotesi etiopatogenetiche delle encefalopatie, l'azione dell'EBV, in particolare nella CSF, infatti nella loro osservazione la presenza di EBV DNA nella CSF sia soltanto un evento associato alla riattivazione dell'EBV nei monociti di sangue periferico ma non correlato alla genesi dei disordini neurologici. Per diversi anni l'EBV è stata forse l'ipotesi etiopatogenetica più accreditata, ma oggi lo stealth virus, che dà origine all'encefalopatia vacuolare fa supporre la mutazione di altri virus, e sullo stesso problema Martin WJ nel 1999 (162) riferisce su di un caso di bambino affetto da stealth virus che presentava disordini comportamentali .

### **Encefalopatie da vaccino anti morbillo-parotite-rosolia**

Nel marzo-aprile 1994 (52) Popovic – Miocinovic L ed altri avevano osservato 35 bambini epilettici dopo 5 anni dalla somministrazione di vaccino antimorbillo in trattamento con antiepilettici, farmaco-resistenti.

L'attenzione sulle reazioni avverse del vaccino antimorbillo ha sollecitato numerosi ricercatori nel mondo, e questo in concomitanza all'incremento delle vaccinazioni, tanto che nell'aprile 1995 Thompson NP ed altri (53) ipotizzavano l'azione del vaccino antimorbillo quale causa scatenante le malattie infiammatorie croniche intestinali.

Nel maggio-giugno 1996, Kawashima H ed altri (56) dimostravano un caso di epilessia farmacoresistente, insorta dopo la vaccinoprofilassi antimorbillo, in cui fu identificato il gene del virus morbillo, dopo nove anni dalla vaccinoprofilassi, dal liquido cerebrospinale e dalle cellule mononucleari periferiche.

Nel giugno 1996 attenti studi immunogenetici di Hayney MS, Poland GA ed altri (54), hanno dimostrato l'influenza dell'allele HLA DRB1\*13 con la risposta immune al vaccino antimorbillo, con cui hanno documentato che l'assenza di tale allele è correlata alla suscettibilità verso altre malattie .

Ma le reazioni avverse alla vaccinoprofilassi antimorbillo-rosolia interessano anche altri organi e apparati, quale quello muscoloscheletrico, tanto che nel settembre 1996, Weibel RE e Benor DE (60) hanno documentato l'insorgenza di artropatia e sintomi muscoloscheletrici dopo vaccinoprofilassi MPR (morbillo-parotite-rosolia), confermando l'ipotesi e le osservazioni di Nussinovitch M ed altri dell'aprile 1995 (61).

La correlazione degli alleli HLA-DQA1 e la risposta anticorpale in seguito alla vaccinazione antimorbillo è stata al centro degli studi di Hayney MS, Poland GA, nel gennaio-marzo 1998 (62).

Già nel marzo 1998 Fombonne E (44) metteva in correlazione la malattia infiammatoria cronica intestinale e l'Autismo, entrambe studiate su base autoimmunitaria HLA correlate. Nel maggio 1998, Fisher BL (45) ed altri correlavano l'Autismo e la malattia infiammatoria cronica intestinale con la somministrazione di vaccino morbillo-parotite-rosolia, MPR.

Nel 1998 Schuil J ed altri (58) descrivevano un caso di encefalite e retinopatia bilaterale, in una bambina di 4 anni con deficit di CD4+ in seguito alla somministrazione di vaccino antimorbillo-rosolia.

La correlazione tra molecole HLA di Classe II e patologie post-vaccinali, autoimmunitarie, è stato il risultato dello studio di Mitchell LA ed altri, nel gennaio 1998 (59), dove si dimostrava che l'HLA ricopriva un ruolo fondamentale nella slatentizzazione di patologie ad esso correlate, infatti, nei casi specifici, la presenza di antigeni DR1 e DR4 era associata ad artropatia post-vaccinale con incidenza di circa 8 volte superiore alla norma, mentre i geni DR4 e DR6 manifestavano un'incidenza di 7.1 volte superiore. Tale lavoro dimostrava pertanto, con un attento studio immunogenetico, quanto precedentemente Weibel RE e Benor DE avevano osservato nel settembre 1996 (60).

Poland GA ed altri, nel novembre 1998 (55), ponevano le basi della stretta correlazione tra vaccinoprofilassi e associazione tra alleli HLA di Classe I, infatti documentavano che diversi alleli HLA di Classe I (HLA B13, B44 e Cw5) erano associati all'assenza di risposta immune al vaccino antimorbillo, mentre altri alleli di Classe I (HLA B7 e B51) erano invece associati ad una iper-risposta immune. Da tale lavoro si osservava come i livelli di immunizzazione al vaccino antimorbillo fossero strettamente correlati ad alleli di Classe I.

Sempre Poland GA nel marzo 1999 (63) ripercorreva le precedenti esperienze sui meccanismi immunogenetici della risposta anticorpale al vaccino antimorbillo e il ruolo svolto dai geni HLA.

Aperta la discussione scientifica su tali eventi avversi, nell'agosto 1999 Fombonne E (46), a completamento della sua ipotesi iniziale, poneva la discussione sull'ipotesi etiopatogenetica che vedeva il virus morbillo ed il vaccino antimorbillo associati all'insorgenza di Autismo.

L'interesse su tali osservazioni era stato tale che nel marzo 1999, Akobeng AK e Thomas AG (48) documentarono la correlazione tra Autismo, malattia infiammatoria cronica e vaccinazione MPR.

Nell'agosto 1999 Amin J e Wong M (50) ripercorrevano gli studi precedentemente documentati da Akoberg AK in relazione all'insorgenza dell'Autismo e della malattia infiammatoria cronica intestinale in seguito alla vaccinoprofilassi con MPR.

Ma è interessantissimo anche un lavoro di Poland GA (51) del marzo 1999 che documentava il meccanismo immunogenetico della risposta anticorpale al vaccino antimorbillo con il relativo ruolo dei geni HLA. Tale studio dimostrava il diretto interessamento delle molecole HLA di classe I e II che intervenivano nella risposta anticorpale al vaccino.

Nel settembre 1999, Roberts GT ed altri (47), pubblicavano un lavoro relativo alla stretta correlazione tra vaccinazione MPR ed Autismo.

Encefalopatie post vaccinazione antimorbillo sono state documentate nel lavoro di D'Souza RM ed altri, nel febbraio 2000 (57), che ha riportato i dati relativi ai controlli eseguiti in seguito ad una campagna vaccinale del 1998 in Australia.

L'enterocolite autistica in seguito alla vaccinazione antimorbillo è stata documentata nell'aprile 2000 con un lavoro di Kawashima H ed altri (49).

Griffin JP (104) nell'agosto 2000 pubblicava un lavoro su Autismo e vaccino MPR, e sempre nello stesso periodo del 2000 Campbell M. (105) presentava un lavoro interessantissimo sugli effetti avversi psico-neurologici riscontrati su giovani adulti in seguito alla vaccinazione anti morbillo.

Nell'ottobre 2000 Islam SM e coll. (106) riferivano su due casi di uveite anteriore dopo vaccinazione con MPR.

Altra associazione tra vaccino MPR ed autismo veniva riferita da Kisson N.(107) nel dicembre 2000. Sempre nel dicembre 2000 Patja A ed altri (108) documentavano, in Finlandia, ben 77 reazioni avverse neurologiche in seguito a vaccinoprofilassi MPR.

Ma a confutare molti studi epidemiologici italiani relativamente all'insorgenza dell'Autismo post-vaccinale, è stato pubblicato un lavoro nel febbraio 2001 a firma di Kaye JA ed altri (109) che documentava come negli USA l'incidenza di Autismo in bambini era di 0.3 per 10.000 vaccinati nel 1988 e tale incidenza era aumentata a 2.1 per 10.000 vaccinati nel 1999 con picco di incidenza tra 3 e 4 anni. Il 95% di questi presentava Autismo in seguito a vaccinazione MPR.

### **Neuro-encefalopatie da vaccini Anti Epatite B e DTP**

È doveroso a tal punto sottolineare l'azione farmacologica-chimica che i vaccini sintetici, quale Anti Epatite B, possono avere nell'insorgenza di encefalomieliti, neuriti e uveiti; infatti uno studio sperimentale sui ratti, edito da Schluesener HJ (123), nel luglio 1998, ne descriveva il meccanismo.

Il vaccino Anti Epatite B e il DTP esercitavano la propria azione sul complesso Maggiore d'Istocompatibilità (96), mediante molecole ad azione co-stimolante che ne accentuavano l'immunogenicità (95), quale il Thimerosal (alluminio idrossido e mercurio presenti come adiuvanti, attualmente aboliti negli USA dal giugno 2000 (94,98).

