

Vacinação para a febre-amarela em doente com alergia ao ovo.

Caso clínico

Egg allergy and yellow fever vaccination. Case report

Data de recepção / Received in: 03/06/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/08/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (5): 449-456

Irina Didenko, Fátima Ferreira, Rute Reis, Elza Tomaz, Filipe Inácio

Serviço de Imunoalergologia / Immunology Department
Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital São Bernardo

RESUMO

A febre-amarela (FA) é uma doença causada por um flavivírus transmitido pelo mosquito. A taxa de mortalidade desta doença é superior a 20%. Em 1930 foram desenvolvidas em paralelo duas vacinas vivas. A vacina da febre-amarela é produzida utilizando culturas de embriões de galinha e contém quantidades residuais de proteína de ovo e de galinha. A taxa de reacções anafiláticas à vacina é estimada em 1:131 000 e, provavelmente, algumas destas reacções são devidas a alergia ao ovo não reconhecida. Os indivíduos a vacinar devem ser questionados sobre eventual alergia ao ovo e a frango. Se existir história de reacção sistémica após ingestão de ovo, deve ser realizado teste cutâneo com a vacina e, se positivo, a mesma deve ser administrada em protocolo de indução de tolerância. Descrevemos um caso clínico de indução de tolerância bem sucedida em doente com alergia ao ovo.

Palavras-chave: Alergia ao ovo, indução de tolerância, vacinas, febre-amarela.

ABSTRACT

Yellow fever (YF) is an acute illness caused by a mosquito-borne flavivirus. The case-fatality rate of yellow fever is typically 20% or higher. Two live attenuated YF vaccines were developed in parallel in the 1930s. The YF vaccine is cultured in chicken embryos and contains residual egg and chicken proteins. The rate of anaphylactic reactions to YF vaccine is estimated to be 1 in 131000 or higher. Some of these reactions might be due to unrecognised egg allergy. People presenting for YF vaccine should be asked if they are allergic to egg or chicken. Patients with history of systemic reactions to egg proteins should be skin tested with the vaccine and, if positive, given the vaccine in incremental doses, by subcutaneous injections, as a desensitisation procedure. We present a case report of successful desensitisation to YF vaccine in a patient with confirmed egg allergy.

Key- words: Egg allergy, desensitisation, vaccines, yellow fever.

INTRODUÇÃO

A febre-amarela é uma doença infecciosa aguda, causada por um vírus, endémica em determinados países tropicais, revestindo-se por vezes de feição epidémica e causando elevado número de óbitos. Clinicamente traduz-se por febre, prostração, cefaleias, fotofobia, discrasia hemorrágica, icterícia, anúria e delírio terminal. A taxa de mortalidade desta doença é superior a 20%.

De todas as doenças infecciosas é a que tem limites territoriais mais estreitos, pois não se observa na Ásia, Austrália e África Oriental, apesar de nestes continentes existirem os mosquitos responsáveis pela sua transmissão. Foi descrita nas regiões intertropicais dos continentes americano e africano, onde causa surtos endémicos de grande gravidade. Em países bem afastados dos centros de epidemia (Espanha, Portugal, França, Inglaterra, Itália, EUA) já foram observados casos com menor gravidade¹.

O vírus responsável pela doença transmite-se ao homem pela picada de um mosquito, o *Aedes aegypti*. O vírus circula no sangue apenas nos três primeiros dias da doença humana, sendo esse o período no qual um mosquito

INTRODUCTION

Yellow fever (YF) is an acute illness caused by a mosquito-borne flavivirus. It is endemic in some tropical countries; sometimes described as epidemic and with a high mortality rate. Clinical signs are fever, asthenia, headaches, photophobia, blood dyscrasia, jaundice, anuria and terminal delirium. The mortality rate of YF is typically 20% or higher.

Of all the infectious diseases, YF is the one which has the strictest territorial demarcation. It is not found in Asia, Australia and East Africa, despite the mosquitoes responsible for its transmission being indigenous to these continents. It has been seen in the inter-tropical regions of the American and African continents, where it causes extremely severe endemic outbreaks. Less severe cases have been seen in countries far away from the epidemic centres (Spain, Portugal, France, England, Italy, the USA)¹.

