

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE  
(DISSAL)**



*Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia*

TITOLO DELLA TESI:

**Vaccinazioni raccomandate nei pazienti adulti asplenici e  
iposplenici**

*Anno accademico 2022-2023*

Relatrice

*Prof. Ssa Laura Sticchi*

Co-relatrice

*Dott.ssa Giulia Gatti*

Candidata

*Margarita Airapetian*

## INDICE

<b><u>CAPITOLO 1: ORGANO E FUNZIONI .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.1. <i>Descrizione della milza.....</i>	1
1.2. <i>Descrizione delle polpe bianca e rossa .....</i>	4
1.3. <i>Funzioni delle polpe bianca e rossa .....</i>	4
1.4. <i>Funzioni della milza .....</i>	5
<b><u>CAPITOLO 2: ASPLENIA E IPOSPLENIA.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
2.1. <i>Le cause di asplenia/iposplesismo .....</i>	8
<b><u>CAPITOLO 3: SPLENECTOMIA.....</u></b>	<b><u>10</u></b>
<i>CAPITOLO 4: Sindrome da sepsi post-splenectomia .....</i>	10
4.1. <i>Descrizione di OPSI .....</i>	10
4.2. <i>Infezioni da altri agenti patogeni .....</i>	11
4.2.1. <i>Capnocytophaga canimorsus.....</i>	11
4.2.2. <i>Malaria. ....</i>	12
4.2.3. <i>Babesiosi.....</i>	12
4.2.4. <i>Istoplasmosi. ....</i>	12
4.2.5. <i>Bordetella holmesii.....</i>	13
4.3. <i>I sintomi di OPSI .....</i>	13
4.4. <i>La diagnosi di OPSI.....</i>	14
4.5. <i>La terapia di OPSI.....</i>	14
4.6. <i>Prevenzione dell'infezione post-splenectomia .....</i>	14
4.6.1. <i>Educazione del paziente .....</i>	15
4.6.2. <i>Vaccinazioni .....</i>	17
4.6.3. <i>Profilassi antibiotica .....</i>	21
<b><u>CAPITOLO 5: VACCINAZIONI RACCOMANDATE .....</u></b>	<b><u>23</u></b>
5.1 <i>La vaccinazione anti-pneumococcica.....</i>	23
5.2. <i>La vaccinazione anti-meningococcica.....</i>	25
5.3. <i>La vaccinazione contro Haemophilus influenzae di tipo b.....</i>	26
5.4. <i>La vaccinazione antinfluenzale.....</i>	29

5.5. <i>La vaccinazione contro il tetano, la difterite e la pertosse</i> .....	34
5.6. <i>La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella</i> .....	36
5.7. <i>La vaccinazione contro Herpes zoster</i> .....	37
<b><u>Conclusioni</u></b> .....	<b>39</b>
<b><u>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</u></b> .....	<b>40</b>
<b><u>Ringraziamenti</u></b> .....	<b>44</b>

## CAPITOLO 1: ORGANO E FUNZIONI

### 1.1. Descrizione della milza

#### Embriologia

Durante la sesta settimana di sviluppo fetale, la milza si sviluppa dallo strato sinistro del mesogastrio dorsale nella parte cefalica in più noduli che in seguito si fondono per formare una milza lobulata. In una milza adulta, l'intaglio del bordo superiore mostra prove delle sue molteplici origini. Durante la vita intrauterina, la rotazione dello stomaco provoca la fusione della superficie mesogastrica sinistra con il peritoneo sopra il rene sinistro e, di conseguenza, l'attacco dorsale del legamento lienorenale. Le cellule necessarie per la funzione ematopoietica della milza sono fornite dal sacco vitellino e dall'aorta dorsale. Entro il secondo trimestre, la milza è in grado di generare globuli rossi e bianchi nella circolazione sanguigna.

#### Posizione

La milza si trova posteriormente allo stomaco nella regione ipocondriaca sinistra della cavità addominale, relativamente sotto il margine costale sinistro, poggia sulla flessione colica sinistra (detta splenica), è rivolta verso il rene sinistro e la coda pancreatica medialmente e il diaframma superiormente e lateralmente.

Anche se può scendere fino alla sinfisi pubica in alcune condizioni patologiche, una milza normale sana di solito non è palpabile nella maggior parte degli individui in quanto normalmente non si estende oltre l'arco costale.

Uno dei suoi ruoli principali consiste nella produzione dei globuli bianchi, nella rimozione di globuli rossi vecchi e nel controllo della presenza di particelle estranee e agenti patogeni nel flusso sanguigno.

## Anatomia

La milza è racchiusa in una capsula di tessuto connettivo fibroelastico debole che offre protezione ed espansione. La capsula si suddivide ulteriormente in sezioni interne più piccole note come lobuli.

Essendo un organo intraperitoneale, tutte le superfici della milza sono avvolte nel peritoneo viscerale, ad eccezione dell'ilo, che incorpora nervi, vasi splenici e attaccamenti legamentosi. La milza ha due superfici: la superficie diaframmatica o laterale (liscia e convessa) e la superficie viscerale o mediale (concava e irregolare con diverse impronte). La superficie diaframmatica mostra impronte dalle costole 9-11, mentre la superficie viscerale mostra impronte dalla flessione colica sinistra (area colica), dallo stomaco (area gastrica) e dal rene sinistro (area renale). La milza ha tre confini: superiore (che limita l'area gastrica), inferiore (che limita l'area renale) e anteriore (che limita l'area colica). L'ilo splenico si trova infero-medialmente all'area gastrica mentre la coda pancreatica lascia un'impressione tra l'ilo e l'area colica.

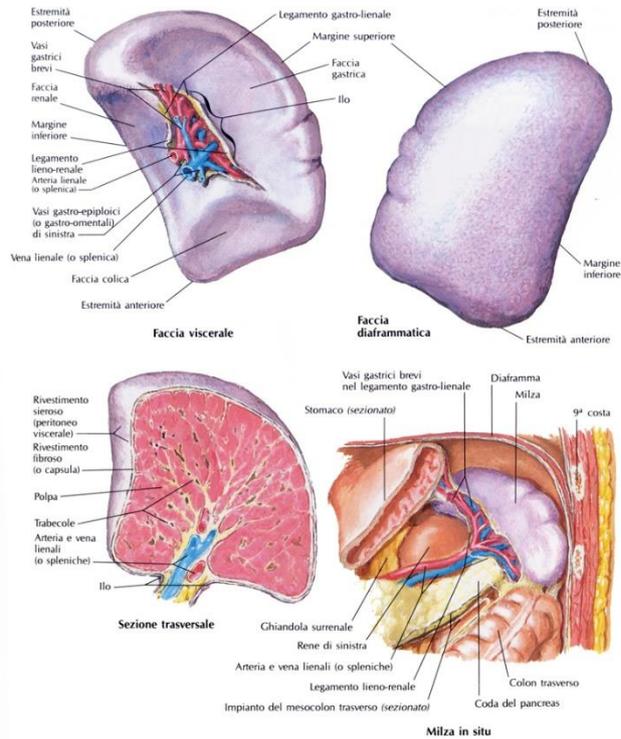


Figura 1 Anatomia della milza (Atlante di Anatomia Umana di Netter 1 edizione)

Tre legamenti provenienti da visceri adiacenti si collegano con la milza. Fuori di essi, due legamenti si avvicinano all'ilo splenico mentre sono attraversati dalla fornitura vascolare trasmessa della milza. Questi legamenti includono il legamento gastrosplenico (che collega l'ilo splenico con una maggiore curvatura gastrica) e il legamento spleno-renale (che colma l'ilo splenico con il rene sinistro). Quest'ultimo trasmette l'arteria e la vena splenica mentre il primo contiene vasi gastrici corti e arterie e vene gastroepiploiche sinistre. Infine, la milza è sostenuta dal legamento frenico-colico, che prende la sua origine dal colon ed è considerato come *sustentaculum lienis*.

