

**DOLORE CRONICO DIFFUSO E
FIBROMIALGIA DOPO SOMMINISTRAZIONE DI
VACCINO ANTI HPV
Case Report in Italia**

PROGETTO DI RICERCA

```
graph TD; A[PROGETTO DI RICERCA] --> B[Reclutamento del più ampio numero di ragazze italiane con sindrome post-vaccinale HPV.]; A --> C[Indagini biochimiche/diagnostiche: -Dosaggio anticorpi Anti-EBV, antifosfolipidi presenti sempre come cofattori in queste sindromi; -Test di blastizzazione linfocitaria MELISA® per l'identificazione di metalli pesanti adiuvanti al vaccino (e.g. Al) come causa di danno neurologico; -PET cerebrale con studio del metabolismo glucidico in sede corticale, occipitale, temporale e parietale.]; A --> D[Sviluppo di test cutanei come possibile screening per identificare soggetti che potrebbero manifestare patologie dopo la somministrazione della dose vaccinale (e.g. Skin test)]; A --> E[Indagine genomica: Identificazione di 66 SNPs che ci consentano di interpretare il vero ruolo del DNA in questa sindrome.]; A --> F[Protocolli terapeutici specifici];
```

Reclutamento del più ampio numero di ragazze italiane con sindrome post-vaccinale HPV.

Indagini biochimiche/diagnostiche:

- Dosaggio anticorpi **Anti-EBV**, antifosfolipidi presenti sempre come cofattori in queste sindromi;
- Test di blastizzazione linfocitaria (**MELISA®**) per l'identificazione di metalli pesanti adiuvanti al vaccino (e.g. Al) come causa di danno neurologico;
- PET cerebrale** con studio del metabolismo glucidico in sede corticale, occipitale, temporale e parietale.

Indagine genomica:

Identificazione di 66 **SNPs** che ci consentano di interpretare il vero ruolo del DNA in questa sindrome.

Protocolli terapeutici specifici

Sviluppo di test cutanei come possibile screening per identificare soggetti che potrebbero manifestare patologie dopo la somministrazione della dose vaccinale (e.g. **Skin test**)

Composizione dei principali vaccini anti HPV (Gardasil® e Cervarix®)

	Gardasil®	Cervarix®
Protection against HPV genotypes (amount)	Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine	Bivalent Human Papillomavirus (Types 16, 18) Recombinant Vaccine
Vaccine composition	20 µg of HPV 6 L1 protein, 40 µg of HPV 11 L1 protein, 40 µg of HPV 16 L1 protein, and 20 µg of HPV 18 L1 protein	20 µg of HPV 16 L1 protein, and 20 µg of HPV 18 L1 protein
Producer cells	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Spodoptera frugiperda</i> SF9, <i>Trichoplusia ni</i> Hi 5
Adjuvants and inactive ingredients	225 µg of amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (AAHS) adjuvant , 9.56 mg of sodium chloride, 0.78 mg of L-histidine, 50 µg of polysorbate 80, 35 µg of sodium borate	500 µg of aluminum (hydroxide salt) , 50µg of 3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A, 4.4 mg of sodium chloride, 0.624 mg of Sodium dihydrogen phosphate dihydrate,
Route of administration and dosage	Intramuscular injection 9-26 years: 0.5 mL dose at 0,2 and 6 months	Intramuscular injection 9-14 years: two 0.5 mL doses. The second dose given between 5 and 13 months after the first dose. From 15 years and above: three 0.5 mL doses at 0, 1, 6 months
Manufacturing	Merck Canada Inc	GlaxoSmithKline-GSK

