

## Il Commento

Ivan Gentile, Alberto Enrico Maraolo  
Istituto di Malattie Infettive,  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Il caso riportato dai colleghi abruzzesi (Ladisa et al.) pone all'attenzione un evento avverso raro, ma clinicamente rilevante, potenzialmente associato a vaccinazione anti-COVID-19: la mielite trasversa. Tale caso offre un'importante opportunità di riflessione sul ruolo essenziale del MMG nella gestione degli eventi avversi rari e nella corretta valutazione della causalità secondo le linee guida internazionali.

La paziente, una donna di 74 anni, ha sviluppato sintomi neurologici quali disestesie e dolori acuti agli arti inferiori dopo circa sette giorni dalla somministrazione di vaccino a mRNA (BNT162b2), l'unico di questa tipologia attualmente disponibile in Italia, segnatamente nella forma adattata contro la sottovariante Omicron XBB 1.5, approvata dalle autorità europee nell'estate del 2023. Dopo approfondimenti clinici e specialistici, è stata formulata una diagnosi di mielite trasversa post-vaccinazione sulla base di esclusione di altre possibili cause infettive e autoimmuni.

Ricordiamo che, secondo le linee guida dell'OMS, l'attribuzione di causalità ad un evento avverso post-vaccinale richiede una procedura rigorosa che include l'esclusione di altre cause note e la verifica della plausibilità biologica e temporale dell'associazione.<sup>1</sup> Nel caso presentato, sebbene sia stata asseritamente esclusa una serie di cause alternative, la causalità rimane comunque classificabile come "probabile" e non "certa" secondo lo schema OMS, dato che non è possibile escludere con assoluta certezza la presenza di fattori di confondimento o la natura fortuita della patologia neurologica.<sup>1</sup>

Studi recenti confermano che gli eventi neurologici gravi associati ai vaccini anti-COVID-19 sono estremamente rari: l'incidenza di mielite trasversa post-vaccinazione è stimata intorno a 1-2 casi per milione di dosi somministrate, con un rischio peraltro decisamente minore per i vaccini a mRNA rispetto a quelli basati su vettori adenovirali, come dimostrato in un'ampia casistica australiana relativa a 6.7 milioni di persone,<sup>2</sup> e confermato da un network globale (8 paesi di più continenti) includente 99 milioni di individui sottoposti a totale cumulativo di oltre 240 milioni di dosi vaccinali.<sup>3</sup>



Importante ricordare che eventi neurologici analoghi si manifestano con frequenza superiore a seguito dell'infezione naturale da SARS-CoV-2. Già durante la prima ondata di COVID-19, quindi ben prima dell'introduzione di qualsivoglia vaccino, uno studio dimostrò che manifestazioni neurologiche insorgevano in una proporzione significativa di casi (7.8%), e una diagnosi di mielite trasversa a sua volta costituiva l'1.4% di tutte le complicanze di tipo neurologico.<sup>4</sup>

Analisi susseguenti hanno evidenziato come le probabilità di avere un evento neurologico dopo un'infezione acuta da SARS-CoV-2 risultano fino a 617 volte superiori rispetto a quelle successive alla vaccinazione contro il COVID-19, suggerendo che i benefici della vaccinazione superano di gran lunga i rischi.<sup>5</sup>

La possibile occorrenza di rari eventi neurologici post-vaccinali, generalmente considerati di natura immuno-mediata, è comunque evenienza ben nota per la stragrande maggioranza dei vaccini, con particolare riferimento a quelli contro varicella e vaiolo/mpox per quanto concerne l'insorgenza di mielite trasversa.<sup>6</sup>

Dunque, non risultano sorprendenti i lievi legami alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Ovviamente con la pandemia vi è stato un fenomeno inusitato: in un lasso

di tempo ristretto, decine, anzi centinaia di milioni di persone in tutto il mondo si sono sottoposte a vaccinazione. Ciò ha fatto emergere potenziali "safety signals" che inevitabilmente non potevano essere catturati dai trial clinici, condotti su un numero di partecipanti congruo, eppure imparagonabile rispetto a una vasta campagna "real life". Tuttavia, certe comunicazioni di taglio allarmistico mancavano totalmente di contestualizzazione e della semplice operazione di riportare a un denominatore enorme (il numero di dosi somministrate) la limitatissima conta in termini assoluti di eventi avversi gravi potenzialmente associabili.