## 1.2. Descrizione delle polpe bianca e rossa

La milza è composta da due diverse parti per quanto riguarda la loro struttura e funzione:

- La polpa bianca, composta da guaine linfatiche attorno alle arterie e centri germinali, svolge la funzione di organo immunitario.
- La polpa rossa, costituita dai macrofagi e dai granulociti all'interno degli spazi vascolari (cordoni e sinusoidi), svolge invece la funzione di organo fagocitico.

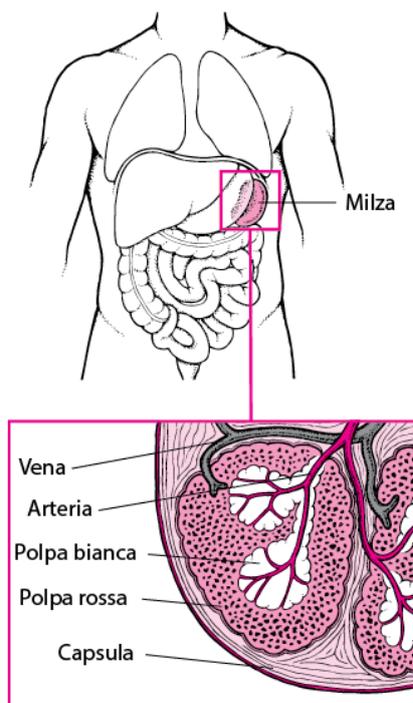


Figura 2 Le polpe della milza (Manuale MSD: Anatomia della milza)

## 1.3. Funzioni delle polpe bianca e rossa

Nella milza, la polpa bianca è responsabile della produzione e della maturazione di cellule B e T. Le cellule B producono anticorpi protettivi

mentre, in alcune patologie autoimmuni, possono produrre autoanticorpi inappropriati contro gli elementi circolanti nel sangue. La polpa rossa, invece, elimina batteri opsonizzati, globuli rossi senescenti o difettosi e cellule ematiche legate agli anticorpi. È anche una riserva di elementi ematici, specialmente globuli bianchi e piastrine. L'emopoiesi extra midollare può verificarsi nella milza in caso di lesioni al midollo osseo o stimolazione con fattori di crescita ematopoietici.

Tuttavia, i macrofagi possono anche produrre sostanze che inducono un'eccessiva infiammazione indesiderata.

#### 1.4. Funzioni della milza

La milza ricopre numerose funzioni:

- Completa la maturazione e il modellamento dei reticolociti (globuli rossi di recente formazione).
- Ha una funzione ematopoietica, ovvero la sintesi delle cellule ematiche, che è tipica della vita fetale, ma può essere riattivata anche nell'adulto in caso di emergenza, ad esempio dopo abbondanti emorragie.
- Rimuove dal circolo sanguigno i globuli rossi invecchiati o malfunzionanti, i linfociti e le piastrine. Questa funzione è chiamata emocateresi e contribuisce a preservare la qualità del sangue.
- Svolge una funzione linfopoietica, ovvero produce globuli bianchi, e anticorpopoietica, ovvero sintetizza anticorpi IgM e IgG2, quindi la milza ha un ruolo importante nel sistema immunitario.

- Sintetizza opsonine, che facilitano l'attività macrofagica, identificando e segnalando come dannose le sostanze estranee difficilmente riconoscibili dal sistema immunitario.
- Può fungere da "serbatoio" di sangue, ma questa funzione diventa importante solo in caso di patologie come la splenomegalia. Inoltre, nella milza vengono depositati il ferro, le piastrine e alcune popolazioni linfocitarie.

## CAPITOLO 2: ASPLENIA E IPOSPLENIA

Con il termine asplenia si intende l'assenza della milza. La forma congenita è molto rara, con un'incidenza che varia da 1 caso su 10.000-40.000 nati. Si riscontra per lo più nel contesto di gravi malformazioni viscerali raggruppabili nelle sindromi eterotassiche viscerato-atriali (circa il 30% di queste forme si accompagnano ad asplenia).

L'asplenia congenita isolata è un evento molto raro. Nella maggior parte dei casi l'asplenia è secondaria a splenectomia. Stime francesi indicano una prevalenza di circa mezzo milione di pazienti con un'incidenza di circa 6.000-9.000 nuovi casi all'anno; una pubblicazione inglese del 1996 riportava circa 50.000 soggetti ipo/asplenici in tutta l'Inghilterra. (1,2) In Olanda sono stimati circa 1.000 interventi all'anno di splenectomia (3), in Germania circa 8.000. (38) Negli Stati Uniti si stima una prevalenza di circa un milione di soggetti splenectomizzati e circa 25.000 nuovi interventi/anno. (4)

L'indicazione più frequente alla splenectomia è la rottura traumatica della milza. Seguono le patologie ematologiche, quali anemie emolitiche croniche (soprattutto beta-talassemia omozigote, sferocitosi ed anemie emolitiche autoimmuni) e piastrinopenie croniche immuno-mediate. Più raramente l'intervento viene eseguito per correggere un ipersplenismo, ad esempio in presenza di ostruzioni del sistema portale o di malattie da accumulo quali il morbo di Gaucher o il morbo di Wilson. Molto raramente la splenectomia è effettuata per linfomi di Hodgkin o neoplasie benigne della milza. (39)

Con il termine di iposplenismo o asplenia funzionale si identifica, invece, uno stato di ridotta o assente funzionalità della milza che può essere presente in numerose ed eterogenee forme morbose.

Tra queste merita particolare menzione per frequenza la drepanocitosi; la malattia è caratterizzata da eventi trombotici/ischemici che interessano il microcircolo e anche la milza, riducendone progressivamente il tessuto attivo. In questi pazienti l'iposplenismo può essere già presente intorno all'anno di vita; verso gli otto anni il paziente può avere una vera e propria "splenectomia medica" o asplenia per la fibrosi che consegue ai ripetuti eventi trombotici.(39)

2.1. Le cause di asplenia/iposplenismo sono (39):

- Asplenia congenita
- Sindrome di Ivemark
- Cardiopatie cianogene
- Sindrome di Stormoken
- APECED (Poliendocrinopatia autoimmune - candidiasi - distrofia ectodermica)
- Malattia celiaca
- Dermatite erpetiforme
- Malattia di Whipple
- Linfangectasia intestinale
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Epatite cronica attiva
- Cirrosi epatica
- Ipertensione portale
- Cirrosi biliare primitiva
- Alcolismo
- LES
- Sindrome da anticorpi

antifosfolipidi

- Vasculiti
- Artrite reumatoide
- Glomerulonefriti
- Sarcoidosi
- Granulomatosi di Wegener
- Trapianto di cellule staminali con irradiazione della milza (TBI) e/o GVHD cronica
- Sindrome di Fanconi
- Emangiosarcoma ed emangioendotelioma della milza
- Istocitosi maligna
- Anemia falciforme
- Microdrepanocitosi
- Sindrome di Sjögren
- Tiroidite di Hashimoto
- Sclerosi multipla
- Leucemie acute
- Linfoma Hodgkin e non Hodgkin
- Trombosi arteria splenica
- Trombosi venosa splenica
- Trombosi del tronco celiaco
- Amiloidosi
- Ipopituitarismo
- Ipertensione polmonare primitiva
- Irradiazione splenica
- Chirurgia splenica

## CAPITOLO 3: SPLENECTOMIA

L'intervento di rimozione della milza, nota come splenectomia, viene effettuata quando si verificano determinate condizioni o patologie. Queste includono la rottura della milza causata da un trauma addominale o la splenomegalia, una condizione in cui la milza aumenta di volume. Alcune malattie del sangue, come l'anemia falciforme e la porpora trombocitopenica idiopatica, possono anche richiedere la splenectomia. Inoltre, tumori o infezioni possono causare la splenomegalia e richiedere l'asportazione della milza. In rarissimi casi, l'ingrossamento della milza può verificarsi senza una causa precisa, e in questi casi la splenectomia diventa l'unico rimedio per evitare complicanze.

