

Sicurezza della vaccinazione antimorbillosa in bambini con allergia all'uovo IgE-mediata

Safety of measles immunization in children with IgE-mediated EGG allergy

G. BRUNO, M. E. GRANDOLFO*, C. VAZZOLER, P. G. GIAMPIETRO, L. BUSINCO

Centro di Allergologia ed Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Università «La Sapienza» di Roma

*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità

PAROLE CHIAVE. — Vaccinazione antimorbillosa - Allergia all'uovo IgE mediata

KEY WORDS. — Measles immunization (MI) - IgE mediated EGG allergy

Summary

MI is the only available mean to prevent the disease and its complications. Two viral attenuated strains (Schwarz and Moraten) are employed, which are passaged in chick embryo fibroblast culture, the fibroblasts being antigenically different from EGG proteins (Cohen, 1978).

There is a general agreement that MI should not be recommended to children with IgE mediated EGG allergy. This opinion is based only upon the data by Herman et al. (1983), who reported anaphylactoid reactions following MI in two children with EGG allergy. However the allergic reactions to EGG were not scientifically documented in these two children. The Authors suggested that a cross reactivity between chick embryo fibroblasts and EGG proteins could be operating. Such reactions, however, were also observed in non-atopic children (Pollock, 1983; Thurston, 1987). In two studies (1963 and 1965) Kamin et al reported that 22 children with documented IgE mediated EGG allergy experienced no anaphylactoid reactions following MI.

To ascertain whether MI actually induces anaphylactoid reactions in EGG allergic children, we have studied 21 children (median age 2 yrs + 5 mos) with documented IgE mediated EGG allergy (positive skin tests and/or RAST, and challenge test) to whom an attenuated vaccine (Morbilvax, Sclavo) was administered. No allergic reactions after MI were observed. The common late reactions, including fever and rashes, were recorded in 7 cases. We conclude that measles vaccine can be given to IgE mediated EGG allergic children without untoward effects. The anaphylactoid reactions reported by Herman et al. might be due to other constituents of the vaccine.

Introduzione

Il morbillo è una malattia virale acuta, molto contagiosa, in grado di causare numerose complicanze. Nei paesi industrializzati 1 paziente su 15 soffre di una complicanza grave: broncopolmonite e/o otite media

nel 6-10% dei casi, convulsioni nell'1%, encefalite nell'1-3%^{5 10}.

Anche nella forma non complicata, più comune nel nostro paese, il morbillo rappresenta comunque un grosso onere economico e sociale¹⁵.

Basti pensare alla perdita di giorni lavorativi da parte dei genitori, alla perdita di giorni di scuola da parte del bambino, alla degenza in ospedale molto spesso necessaria. La vaccinazione antimorbillosa, introdotta nel 1963 è l'unico strumento disponibile per prevenire la malattia e permettere la sua eradicazione^{5 6}.

I vaccini attualmente in uso, costituiti da virus vivi attenuati, si sono dimostrati altamente efficaci ed innocui. In Italia, come in altri paesi, vengono impiegati due ceppi, Schwarz e Moraten, entrambi coltivati su fibroblasti di embrione di pollo, antigenicamente diversi dalle proteine dell'uovo⁴.

Questo dovrebbe portare a riconsiderare una delle controindicazioni alla vaccinazione antimorbillosa: quella riguardante il bambino con allergia all'uovo IgE-mediata.

L'uovo, alimento diffusamente rappresentato nella dieta del nostro Paese, è frequentemente responsabile di allergia alimentare. L'allergia all'uovo IgE-mediata è stata infatti dimostrata in circa lo 0,5% di tutta la popolazione infantile e nel 5% dei bambini atopici^{11 13 16 17}, mentre tra i bambini con intolleranza alimentare l'allergia all'uovo è presente in circa il 50% dei casi³. Nei bambini affetti da dermatite atopica Sampson¹⁴ ha riportato una prevalenza del 38% di allergia all'uovo IgE-mediata, diagnosticata con il test di eliminazione-provocazione. Businco *et al.*¹ hanno riscontrato in bambini affetti da dermatite atopica che l'allergia all'uovo era presente nel 40% dei casi associata ad allergia al latte, mentre nel 14% era isolata.