Purtroppo una scarsa informazione in campo immunogenetico ha spinto erroneamente a sottovalutare il ruolo svolto dal MHC o HLA nell'uomo (97), nella trascrizione della memoria immunitaria.

È oggi molto ampio il capitolo relativo alla correlazione tra HLA e malattie, infatti sono stati individuati molti antigeni d'istocompatibilità correlati a patologie autoimmunitarie, altamente invalidanti, che con meccanismi oramai in via di completa definizione, potrebbero essere attivate in seguito allo stimolo diretto sul DNA.

L'associazione tra HLA e malattie autoimmunitarie è dunque abbondantemente documentata in letteratura, come è certa la multifattorialità nella loro attivazione.

I vaccini peptidici esplicano un ruolo fondamentale per l'attivazione di tale sistema, infatti John C. Cox e Alan R. Coulter (110), hanno documentato come i Centri di Ricerca immunologica nel mondo abbiano dimostrato che i vaccini agivano direttamente sull'HLA, senza dunque la presenza di ulteriori fattori di attivazione.

Tale studio australiano rappresentava la conferma di quanto presentato da Gupta RK, Siber GR(165) che già dal 1995 dimostravano le possibili reazioni avverse causate dalla presenza di eccipienti tossici nei vaccini.

### **“Molti studi epidemiologici sulle reazioni avverse ai vaccini non sono attendibili”.**

Diversi gruppi di ricerca internazionali hanno ipotizzato la necessità di studiare attentamente, con metodi validi, le correlazioni esistenti tra vaccinoprofilassi ed eventi avversi; infatti il national Vaccine Advers Events Reporting System (VAERS) (199) nel 1996 presentava uno studio sulle reazioni indesiderate dopo la vaccinazione anti Epatite B sui neonati e bambini e se queste fossero dovute ad una associazione con la vaccinazione anti DTP.

Nel 1997, in Nuova Zelanda, il Ministero della sanità aveva già organizzato la monitoraggio delle reazioni avverse post vaccinali quale parte essenziale del programma di immunizzazione 1990-1995 sui vaccini DTP, MPR, Hib (202). Le discussioni più interessanti sono state riferite, nel 1998, all'applicazione dei metodi VAERS e VSD (Vaccine Safety Datalink), ben conosciuto come programma informatico (198). Da questa discussione emergeva la necessità di applicare ulteriori sistemi analitici per testare una idonea sorveglianza passiva relativamente agli eventi avversi post-vaccinali (216).

La sorveglianza passiva sugli eventi avversi (VAERS) è stata anche molto discussa da Singleton JA (208) del Centres for Disease Control and Prevention di Atlanta, USA, nel 1999, che gli studi epidemiologici attestanti gli effetti indesiderati dei vaccini assumevano un aspetto altamente complesso sia per le informazioni errate, sia per le molteplici concause presenti. In Francia, nel 1999, Poirriez J del Dipartimento di Parassitologia e Medicina Tropicale di Dunkerque (210) proponeva un nuovo metodo per l'analisi dei rischi vaccinali. Nel 1999, Classen JB (219) documentava come fosse importante osservare e studiare le reazioni avverse post-vaccinali a lungo termine. Non risultava invece che in Italia, nello stesso periodo, ci fossero stati studi epidemiologici che mettessero in discussione i metodi impiegati per la sorveglianza passiva relativa agli eventi avversi post-vaccinali, così come avveniva nel resto del mondo, anzi si osservava una evidente sottostima di tali eventi, per lo più riferiti a circolari ministeriali del 1991 o alla propaganda fornita dall'Industria.

Nel 1999, in Francia, il Servizio di Farmacologia Clinica dell'Hopital Bretonneau (207), su richiesta della French Drug Agency, conduceva uno studio sulla sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini tetravalenti. Le conclusioni di tale studio, effettuato nel periodo immediatamente successivo alla diffusione dei vaccini tetravalenti, sottolineava che gli eventi avversi fossero sottostimati e che fosse necessario un periodo osservazionale più lungo. Tale metodo di indagine dimostra come nel mondo sia tenuta in massima considerazione la problematica della sorveglianza degli eventi avversi, in particolare le discussioni vertevano essenzialmente sui metodi da seguire.

Con Lutwick (200) si osservava come la discussione fosse ancora aperta, nel 2000, negli USA, e nello stesso anno, a Montreal, gli studi di Collet JP (211) riproponevano la difficoltà di stabilire validi parametri epidemiologici per la sorveglianza passiva degli eventi avversi postvaccinali.

Stessa problematica, relativa all'adozione di un valido parametro di riferimento, si poteva leggere nello studio di Mehta U. (204) del National Adverse Drug Event Monitoring Centre, University di Cape Town, South Africa nel 2000.

Negli USA, nel 2000, presso il Dipartimento di Medicina Preventiva di Nashville, Decker MD e Edwards KM (213) studiavano le differenti reazioni avverse dei vaccini antipertosse di almeno sette vaccini in commercio, discutendo la immunogenicità degli stessi, le reazioni avverse e la loro efficacia.

Nel 2001 Smeeth L (229) del Dipartimento di Epidemiologia e della Salute della popolazione, con i fondi dell'United Kingdom Medical Research Council, aveva condotto uno studio di sorveglianza passiva sulla correlazione tra la vaccinoprofilassi MPR e l'insorgenza dell'autismo. Da questi studi condotti dai centri di controllo più qualificati del mondo, emergeva l'estrema importanza di riportare parametri di valutazione certi, completi, forniti da medici e genitori, circa gli effetti avversi post-vaccinali che, inseriti in specifici programmi informatici, avrebbero potuto dirimere molti dubbi circa l'eventuale innocuità del vaccino, fornendo quindi una esatta informazione alla popolazione, e utili indicazioni all'Industria.

Da questi studi si potrebbe dedurre la discutibilità delle informazioni fornite dal SSN italiano circa gli eventi avversi post vaccinali e quindi la discutibilità dei dati forniti.

Le corrette risposte immunitarie dei vaccini sono strettamente dipendenti dall'intervento delle sottopopolazioni linfocitarie, spesso non idoneamente considerate nel corso delle comuni pratiche profilattiche. In particolare rivestono un ruolo fondamentale gli Helper T linfociti (HTL) che svolgono la propria azione nella induzione delle risposte immuni sia umorali, sia cellulari, tanto che gli epitopi HTL rientrano tra i componenti fondamentali sia nei vaccini profilattici, sia nei vaccini immunoterapeutici. Per tale ragione gli epitopi "Pan DR helper T cell" (PADRE) generano un legame con le più comuni molecole HLA-DR con elevata affinità e potere immunogeno. È stato dimostrato (187) che l'epitopo PADRE HTL aumenta la potenzialità dei vaccini stimolando una risposta immune cellulare, tanto che oggi vengono formulati, sperimentalmente, epitopi sintetici che consentano una corretta risposta immune dei vaccini sia profilattici sia immunoterapeutici (190).

Diverse sono le malattie autoimmunitarie (MA), HLA correlate, che presentano un esordio post-vaccinale e a rendere più complessa la genetica delle MA contribuisce anche un fenomeno detto linkage disequilibrium, per cui alcuni alleli HLA vengono ereditati in associazione tra loro: la suscettibilità alla malattia potrebbe pertanto essere legata non ad un singolo allele, ma alla contemporanea presenza di altri alleli coereditati a quello presumibilmente correlato.

Il meccanismo responsabile della variabilità individuale alla risposta immunitaria antigene specifica, legata al polimorfismo HLA, potrebbe consistere in una difettosa presentazione dell'antigene in associazione a molecole di Classe II, dovuta ad una bassa affinità dell'antigene per il fenotipo HLA del soggetto, ad un difetto del repertorio T linfocitario dovuto allo sviluppo di tolleranza nei confronti dell'associazione molecola Classe II – peptidi self reagenti in maniera crociata con l'antigene in questione, ad un fenomeno di soppressione attiva da parte di T suppressor antigene-specifici. È stata documentata la reazione avversa al vaccino DTP contenente gelatina con insorgenza di allergia per la specifica risposta dei linfociti T alla gelatina (225) ed a questo tipo di risposta si è fatto riferimento nei casi di crisi anafilattica alla vaccinazione DTaP (226). Altri studi di Kourilsky P (188) dimostravano come le risposte dei T linfociti fossero differenti e dipendenti dal sistema HLA di riferimento; Fesel C e Coutinho A (189) dimostrarono, nel 1999, che le reazioni delle IgM fossero sotto lo stretto controllo dei geni del sistema HLA, sia di classe I, sia di classe II.

Numerosi sono i casi descritti in letteratura di patologie neurologiche ad insorgenza post-vaccinale, infatti nel 1990, con uno studio di Golden GS (223), si dimostrava l'incremento delle convulsioni in seguito a vaccino profilassi anti DTP e sempre nello stesso anno Nouno S ed altri (224) documentavano l'insorgenza di convulsioni dopo vaccino profilassi con DTP, DT o anti Tbc.