## CAPITOLO 4: Sindrome da sepsi post-splenectomia (*OVERWHELMING POST-SPLENECTOMY INFECTION – OPSI*)

### 4.1. Descrizione di OPSI

La principale complicanza a lungo termine della splenectomia è l'OPSI, nota anche come sindrome da sepsi post-splenectomia, che si manifesta come un prodromo simil-influenzale generalizzato non specifico seguito da un rapido deterioramento che evolve in shock settico fulminante entro 24-48 ore dall'insorgenza. Sebbene non esista un criterio diagnostico specifico per l'OPSI, una rapida identificazione seguita da una corretta gestione può prevenire ulteriori deterioramenti e decessi. La prevalenza di OPSI dopo splenectomia è dello 0,1-0,5%, con un tasso di mortalità fino al 50%.<sup>(4)</sup>

Il periodo di più alto rischio di infezioni è durante i primi 2 anni post-splenectomia; tuttavia, il rischio rimane elevato per tutta la durata della vita di un individuo, sono stati identificati casi di infezione fulminante 20 anni dopo la

splenectomia. (5)

Bambini sotto i 2-5 anni di età, coloro che hanno avuto splenectomia post-traumatica, individui splenectomizzati per neoplasie ematologiche o patologie maligne, stati di immunosoppressione (ad esempio, infezione da HIV) sono a maggior rischio di OPSI.(6,7)

Alla fine degli anni '90 e all'inizio degli anni 2000, lo pneumococco era considerato la causa predominante di infezione post-splenectomia (57-87%). Tuttavia, studi recenti suggeriscono che *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* (tipo b) sono altri agenti eziologici comuni.(8) Gli organismi meno comuni includono batteri gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Bartonella spp.*, e *Babesia spp.* (9)

L'infezione da pneumococco è di gran lunga la più comune con un tasso di mortalità associato fino al 60%. (10,11)

#### 4.2. Infezioni da altri agenti patogeni

##### 4.2.1. *Capnocytophaga canimorsus*

La *Capnocytophaga canimorsus* è un batterio Gram-negativo commensale che si trova nella saliva del cane e del gatto. Responsabile di meningiti, endocarditi e sepsi nei soggetti normali, è particolarmente pericolosa nei pazienti asplenicici dove è causa di OPSI con una mortalità del 25%. (39)

In caso di morso è appropriato eseguire immediata terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico (50 mg/kg/die di amoxicillina in due somministrazioni) o con cefuroxima (10-15 mg/kg con una dose ogni 12 ore) per 7-10 giorni nel caso di infezioni localizzate. La scelta di amoxicillina/acido clavulanico è appropriata anche per il trattamento di infezioni da altri microrganismi veicolati dal morso di cane quali *la Pasteurella multocida* e *Streptococcus viridans* beta-emolitico di gruppo non A. (12)

#### 4.2.2. Malaria.

L'asplenia o l'iposplenismo non sono associate a un significativo aumento di sviluppare la malaria; tuttavia il paziente asplenico, qualora contragga l'infezione, ha un rischio molto elevato di un'evoluzione fulminante. Pertanto il paziente deve essere informato dettagliatamente sulle misure di profilassi antivettoriale e di chemioprolifassi da adottare in caso di soggiorno in zone malariche.(13)

#### 4.2.3. Babesiosi

L'infezione da *Babesia divergens* o da *Babesia microti* è ubiquitaria. I soggetti asplenici avrebbero un maggior rischio di contrarre un'infezione grave. Essendo l'infezione trasmessa dalla puntura di una zecca appartenente al genere *Ixodes*, le uniche metodiche di prevenzione sono quelle antivettoriali.(39)

#### 4.2.4. Istoplasmosi.

*Histoplasma capsulatum* è un micete agente eziologico dell'istoplasmosi; cresce soprattutto in aree contaminate da escrementi di pipistrelli e di uccelli. Nell'ospite, il cui sistema immunitario non è compromesso, i macrofagi acquistano l'immunità e limitano l'infezione; il 5% delle infezioni è asintomatico e si risolvono spontaneamente con una sindrome simil-influenzale. (39)

I pazienti ipo/asplenici sono a rischio di sviluppare forme gravi di istoplasmosi. Se vivono in aree a rischio dovrebbero indossare protezioni quando svolgono attività a contatto con il suolo.(14)

#### 4.2.5. Bordetella holmesii

*La Bordetella holmesii* colpisce soprattutto i pazienti ipo/asplenicici provocando una patologia febbrile aspecifica, associata spesso a sintomi respiratori ed endocardite. In tutti i casi a oggi riscontrati, la prognosi è stata benigna e ben gestita con terapia antibiotica. Sono stati impiegati con successo i carbapenemi e i fluorochinoloni mentre è stata osservata poca responsività o resistenza verso altre classi di antibiotici, come le cefalosporine o i macrolidi. (39)

#### 4.3. I sintomi di OPSI

L'OPSI è un'emergenza medica poiché è stato riportato un rapido collasso cardiovascolare e la morte che si verificano entro 12-24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Inizia come un prodromo con febbre, brividi, mialgia, mal di testa, vomito e dolore addominale, portando progressivamente al coma, shock settico e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Gli anticorpi polisaccaridi-specifici attivano la via del complemento, promuovendo così la deposizione di frammenti del complemento direttamente sulla capsula e, quindi, l'occlusione vascolare trombotica. Questo potrebbe suggerire un'associazione tra OPSI e CID. (15)

Un'indicazione per la somministrazione di corticosteroidi nell'OPSI è un frequente riscontro di emorragia surrenalica bilaterale, che imita la sindrome di Waterhouse-Friderichsen (WFS).

#### 4.4. La diagnosi di OPSI

Inizialmente, la condizione può essere difficile da diagnosticare. Tuttavia, qualsiasi individuo splenectomizzato con sintomi come febbre, brividi, diarrea e vomito dovrebbe essere valutato per l'OPSI.(39)

Gli individui che soffrono di sepsi grave o shock settico devono essere valutati in conformità con le linee guida internazionali (16) insieme alla pronta somministrazione di antibiotici empirici ad ampio spettro. Almeno due serie di emocolture devono essere raccolte prima della terapia antibiotica per l'identificazione del patogeno incriminato. Le indagini di laboratorio devono riguardare il livello di glucosio nel sangue, la concentrazione di lattato sierico e gli elettroliti con profili ematologici e renali. Uno striscio di sangue periferico o un buffy-coat per la presenza di batteri e un film ematico per la valutazione dei corpi Howell-Jolly dovrebbero essere ordinati con urgenza in attesa dei risultati delle emocolture. (39)

#### 4.5. La terapia di OPSI

Al fine di diminuire i livelli di mediatori infiammatori e migliorare la stabilità emodinamica in individui splenectomizzati con sepsi pneumococcica è stato dimostrato essere utile considerare la purificazione del sangue con terapia adsorbente aggiuntiva (17,18).