The virus responsible for the disease is transmitted to man via a bite from the *Aedes aegypti* mosquito. The virus only circulates in the blood for the first three days of the human disease, the period in which a mosquito could be

pode ser infectado, necessitando depois de um período de incubação de 12 dias para se tornar infectante.

Em 1930 foram desenvolvidas em paralelo duas vacinas vivas (estirpe 17D-204 e 17DD), o que reduziu drasticamente a incidência desta doença, mas pelo menos sete países (Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Peru e Venezuela) continuam a lidar com epidemias de febre-amarela, o que realça a importância da sua prevenção. A percentagem de seroconversão após vacinação varia entre 81-91%².

A vacina da febre-amarela é produzida utilizando culturas de embriões de galinha que podem conter quantidades importantes de ovalbumina (1-45 µg/mL), eventualmente responsáveis por reacções alérgicas à vacina em doentes alérgicos ao ovo. A vacina não é tratada termicamente durante as etapas da sua produção. A taxa de reacções anafiláticas da vacina é estimada em 1:131 000 ou mais alta³. Provavelmente, algumas destas reacções são devidas a alergia não reconhecida a proteínas do ovo, embora outros alérgenos, como gelatina ou neomicina, possam também estar implicados⁴.

O ovo é composto por uma casca não alérgica (8-11%), clara de ovo (56-61%) e gema de ovo (27-32%). A maior parte dos alérgenos está contida na clara do ovo. A clara do ovo é constituída por 10% de proteínas e 88% de água e os alérgenos mais importantes são: ovomucóide, ovalbumina, conalbumina, lisozima e seralbumina, todos termoestáveis, excepto o ovomucóide⁵. A prevalência de alergia ao ovo está estimada entre 1,6 e 2,4%. Dependendo das séries, esta alergia corresponde aproximadamente a um terço dos casos de alergia alimentar na criança e, em 40-66% dos casos, é ultrapassada entre os 3 e os 4 anos de idade⁵.

Os sintomas cutâneos (urticária e eczema) na alergia ao ovo são os mais frequentes. O choque anafilático foi descrito em 4-5% dos casos. Os sintomas respiratórios são mais frequentes na alergia persistente⁵. O diagnóstico de alergia ao ovo baseia-se na história clínica, nos testes cutâneos por picada, no doseamento de IgE específica e nas provas de provocação orais. Na maioria dos casos, a existência de alergia ao ovo não exige precauções especiais na vacinação, excepto nos casos de reacção sistémica.

infected. A 12-day incubation period is then needed to become infectious.

Two live attenuated YF vaccines (strains 17D-204 and 17DD) were developed in parallel in 1930, which drastically reduced the incidence of this disease. At least 7 countries, however, (Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, French Guiana, Peru and Venezuela) continue to experience YF epidemics, highlighting the need for prevention. The seroconversion percentage after vaccination ranges from 81% to 91%².

The YF vaccine is cultured in chicken embryos that may contain significant amounts of ovalbumin (1-45 µg/mL), which could cause anaphylactic reactions to the vaccine in egg-allergic individuals. The vaccine is not heat treated during its production stages. The rate of anaphylactic reactions to the vaccine is estimated to be 1:131 000 or higher³. Some of these reactions might be due to unrecognised egg protein allergy, but other allergens, such as gelatin or neomycin, may also be involved⁴.

Egg is made up of a non-allergenic shell (8-11%), white (56-61%) and yolk (27-32%), with the greater part of the allergens contained in the white. The white is constituted of 10% protein and 88% water. The most important allergens are ovomucoid, ovalbumin, conalbumin, lysozyme and seralbumin. All except ovomucoid are thermostable⁵. There is an estimated 1.6-2.4% prevalence of egg allergy (in the general population). Depending on the series, this allergy equals approximately one third of food allergy cases in children and in 40-66% of cases is overcome by the ages of 3-4 years⁵.