Nel 1990, un articolo apparso su Lancet (230), riportava uno studio approfondito su 1590 soggetti vaccinati e con apparente buona risposta al vaccino. Di questi 44 avevano contratto l'infezione da HBV e negli stessi era stata dimostrata la comparsa di altre varietà del virus, quindi una mutazione puntiforme che interessava il nucleotide in posizione 587.

Tale studio dimostrava pertanto la dubbia efficacia protettiva del vaccino anti Epatite B, nonostante si fossero sviluppati anticorpi idonei. L'incremento della vaccino profilassi anti Epatite B nel mondo, raccomandata o resa obbligatoria nonostante si conoscessero virus mutanti dell'HBV (in seguito alla vaccinazione) o i non responder al vaccino, ha consentito di osservare numerosi effetti avversi post vaccinali, infatti nel 1991, Herroelen L. e coll. (111) documentarono la comparsa di patologie demielinizzanti del SNC, con insorgenza dei primi sintomi dopo sei settimane dalla somministrazione del vaccino anti Epatite B. Entrambi i pazienti furono sottoposti allo studio del proprio fenotipo che evidenziò la presenza, in entrambi, dell'aplotipo DR2,B7, i cui geni sono associati alla sclerosi multipla. Brahams D (222) segnalava nel 1991 anche un caso di encefalopatia in seguito alla somministrazione del vaccino antipertosse. Nel 1992 uno studio cecoslovacco di Skovrankova J (205) dimostrava l'insorgenza di complicazioni neurologiche in seguito a vaccino profilassi anti DTP. Ulteriori conferme circa l'insorgenza di effetti avversi alla DTP si registravano con gli studi di Benade JG (217) nel 1996 e di Preziosi MP (215) del 1997. In particolare, quest'ultimo, dimostrava come nel Senegal si fosse attuato un valido programma di sorveglianza passiva in seguito al programma di vaccino profilassi, per segnalare le eventuali reazioni avverse riscontrate.

Dopo le prime segnalazioni del 1991, studi Koreani di Song HK, documentavano l'insorgenza di mielite acuta dopo vaccino profilassi anti Epatite B (167).

Nel 1993 nel mondo scientifico si documentava l'insorgenza di mielite acuta dopo la vaccinazione Anti-Epatite B (168).

Nel 1994 veniva pubblicato un lavoro molto interessante su "Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population based case control study" (169).

Già nel 1991 venivano approfonditi gli studi sulla base cellulare della risposta anticorpale in seguito alla somministrazione di Vaccino Anti Epatite B (170).

Ma gli studi più approfonditi sul ruolo dell'immunogenetica nella vaccino profilassi Anti – Epatite B sono stati condotti dal 1994, con la individuazione di aplotipi non – responder, e della correlazione con l'assenza nella produzione di citochine (TH1) (171). Altre osservazioni, nel 1996, documentavano l'occlusione della vena retinica centrale dopo vaccinazione con Anti-Epatite B (112).

Sono documentabili numerosissimi studi sul ruolo del sistema HLA e la risposta anticorpale alla vaccino profilassi Anti-Epatite B, come nel 1998 sono state poste definitivamente le basi della correlazione tra attivazione del

Sistema HLA e la Sclerosi Multipla (172). Gli studi di Tourbah A. del 1999 (173) dimostravano l'insorgenza di encefaliti dopo vaccinazione con Anti-Epatite B e la successiva correlazione con la Sclerosi Multipla. L'esigenza di produrre vaccini più sicuri si poteva notare nel lavoro di Relyveld EH dell'Istituto Pasteur di Parigi, nel 1998, che proponeva metodi industriali per ridurre gli effetti avversi (206). Nel 1998 si leggeva un lavoro di Braun MM. su "Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization" (174). Nello stesso periodo furono pubblicati numerosi lavori che segnalavano lesioni del SNC in seguito a vaccinoprofilassi (212,218). Nel 1999 ulteriori ricerche scientifiche hanno dimostrato l'insorgenza di mielite cervicale trasversa dopo la somministrazione di vaccino Anti-Epatite B (175). Non rare sono anche le segnalazioni di reazioni neurologiche in seguito al vaccino antitetanico (209).

Tratto dal Libro del dott. M. Montinari - DOSSIER AUTISMO by MONTINARI

## BIBLIOGRAFIA

- 1) N. Ansaldi, M. De Marchi. HLA e malattia celiaca. *Medico e Bambino*. 15-18, 1988.
- 2) G. Bottaro, G. Sanfilippo e coll. Correlazione tra aspetto endoscopico ed aspetto istologico della mucosa intestinale nella malattia celiaca del bambino. *Giorn. Ital. End. Dig.*, 18, 49-53, 1995.
- 3) L. Emmi. Malattie dell'apparato gastroenterico. Malattie del sistema immunitario. Mc Graw-Hill. 618-621. 10/2000.
- 4) A. Polvi, M. Maki, J. Partanen. Celiac patients predominantly inherit HLA-DPB1\*0101 positive haplotype from HLA-DQ2 homozygous parent. *Hum-Immunol.* 53(2):156-8, apr 1, 1997.
- 5) M. Goggins, A. Whelan, D. Kelleher. The immunology of coeliac disease. *Ann. Med. Interne Paris.* 147(1):40:8, 1996.
- 6) E. Gomez de la Concha. Genetic polymorphism and immune diseases. *Anales de la real academia nacional de medicina. Madr.* 112(3):521-31. 1995.
- 7) C.M. Anderson. Coeliac Disease. *Paediatric Gastroenterology* 375-388. 1989.
- 8) L. Maiuri, S. Auricchio e coll. In vitro activities of A-gliadin related synthetic peptides: damaging effect on the atrophic coeliac mucosa and activation of mucosal immune response in the treated coeliac mucosa. *Scand. J Gastroenterol.* 31(3): 247-53, Mar 1996.
- 9) M. Maki. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 9(2):231-49, Jun 1995.
- 10) M. Fernandez-Arquero e coll. HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Hum. Immunol.* 42(4):295-300. Apr. 1995.
- 11) F. Bouguerra e coll. Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet. Epidemiol.* 14(4): 413-22. 1997.
- 12) K. Holm e coll. Immunohistochemical changes in the jejunum in first degree relatives of patients with coeliac disease and the coeliac disease marker DQ genes. HLA class II antigen expression, interleukin-2 receptor positive cells and dividing crypt cells. *Gut.* 35(1):55-60; Jan. 1994.
- 13) L. Greco. From the neolithic revolution to gluten intolerance: benefits and problems associated with the cultivation of wheat. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease.* 19-25. 1997.
- 14) G.R. Corazza e coll. Clinical and biological characteristics of gluten intolerance. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease.* 7-11. 1997.
- 15) O. Molberg e coll. Gliadin specific, HLA DQ2 restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol* 46(3):103-9, Sept. 1997.
- 16) A. Balas e coll. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens,* 50(1):52-6, Jul 1997.
- 17) G.R. Corazza e coll. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet.* 350(9071):106-9. Jul 12. 1997.
- 18) A. Picarelli, S. Auricchio e coll. Gluten sensitive disease with mild enteropathy. *gastroenterology.* 111(3):608-16, Sep. 1996.
- 19) R. Lorini e coll. Celiac disease and type I (insulin dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J. Diabetes Complications.* 10(3): 154-9 May-Jun 1996.
- 20) T. Saukkonen e coll. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabet. Med.* 13(5): 464-70. May 1996.
- 21) M. Pocecco, A. Ventura. Coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus: a causal association? *Acta Paediatrica* 84(12): 1432-3, Dec. 1995.
- 22) P.D. Howdle. Immunological aspects of coeliac disease: some systemic perturbations. *Epilepsy and other neurological disease.* 47-54. 1997.
- 23) M.C. Mazzilli, M. Bonamico. Role of HLA class II molecules in the pathogenesis of coeliac disease. *Epilepsy and other neurological disease.* 55-58. 1997.
- 24) G. Dahlqvist. Celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus no proof for a causal association. *Acta Paediatr.* 84(12): 1337-8. Dec. 1995.
- 25) C. Ricciuti e coll. Sistema immunitario intestinale e malassorbimento. *Boll. Bibliogr.* 1998.