#### 4.6. Prevenzione dell'infezione post-splenectomia

Nonostante un trattamento adeguato, il tasso di mortalità relativo all'OPSI rimane elevato. Questo mette in evidenza l'importanza di implementare strategie preventive nella gestione efficace di individui splenectomizzati. Il Comitato britannico per gli standard in ematologia (*The British Committee for Standards in Haematology - BCSH*) ha definito le linee guida per la prevenzione e il trattamento delle infezioni nella popolazione asplena o iposplena, che possono essere suddivise approssimativamente in tre categorie: educazione del paziente, vaccinazioni e profilassi con antibiotici (8).

#### 4.6.1. Educazione del paziente

La stragrande maggioranza (85%) degli individui splenectomizzati non sono consapevoli della loro aumentata suscettibilità alle malattie infettive e necessità di adottare le opportune precauzioni sanitarie.(19)

L'informazione inadeguata e la mancanza di un'istruzione sufficiente sembrano essere i principali colpevoli di questa mancanza di consapevolezza.

I pazienti e i loro familiari dovrebbero essere istruiti in merito alla loro condizione sia in forma scritta sia in forma elettronica (20).

Di seguito un elenco di informazioni da dare per educare i pazienti aspleni sulla loro condizione:

- La splenectomia comporta un aumento del rischio di infezioni per tutta la vita
- I sintomi iniziali di OPSI includono febbre di alto grado (>38 °C), brividi, mialgia, mal di testa, vomito e dolore addominale
- Si prega di informare gli operatori sanitari circa il vostro stato di asplenia

- Consultare immediatamente un medico in caso di eventi come morsi di animali e graffi
- Prendere in considerazione la possibilità di consultare un medico prima di viaggiare, specialmente prima di visitare un'area endemica per la malaria
- Portare sempre con sé antibiotici (può essere utile in caso di malattia improvvisa)
- Non dimenticare mai di portare un allarme medico (scheda informativa o braccialetto per avvisare i medici della loro condizione)
- Se disponibile, deve considerare la registrazione in un " sistema di registro della milza"

(21)

Informazione ai medici curanti. Comunicazione ed educazione del paziente e della sua famiglia.

Le linee guida e le raccomandazioni della letteratura e delle società scientifiche non trovano puntuale applicazione nella pratica clinica. Le pubblicazioni sia italiane sia internazionali sottolineano come, sia le vaccinazioni sia la profilassi antibiotica, siano spesso disattese nel medio-lungo termine dopo la splenectomia. Compito dei curanti, soprattutto i Medici di Medicina Generale che hanno in carico i pazienti nel follow-up, è quello di mantenere alta la sorveglianza, reiterando periodicamente l'informazione ai propri assistiti e verificando periodicamente la compliance, rafforzandone il messaggio. In particolare, l'informazione educativa dovrà porre l'attenzione su alcuni punti fondamentali del rischio di OPSI: possibile rapida progressione di stati febbrili apparentemente benigni; necessità di attivare le procedure di self-treatment in

caso di febbre; rischio maggiore nei primi due anni post-splenectomia, ma duraturo per tutta la vita; opportunità di portare un riconoscimento scritto della condizione di asplenia; attivare precauzioni se si viaggia in zone endemiche per malattie tropicali. È altrettanto importante per i Medici dell’Emergenza considerare sempre ogni febbre di origine sconosciuta. in un soggetto asplenicò un’urgenza medica e iniziare una terapia antibiotica empirica nel più breve tempo possibile, indipendentemente dalla profilassi in atto. (39)

#### 4.6.2. Vaccinazioni

Tutti gli individui asplenicò o iposplenicò dovrebbero ricevere le vaccinazioni contro pneumococco, *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), meningococchi e vaccinazioni antinfluenzali annualie e non solo (20).

Questi vaccini sono principalmente raccomandati per la profilassi delle infezioni a causa della loro efficacia clinica. Ad esempio, l'immunizzazione sembra essere parzialmente responsabile della riduzione del tasso di sepsi post-splenectomia (22,23).

Tabella 2. Indicazioni, dosi, tempi delle principali vaccinazioni e dosi di booster in soggetti asplenicò o candidati alla splenectomia. (24)

Vaccino	Indicazioni e dosi	Tempi di vaccinazione	Dosi di booster
Pneumococco	- Soggetti non	In caso di	PPSV23: 1 dose 5

	<p>trattati: PCV13 (1 dose) seguito da PPSV23 (1 dose) almeno 8 settimane dopo.</p> <p>- Nei pazienti che hanno precedentemente ricevuto PPSV23, somministrare PCV13 1 anno dopo.</p> <p>- Nei pazienti che hanno precedentemente ricevuto PCV13, ripetere 1 dose di PCV13 seguita da PPSV23 8 settimane dopo.</p>	<p>splenectomia</p> <p>- Almeno due settimane prima della chirurgia elettiva.</p> <p>- Dopo due settimane dall'intervento in casi di emergenza.</p> <p>In caso di asplenia funzionale: il prima possibile.</p>	<p>anni dopo PPSV23</p>
Meningococco	<p>-Soggetti naive: 2 dosi di vaccino coniugato Men ACWY somministrate a 8-12 settimane di distanza l'una</p>		<p>MenACWY: 1 dose ogni 5 anni</p> <p>Nei pazienti precedentemente vaccinati con una singola dose di Men ACWY o Men</p>

	<p>dall'altra.</p> <p>-Nei pazienti precedentemente vaccinati con una singola dose di Men ACWY o Men C, ripetere l'intero ciclo (2 dosi a 8-12 settimane di distanza l'una dall'altra).</p> <p>-Vaccino Men B: 2 dosi somministrate ad almeno 2 mesi di distanza l'una dall'altra.</p>		<p>C, ripetere l'intero ciclo (2 dosi a 8-12 settimane di distanza l'una dall'altra).</p> <p>MenB: non raccomandato.</p>
Haemophilus influenzae tipo b	<p>-Soggetti naive: 1 dose di vaccino coniugato Hib.</p> <p>-Nel soggetto precedentemente vaccinato, ripetere 1 dose di vaccino coniugato Hib.</p>		<p>Non raccomandato</p>

Influenzale	Somministrare 1 dose di vaccino antinfluenzale		Annuale (ottobre)
Morbillo Parotite Rosolia	2 dosi di MPR somministrate a distanza di 4-8 settimane (preferibilmente tre mesi) l'una dall'altra in soggetti senza evidenza di immunità.		Non raccomandato
Varicella	2 dosi di vaccino contenente Varicella somministrate a distanza di 4-8 settimane (preferibilmente tre mesi) l'una dall'altra in soggetti senza evidenza di immunità.		Non raccomandato
Tetano difterite	-Soggetti non		1 Dose ogni 10

pertosse	vaccinati o non completamente vaccinati (3 dosi): ripetere l'intero ciclo. -In soggetti precedentemente vaccinati con un ciclo primario: 1 dose di booster.		anni
----------	--	--	------

#### 4.6.3. Profilassi antibiotica

L'introduzione della vaccinazione in soggetti con asplenia o iposplenia, ha prodotto una significativa riduzione delle infezioni da batteri incapsulati. Tuttavia, nessun vaccino raggiunge un'efficacia del 100%; (24) ciò ha portato a considerare l'aggiunta di una terapia antibiotica profilattica, tipicamente penicillina orale due volte al giorno, per prevenire le infezioni da streptococco e meningococco.(24)

Le linee guida BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*) consigliano che ai pazienti asplenicici venga offerta una terapia antibiotica profilattica orale permanente a base di penicillina o macrolide. Il rischio di OPSI rimane per tutta la vita, ma è più alto nei primi 2 anni dopo la splenectomia; quindi, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a prendere antibiotici almeno

per questo periodo. Ci sono alcune prove che suggeriscono che alcuni gruppi sono a maggior rischio di sviluppare una OPSI, in particolare di malattia pneumococcica; queste prove consentono di stratificare del rischio quando si decide di portare avanti la terapia antibiotica. I gruppi a rischio suggeriti includono quelli di età inferiore ai 16 o superiore ai 50 anni, i pazienti con una neoplasia ematologica, quelli con precedente infezione da pneumococco o scarsa risposta al vaccino pneumococcico.(8)

Certamente dovrebbe essere fornita anche una fornitura di emergenza di antibiotici (le linee guida suggeriscono una singola dose di amoxicillina orale 3g o Claritromicina 1 g); i pazienti dovrebbero assumere questi al primo segno di infezione prima di rivolgersi al medico. (8,25)

Un antibiotico a base di penicillina (o alternativa se allergico) deve essere somministrato per via endovenosa intra-operatoria e post-operatoria se il paziente è in un gruppo ad alto rischio (ad esempio pazienti con trauma e immuno-compromessi) e per un periodo di tempo post-operatorio.