Cutaneous symptoms (urticaria and eczema) are the most frequent in egg allergy. Anaphylactic shock has been described in 4-5% of cases. Respiratory symptoms are more frequent in persistent allergy⁵. A diagnosis of egg allergy is based on a patient's clinical history, skin prick tests, specific IgE levels and oral challenge tests. In the majority of cases, egg allergy does not call for special precautions during vaccination, except in cases of systemic reactions.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 36 anos, raça caucasiana, natural de Setúbal, bancária, referenciada à nossa consulta de Imunoalergologia pela consulta do Viajante, com pedido de avaliação para eventual administração da vacina da febre-amarela, por antecedentes de alergia ao ovo. A doente pretendia aceitar contrato de trabalho em Angola.

A doente referia hipersensibilidade ao ovo desde o primeiro ano de idade. Durante a diversificação alimentar, com a introdução do ovo, as manifestações clínicas foram predominantemente gastrintestinais. Foi avaliada nessa altura pelo médico assistente, tendo-lhe sido recomendada a evicção total de ovo na dieta, evicção que mantém até à data. Apesar da dieta de evicção restrita, refere múltiplas ingestões de alimentos com ovo oculto em quantidades vestigiais com sintomatologia gastrintestinal (vómitos e diarreia), de aparecimento uma a duas horas após a ingestão.

Descreve também dois episódios de anafilaxia relacionados com a ingestão accidental de produtos com maior quantidade de ovo: aos 15 anos, 30 minutos após ingestão de uma fatia de pizza, surgiu mal-estar geral, angioedema da face, náuseas e vómitos, que motivaram internamento em serviço de urgência (SU). Aos 32 anos, 5 minutos após ingerir uma fatia de bolo, teve que dirigir-se ao SU hospitalar por mal-estar geral, palidez generalizada, sensação de lipotímia, angioedema da face e dispneia alta. Desconhece a medicação administrada no SU, tendo havido regressão total da sintomatologia em 24 horas. Posteriormente, foi informada de que o bolo continha clara de ovo.

Nos antecedentes pessoais não existe história de alergia respiratória nem queixas sugestivas de outra alergia alimentar ou medicamentosa. A vacinação foi realizada segundo o plano nacional de vacinação (incluindo as vacinas do sarampo e parotidite epidémica). Nunca foi administrada vacina anti-influenza. Não existe história familiar de atopia.

CASE REPORT

A 36-year-old, Caucasian female bank teller, planning to work in Angola was referred to our Immunoallergology Department, from the Travel Medicine consultant, because she had a history of egg allergy and required a YF vaccine.

The patient complained of hypersensitivity to egg since the age of one. During her weaning onto solid foods, she experienced mainly gastrointestinal clinical manifestations once egg was introduced into her diet. At this time the patient was assessed by her physician who recommended total eviction of egg, which she has maintained until now. Despite the strict elimination diet, she complained of gastrointestinal symptoms (vomiting and diarrhoea) on multiple intakes of foodstuffs with hidden traces of egg. These symptoms occurred within one to two hours of intake.

The patient also complained of two anaphylaxis episodes triggered by accidental intake of products containing a greater amount of egg. At the age of 15, within 30 minutes of ingesting a slice of pizza, she felt general malaise and oedema of the face, and nausea and vomiting, and she was admitted to the Emergency Room (ER). At the age of 32, five minutes after eating a slice of cake, she went to ER for general malaise, generalised pallor, lipothymia, angioedema of the face and severe dyspnoea. She was unaware of the medication administered in the ER but there was full regression of symptoms within 24 hours. The patient was subsequently informed that the cake contained egg white.

There was no personal history of respiratory allergy or complaints suggesting another food or drug allergy. Vaccination was performed according to the national plan and included measles and mumps vaccines. The patient had never received 'flu vaccines. There was no family history of atopy.

The physical examination given at the time of the patient's appointment was unremarkable.

O exame objectivo geral na data de consulta foi normal.