Le paure e l'esitazione vaccinale conseguenti non sono anch'esse fenomeni nuovi, ma sono connaturati all'introduzione della pratica di immunizzazione attiva. D'altronde, è ormai noto che la mente umana si è evoluta per millenni adattandosi a un contesto biologico e ambientale molto diverso da quello attuale, e ciò la rende inadatta a gestire decisioni basate su previsioni a lungo termine. Il nostro cervello si è infatti sviluppato per affrontare sfide immediate, come sfuggire ai predatori, proteggere la prole, procurarsi cibo e interagire con piccoli gruppi sociali di tipo tribale. Oggi, almeno nei Paesi sviluppati, ci troviamo in un ambiente dove il proble-

ma della sopravvivenza quotidiana è stato superato, e il nostro cervello è chiamato a compiere scelte, anche a lungo termine, all'interno di un sovraccarico informativo che comprende frequentemente informazioni inesatte o manipolate.<sup>7</sup> Di fronte a decisioni che coinvolgono rischio, incertezza e previsioni future, il cervello umano raramente agisce in modo razionale. Tipicamente, mostra una forte avversione al rischio: la possibilità di perdere qualcosa è percepita in maniera molto più intensa della prospettiva di guadagnare la stessa quantità, intesa sia materialmente che immaterialmente. Inoltre, tende a sopravvalutare eventi altamente improbabili. Questo significa che le persone assumono rischi maggiori per evitare perdite piuttosto che per ottenere benefici.<sup>7</sup>

Di conseguenza, può risultare molto difficile accettare l'idea di somministrare un farmaco preventivo a un individuo sano che vive in un ambiente apparentemente sicuro per prevenire rischi futuri non immediatamente evidenti. Paradossalmente, chi teme i rarissimi eventi avversi importanti legati ai vaccini è disposto spesso a utilizzare, talvolta in modo improprio, farmaci associati a effetti collaterali gravi (con probabilità di molte volte superiore rispetto ai vaccini stessi), come per esempio gli anti-infiammatori non steroidei, per curare disturbi minori.<sup>7</sup>

Soltanto nel primo anno di pandemia le morti evitate dai vaccini anti-COVID-19 sono state quasi 20 milioni in tutto il mondo, e molte di più le ospedalizzazioni con tutto il relativo carico di costi sociali ed economici.<sup>8</sup>

Anche analizzando periodi più recenti (2023-2024), ove hanno iniziato a circolare varianti SARS-CoV-2 meno aggressive e la popolazione generale già godeva dei benefici dell'immunità da pregressa immunizzazione o di quella ibrida, i vaccini in un Paese come gli Stati Uniti hanno evitato decine di migliaia di ospedalizzazioni e decessi, con particolare rilievo nei soggetti over 65.<sup>9</sup>

Pertanto, il rapporto rischio-beneficio dei vaccini anti-COVID-19 rimane nettamente favorevole, specialmente nei gruppi più fragili e vulnerabili, come gli anziani, i pazienti con patologie croniche e gli immunocompromessi. La valutazione di eventuali effetti collaterali deve sempre considerare il rischio concreto e molto più alto di complicanze gravi associate all'infezione naturale da SARS-CoV-2.

Tuttavia, il caso di Ladisa et al. ci spinge a considerare attentamente la necessità di rigorose procedure diagnostiche differen-

ziali e della tempestiva segnalazione degli eventi avversi. È fondamentale il ruolo del MMG, che può seguire i suoi assistiti longitudinalmente post-vaccinazione, specialmente nelle 6 settimane susseguenti, la finestra temporale a maggior rischio: oltre a garantire una pronta diagnosi e una corretta gestione clinica, il MMG è chiamato a rispettare rigorosamente i protocolli di farmacovigilanza e segnalare tempestivamente gli eventi avversi agli enti regolatori.

In conclusione, il caso presentato conferma l'importanza del MMG nella vigilanza attiva sugli eventi avversi e nella corretta applicazione dei criteri OMS per l'attribuzione di causalità. Malgrado l'evento neurologico riportato sia di grande rilevanza clinica, esso non altera il favorevole rapporto rischio-beneficio della vaccinazione anti COVID-19, specialmente nei soggetti anziani, con comorbidità o con immunodepressione.

### Bibliografia

1. WHO. *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Second edition, update 2019.*
2. Morgan HJ et al. *Acute disseminated encephalomyelitis and transverse myelitis following COVID-19 vaccination - A self-controlled case series analysis.* *Vaccine*

2024; 42: 2212-19.

3. Faksova K et al. *COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals.* *Vaccine* 2024; 42: 2200-11.
4. Rifino N et al. *Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy.* *J Neurol* 2021; 268: 2331-38.
5. Frontera JA et al. *Neurological events reported after COVID-19 vaccines: an analysis of vaccine adverse event reporting system.* *Ann Neurol* 2022; 91:756-71.
6. Nath A et al. *Neurologic complications with vaccines: what we know, what we don't, and what we should do.* *Neurology* 2023; 101: 621-6.
7. Casigliani V et al. *Vaccine hesitancy and cognitive biases: evidence for tailored communication with parents.* *Vaccine X* 2022; 11: 100191.
8. Watson OJ et al. *Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study.* *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1293-1302.
9. Wiegand RE et al. *Estimating COVID-19 associated hospitalizations, ICU admissions, and in-hospital deaths averted in the United States by 2023-2024 COVID-19 vaccination: A conditional probability, causal inference, and multiplier-based approach.* *Vaccine* 2025; 49: 126808.