I pazienti sono a più alto rischio di OPSI nel periodo post-operatorio immediato durante il quale per questo motivo dovrebbe essere fornita una copertura antibiotica.(26)

Infine, vi è un aumentato rischio di OPSI nei pazienti con asplenia o iposplenia che sono morsi da cani e altri animali; l'organismo causale comune è *Capnocytophaga canimorsus*. Tali pazienti devono essere avvertiti di questo rischio e avere un'adeguata copertura antibiotica dopo tali morsi, ad esempio con amoxicillina / acido clavulanico per 5 giorni.(27)

## CAPITOLO 5: VACCINAZIONI RACCOMANDATE

### 5.1 La vaccinazione anti-pneumococcica

Di seguito i vaccini attualmente disponibili:

- a) Vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23). È stato il primo commercializzato (1983). Contiene il polisaccaride capsulare purificato dei 23 sierotipi più diffusi (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Dal 1997 l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices* del CDC) ne raccomanda l'uso per le persone di età >2 anni che siano a rischio di malattia pneumococcica invasiva.(28)

I limiti di questo vaccino sono una scarsa risposta immunologica nei bambini di età inferiore a due anni, una dubbia risposta fino a 5 anni, e l'incapacità di indurre memoria immunologica IgM mediata. Dopo la vaccinazione il declino degli anticorpi avviene entro 5-10 anni e in qualche soggetto più velocemente; per tale ragione è prevista una seconda dose a distanza di cinque anni dalla prima somministrazione. L'efficacia di questo vaccino varia dal 56% all'81%. (39)

Non si possono somministrare più di due dosi di vaccino perché si avrebbe un effetto diminutivo sulla risposta anticorpale. È stato dimostrato, infatti, come dosi ripetute di polisaccaridi batterici possano indurre uno stato di tolleranza immunologica o ipo-responsività verso gli antigeni polisaccaridici dello pneumococco. Fanno eccezione i soggetti con più di 65 anni nei quali si può somministrare una terza dose, comunque dopo almeno cinque anni dalla seconda, se somministrata prima di quell'età.

- b) Vaccino coniugato.

Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati 7-valente, 10-valente e 13-valente, che proteggono per un numero limitato di sierotipi, che sono quelli più frequentemente coinvolti nei casi di malattia invasiva. Si tratta di vaccini in cui

gli antigeni polisaccaridici sono coniugati alla proteina carrier CRM197, un tossoide difterico.

Il primo vaccino coniugato reso disponibile sul mercato è stato il PCV7, contro 7 sierotipi di pneumococco (4, 6B, 9V, 14, 18C,19F, 23F) e commercializzato in Italia a partire dal 2002, ma attualmente non più in commercio. Il vaccino PCV10, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, è stato autorizzato all'immissione in commercio nel 2009. Tuttavia, il vaccino PCV10, ancora disponibile sul mercato, è stato poco utilizzato perché quasi contemporaneamente (aprile 2010) è stato licenziato il vaccino 13-valente PCV13, il quale include anche i tipi capsulari 3, 6A e 19A. Inizialmente, i vaccini coniugati erano autorizzati per i bambini fino a 5 anni di età. (40)

È da sottolineare l'importanza della presenza del sierotipo 19A che è quello più frequentemente isolato nei soggetti con malattie invasive e più spesso determinante della resistenza agli antibiotici. (39)

L'intervallo temporale tra la somministrazione del vaccino coniugato e quella del vaccino polisaccaridico deve essere di almeno otto settimane. Un richiamo di 23-valente può essere somministrato dopo cinque anni.(29)

In caso il paziente fosse stato vaccinato con il 23-valente si consiglia una dose di 13-valente a un anno almeno di distanza. È stato infatti evidenziato come la somministrazione ravvicinata riduca la risposta anticorpale. Nei soggetti splenectomizzati la risposta dei linfociti Th-memory e la produzione di interferon gamma, di IL4 e IL7 è ridotta dopo il vaccino 13-valente.(30) È ipotizzabile che la schedula vaccinale sequenziale possa bilanciare questi effetti. In uno studio del 2013(31) è stato descritto che, in pazienti splenectomizzati senza altri difetti del sistema immunitario, si riscontravano normali livelli di IgG specifiche contro lo pneumococco ma ridotti livelli di IgG ed IgM di memoria pneumococco-specifiche. Le cellule B di memoria IgG anti-pneumococco specifiche, dosate dopo la somministrazione di PCV13 nei pazienti splenectomizzati, risultavano comparabili ai controlli sani, dato che suggerisce e sottolinea l'importanza di somministrare almeno una dose di vaccino coniugato dopo la splenectomia.(32,33)

Purtroppo alcuni sierotipi, seppur di rara frequenza nella popolazione europea, sfuggono alla copertura vaccinale perché non sono presenti né nel PCV13 né nel PPSV23. Pertanto, anche i soggetti vaccinati devono sempre e comunque essere considerati a rischio di sviluppare infezioni da pneumococco. Alcuni autori suggeriscono l'utilità di almeno un richiamo con vaccino coniugato.

Si sono resi disponibili nel nostro Paese due vaccini a spettro antigenico allargato: PCV-15 e PCV-20.

## 5.2. La vaccinazione anti-meningococcica

Tre vaccini quadrivalenti meningococcici coniugati (MenACWY) sono attualmente autorizzati:

- 1) gruppo meningococcico A, C, W e Y polisaccaride vaccino coniugato tossoide difterico (MenACWY-D);
- 2) gruppo meningococcico A, C, W e Y oligosaccaride vaccino coniugato difterico CRM197 (MenACWY-CRM); e
- 3) gruppo meningococcico A, C, W e Y polisaccaride vaccino coniugato tossoide tetanico (MenACWY-TT) (34)

E due vaccini meningococcici sierogruppo B (MenB) sono autorizzati:

- 1) MenB-FHbp
- 2) MenB-4C

MenB-FHbp è costituito da due antigeni FHBP (Fattore H proteina diffusione ricombinante) lipidati ricombinanti purificati, uno per ciascuna sottofamiglia FHbp (A e B).

MenB-4C è costituito da tre proteine ricombinanti (Neisserial adhesin A (NadA), Neisserial Heparina Binding Antigen (NHBA), e fattore H binding protein (fHbp)) e vescicola della membrana esterna (outer membrane vesicles (OMVs)).(34)

Vaccinazione primaria Sierogruppi A, C, W e Y vaccini coniugati meningococcici

MenACWY-D o

MenACWY-CRM o MenACWY-TT: 2 dosi  $\geq 8$  settimane a parte.