- 26) E.M.Nilsen e coll. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut*. 37(6):766-76.Dec. 1995.
- 27) F.Koning. Celiac disease and malignancy: an immunological basis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 24(5): S18-9- May 1997.
- 28) B.H. Johansen e coll. Binding of peptides from the N-terminal region of alpha-gliadin to celiac disease associated HLA-DQ2 molecule assessed in biochemical and T cell assays. *Clin Immunol Immunopathol*. 79(3):288-93, Jun 1996.
- 29) Y.van de Wal e coll. Peptide binding characteristics of coeliac disease associated DQ (alfa 1\*0501, beta 1\*0201)molecule. *Immunogenetics*. 44(4):246-53,1996.
- 30) M.G.Marrosu. The significance of HLA association in neurological diseases. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 59-62 . 1997
- 31) C.Hallert. Depression in coeliac disease. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 211-217. 1997.
- 32) M. Coleman. Autism and coeliac disease. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 219-221. 1997.
- 33) W.H.Reichelt, K.L.Reichelt. The possible role of peptides derived from food proteins in diseases of the nervous system. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 227-237. 1997.
- 34) G.Bersani e coll. Coeliac disease and schizophrenia: hypotheses of a possible association. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 245-248. 1997.
- 35) C.Marson e coll. Coeliac disease and schizofrenia. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 239-243.1997.
- 36) G.Lanzi e coll. Neurotransmitters in autistic children. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 223-226. 1997.
- 37) P.Collin e coll. Dementia and coeliac disease. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 285-289. 1997.
- 38) L.Pavone e coll. Cognitive disturbances in children with coeliac disease. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 291-293.1997.
- 39) S.Romagnani. Meccanismi effettori della risposta immune cellulo-mediata. *Malattie del sistema immunitario*. McGraw-Hill. 93-103 . Ott.2000.
- 40) S.Romagnani. Regolazione della risposta immune specifica. 125-131.Ott.2000.
- 41) L.Emmi. Sindromi reattive e medicinali.Malattie del sistema immunitario. 315-326. Ott.2000.
- 42) Paul Shattock . Contro l'Autismo si può. *Autism Research Unit University of Sunderland , UK*.
- 43) Giovanni Pellegri. Energia e metabolismo cerebrale: la funzione degli Astrociti. Gruppo di Ricerca P.J.Magistretti, Ist. Fisiologia di Losanna.10.10.1999
- 44) Fombonne E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet*, Mar 28;351 (9107):955. 1998
- 45) Fisher BL. Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine. *Lancet*. May 2;351(9112):1357-8,1998.
- 46) Fombonne E. Are measles infections or measles immunizations linked to autism? *J Autism Dev Disord* 1999 Aug; 29(4):349-50.
- 47) Roberts GT. MMR vaccination and autism. *Lancet* Sep 1999, 11;354(9182):951.
- 48) Akobeng AK, Thomas AG. Inflammatory bowel disease, autism, and the measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Mar;28(3):351-2
- 49) Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000 Apr;45(4):723-9.
- 50) Amin J, Wong M. Measles-mumps-rubella immunisation, autism and inflammatory bowel disease: update. *Commun Dis Intell* 1999 Aug 5;23(8):222.
- 51) Poland GA. Immunogenetic mechanisms of antibody response to measles vaccine:the role of the HLA genes. *Vaccine* 1999 Mar 26;17(13-14):1719-25.
- 52) Popovic-Miocinovic L,Smerdel S, Grubestic Z, Miklousic A. Post-vaccination measles immunity in children on long-term anticonvulsant therapy. *Lijec Vjesn* 1994 Mar-Apr; 116(3-4):74-8-
- 53) Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995 Apr 29;345(8957):1071-4.
- 54) Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, Schaid DJ, Lipsky JJ. The influence of the HLA-DRB1\*13 allele on measles vaccine response. *J Investig Med* 1996 Jun;44(5):261-3.
- 55) Poland GA, Jacobson RM, Schaid D, Moore SB, Jacobsen SJ. The association between HLA class I alleles and measles vaccine-induced antibody response: evidence of a significant association. *Vaccine* 1998 Nov;16(19):1869-71.
- 56) Poland GA, Jacobson RM, Schaid DJ, Lipsky JJ. The influence of the HLA-DRB1\*13 allele on measles vaccine response. *J Investig Med* 1996 Jun;44(5):261-3.
- 57) Kawashima H, Miy Hayney MS, Ajima T, Mori T, Yuan L, Ogihara M, Kinoue K, Takekuma K, Hoshika A. A case of intractable epilepsy positive for the detection of measles virus genome in the cerebrospinal fluid and peripheral mononuclear cells using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Brain Dev* 1996 May-Jun 18(3):220-3.

- 58) Schuil J, van de Putte EM, Zwaan CM, Koole FD, Meire FM. Retinopathy following measles, mumps and rubella vaccination in an immuno-incompetent girl. *Int Ophthalmol* 1998; 22(6):345-7.
- 59) Mitchell LA, Tingle AJ, Mac William L., Horne C, Keown P, Gaur LK, Nepom GT. HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint. *J Infect Dis* 1998 Jan;177(1):5-12.
- 60) Weibel RE, Benor DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Arthritis Rheum* 1996 Sep;39(9):1529-34.
- 61) Nussinovitch M, Harel L, Varsano I. Arthritis after mumps and measles vaccination. *Arch Dis Child* 1995 Apr; 72(4):348-9.
- 62) Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, Rabe D, Schaid DJ, Jacobsen SJ, Lipsky JJ. Relationship of HLA-DQA1 alleles and humoral antibody following measles vaccination. *Int J Infect Dis* 1998 Jan-Mar;2(3):143-6.
- 63) Koch PM. Gruppi carbonilici: passato, presente, futuro. *Aggiornamenti di Medicina Integrata*. 1998
- 64) Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999 Nov; 135(5):559-63.
- 65) Lucarelli S, Frediani, Zingoli A.M., Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardi E. Food and infantile autism. *Panminerva Med* 1995 sep;37(3):137-41
- 66) Chugani DC, Sundram BS, Behen M, Lee ML, Moore GJ. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 May; 23(4):635-41.
- 67) Carlsson ML. Hypothesis : is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm* 1998;105(4-5):525-35.
- 68) Bazhenov AV, Murzina GB, Kleshchevnikov AM. Modulation of NMDA – receptor efficiency by intracellular agents. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 1999.
- 69) Song J, Jang YY, Shin YK, Lee C. Inhibitory action of thimerosal, a sulfhydryl oxidant, on sodium channels in rat sensory neurons. *Brain Res* 2000 May 2;864(1):105-13.
- 70) Hisatome I, Kurata Y, Sasaki N, et al. Block of sodium channels by divalent mercury: role of specific cysteinyl residues in the P-loop region. *Biophys J* 2000 Sep;79(3):1336-45.
- 71) Ikonomidou C, Turski L. Neurodegenerative disorders: clues from glutamate and energy metabolism. *Crit Rev Neurobiol* 1996;10(2):239-63.
- 72) Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation. *Exp Dermatol* 1995 Aug;4(4Pt1):173-82.
- 73) Guenounom M. Cytokines and allergic response. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998 May-Jun; 56(3):297-304.
- 74) Punnonen J. Molecular Breeding of Allergy Vaccines and Antiallergic Cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* 2000. Mar;121(3):173-182.
- 75) Bellanti JA. Cytokines and allergic diseases: clinical aspects. *Allergy Asthma Proc* 1998 Nov-Dec ; 19(6):337-41.
- 76) Koning H, Baert MR, Oranje AP, Savelkoul HF, Neijens HJ. Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr Res* 1996 Sep; 40(3):363-75
- 77) Yamakura T, Shimoji K. Subunit and specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog Neurobiol* 1999 Oct;59(3):279-98.
- 78) Grant ER, Bacskai BJ, Pleasure DE, Pritchett DB, Gallagher MJ, Kendrick SJ, Kricka LJ, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptors expressed in a nonneuronal cell line mediate subunit-specific increases in free intracellular calcium. *J Biol Chem* 1997 Jan 3;272(1):647-56.
- 79) Blaser K, Simon HU. Allergology in the year 2000. *Ther Umsch* 1994 Jan;51(1):19-23.
- 80) Kimber I, Dearman RJ . The mechanism and evaluation of chemically induced allergy. *Toxicol Lett* 1992 Dec;64-65 Spec N°:79-84.
- 81) de Weck AL, Stadler BM, Dahinden CA. New perspectives in the modulation of allergic inflammation. *Z Hautkr* 1990 Jan;65(1):12-6.
- 82) Durham SR. Allergic inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(4 Suppl):7-12.
- 83) Heusser CH, Bews J, Brinkmann V, Delespesse G, Kilcherr E, Ledermann F, Le Gros G, Wagner K. New concepts of IgE regulation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94(1-4):87-90.
- 84) Kasakura S. A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. *Rinsho Byori* 1998 Sep; 46(9):915-21.
- 85) Houser SM, Corey JP. Allergic Fungal Rhinosinusitis: Pathophysiology, Epidemiology and Diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000 Apr;33(2):399-409.
- 86) Tonnel AB, Capron M. Recent data on the physiopathology of respiratory allergies. *Bull Acad Natl Med* 1997 Nov;181(8):1563-74.
- 87) Mudde GC, Reischul IG, Corvaia N, Hren A, Poellabauer EM. Antigen presentation in allergic sensitization. *Immunol Cell Biol* 1996 Apr;74(2):167-73.
- 88) Coleman JW, Holliday MR, Dearman RJ, Kimber I. Cytokine-mast cell interactions: relevance to IgE-mediated chemical allergy. *Toxicology* 1994 Mar 11;88(1-3):225-35.
- 89) Kraft D. Regulation of IgE synthesis. *Wien Klin Wochenschr* 1993;105(23):669-71.
- 90) Wilhelm D, Kirchner H. T cells and their role in allergies. *Exp Clin Immunogenet* 1993;10(4):208-18.