Da investigação alergológica salientam-se testes cutâneos por picada com extractos comerciais estandarizados (Bial-Aristegui®), negativos para ácaros do pó doméstico, fungos, epitélios de gato e cão, pólen de oliveira, plátano, parietária e mistura de gramíneas; testes cutâneos por picada com extractos estandarizados de ovo (Merck, Allergopharma®), positivos para gema de ovo (7 mm), clara de ovo (10 mm) e ovalbumina (13 mm) (Figura 1); avaliação *in vitro* que confirmou alergia a proteínas de ovo (IgE específicas: clara de ovo 52,7 UI/mL; gema de ovo 64,5 UI/mL; ovalbumina 23 UI/mL e ovomucóide 29,4 UI/mL).

Na sequência da investigação, e com o propósito de vacinar a doente, realizámos teste cutâneo por picada utilizando a vacina Stamaril® 1000U/0,5 mL (Sanofi-Pasteur®) em diluição 1:10 em soro fisiológico, em meio hospitalar, devido a risco de anafilaxia. Foi assinado pela doente o consentimento informado antes de qualquer intervenção. A leitura aos 15 minutos foi positiva com eritema e pápula de 5 mm.

Assim, administrou-se a vacina em protocolo de indução de tolerância (adaptado da referência 6) em doses crescentes, administradas por via subcutânea, de 20 em 20 minutos, o qual foi completado com sucesso (Quadro 1), apenas tendo sido registadas reacções locais (Figura 2).

DISCUSSÃO

As reacções adversas a vacinas são muito variadas, desde reacções locais ligeiras a reacções graves e potencialmente fatais. As reacções de hipersensibilidade a componentes das vacinas, embora pouco frequentes, são aquelas que se enquadram no âmbito da Imunoalergologia e a reacção de hipersensibilidade de tipo I é uma das mais preocupantes. Os componentes de uma vacina, para além do antígeno da doença infecciosa, incluem o solvente que pode ser apenas água estéril, mas pode conter também pequenas quantidades dos constituintes biológicos nos

The allergological work-up included skin prick tests to standardised commercial extracts (Bial-Aristegui®), which were negative to house-dust-mites, fungi, cat and dog epithelia, olive tree pollen, plane tree pollen, parietaria pollen and grass mix pollen; skin prick tests to standardised egg extracts (Merck, Allergopharma®), which were positive to egg yolk (7 mm), egg white (10 mm) and ovalbumin (13 mm) (Figure 1), *In vitro* evaluation confirmed egg protein allergy (specific IgE to egg white 52.7 IU/mL; yolk 64.5 IU/mL; ovalbumin 23 IU/mL and ovomucoid 29.4 IU/mL). We also performed skin prick tests as part of the work-up and with the intention of vaccinating the patient, using Stamaril® 1000U/0.5 mL (Sanofi-Pasteur®) vaccine in 1:10 dilution in saline solution. This was performed in a hospital setting due to the risk of anaphylaxis. The patient gave informed, written consent to

Controlo negativo / Negative control	
Controlo positivo / Positive control	
Gema de ovo / Egg yolk	
Clara do ovo / Egg white	
Ovalbumina / Ovalbumin	
Vacina em diluição 1:10 em soro fisiológico / Vaccine in 1:10 dilution in saline solution	

Figura 1. Testes cutâneos por picada
Figure 1. Skin prick tests

Quadro I. Esquema de administração de vacina Stamaril® 1000 U/0.5mL (Sanofi Pasteur®) em protocolo de indução de tolerância em braços alternados

Table I. Administration schedule of Stamaril® 1000 U/0.5mL (Sanofi Pasteur®) vaccine using a desensitisation protocol, in alternating arms

Quantidade / Amount	Concentração / Concentration	Tolerância / Sensitisation
0.05 mL	Diluição / Dilution 1:10	Sem reacção / No reaction
0.25 mL	Diluição / Dilution 1:10	Hiperemia local / Local redness
0.05 mL	Não diluída / Undiluted (1000 U / 0,5 mL)	Hiperemia + edema local / Local redness + oedema (4x3,5 cm)
0.10 mL	Não diluída / Undiluted	Hiperemia + edema local / Local redness + oedema (6x4 cm)
0.15 mL	Não diluída / Undiluted	Hiperemia + edema local / Local redness + oedema (7x5 cm)
0.20 mL	Não diluída / Undiluted	Hiperemia + edema local / Local redness + oedema (9x7.5 cm)

quais as vacinas são produzidas (proteínas, células dos meios da cultura), conservantes, antibióticos, estabilizadores e adjuvantes⁶.