Booster (se la persona rimane ad aumentato rischio): Dose singola a 5 anni dopo la vaccinazione primaria e ogni 5 anni successivi.(34)

Vaccinazione primaria con i vaccini meningococcici sierogruppo B

MenB-FHbp o MenB-4C:

MenB-FHbp: 3 dosi a 0, 1-2 e 6 mesi o MenB-4C: 2 dosi  $\geq 1$  mese di distanza.

Booster (se la persona rimane ad aumentato rischio): Dose singola a 1 anno dopo il completamento della vaccinazione primaria e ogni 2-3 anni successivi

Nota: MenB-FHbp e MenB-4C non sono intercambiabili.(34)

Ricordiamo che, in caso di splenectomia programmata, la vaccinazione antimeningococcica va somministrata almeno due settimane prima dell'intervento o almeno dopo due settimane dopo l'intervento se eseguita in urgenza.(35)

### 5.3. La vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* di tipo b

Attualmente, esiste solo la protezione contro *Haemophilus influenzae* ceppo di tipo b (Hib); vaccini contro ceppi non di tipo b o ceppi non tipizzabili non

esistono. Il vaccino Hib è costituito da un componente puro della capsula batterica (*poliribosil ribitolo fosfato; PRP*).

I vaccini coniugati contro Hib sono altamente immunogenici: oltre il 95% dei soggetti svilupperà livelli protettivi anticorpi dopo una serie primaria. Inoltre, l'efficacia clinica è stata stimata tra il 95% e il 100%. (41,36)

Il vaccino contro Hib è anche immunogenico nei pazienti con aumentato rischio di malattia invasiva, come quelli che hanno avuto una splenectomia: le serie di casi mostrano un modesto aumento delle risposte anticorpali dopo la vaccinazione, ma sempre al di sopra del livello protettivo (0,15 mg/ml).(24,36)

Le linee guida internazionali raccomandano la somministrazione di una singola dose di vaccino coniugato contro Hib autorizzato agli adulti non immunizzati che sono asplenici o che hanno in programma una splenectomia elettiva; tenendo conto del calo dei livelli anticorpali nel tempo, alcuni esperti suggeriscono di somministrare una dose indipendentemente dalla precedente storia vaccinale.(37)

Per quanto riguarda i tempi, il vaccino deve essere somministrato almeno 2 settimane prima della splenectomia in casi elettivi (preferibilmente 4-6 settimane prima) o almeno 2 settimane dopo l'intervento chirurgico in caso di splenectomia in emergenza.

Il vaccino contro Hib deve essere somministrato il prima possibile dopo il riconoscimento dell'iposplesmia non chirurgica, ma potrebbe essere necessaria una pianificazione adeguata nel caso di recupero da immunosoppressione.

La vaccinazione è controindicata nei bambini di età inferiore a 6 settimane e nelle persone note per avere avuto una reazione anafilattica a una precedente dose di un vaccino contenente Hib o a qualsiasi componente del vaccino. (24)

Malattie minori senza febbre o disturbi sistemici non sono validi motivi per posticipare l'immunizzazione; se un individuo è gravemente malato, l'immunizzazione può essere posticipata fino a quando non si è ripreso.

I dati sull'uso di questo vaccino in donne in gravidanza sono limitati. Pertanto, la somministrazione del vaccino durante la gravidanza non è raccomandata. ACT-HIB deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e a seguito di una valutazione dei rischi e dei benefici. (42)

#### 5.4. La vaccinazione antinfluenzale

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19, prorogato con successivi atti del Ministero della Salute, riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio. (43)

Nella riunione annuale, svoltasi il 24 febbraio 2023, l'OMS ha pertanto raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2023/2024:

Vaccini quadrivalenti ottenuti in uova embrionate di pollo:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus;
- A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; e
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria); e
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).

Vaccini quadrivalenti ottenuti su colture cellulari o ricombinanti:

- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09-like virus;
- A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus;
- B/Austria/1359417/2021-like virus (lineaggio B/Victoria); e
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).

Ogni anno AIFA (Agenzia italiana del Farmaco) pubblica le informazioni relative ai vaccini autorizzati per l'immissione in commercio per ogni stagione e

pubblica le informazioni relative all'assenza di lattice/latex/gomma naturale nelle diverse componenti dei confezionamenti primari (siringhe pre-riempite, nebulizzatore, ecc.), dopo le necessarie verifiche con le Aziende titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Tale informazione risulta di estrema importanza per i soggetti allergici al lattice che necessitano della copertura vaccinale, i quali, in caso di presenza di lattice anche in tracce, nelle diverse componenti delle siringhe pre-riempite (es. cappuccio, pistone, tappo), sarebbero esposti al rischio di reazioni allergiche. (43)

#### Vaccini inattivati (VII)

I vaccini antinfluenzali inattivati attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono un mix di vaccini a virus split e subunità. Nei vaccini split, il virus è stato reso non patogeno attraverso il trattamento con un detergente. Nei vaccini a subunità, gli antigeni emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) sono stati ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali.

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza.

Attualmente in Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali quadrivalenti (VIQ) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B. Se non altrimenti specificato (vedi paragrafo successivo), i vaccini inattivati sono prodotti con virus replicato in uova embrionate di pollo.

#### Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc)

Il vaccino VIQCC è un vaccino antinfluenzale quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari, ed autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni. (43)

Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa)

Uno dei prodotti quadrivalenti contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni. (43)

Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd)

Il vaccino ad alto dosaggio è un vaccino split quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B contenente 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia. È indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni.

Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)

Il vaccino quadrivalente ricombinante è prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante che si basa sulla produzione di una proteina di un agente infettivo senza utilizzare il microrganismo selvaggio, mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente e lo esprimono in diversi vettori di espressione "in vitro". È indicato dai 18 anni di età.

Vaccino quadrivalente vivo attenuato (LAIV)

Il vaccino LAIV quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età

compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali contenuti nel quadrivalente sono attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

Tabella 3 Tipologie di vaccino, somministrabilità e dosi per fascia di età secondo RCP (Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

	Vaccino	Dosi e modalità di somministrazione
VIQ	Vaccino Inattivato Quadrivalente sub-unità, split	6 mesi – 9 anni: 2 dosi (0,50ml): ripetute a distanza di almeno 4 settimane ai bambini vaccinati per la prima volta; 1 dose (0,50ml) se già vaccinati negli anni precedenti > 9 anni. 1 dose (0,50ml)
LAIV	Vaccino quadrivalente vivo attenuato	2 anni – 9 anni: 2 dosi (0,2 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta; 1 dose (0,2 ml) se già vaccinati negli anni

		precedenti 10-17 anni: 1 dose (0,2 ml)
VIQcc	Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari	2 anni – 9 anni: 2 dosi (0,50ml): ripetute a distanza di almeno 4 settimane ai bambini vaccinati per la prima volta; 1 dose (0,50ml) se già vaccinati negli anni precedenti $\geq 10$ anni: 1 dose (0,50ml)
VIQr	Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante	$\geq 18$ anni: 1 dose (0,50 ml)
VIQa	Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato	$\geq 65$ anni: 1 dose (0,50 ml)
VIQhd	Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio	$\geq 60$ anni: 1 dose (0,50 ml)

Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza,(44) si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, in linea con le raccomandazioni ACIP (*The Advisory Committee on Immunization Practices*), da somministrare a distanza di almeno quattro settimane (come esplicitato in tabella 3). I vaccini antinfluenzali inattivati vanno somministrati per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel muscolo deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 2 anni;

nei bambini fino ai 2 anni e nei lattanti la sede raccomandata è la faccia antero-laterale della coscia. Il vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV) viene somministrato per via nasale.