Negare la vaccinazione ad un così elevato numero di bambini¹¹ senza valide prove scientifiche porterebbe alla creazione di gruppi di bambini suscettibili, che oltre ad essere ingiustamente esposti ad una malattia così

Tab. I.

Caratteristiche cliniche dei 21 bambini che hanno praticato la vaccinazione antimorbillosa.
Clinical features of 21 children to whom measles immunization were administered.

N.	Nome	Sesso	Età	Sin. imm.	Sin. rit.	Prick	RAST	PRIST
1	C.M.	M	24	3	0	3	3	300
2	S.M.	M	16	0	1	2	3	33
3	F.D.	F	36	0	1	4	0	27
4	C.P.	M	28	5	0	3	0	197
5	S.A.	M	26	4	0	2	0	100
6	S.V.	M	19	0	1	3	3	140
7	D.X.	M	32	6	0	3	0	778
8	D.F.	M	20	4	0	3	3	275
9	D.A.	M	36	0	1	3	2	340
10	P.P.	M	37	0	1	0	1	130
11	G.S.	M	19	0	1	2	2	16
12	D.M.	M	19	0	1	0	1	17
13	T.I.	M	22	2	0	3	0	135
14	R.L.	F	17	3	0	0	1	150
15	L.D.	M	48	2	0	2	0	105
16	S.M.	M	33	2	0	2	0	18
17	B.G.	M	31	0	1	2	1	180
18	L.M.	M	22	0	1	0	1	300
19	M.D.	M	70	7	0	0	1	150
20	P.M.	F	29	0	1	3	0	244
21	M.G.	M	36	3	0	3	2	150

LEGENDA: Sin. imm.: Reazione immediata dopo challenge test. - Sin. rit.: Reazione tardiva dopo challenge test. - 1: peggioramento della dermatite atopica. - 2: asma bronchiale. - 3: orticaria. - 4: rash cutaneo + asma. - 5: rash cutaneo + rinite. - 6: angioedema + orticaria. - 7: oculorinite. - RAST: Espresso in classi. - PRIST: Espresso in U.I./ml.

pericolosa, potrebbero incidere in maniera significativa nel non raggiungimento dei tassi ottimali utili ad eradicare la malattia.

Numerosi e controversi sono gli studi effettuati a questo riguardo.

Herman *et al.*⁷ hanno riscontrato in bambini con allergia all'uovo documentata solo anamnesticamente reazioni anafilattoidi post vaccinali. Kamin *et al.*^{8,9} in due studi successivi condotti su 22 bambini sicuramente allergici all'uovo, non hanno riscontrato reazioni post-vaccinali.

Scopo di questo lavoro è stato quello di verificare la eventuale pericolosità della vaccinazione antimorbillosa nel bambino allergico all'uovo.

Materiali e metodi

Abbiamo selezionato 21 bambini (18 maschi e 3 femmine) di età compresa tra 16 mesi e 6 anni (età mediana 2 anni e 5 mesi) con allergia all'uovo IgE-mediata. La diagnosi di allergia all'uovo era stata eseguita su basi cliniche e confermata dalla positività del test di eliminazione-provocazione, del prick test e del dosaggio delle IgE specifiche per l'uovo.