As reacções dependentes de IgE surgem habitualmente nos primeiros 30 minutos após a administração da vacina e são o resultado da existência de uma sensibilização a um dos componentes desta. Podem manifestar-se como urticária, angioedema, broncospasmo ou anafilaxia.

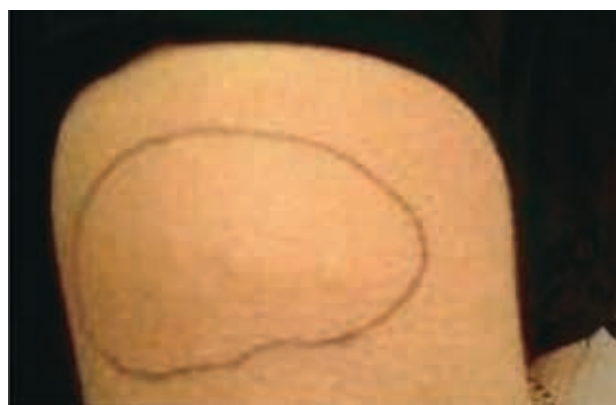


Figura 2. Reacção local após administração de 0,10 mL da vacina, em concentração normal, no braço direito por via subcutânea
Figure 2. Local reaction following administration of 0.10 mL of vaccine in normal concentration on right arm via the subcutaneous route

each measure. Reading at 15 minutes was positive with erythema and a 5mm wheal. We accordingly administered the vaccine following a desensitisation procedure (adapted from reference 6) in incremental doses using the subcutaneous route at 20-minute intervals. This was successful (Table I) with only local reactions experienced (Figure 2).

DISCUSSION

Adverse reactions to vaccines vary greatly, ranging from mild local reactions to severe and potentially fatal reactions. Hypersensitivity reactions to the components of vaccines are rare and fall under the mantle of Immunology, type I hypersensitivity reactions being the most worrisome. The components of a vaccine include the antigen of the infectious disease and the solvent which may merely be sterile water, but which could also contain small amounts of the biological constituents in which the vaccines are produced (proteins, cultured cells) plus conserving agents, antibiotics, stabilisers and adjuvants⁶.

IgE-dependent reactions usually occur within 30 minutes of administration of the vaccine and are the result

Nos casos de hipersensibilidade importante demonstrada é necessário considerar a relação risco/benefício da administração. Se a vacinação não for essencial ou obrigatória e existir elevado risco de reacção *versus* baixo benefício, a vacina não deve ser administrada. Se a vacinação for obrigatória ou essencial nos indivíduos com alergia comprovada ou suspeita à substância constituinte, deve procurar-se uma vacina que não contenha a substância. Se não existir alternativa, deve realizar-se a vacinação em protocolo de indução de tolerância em meio hospitalar^{6,7}.

Em Portugal são comercializadas várias vacinas produzidas em meio de cultivo biológico derivado de embriões de galinha, nomeadamente a VASPR (vacina combinada de sarampo, parotidite e rubéola), a vacina anti-*influenza*, anti-febre-amarela e uma marca de vacina contra a raiva⁶.

Os cuidados a ter na vacinação dos indivíduos alérgicos ao ovo dependem da quantidade de ovalbumina que a vacina contém. As vacinas produzidas em cultura de fibroblastos de embrião de galinha (VASPR) contêm uma quantidade muito pequena de ovalbumina e a administração de uma dose completa de vacina é, geralmente, bem tolerada⁷. A vacina da febre-amarela é cultivada em embrião de galinha e pode conter quantidade importante de ovalbumina, devendo por isso ser realizados testes cutâneos com a vacina antes da sua administração (inicialmente teste cutâneo por picada com vacina em diluição 1:10 em soro fisiológico e, caso este seja negativo, teste cutâneo intradérmico com vacina em diluição 1:100 em soro fisiológico). A existência de positividade em qualquer dos testes implica que a imunização seja realizada em protocolo de indução de tolerância.