La circolare ministeriale di ottobre 2022 “aggiornamento delle indicazioni sul richiamo con vaccini a RNA-bivalenti nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19” riporta “Si specifica, infine, che, per tutti i vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 autorizzati in Italia, è possibile la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo) con altri vaccini, compresi i vaccini basati sull’impiego di patogeni vivi attenuati, con l’eccezione del vaccino contro il vaiolo delle scimmie (MVA-BN), per il quale resta ancora valida l’indicazione di una distanza di almeno 4 settimane (28 giorni) tra un vaccino e l’altro. Si sottolinea l’importanza di considerare la possibilità di co-somministrare il vaccino antinfluenzale e quello anti-SARS-CoV-2 nella preparazione e conduzione della campagna di vaccinazione contro il virus dell’influenza”. La somministrazione dei due preparati, antinfluenzale ed anti-COVID, nella stessa seduta è molto utile per raggiungere adeguati tassi di copertura vaccinale in questi pazienti anche per la vaccinazione anti-COVID raccomandata nelle popolazioni di immunocompromessi, compresi gli asplenic ed iposplenic. (49)

#### 5.5. La vaccinazione contro il tetano, la difterite e la pertosse

Formulazioni di vaccini bivalenti combinati contro la difterite e tetano (bivalente) o vaccini trivalenti, con l'aggiunta di antigeni della pertosse o

vaccino quadrivalente combinato a IPV contro il poliovirus o vaccini monovalenti contro il tetano sono attualmente disponibili sul mercato.

In caso di splenectomia, la vaccinazione dTap (il vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare) fornisce protezione contro la difterite, il tetano e la pertosse e deve essere somministrata almeno 2 settimane prima dell'intervento elettivo, preferibilmente 4-6 settimane, o dopo 2 settimane post-operatorio in caso di splenectomia in emergenza. In caso di asplenia funzionale si raccomanda la vaccinazione dTap il prima possibile. Nei soggetti asplenicici che necessitano di chemioterapia e radioterapia, la vaccinazione dTap deve essere eseguita idealmente almeno 2 settimane prima o 3 mesi dopo il trattamento. Dosi di vaccino somministrate durante il trattamento non possono essere considerate efficaci.(37)

Il vaccino dTap viene somministrato per iniezione intramuscolare a livello del deltoide.

I vaccini disponibili per il tetano, la difterite e la pertosse hanno un buon profilo di sicurezza. (45)

Le controindicazioni per il vaccino dTap sono storia di reazione anafilattica confermata a una dose precedente dello stesso vaccino o a qualsiasi componente del vaccino. Le controindicazioni temporanee sono rappresentate da malattia acuta, grave o moderata, con o senza febbre ed è da considerare come precauzione una storia di sindrome di Guillian-Barre entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino.

La presenza di una grave reazione allergica al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa), una neurite periferica e una reazione di Arthus dopo la somministrazione di una dose precedente devono essere considerate come precauzioni per la somministrazione di vaccini dTap.

Nel corso dell'età adulta è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione difterite-tetano-pertosse con dosaggio per adulto, che deve essere offerta in modo attivo, trovando anche le occasioni opportune per tale offerta (es. visite per il rinnovo della patente di guida, visite per certificazioni effettuate presso il medico di medicina generale, etc.). (46)

#### 5.6. La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

Vaccini vivi attenuati per la prevenzione del morbillo, della parotite, rosolia e varicella sono disponibili in Italia come vaccini quelli trivalenti combinati contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) o quadrivalenti contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV). Anche i vaccini monovalenti contro la varicella (V) sono disponibili in Italia. Al fine di raggiungere una protezione completa sono necessarie 2 dosi di vaccino in tutte le età. L'intervallo di tempo tra la prima e la seconda dose dovrebbe essere almeno di 4-8 settimane; secondo il contesto epidemiologico, in assenza di un aumento del rischio, un intervallo più lungo (3 mesi) è auspicabile, come suggerito dalla raccomandazione canadese. (47)

Per gli adulti asplenicici o iposplenicici senza prove di immunità, vaccinazioni contro MMR e V sono raccomandate in 2 dosi, somministrate 4-8 settimane (preferibilmente 3 mesi) l'una dall'altra.

I soggetti sono definiti "protetti" sulla base dei dati anamnestici (infezione precedente) o del certificato di vaccinazione.

In casi dubbi è necessario effettuare una determinazione del titolo anticorpale sierico.

I vaccini MPR o V devono essere somministrati almeno 2 settimane prima della splenectomia in casi elettivi (preferibilmente 4-6 settimane prima) o almeno 2 settimane dopo l'intervento chirurgico in caso di emergenza.(31)

I vaccini contro MPR e V sono somministrati per via sottocutanea nella regione deltoidea.

I virus del vaccino non vengono trasmessi da persona a persona come il corrispondente virus naturale: di conseguenza, i soggetti vaccinati di recente, anche se manifestano i sintomi della malattia, non sono contagiosi per altri.

Al contrario, per i casi di varicella, quando si sviluppa un esantema vescicolare dopo la vaccinazione, il contenuto liquido può infettare, per contatto, una persona che non ha mai acquisito la malattia o che non è mai stato vaccinato.

Controindicazioni ai vaccini MMR o V includono immunodeficienza grave (tumori del sangue e tumori solidi, immunodeficienze congenite come agammaglobulinemie, immunodeficienza variabile comune o immunodeficienza combinata grave; HIV con grave immunosoppressione) e confermata reazione anafilattica a una precedente dose dello stesso vaccino o a qualsiasi altro componente.(24)

#### 5.7. La vaccinazione contro *Herpes zoster*

L'Herpes zoster (HZ) è una patologia acuta causata dalla riattivazione di un'infezione latente da virus varicella-zoster, un tipo di virus a DNA appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*, che avviene nelle radici dei gangli del sistema nervoso.

Clinicamente si manifesta con un'eruzione cutanea a vescicole, che di solito si sviluppa su un solo lato del corpo, ed è spesso accompagnata da dolore.

La nevralgia post erpetica è la complicanza più comune del virus dell'herpes zoster.

Il PNPV stabilisce che la vaccinazione anti HZ dovrebbe essere proposta attivamente ai soggetti di 65 anni e ai soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età con diabete mellito, BPCO, patologia cardiovascolare e a coloro che ricevono terapia immunosoppressiva.

In Italia, quest'anno verrà autorizzato un nuovo vaccino ricombinante adiuvato per la prevenzione dell'HZ. Sarà disponibile alle persone di età superiore ai 50 anni, agli individui a rischio aumentato di contrarre l'HZ a partire dai 18 anni.

Nella schedula vaccinale, è prevista somministrazione di due dosi del vaccino, con un intervallo di 2 mesi tra di loro.