Il test di provocazione è stato eseguito in day-hospital dopo un periodo di 4-8 settimane di dieta di eliminazione. Dapprima veniva somministrata una goccia di

emulsione di tuorlo ed albume d'uovo, ponendola sul bordo interno del labbro inferiore. Lo scopo di tale approccio è quello di evitare eventuali reazioni immediate gravi. Dopo 5 minuti veniva somministrato 1 ml dell'emulsione. Dopo un'ulteriore attesa di 30 minuti, veniva somministrato 1/2 uovo sodo (tuorlo + albume). La comparsa dei sintomi comportava la cessazione del test di provocazione. Dopo l'ultima somministrazione dell'alimento, i bambini sono stati osservati per 4 ore e quindi dimessi. I genitori sono stati istruiti a continuare la somministrazione dell'alimento a casa (metà uovo sodo una volta al giorno) e fatti ritornare dopo sette e quindici giorni per riferire l'insorgenza di eventuali reazioni.

Sono state considerate come immediate tutte le reazioni insorte entro 4 ore dall'ingestione dell'uovo e tardive quelle in cui i primi sintomi apparivano dopo 4 ore dall'introduzione stessa.

In 10 bambini (47%) il test di provocazione all'uovo ha provocato un peggioramento tardivo della dermatite atopica; nei rimanenti casi si sono verificate reazioni immediate: 3 bambini (14%) hanno presentato asma; 3 (14%) orticaria; 2 (10%) rash cutaneo ed asma; 1 (5%) rash cutaneo e rinite; 1 (5%) angioedema ed orticaria; 1 (5%) oculorinite.

Per quanto riguarda il prick test, il controllo positivo è stato eseguito con istamina ed il negativo con soluzione glicero-salina. Il prick test per l'uovo (ovalbu-

Tab. II.

Vaccinazione antimorbillosa in bambini allergici all'uovo: revisione della letteratura.
Measles immunization in children with EGG allergy: review of literature.

Autore	Anno	N. pazienti	Mesi	Sintomi	Skin	Challenge	Reazione postvaccinale
Kamin PB <i>et al.</i>	1963	11	12-18	Dermatite atopica Asma Anafilassi (1 caso)	+	+	Assente
Kamin PB <i>et al.</i>	1965	11	15-48	Dermatite atopica Asma Anafilassi (3 casi)	+	+	Assente
Herman JJ <i>et al.</i>	1983	2	15	Orticaria Angioedema Asma Shock (1 caso)	Non eseguito	Non eseguito	Orticaria Angioedema Asma Shock (1 caso)

mina SARM, Roma) con lettura dopo 20 minuti è stato valutato come segue:

- + = 1/2 del pomfo dell'istamina;
- ++ = al pomfo dell'istamina;
- +++ = 2 volte il pomfo dell'istamina;
- ++++ = più di 2 volte il pomfo dell'istamina;

ed è risultato positivo in 16 bambini (80%).

Le IgE specifiche per l'uovo (Phadebas RAST, Pharmacia, Uppsala), considerate positive se uguali o superiori a 0,35 PRU/ml, sono risultate positive in 13 bambini (60%).

Le IgE totali (Phadebas, PRIST, Pharmacia, Uppsala), considerate positive se superiori a 2 deviazioni standard per l'età, sono risultate positive in 16 casi (80%) (Tab. I). A tutti i bambini è stato praticato il vaccino Morbivax (Sclavo) alla dose di 0,5 ml per via sottocutanea. I bambini sono stati tenuti in osservazione per 4 ore per verificare la comparsa di reazioni immediate. Successivamente i genitori dovevano registrare per 2 settimane su un apposito diario l'insorgenza di eventuali reazioni (febbre, esantema morbilliforme attenuato, ecc.).

Risultati e discussione

Nessuno dei bambini selezionati per questo studio ha presentato reazioni allergiche alla vaccinazione. Le usuali reazioni tardive si sono verificate in 7 casi (35%); 4 bambini (20%) hanno presentato febbre a 38°-39°, comparsa in un periodo compreso tra il 3° ed il 12° giorno dopo la vaccinazione; 2 (10%) hanno presentato esantema morbilliforme attenuato dal 7° al 10° giorno; 1 (5%) ha presentato febbre ed esantema al 6° giorno.