- 91) Mukherjee PK, De Coster MA, Campbell FZ, Davis RJ, Bazan NG. Glutamate receptor signaling interplay modulates stress-sensitive mitogen-activated protein kinases and neuronal cell death. *J Biol Chem* 1999 Mar 5;274(10):6493-8.
- 92) Dunah AW, Yasuda RP, Luo J, Wang Y, Prybylowski KL, Wolfe BB. Biochemical studies of the structure and function of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptors. *Mol Neurobiol* 1999 Apr;19(2):151-79.
- 93) Chen L, Harada N, Yamashita T. Thimerosal-induced Ca<sup>2+</sup> mobilisation in isolated guinea pig cochlear outer hair cells. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;539:28-33.
- 94) Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999 Jul 9;48(26):563-5.
- 95) Stajich GV, Lopez GP, Harry SW, Sexon WR. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr* 2000 May;136(5):679-81.
- 96) Panichi G, Cappellacci S, Mola A, Morellini M, Lulli P, Pescini A. HLA and hypo-responsivity to anti-HBV vaccination (genetic study of non-responder subjects to anti-hepatitis B viral vaccine. *Boll Ist Sieroter Milan* 1986;65(6):459-63.
- 97) Stachowski J, Kramer J, Fust G, Maciejewski J, Baldamus CA, Petranyi GG. Relationship between the reactivity to hepatitis B virus vaccination and the frequency of MHC class I,II and III alleles in haemodialysis patients. *Scand J Immunol* 1995 Jul;42(1):60-5.
- 98) From the Centers for Disease Control and Prevention. Update:expanded availability of thimerosal preservative-free hepatitis B vaccine. *JAMA* 2000 Aug 23-30;284(8):954.
- 99) Arancibia S, Estupina C, Tapia-Arancibia L. Rapid reduction in somatostatin mRNA expression by hypothalamic neurons induced by dexamethasone. *Neuroreport* 2000 Sep 28;11(14):3163-7.
- 100) Cupello A, Robello M. GABA (A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells. *Receptors Channels* 2000;7(2):151-71.
- 101) Montinari M.G. Patologie autoimmunitarie HLA correlate. Impiego dei chinoni in terapia. *Aggiornamenti di Medicina Integrata. Anno 6- 1° semestre 1998.*
- 102) Lorenz MC, Fink GR. The glyoxylate cycle is required for fungal virulence. *Nature* Vol 412. pp 83-86. 5 July 2001.
- 103) Burattoni G, Poletto C. I chinoni di Koch ed il legame carbamidico. *Aggiornamenti di Medicina Integrata. 1999.*
- 104) Griffin JP. MMR vaccine and autism. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2000 Jun;19(2):99-100.
- 105) Campbell M. Young adult measles vaccination. *Commun Dis Intell* 2000 Aug;24(8):241-2.
- 106) Islam SM, El-Sheikh HF, Tabbara KF. Anterior uveitis following combined vaccination for measles, mumps and rubella (MMR): a report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2000 Oct;78(5):590-2.
- 107) Kissoon N. MMR vaccination and autism:the tip of the iceberg. *West Indian Med J* 2000 Dec;49(4):257-8.
- 108) Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Dec;19(12):1127-34.
- 109) Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001 Feb 24;322(7284):460-3.
- 110) Cox JC, Coulter AR. Adjuvants – a classification and review of their modes of action. *Vaccine* Vol 15.N°3,pp248-256,1997.
- 111) Herroelen L, De Keyser J, Ebinger G. Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:1174-75.
- 112) Devin F, Roques G,Disdier P, Rodor F, Weiller PJ. Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination. *The Lancet* Vol 347- June 8, 1996.
- 113) Pascone M, Montinari MM, Montinari MG, Rotunno Z. Sulla reiezione dell'aloinnesto primario di cute in conigli immunizzati con vaccino influenzale. *Il Policlinico Sez. Chir. Vol 89.N°5. Sett-Ott.1982.*
- 114) Favoino B, Montinari MG. Antigeni HLA e patologie post-vaccinali del SNC.Atti del IV congresso nazionale Ass.It. di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti. Cagliari 2-4 ottobre 1997.
- 115) Laurentaci G, Montinari MG. Immunogenetic and Autoimmunity in Convulsive Syndromes of Infancy and Adolescence. *MJSM n°3- 1994.*
- 116) Buchwald G. Enfermedades postvacunales; vacuna antivariòlica. *Natura Medicatrix n°46-47.Primavera-Verano 1977.*
- 117) Kalmar JM. El sistema HLA y las vacunaciones. *Natura Medicatrix n°46-47. Primavera-Verano 1977.*
- 118) Montinari M.G., Favoino B, Roberto A. La inmunogenética en el diagnóstico de las enfermedades postvacunales del SNC. *Natura Medicatrix n°46-47 Primavera-Verano 1997.*
- 119) Bongioanni P. Network neuroimmunologico. *FM aggiornamenti.Ottobre 1994, pp.11-15.*
- 120) Roche JK. Modulazione della risposta immune da parte di neuropeptidi intestinali. *PNEI Vol. 1, N°2, 1998.*
- 121) Shanahan F, Anton P. Neuroendocrine Modulation Of The Immune System. Possible Implications for Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences, Vol. 33 N°3 Marr 1988, pp.41S-49S.*