Tuttavia, in caso di necessità, questo periodo può essere esteso fino a 6 mesi. Allo stesso modo, per i soggetti che sono o potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia, e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Inoltre, può essere somministrato contemporaneamente al vaccino antinfluenzale inattivato non adiuvante, al vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (tuttavia, in questo caso, alcune reazioni avverse come febbre e brividi sono state segnalate più frequentemente) o al vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse (componente acellulare) (dTpa). È importante che i vaccini vengano somministrati in diverse zone di iniezione.(48)

## Conclusioni

La condizione di asplenia o di iposplenia funzionale rappresenta ancora oggi una situazione a rischio di gravi complicanze infettive, la cui espressione più grave è rappresentata dalle OPSI. La prevenzione è al momento l'arma più efficace per ridurre l'incidenza di queste complicanze. Si basa essenzialmente sull'immunoprofilassi e la profilassi antibiotica, che devono essere disegnate sulle caratteristiche del paziente, l'età, le cause della splenectomia e la storia vaccinale. Deve essere attuata tempestivamente e proseguita anche a lungo nel tempo, in ragione dell'età del paziente e della causa che ha reso necessaria la splenectomia. Lo studio del sistema immunitario e, in particolare, dei titoli anticorpali specifici nel tempo su ampie coorti di pazienti asplenicici potrebbe essere un utile e fondamentale strumento di monitoraggio del rischio clinico, oltre che la chiave per stratificare i pazienti in categorie di rischio differenti in cui adattare/personalizzare il follow-up clinico-laboratoristico e le misure di prevenzione. L'attenzione dei medici curanti verso la compliance dei pazienti alle misure preventive è cruciale per ridurre il tasso di mortalità e morbosità legate a tali complicanze.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7).
2. Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. Vol. 38, *Internal Medicine Journal.* 2008.
3. Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: An update. Vol. 62, *Netherlands Journal of Medicine.* 2004.
4. Sarangi J, Coleby M, Trivella M, Reilly S. Prevention of post splenectomy sepsis: A population based approach. *Journal of Public Health (United Kingdom).* 1997;19(2).
5. Commentary on and reprint of King H, Shumacker HB Jr, Splenic study. 1. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy, in *Annals of Surgery* (1952) 136:239–242. In: *Hematology.* 2000.
6. Morgenstern L. A History of Splenectomy. In: *Surgical Diseases of the Spleen.* 1997.
7. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. Vol. 12, *International Journal of Surgery.* 2014.
8. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. Vol. 155, *British Journal of Haematology.* 2011.
9. Taniguchi LU, Correia MDT, Zampieri FG. Overwhelming post-splenectomy infection: Narrative review of the literature. Vol. 15, *Surgical Infections.* 2014.
10. Zandvoort A, Timens W. The dual function of the splenic marginal zone: Essential for initiation of anti-TI-2 responses but also vital in the general first-line defense against blood-borne antigens. Vol. 130, *Clinical and Experimental Immunology.* 2002.
11. SHRESTHA S, BANERJEE K, LETTICH T, KWON T, TSAI C. EARLY IDENTIFICATION FOR PREVENTING SEVERE BABESIA PARASITEMIA AND ARDS IN A POST-SPLENECTOMY PATIENT. *Chest.* 2021;160(4).
12. Hloch O, Mokra D, Masopust J, Hasa J, Charvat J. Antibiotic treatment following a dog bite in an immunocompromized patient in order to prevent *Capnocytophaga canimorsus* infection: A case report. *BMC Res Notes.* 2014;7(1).
13. Kho S, Andries B, Poespoprodjo JR, Commons RJ, Shanti PAI, Kenangalem E, et al. High risk of *plasmodium vivax* malaria following splenectomy in Papua, Indonesia. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(1).
14. Naina HVK, Thomas CF, Harris S. Histoplasmosis and asplenia. *Thorax.* 2010;65(4).

15. Saeland E, Vidarsson G, Leusen JHW, van Garderen E, Nahm MH, Vile-Weekhout H, et al. Central Role of Complement in Passive Protection by Human IgG1 and IgG2 Anti-pneumococcal Antibodies in Mice. *The Journal of Immunology*. 2003;170(12).
16. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2).
17. Leonardis F, De Angelis V, Frisardi F, Pietrafitta C, Riva I, Valetti TM, et al. Effect of Hemoadsorption for Cytokine Removal in Pneumococcal and Meningococcal Sepsis. *Case Rep Crit Care*. 2018;2018.
18. Sinkovic A, Kit B, Markota A. Successful use of combined blood purification techniques in splenectomised patient with septic shock in streptococcus pneumoniae infection - a case report. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1).
19. WHITE KS, COVINGTON D, CHURCHILL P, MAXWELL JG, NORMAN KS, CLANCY T V. PATIENT AWARENESS OF HEALTH PRECAUTIONS AFTER SPLENECTOMY. *Am J Infect Control*. 1991;19(1).
20. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6).
21. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020;
22. Brigden ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: The need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol*. 2000;65(1).
23. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. Vol. 95, *British Journal of Surgery*. 2008.
24. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Vol. 13, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017.
25. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. Vol. 7, *International Journal of Surgery*. 2009.
26. Boam T, Sellars P, Isherwood J, Hollobone C, Pollard C, Lloyd DM, et al. Adherence to vaccination guidelines post splenectomy: A five year follow up study. *J Infect Public Health*. 2017;10(6).
27. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Fourth Edition. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Fourth Edition*. 2012.
28. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37).
29. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. Vol. 73, *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016.

30. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, Di Sabatino A, Corazza GR, Smacchia MP, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunol.* 2013;43(10).
31. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, Di Sabatino A, Corazza GR, Smacchia MP, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunol.* 2013;43(10).
32. Singer J, Testori C, Schellongowski P, Handisurya A, Müller C, Reitter EM, et al. A case report of septic shock syndrome caused by *S. pneumoniae* in an immunocompromised patient despite of vaccination. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1).
33. Karasartova D, Gazi U, Tosun O, Gureser AS, Sahiner IT, Dolapci M, et al. Anti-Pneumococcal Vaccine-Induced Cellular Immune Responses in Post-Traumatic Splenectomized Individuals. *J Clin Immunol.* 2017;37(4).
34. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020. *MMWR Recommendations and Reports.* 2020;69(9).
35. Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: A retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(2).
36. Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;31(5).
37. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(3).
38. K. W. Theilacker C, « Prevention of sepsis after splenectomy [in German].,» *Dtsch Med Wochenschr*, n. 138:1729-33., 2013.
39. S. I. D. PEDIATRIA, *PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE*, n. ANNO XIV - Numero 2, 2019. <https://www.sipps.it/attivita-editoriale/ripps-rivista/anno-xiv-numero-2/>
40. S. E. P. D. S. CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, 2013. [Online]. Available: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococci.pdf>.
41. K. A. Hamborsky J, «Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.,» 2015. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>.
42. «RCP ACT-HIB,» [Online]. Available: [https://www.asst-pavia.it/sites/default/files/servizi\\_territoriali/RCP%20acthib%2011.4.18.pdf](https://www.asst-pavia.it/sites/default/files/servizi_territoriali/RCP%20acthib%2011.4.18.pdf).
43. 2023. [Online]. Available: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null>.

44. ACIP. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm>.
45. P. H. England, «Tetanus,» 2011. [Online]. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-the-green-book-chapter-30>.
46. «Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale,» 2017-2019. [Online]. Available: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf).
47. P. H. A. o. Canada, « Canada Immunization Guide. Part 3: Vaccination of specific population. Immunization of Persons with Chronic Diseases: Asplenia or Hyposplenia.,» 2015. [Online]. Available: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/3-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php?pageD7#p3c6a2>.
48. La circolare del Ministero della Salute 08/03/2021 disponibile online <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79080&parte=1%20&serie=null>
49. La circolare del Ministero della Salute 17/10/2022 disponibile online <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=89651&parte=1%20&serie=null>

Figura 1 Anatomia della milza (Atlante di Anatomia Umana di Netter 1 edizione) .....	3
Figura 2 Le polpe della milza (Manuale MSD: Anatomia della milza) .....	4

## Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato, desidero menzionare le persone che mi hanno supportato, aiutato e accompagnato in questo percorso di studi. Un ringraziamento particolare va alla mia famiglia, alle mie amiche e al mio fidanzato Francesco, che mi hanno sostenuto nei momenti più turbolenti e difficili di questo percorso.

Infine vorrei ringraziare tutto il corpo docenti, tra cui la mia relatrice Prof.ssa Laura Sticchi e la mia correlatrice Dott.ssa Giulia Gatti per la loro disponibilità, pazienza e gentilezza ad avermi seguito in questi ultimi mesi.