Tem-se demonstrado que todos os indivíduos com testes cutâneos negativos realizados com a vacina toleram uma dose completa de vacina contendo ovalbumina. Nos indivíduos com testes cutâneos positivos observaram-se reacções generalizadas à vacina em 12,5% dos casos, mesmo se administrada em protocolo de indução de tolerância⁸.

of a sensitisation to one of the vaccine's components. They can manifest as urticaria, angioedema, bronchospasm or anaphylaxis.

In severely hypersensitive cases the risk/benefit ratio of administering the vaccine should be considered. If the vaccine is non-essential or non-mandatory and there is a high risk of an adverse reaction *versus* a low benefit, the vaccine should not be given. If the vaccine is mandatory or essential in individuals with proven or suspected allergy to a constituent component, a vaccine which does not contain the substance in question should be sought. If there is no alternative, the vaccine should be administered following an incremental dosing desensitisation procedure in a hospital setting^{6,7}.

Several vaccines produced in chicken embryos-derived biological culture means are commercialised in Portugal, namely the MMRV (combined measles, mumps and rubella), the influenza vaccine, YF vaccine and a brand of rabies vaccine⁶.

The care which should be taken in vaccinating egg allergic individuals depends on the amount of ovalbumin the vaccine contains. Vaccines cultured in chicken embryo fibroblasts (MMRV) have a very small amount of ovalbumin and the administration of a full dose of vaccine is generally well tolerated⁷. The YF vaccine is cultured in chicken embryos and might contain high amounts of ovalbumin, meaning skin tests to the vaccine should be performed before the vaccine is administered (initially a skin prick test with the vaccine in a 1:10 dilution in saline solution and, if this is negative, an intradermal skin test with the vaccine in a 1:100 dilution in saline solution). A positive reaction to any of these tests implies performing vaccination following a desensitisation procedure.

It has been demonstrated that all individuals with negative skin tests to the vaccine tolerated a full dose of a vaccine containing ovalbumin. Generalised reactions to the vaccine were seen in 12.5% of cases of individuals with positive skin tests, even when this was administered following a desensitisation protocol⁸.

CONCLUSÃO

Existindo a necessidade de administração da vacina da febre-amarela em doente com alergia ao ovo, e não havendo alternativas de vacina sem vestígios de proteínas do ovo, a vacinação deve ser realizada em protocolo de indução de tolerância se os testes cutâneos com a vacina forem positivos.

No caso descrito a vacinação foi completada com sucesso.

Contacto / Contact:

Irina Didenko

irinasetubal@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Vieira RA. Febre amarela. Anamnesis 2002; 11:18-22.
2. District guidelines for yellow fever surveillance. World Health Organization [Internet homepage]. Geneva 1998;WHO/EPI/GEN/98.09. Available from: www.who.int/vaccines-documents
3. Kelso JM. Raw egg allergy – A potential issue in vaccine allergy [letter]. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 990.
4. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 698-701.
5. Rancé F, Dutau G. Allergy to hen's eggs. In: Rancé F, Dutau G (Eds.). Food allergies. 1st ed. Paris. Expansion Formation et Éditions; 2008: 90-7.
6. Rodrigues-Alves R, Gaspar A, Branco Ferreira M. Reações alérgicas a vacinas. Rev Port Imunoalergologia 2007; 15: 465-83.
7. Madaan A, Maddox D. Vaccine allergy: diagnosis and management. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23: 555-88.
8. Ponvert C, Hadj-Rabia S, Scheimann P. Allergy and pseudoallergy to drugs and vaccines in children. In: Pichler WJ (Ed.). Drug hypersensitivity. 1st ed. Basel. Karger; 2007: 321-39.

CONCLUSION

If it is necessary to administer a yellow fever vaccine to a patient with egg allergy and there is no alternative vaccine, which does not contain traces of egg protein, vaccination should be performed following a desensitisation protocol if the skin tests to the vaccine are positive.

In this case report, desensitisation to the YF vaccine was successful.