Materiali e Metodi

Patients (N)	27						
Age range	12-24 years			Mean Age: 15.2 yrs			
Weight range	44-87 Kg			Mean weight: 56.3 Kg			
Height range	150-174 cm			Mean height: 162.3 cm			
Childhood diseases	Chickenpox (Varicella)	MMR (measles, mumps and rubella) Vaccine	Mononucleosis	Scarlet Fever	Fifth disease	Cytomegalovirus (CMV) Infection	Sixth disease
	27 (patients)	26 (patients)	5 (patients)	3 (patients)	2 (patients)	1 (patient)	2 (patients)
HPV vaccine type	Gardasil®			Cervarix®			
	14 (patients)			13 (patients)			
Year and Age patients that started HPV vaccination	Gardasil®			Cervarix®			
	2008-2015 (range)			2008-2015 (range)			
	11 yrs (Mean age)			12 yrs (Mean age)			
N° doses	One dose	Two doses				Three doses	
	7 (patients)	10 (patients)				10 (patients)	

**PERIODO DI
ARRUOLAMENTO:**



DICEMBRE 2015-FINO A OGGI

**N. PAZIENTI
ARRUOLATI:**



27

**N. PAZIENTI CHE HANNO
ABBANDONATO LO
STUDIO:**



8

SINTOMI GENERALI



SINTOMI LOCALI



<u>SYMPTOMS (within 5 days post-Vac)</u>	<u>After 1th dose</u>	<u>After 2nd dose</u>	<u>After 3rd dose</u>
Pain	2	2	1
Uncontrollable and involuntary movement of the limb	1		
Swelling	1	1	

<u>SYMPTOMS (within 5 days post-Vac)</u>	<u>After 1th dose</u>	<u>After 2nd dose</u>	<u>After 3rd dose</u>
<u>Low-grade Fever</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	1
<u>Headache</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	2
<u>Recurrent syncope</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	
Persistent convulsive hunger	1		
Irritability	1	2	
Epileptic seizures		1	
Temporary speech loss		1	
Lower limbs paresthesia and paresis		1	
Hot flushes		1	
Severe stomach pain	2	1	1
Insomnia	3	2	
Hypersensitivity reactions	1		
<u>Leg Muscle pain (myalgia)</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	1
Gait and orthostatic posture impairment		1	
Excessive sweating	1		
Vomiting	1		
<u>SYMPTOMS (5 to 15 days post-Vac)</u>			
<u>Asthenia</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	1
Persistent thirst		3	
Severe hands and feet itching	1		
Optic neuritis	1		
<u>SYMPTOMS (15 to 20 days post-Vac)</u>			
Skin rashes	1	1	
Tachycardia		1	1
Difficult breathing		1	
Weight loss		1	

Risultati

SINTOMI ATTUALI E
COMUNI IN TUTTE
LE RAGAZZE:

CURRENT SYMPTOMS	PATIENTS (n.)	DURATION OF SYMPTOMS (yrs)
Dizziness	6	4 yrs
<u>Headache</u>	<u>12</u>	<u>9 yrs</u>
Fever	3	4 yrs
Skin rashes	1	1 yrs
<u>Asthenia</u>	<u>9</u>	<u>4 yrs</u>
<u>Myalgia</u>	<u>13</u>	<u>5 yrs</u>
Synus Tachycardia	2	7 yrs
<u>Vascular skin abnormalities</u>	<u>13</u>	<u>5 yrs</u>
Abdominal pain	4	3 yrs
Confusion	3	2 yrs
Memory loss	6	3 yrs
<u>Concentration problems</u>	<u>11</u>	<u>4 yrs</u>
Depression	3	2 yrs
<u>Disordered sleep</u>	<u>8</u>	<u>3 yrs</u>
Candidiasis	1	2 yrs
Nausea	1	3 yrs
Paresthaesia	1	3 yrs

Anti-Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA-1) IgG

Profilo Anticorpi-Anti-Epstein –Barr Virus (EBV)

Valori normali: Negativo < 0,10 U/ml
 Incerto: 0,10-0,20 U/ml
 Positivo > 0,20 U/ml

Anticorpi Anti-Viral capsid antigen (VCA) IgG, IgM

Valori normali: Negativo < 0,10 U/ml
 Incerto: 0,10-0,20 U/ml
 Positivo > 0,20 U/ml

Table 2 Interpretation of Epstein-Barr virus serological profiles in immunocompetent patients