- 122) Chan CC, Li Y, Sun B, Li Q, Matteson DM, Shen DF, Nussenblatt RB, Zhai Y. Recombinant adenovirus encoding gp 100 modulates experimental melanin-protein induced uveitis (EMIU). *J Autoimmun* 1998 Apr;11(2):111-8.
- 123) Schluesener HJ. The disintegrin domain of ADAM 8 enhances protection against rat experimental autoimmune encephalomyelitis, neuritis and uveitis by a polyvalent autoantigen vaccine. *J Neuroimmunol* 1998 Jul 1;87(1-2):197-202.
- 124) Montinari M.G. Bovine Gangliosides Treatment in the Physiopathology of Obstinate Constipation and Encopresis in Children. *Medit. J Surg Med* 1(1995),5.
- 125) Yuki N. Anti-ganglioside antibody and neuropathy:review of our research. *J Peripher Nerv Syst* 1998;3(1):3-18.
- 126) Odaka M, Yuki N, Nobile-Orazio E, Carpo M, Hirata K. Antibodies to GM1 (NeuGc)in Guillan-Barre syndrome after ganglioside therapy. *J Neurol Sci* 2000 Apr 15;175(2):96-106.
- 127) Acerra L. Denti tossici. Le otturazioni dentali che rilasciano il mercurio. Macro Edizioni 2000.
- 128) Bernard S., Enayati A, Roger H, Binstock T,Redwood L, Mc Ginnis W. Autism: A Unique Type of Mercury Poisoning . *ARC Research* .April 3 2000.
- 129) Pouletty P, Ferrone S, Amesland F, Cohen N, Westholl U., Summary report from the first international workshop on soluble HLA antigens. *Tissue Antigens* 1993.
- 130) Carbone E, Terrazzano G, Colonna M ed al. Natural killer clones recognize specific soluble HLA class I molecules. *Eur J Immunol* 1996.
- 131) Zatta P. Raccomandazioni su Alluminio e salute. Prima conferenza internazionale Metalli e Cervello: dalla Neurochimica alla Neurodegenerazione – Univ. Padova 20-23 settembre 2000.
- 132) Giovannelli G., Bianchini G, de Angelis GL. Zinco e Sodio: nuovi aspetti fisiopatologici. Problemi attuali di alimentazione nell'età evolutiva – Giugno 1982.
- 133) Giovannini M, Rottoli A, Riva E, Bertassi F, Zecchini G, Fiocchi A. Ruolo dello Zinco nell'immunocompetenza in età pediatrica. *Riv Ital Ped* 12,479-485,1996.
- 134) Hambidge KM. The role of zinc and other trace metals in pediatric nutrition and health. *Pediatr. Clin North Am* 24,95-106,1977
- 135) Linder MC. Nutrition and metabolism of the trace elements: Zinc . *Nutritional biochemistry and metabolism*. NY, Amsterdam, Oxford, Elsevier , 1985, pp.161-165.
- 136) Kirchgessner M, Weigand E. Zinc absorption and excretion in relation to nutrition . NY and Basel 1983, vol 15, pp.319-361.
- 137) Menard MP, Oestreicher P, Cousins RJ. Zinc trasport by isolated, vascularly perfused rat intestine and intestinal bursh norder vesicles. *The Am. Chemical Society Washington DC* 1983, pp.233-246.
- 138) Pedersen B, Eggum BO. Interrelation between protein and zinc utilization in rats. *Nutr Rep. Internat.* 27,441-453,1983.
- 139) Cousins RJ. Regulation of zinc absorption:role of intracellular ligands. *Am. J Clin Nutr* 32,339-345,1979.
- 140) Vigi V, Chierici R. Nutrizione: gli oligoelementi (parte I). *Rassegna bibliografica*. 1986.
- 141) Cox IM, Cmpbell MJ, Dowson D. Magnesio intraeritrocitario e sindrome dell'astenia cronica. *The Lancet* (ed it) Vol 337:30 marzo 1991.
- 142) Perutz MF, Windle AH. Cause of neural death in neurodegenerative disease attributable to expansion of glutamine repeats. *Nature*. Vol 412 12 luglio 2001.
- 143) Raichle ME. Bold insights. *Nature*. Vol 412 12 luglio 2001.
- 144) Plomin R. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. Oxford University Press. 2001. 390 pp.
- 145) Adams H, Ashworth E, Breault GA, Guo J. Knot tied around an octahedral mental centre. *Nature*. Vol 411, 14 giugno 2001.
- 146) Wainger BJ, De Gennaro M, Santoro B, Siegelbaum SA, Tibbs GR. Molecular mechanism of cAMP modulation of HCN pacemaker channels. *Nature*. Vol 411, 14 giugno 2001.
- 147) Ango F, Prèzeau L, Muller T, Tu JC, Xiao B, Worley PF, Pin JP, Bockaert J, Fagni L. Agonist-independent activation of metabotropic glutamate receptors by the intracellular protein Homer. *Nature*. Vol 411. 21 giugno 2001.
- 148) Gotlieb-Stematsky T, Arlazoroff A. Antibodies to Epstein-Barr virus in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1976 May; 28(1):115-20.
- 149) Stubbs EG. Autistic symptoms in a child with congenital cytomegalovirus infection. *J Autism Child Schizophr.* 1978 mar; 8(1):37-43.
- 150) Tardieu M, Braun P, Petiot A, Dussaix E. Post-infectious Epstein-Barr virus encephalitis. *Arch Fr Pediatr* 1984 Jun-Jul;41(6):425-7.
- 151) Cohen JH, Vischer TL, Carquin J, Blanchard F, von Fliedner VE, Jeannet M. HLA-DR antigens and the antibody response against Epstein-Barr virus. *Tissue Antigens*. 1984 Mar;23(3):156-62.
- 152) Warren RP, Foster A, Margaretten NC. Reduced natural killer cell activity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987. May;26(3):333-5.
- 153) Curtsinger JM, Liu YN, Radeke R, Bryon MK, Fuad S, Bach FH, Gehrz RC. Molecular analysis of the immune response to human cytomegalovirus glycoprotein B (gB). II. Low gB-specific T and B cell responses are associated with expression of certain HLA-DR alleles. *J Gen Virol* 1994 Feb;75 (Pt2):301-7.

- 154) Martin WJ, Glass RT. Acute encephalopathy induced in cats with a stealth virus isolated from a patient with chronic fatigue syndrome. *Pathobiology*, 1995;63(3):115-8.
- 155) Martin WJ. Stealth virus isolated from an autistic child. *J Autism Dev Disord* 1995 Apr; 25(2):223-4.
- 156) Bennett JL, Mahalingam R, Wellish MC, Gilden DH. Epstein-Barr virus associated acute autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1996 Sep;40(3):453-5.
- 157) Koguchi Y, Yagishita T, Sato A, Watanabe Y. Fulminant cerebello-brainstem encephalitis with polyradiculitis following probable Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Shinkeigaku* 1996 Nov;36(11):1225-8.
- 158) Shian WJ, Chi CS. Epstein-Barr virus encephalitis and encephalomyelitis:MR findings. *Pediatr Radiol* 1996 Sep;26(9):690-3.
- 159) Martin WJ. Stealth viral encephalopathy:report of a fatal case complicated by cerebral vasculitis. *Pathobiology* 1996;64(2):59-63.
- 160) Martin WJ. Cellular sequences in stealth viruses. *Pathobiology* 1998;66(2):53-8.
- 161) Portolani M, Cermelli C, Meacci M, Pietrosevoli P, Sabbatini AM, Cerri MC, Guaraldi G, De Rienzo B. Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus infection and central nervous system disorders. *New Microbiol* 1999 Oct;22(4): 369-74.
- 162) Martin WJ, Anderson D. Stealth virus epidemic in the Mohave Valley: severe vacuolating encephalopathy in a child presenting with a behavioral disorder. *Exp Mol Pathol* 1999 Apr;66(1):19-30.
- 163) Il drenaggio. *Quaderni di Clinica Omotossicologica*. Dicembre 2000.
- 164) Bruni P., De Palma T., Fanetti P., Fineschi V. Il Danno biologico da vaccinazioni ed emotrasfusioni:premesse dottrinarie e momenti valutativi. *Medicina Legale* 1996.
- 165) Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines-current status, problems and future prospects. *Vaccine* Oct. 13(14)pp.1263-76; 1995.
- 166) Guttman S., Russo C., Influenza vaccination and aging:impaired antibody response, soluble MHC class I and T cell repertoire. *Soluble HLA antigens. Functional and clinical significance* . Univ. di Genova. Novembre 1996.
- 167) Song HK, Kim HC, Yun YH. Acute Myelitis after hepatitis B vaccination. *J Korean Med Sci* 1997. Jun;12(3):249-51.
- 168) Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens* 1998 Jun;51(6):593-604.
- 169) Schuenke KW, Cook RG, Rich RR. Binding specificity of class II- restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and non responder vaccine recipients. *Hum Immunol* 1998 Dec;59(12):783-93.
- 170) Lango-Warensjo A, Cardell K, Lindblom B. Haplotypes comprising subtypes of the DQB1\*06 allele direct the antibody response after immunisation with hepatitis B surface antigen. *Tissue Antigens* 1998 Oct;52(4):374-80.
- 171) Caillat-Zucman S, Gimenez JJ, Wambergue F, Albouze G, Lebkiti B, Naret C, Moynot A, Jungers P, Bach JF. Distinct HLA class II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen. *Kidney Int* 1998 Jun;53(6):1626-30.
- 172) Hohler T, Meyer CU, Notghi A et al. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell Vbeta repertoire on response to immunization with HBsAg. *Hum Immunol* 1998 Apr; 59(4):212-8.
- 173) Chedid MG, Deulofeut H, Yunis DE et al. Defect in Th1-like cells of nonresponders to hepatitis B vaccine. *Hum Immunol* 1997 Nov;58(1):42-51.
- 174) Vingerhoets J, Goilav C, Vanham G et al. Non-response to a recombinant pre-S2-containing hepatitis B vaccine: association with the HLA-system. *Ann Soc Belg Med Trop* 1995 Jun;75(2):125-9.
- 175) Desombere I, Hauser P, Rossau R, Paradijs J, Leroux-Roels G. Nonresponders to hepatitis B vaccine can present envelope particles to T lymphocytes. *J Immunol* 1995 Jan 15;154(2):520-9.
- 176) Vingerhoets J, Vanham G, Kestens L, Penne G, Leroux-Roels G, Gigase P. Deficient T-cell responses in non-responders to hepatitis B vaccination: absence of TH1 cytokine production. *Immunol Lett* 1994 Feb;39(2):163-8.
- 177) Martinetti M, Ciccina M, Daielli C, Ambroselli F, Gatti C, Pizzochero C, Belloni C, Orsolini P, Salvaneschi L. Anti-HBV neonatal immunization with recombinant vaccine. Part II. Molecular basis of the impaired alloreactivity. *Vaccine* 1995 Apr; 13(6):555-60.
- 178) Hervas-Stubbs S, Berasain C, Golvano JJ, Lasarte JJ, Prieto I, Sarobe P, Prieto J, Borrás-Cuesta F. Overcoming class II-linked non – responsiveness to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994 Aug;12(10):867-71.
- 179) Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS et al. The cellular basis for lack antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991 Mar 1; 173(3):531-8.
- 180) Montinari M.G., Favoino B, Roberto A, Diagnostic Role of Immunogenetics in Post-Vaccine Diseases of the Central Nervous System (CNS): Preliminary Results. *Med J Surg Med* 2(1996),69-72.
- 181) Gobbi G, Bouquet F, Greco L ed altri. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *The Lancet* Vol 340, N°8817, Aug.1992.
- 182) Caillat-Zucman S, Gimenez JJ, Albouze G, Lebkiti B, Naret C, Jungers P, Bach JF. HLA genetic heterogeneity of hepatitis B vaccine response in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1993 Jun;41:S157-60.
- 183) Durupinar B, Okten G. HLA tissue types in nonresponders to hepatitis B vaccine. *Indian J Pediatr* 1996 May-Jun;63(3):369-73.