Nel nostro studio non abbiamo riscontrato alcuna reazione immediata alla vaccinazione antimorbillosa e le

reazioni osservate (febbre, esantema morbilliforme attenuato) sono comparse in percentuali simili a quelle ottenute nella popolazione generale ⁶.

Controversi sono invece gli studi effettuati a questo riguardo. In particolare Herman *et al.* (Tab. II) ⁷ hanno descritto 2 bambini che dopo la vaccinazione antimorbillosa, così come dopo l'introduzione dell'uovo, avevano manifestato dispnea, orticaria, angioedema ed, in un caso, shock.

Desideriamo sottolineare però che la diagnosi di allergia all'uovo in questi 2 casi non era stata confermata né dallo skin test, né dal RAST, né dal test di eliminazione-provocazione. Si trattava pertanto di una diagnosi basata esclusivamente su dati anamnestici. Non si può quindi escludere che la diagnosi fosse non corretta e che le reazioni presentate alla vaccinazione potessero attribuirsi ad altre sostanze contenute nel vaccino. Ricordiamo infatti che i vaccini attualmente in commercio contengono piccole quantità di antibiotici, alcuni dei quali fortemente allergizzanti, che possono essere ritenuti responsabili di alcuni casi di reazione anafilattoide.

Herman *et al.* asseriscono però che esiste una cross-reattività tra i fibroblasti di embrione di pollo e le proteine dell'uovo che giustificerebbe le reazioni post-vaccinali riscontrate nei 2 bambini allergici all'uovo. Comunque gli Autori non sconsigliano la vaccinazione nei bambini allergici all'uovo, ma raccomandano soltanto di praticare il vacino antimorbilloso con cautela in questi bambini, iniettandone prima una piccola quantità per via intradermica.

Cohen ² sostiene invece la possibilità di praticare il vaccino antimorbilloso con virus vivo attenuato coltivato su fibroblasti di embrione di pollo nei bambini allergici all'uovo senza particolari precauzioni: infatti egli afferma che i fibroblasti di embrione di pollo sono antigenicamente differenti dalle proteine dell'uovo.

Kamin ⁸ in uno studio condotto su 11 bambini sicura-

mente allergici all'uovo (Tab. II), non riscontrava in nessun caso reazioni immediate o tardive correlabili al vaccino o ai materiali in esso contenuti. In uno studio successivo ⁹ su altri 11 bambini che avevano manifestato gravi reazioni allergiche dopo il contatto o l'ingestione di uovo, non furono riscontrate, dopo la vaccinazione, reazioni particolari rispetto ai bambini non allergici (Tab. II).

La sola precauzione suggerita da Kamin *et al.* ^{8 9} è quella di astenersi dal praticare il vaccino nelle 2 settimane successive ad una reazione allergica acuta.

Reazioni anafilattiche conseguenti alla vaccinazione antimorbillosa sono state descritte anche in bambini senza alcuna controindicazione anamnestica con una frequenza di 9 casi ogni 170.000 vaccinazioni ^{12 18}.

In particolare Thurston ¹⁸ ha descritto il caso di 2 bambini di 16-18 mesi, in buona salute, che hanno manifestato orticaria, dispnea e shock 5-10 minuti dopo la somministrazione del vaccino antimorbilloso.

In base alla nostra esperienza personale riteniamo tale vaccinazione possa essere effettuata senza alcun timore anche ai bambini allergici.

Il morbillo è infatti una malattia molto diffusa comunemente considerata innocua ed a volte «necessaria», mentre le sue complicanze, in soggetti a rischio e non, possono essere molto gravi.

Deve essere inoltre sottolineato che il morbillo causa spesso problemi proprio nei bambini asmatici e nei bambini con dermatite atopica, a causa della malattia di base di cui essi soffrono.