Anti-EBV antibodies			Interpretation
VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG	
Negative	Negative	Negative	No immunity
Positive	Negative	Negative	Acute infection or non-specificity ¹
Positive	Positive	Negative	Acute infection
Negative	Positive	Positive	Past infection
Negative	Positive	Negative	Acute or past infection ¹
Positive	Positive	Positive	Late primary infection or reactivation ¹
Negative	Negative	Positive	Past infection or non-specificity ¹

Patient	VCA IgM	VCA IgG	EBNA IgG
#1	<u>246 U/ml</u>	-	<u>> 600 U/ml</u>
#2	-	53.2 U/ml	-
#3	-	22.0 U/ml	<u>> 600 U/ml</u>
#4	-	<u>>750 U/ml</u>	-
#5	-	<u>223,1 U/ml</u>	-
#6	79.2 U/ml	<u>359 U/ml</u>	-
#7		37 U/ml	-
#8		20.09 U/ml	-
#9	-	<u>188 U/ml</u>	<u>200 U/ml</u>

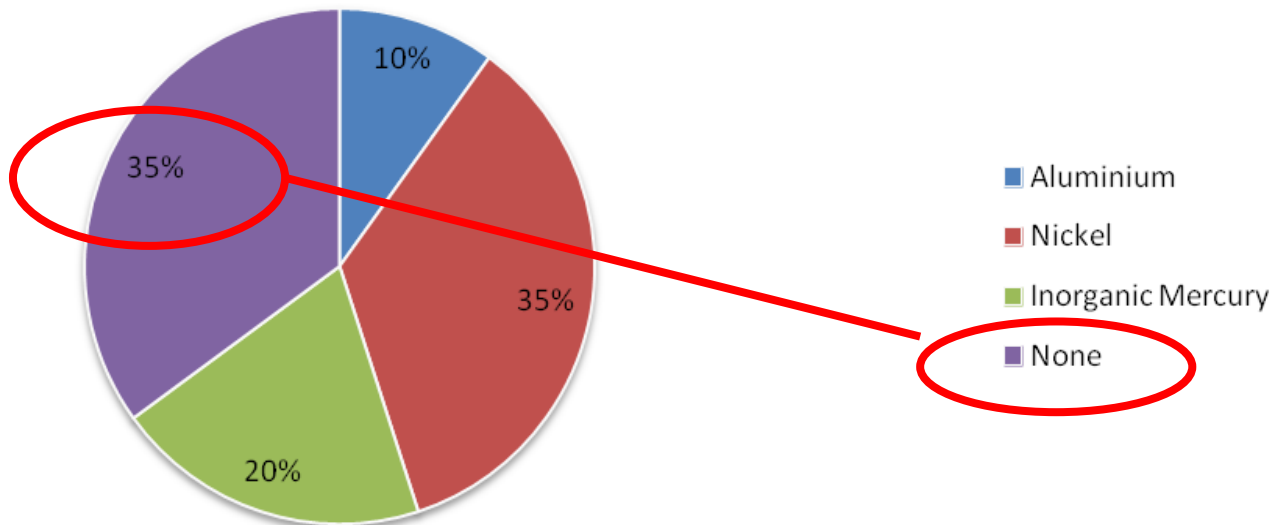


MELISA® Test



L'indagine eseguita su 17 ragazze non ha portato alcun risultato significativo, anzi ha confermato la non specificità del test

Metal-hypersensitivity to MELISA® Test (tot. Patients: 17)



INDAGINE GENOMICA



Identificazione di abnormi espressioni genetiche (i cosiddetti polimorfismi o SNPs) in grado di silenziare o attivare funzioni enzimatiche coinvolte in questa cascata patologica di eventi

Soppressori del dolore a diversi livelli di integrazione metamerica del SNC

Medical Device ad attività magnetica ad alta intensità TESLA

Protocolli terapeutici specifici

fleboclisi con alto tenore di antiossidanti e composti ad attività neurotrofica

Integratori nutraceutici ad azione antalgica, idrossiacidi, etc

Anticorpi monoclonali (Rituximab?)