- 184) Mallios RR. Class II MHC quantitative binding motifs derived from a large molecular database with a versatile iterative stepwise discriminant analysis meta-algorithm. *Bioinformatics* 1999 Jun;15(6):432-9.
- 185) Saririan K, Attiyeh E, Contini P, Russo C. sHLA Class I levels in elderly humans following influenza vaccination. 2nd International Workshop on Soluble HLA Antigens. Phoenix October 1993.
- 186) Saririan K, Wall A, Almeida R, Russo C. Increased serum HLA Class I molecule levels in elderly humans who responded to influenza vaccination. 1<sup>st</sup> International Workshop on Soluble HLA Antigens . Paris Aug.1992.
- 187) Alexander J, Fikes J, Hoffman S. et al. The optimization of helper T lymphocyte (HTL) function in vaccine development. *Immunol Res* 1998;18(2):79-92.
- 188) Kourilsky P, Bouso P, Calbo S, Gapin L. Immunological issues in vaccine trials:T-cell responses. *Dev Biol Stand* 1998;95:117-24.
- 189) Fesel C, Coutinho A. Structured reactions of serum IgM repertoires to immunization are dependent on major histocompatibility complex genes. *Scand J Immunol* 1999 Mar;49(3):251-7.
- 190) Thomson SA, Khanna R, Gardner J, Burrows SR, Coupar B, Moss DJ, Suhrbier A. Minimal epitopes expressed in a recombinant polyepitope protein are processed and presented to CD8+ cytotoxic cells: implications for vaccine design. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Jun 20;92(13):5845-9.
- 191) Boone CW, Blackman K, Augmented immunogenicity of tumor cell homogenates infected with influenza virus. *Cancer Res* 32, 1018.1972
- 192) Choen AD, Shoenfeld Y. Vaccine induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996,Dec 9(6):699-703.
- 193) Hopkins WJ, Heisey DM, Uehling DT. Association of human leucocyte antigen phenotype with vaccine efficacy in patients receiving vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. *Vaccine* 1999 Jan; 17(2):169-71.
- 194) Mc Dermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Human leukocyte antigens influence the immune response to a pre-S/S hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999 Jan 28;17(4):330-9.
- 195) Yuh K, Sugyo S, Nakamura K ed altri. Analysis of human T-cell antigen receptor variable beta gene usage following vaccination with recombinant HBsAg. *Dig Dis Sci* 1998 Apr; 43(4):880-6.
- 196) Peiro EF, Yanez JL, Carraminana I, Rullan JV, Castell J. Study of an outbreak of hysteria after hepatitis B vaccination. *Med Clin (Barc)* 1996 Jun 1;107(1):1-3.
- 197) Shields MJ, Kubota R, Hodgson W, Jacobson S, Biddison WE, Ribaud RK. The effect of human beta2-microglobulin on major histocompatibility complex I peptide loading and the engineering of a high affinity variant.Implications for peptide-based vaccines. *J Biol Chem* 1998 Oct 23;273(43):28010-8.
- 198) Niu MT, Rhodes P, Salive M, Lively T, Davis DM, Black S, Shinefield H, Chen RT, Ellenberg SS. 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 Jun;51(6):503-10.
- 199) Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Sep; 15(9):771-6.
- 200) Lutwick SM. Pediatric vaccine compliance. *Pediatr Clin North Am* 2000 Apr; 47(2):427-34.
- 201) Mc Dermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response-evidence for genetic basis in humans. *J Viral Hepat* 1998 Nov;5 Suppl 2:9-11.
- 202) Mansoor O, Pillans PI. Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-5. *N Z Med J* 1997 Jul 25;110(1048): 270-2.
- 203) Dini A, Bertini G, Novembre E, Donati A, Zammarchi E. Leucoencefalite acuta disseminata (ADE) a sospetta etiopatogenesi post-vaccinica.Rivista Italiana di Pediatria. Vol 21 Supp. N°4 Agosto 1995.
- 204) Mehta U, Milstien JB, Duclos P, Folb PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull World Health Organ* 2000; 78(2):170-7.
- 205) Skovrankova J, Komarek V, Domorazkova E. Neurologic complications after vaccination against diphtheria, tetanus and whooping cough. *Cesk Pediatr* 1992 Feb; 47(2):122-4.
- 206) Relyveld EH, Bizzini B, Gupta RK. Rational approaches to reduce adverse reactions in man to vaccines containing tetanus and diphtheria toxoids. *Vaccine* 1998 May-Jun; 16(9-10): 1016-23.
- 207) Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Radal M. Adverse effects of the vaccines Tetracoq, IPAD/DTCP and DTCP. A French study of regional drug monitoring centres. *Arch Pediatr* 1999 May;6(5):510-5.
- 208) Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine* 1999 Jul 16;17(22):2908-17.
- 209) Mayaud C, Loupi E, Charara O, Araujo E, Beal G, Baudard S, Bellaiche M, Foucaud P. Trismus and tetanus vaccine. *Arch Pediatr* 1999 Jul; 6(7):752-4.
- 210) Poirriez J. A new method for risk analysis of vaccines. *Vaccine* 1999 May 14;17(19):2335.
- 211) Collet JP, Mac Donald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. Advisory Committee on Causality Assessment. *Bull World Health Organ* 2000; 78(2):178-85.
- 212) Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling:DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998 Jan-Feb;16(2-3):225-31.

- 213) Decker MD, Edwards KM. Acellular pertussis vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000 Apr; 47(2):309-35.
- 214) Basson E, Di Maio M, Stamm D, Cagnin S, Berger C, Floret D. Haemophilus influenzae meningitis following vaccination. Consequence or coincidence?. *Arch Pediatr* 1996 Apr ; 3(4):342-4.
- 215) Preziosi MP, Ndiaye M, Coll-Seck A, Simondon F. The Senegal pertussis trial: safety and surveillance of adverse reactions. *Dev Biol Stand* 1997:89:91-7.
- 216) Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997 Jan-Feb;112(1): 10-20; discussion 21.
- 217) Benade JG. An analysis of DTP-associated reactions by manufacturer, batch, vaccinator, series number and infant weight. *S Afr Med J* 1996 Oct; 86(10):1288-90.
- 218) Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine: FSME-Immun. *Infection* 1998 Nov-Dec; 26(6):385-8.
- 219) Classen JB, Classen DC. Public should be told that vaccines may have long term adverse effects. *BMJ* 1999 Jan 16;318(7177):193.
- 220) Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Sep; 15(9):771-6.
- 221) Satoh M, Watanabe T. Partial seizures following aseptic meningoencephalitis: an unusual case. *No To Hattatsu* 1997 Jul;29(4):326-30.
- 222) Brahams D. Pertussis vaccine and encephalopathy, an Irish case. *Lancet* 1991. Aug 3;338(8762):305.
- 223) Golden GS Pertussis vaccine and injury to the brain. *J Pediatr* 1990 Jun;116(6):854-61.
- 224) Nouno S, Togawa K, Yamatogi Y, Kodani N, Ikeda M, Kunitomi T. Adverse effects on EEG and clinical condition after immunizing children with convulsive disorders. *Acta Paediatr Jpn* 1990 Aug; 32(4):357-60.
- 225) Kumagai T, Ozaki T, Kamada M. ed altri Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000 Feb 14; 18(15):1555-61.
- 226) Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine* 2000 Apr 3;18(19):2055-8.
- 227) Hayney MS, Poland GA, Jacobson RM, Rabe D, Schaid DJ, Jacobsen SJ, Lipsky JJ. Relationship of HLA-DQA1 alleles and humoral antibody following measles vaccination. *Int J Infect Dis* 1998 Jan-Mar; 2(3):143-6.
- 228) Mitchell LA, Tingle AJ, Mac William L, Horne C, Keown P, Gaur LK, Nepom GT. HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint manifestations. *J Infect Dis* 1998 Jan; 177(1):5-12.
- 229) Smeeth L, Hall AJ, Fombonne E, Rodrigues LC, Huang X, Smith PG. A case-control study of autism and mumps-measles-rubella vaccination using the general practice research database: design and methodology. *BMC Public Health* 2001;1(1):2.
- 230) (nessun autore) Il vaccino può indurre la comparsa di altre varietà del virus HB. *Lancet*, 336:325,1990.
- 231) Giuffrè R, Liccardo G, Pastore FS, Spallone A, Vagnozzi R. Potential risk factors for brain tumors in children. An analysis of 200 cases. *Childs Nerv Syst* 1990 Jan;6(1):8-12.
- 232) Sutter RW, Prevots DR, Cochi SL. Poliovirus vaccines. Progress toward global poliomyelitis eradication and changing routine immunization recommendations in the United States. *Pediatr Clin North Am* 2000 Apr; 47(2):287-308.
- 233) Caniggia A. *Patologia Medica e terapia- Nevrossiti*. Ed Min Med 1988.
- 234) Mawhinney H, Love AH. The immunoglobulin class responses to oral poliovaccine in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1975 Sep;21(3):399-406.
- 235) Friedrich F, Filippis AM, Ferreira FC, Schatzamayr HG, Da-Silva EE. Genomic characterization of type 2 polioviruses isolated from vaccine-associated cases in Brazil. *Braz J Med Biol res* 1995 Jul; 28(7):733-42.
- 236) van der Avoort HG, Reimerink JH, Ras A, Mulders MN, van Loon AM. Isolation of epidemic poliovirus from sewage during the 1992-3 type 3 outbreak in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 1995 Jun;114(3):481-91.
- 237) Weibel RE, Benor DE. Reporting vaccine-associated paralytic poliomyelitis: concordance between the CDC and the National Vaccine Injury Compensation Program. *Am J Public Health* 1996 May; 86(5):734-7.
- 238) Diamanti E, Ibrahim B, Tafaj F, Mezini E, Dodbiba A, Dobi V, Catone S, Genovese D, Simeoni P, Fiore L. Surveillance of suspected poliomyelitis in Albania, 1980-1995: suggestion of increased risk of vaccine associated poliomyelitis. *Vaccine* 1998 May-Jun; 16(9-10): 940-8.
- 239) Khalfan S, Aymard M, Lina B, Thouvenot D, Schuffenecker I, Foray S, Fernandes E, Baig B. Epidemics of aseptic meningitis due to enteroviruses following national immunization days in Bahrain. *Ann Trop Paediatr* 1998 Jun; 18(2):101-9.
- 240) Blondel B, Duncan G, Couderc T, Delpyroux F, Pavio N, Colbere-Garapin F. Molecular aspects of poliovirus biology with a special focus on the interactions with nerve cells. *J Neurovirol* 1998 Feb; 4(1):1-26.
- 241) Henderson DA. Developed countries should not use inactivated polio vaccine for the prevention of poliomyelitis. *Rev Med Virol* 1997 Jul;7(2):83-86.
- 242) Fescharek R, Arras-Reiter C, Arens ER, Quast U, Maass G. Oral vaccines against poliomyelitis and vaccination-related paralytic poliomyelitis in Germany. Do we need a new immunization strategy?. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147(19-20):456-61.

- 243) Swartz TA, Handsher R, Manor Y, Stoeckel P, Barbay A, Mendelson E, Leventhal A. Immune response to an intercalated enhanced inactivated polio vaccine/oral polio vaccine programme in Israel: impact on the control of poliomyelitis. *Vaccine* 1998 Dec;16(20):2090-5.
- 244) Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, McDonough MJ, Prevots DR, Quick L, Pallansch MA. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998 Oct;36(10):2893-9.
- 245) Juhela S, Hyoty H, Uibo R, Meriste SH, Uibo O, Lonrot M, Halminen M, Simell O, Ilonen J. Comparison of enterovirus-specific cellular immunity in two populations of young children vaccinated with inactivated or live poliovirus vaccines. *Clin Exp Immunol* 1999 Jul;117(1):100-5.
- 246) La Placa M. *Principi di Microbiologia Medica*. 1985.
- 247) Osipov VI, Vorob'ev AA, Podkuiko VN, Patrikeev GT, Ukraintsev AD. Penetration of vaccinia virus through the mucosa of the small intestine and its dissemination in the body following enteric immunization of monkeys. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1977 Jun;(6):35-7.
- 248) Piyasirisilp S, Hemachudha T, Griffin DE. B-cell responses to myelin basic protein and its epitopes in autoimmune encephalomyelitis induced by Semple rabies vaccine. *J Neuroimmunol* 1999 Aug 3;98(2):96-104.
- 249) Piyasirisilp S, Schmeckpeper BJ, Chandanayingyong D, Hemachudha T, Griffin DE. Association of HLA and T-cell receptor gene polymorphisms with Semple rabies vaccine-induced autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999 May; 45(5): 595-600.
- 250) Furione M, Guillot S, Otelea D, Balanant J, Candrea A, Crainic R. Polioviruses with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Virology* 1993 Sep; 196(1):199-208.
- 251) Friedrich F. Neurologic complications associated with oral poliovirus vaccine and genomic variability of the vaccine strains after multiplication in humans. *Acta Virol* 1998 Jun; 42(3):187-94.
- 252) Friedrich F, Filippis AM, Ferreira FC, Oliveira MJ, Schatzmany HG, Da-Silva EE. Poliovirus type 1 isolated from a vaccine-associated case of paralytic poliomyelitis in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996 Jan; 29(1):15-8.
- 253) Li J, Zhang LB, Yoneyama T, Yoshida H, Shimizu H, Yoshii K, Hara M, Nomura T, Yoshikura H, Miyamura T, Hagiwara A. Genetic basis of the neurovirulence of type 1 polioviruses isolated from vaccine-associated paralytic patients. *Arch Virol* 1996;141(6):1047-54.
- 254) Chambon M, Jallat-Archimbaud C, Bailly JL ed altri. Comparative sensitivities of Sabin and Mahoney poliovirus type 1 prototype strains and two recent isolates to low concentrations of glutaraldehyde. *Appl Environ Microbiol* 1997 Aug;63(8):3199-204.
- 255) Georgescu MM, Balanant J, Ozden S, Crainic R. Random selection: a model for poliovirus infection of the central nervous system. *J Gen Virol* 1997 Aug ; 78(Pt8):1819-28.
- 256) Allison AC, Byars NE. An Adjuvant formulation Hot selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and Cell-mediated immunity. *J Immun Meth*. 1986;95:157-168.
- 257) Shanahan F, Anton P. Neuroendocrine Modulation Of The Immune System. Possible Implications for Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences Vol 33. N°3 March 1988 Supp* .
- 258) Burgess MA, McIntyre PB. Vaccine –associated paralytic poliomyelitis. *Commun Dis Intell* 1999 Mar 18;23(3):80-1.
- 259) Chitsike I, van Furth R. Paralytic poliomyelitis asociated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *BMJ* 1999 Mar 27; 318(7187):841-3.
- 260) Andrianarivelo MR, Rabarijaona L, Boisier P, Chezzi C, Zeller HG. Wild poliovirus circulation among healthy children immunized with oral polio vaccine in Antananarivo , Madagascar. *Trop Med int Health* 1999 Jan;4(1):50-7.
- 261) Germinario C, Prato R, Calvario A, Larocca AMV. La sorveglianza delle Paralisi Flacide Acute in Puglia nel programma internazionale di eradicazione della poliomielite. *OER Puglia*. 1999.
- 262) Weibel RE, Benor DE. Reporting vaccine-associated paralytic poliomyelitis: concordance between the CDC and the National Vaccine Injury Compensation Program. *Am J Public Health* 1996 May; 86(5):734-7.
- 263) Prevots DR, Sutter RW, Strebel PM, Weibel RE, Cochi SL. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980 through 1991. Implications for estimating the risk of vaccine-associated disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 May; 148(5):479-85.
- 264) Gromeier M, Wimmer E. Mechanism of injury-provoked poliomyelitis. *J Virol* 1998 Jun; 72(6):5056-60.
- 265) Salk D. Eradication of poliomyelitis in the United States. I. Live virus vaccine-associated and wild poliovirus disease. *Rev. Infect Dis* 1980 Mar-Apr; 2(2):228-42.
- 266) Corbel MJ, Griffiths E, Winsnes R. Workshop on Standardisation of Aluminium Adsorbed Vaccines. *Biologicals* 1997, 25, 351-353.
- 267) Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, Trevisi P, Tosti A. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 1999 Feb ; 40(2):94-7.
- 268) (nessun autore) Thiomersal as a vaccine preservative. *Wkly Epidemiol Rec* 2000 Jan 14;75(2):12-6.
- 269) Cahalan MD. Channels as enzymes. *Nature Vol 411, 31 May 2001*.
- 270) Pless R, Risher JF. Mercury, infant neurodevelopment, and vaccination. *J Pediatr* 2000 May; 136(5):571-3.