Non è dunque ammissibile che una vaccinazione sicura e necessaria, quale quella antimorbillosa, raccomandata dai massimi organi sanitari del mondo (OMS) ¹⁹ non venga praticata con tranquillità e su larga scala ai numerosi bambini allergici all'uovo presenti nel nostro paese. Ci auguriamo quindi che questo ed altri studi possano risolvere le perplessità dei medici e dei genitori nel praticare il vaccino antimorbilloso coltivato su fibroblasti di embrione di pollo nei bambini allergici all'uovo.

Riassunto

La vaccinazione antimorbillosa è l'unico strumento disponibile per prevenire la malattia e le sue gravi complicanze. Herman *et al.* hanno però riscontrato in 2 bambini con allergia all'uovo (documentata solo anamnesticamente) reazioni anafilattoidi post-vaccinali. Questi Autori sostengono che esiste una cross-reattività tra i fibroblasti di embrione di pollo e le proteine dell'uovo.

Allo scopo di verificare se la vaccinazione antimorbillosa realmente induce reazioni anafilattoidi in bambini allergici all'uovo, abbiamo vaccinato (Morbilvax Sclavo) 23 bambini (età mediana 2 anni e 5 mesi) con documentata allergia all'uovo IgE-mediata (skin-test e/o RAST positivi, test di eliminazione-provocazione positivo). Nessun bambino ha mostrato reazioni immediate alla vaccinazione antimorbillosa. Le usuali reazioni tardive (febbre, esantema morbilliforme attenuato) si sono verificate in 7 casi. In conclusione riteniamo che il vaccino contro il morbillo non sia controindicato nei bambini allergici all'uovo.

Bibliografia e Note

- ¹ Businco L, Ziruolo MG, Benincori N, Ferrara M, Muraro A, Giam-pietro PG.
Natural history of atopic dermatitis in childhood: an updated review and personal experience of a five years follow-up.
Allergy 1989;44(Suppl 9):70.
- ² Cohen HI.
Safety of measles vaccine in EGG-sensitive individuals.
J Pediatr 1978;92:859.
- ³ Dannaeus A, Johansson SGO, Foucard T, Ohman S.
Clinical and immunological aspects of food allergy in childhood.
Acta Paediatr Scand 1977;66:31.
- ⁴ Expanded programme on immunization (EPI).
Contraindications for vaccines used in EPI.
Wkly Epidem Rec 1988;37:279.
- ⁵ Grandolfo ME, Santoro R.
La vaccinazione contro il morbillo in Italia. Problemi e prospettive.
Aggiornamento Medico 1985;7:331.
- ⁶ Grandolfo ME, Santoro R, Polo M *et al.*
A pilot measles vaccination campaign in Italy.
Public Health 1986;100:208.
- ⁷ Herman JJ, Radin R, Schneiderman R.
Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to EGG protein.
J Pediatr 1983;102:196.
- ⁸ Kamin PB, Fein BT, Brittan HA.
Live attenuated measles vaccine: its administration to children allergic to EGG proteins.
JAMA 1963;185:647.
- ⁹ Kamin PB, Fein BT, Brittan HA.
Live attenuated measles vaccine: its administration to children allergic to EGG proteins.
JAMA 1965;193:1125.
- ¹⁰ Miller CL.
Severity of notified measles.
Br Med J 1978;1:1253.
- ¹¹ Pkford R, Taylor B.
Natural history of EGG hypersensitivity.
Arch Dis Child 1982;57:649.
- ¹² Pollok TM, Morns JA.
Seven years survey of disorders attributed to vaccination in North West Thams region.
Lancet 1983;1:753.
- ¹³ Ratner B, Untracht S.
EGG allergy in children.
Am J Dis Child 1952;83:309.
- ¹⁴ Sampson HA.
The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis.
J Allergy Clin Immunol 1988;81:635.
- ¹⁵ Santoro R, Ruggeri FM, Battaglia M *et al.*
Measles epidemiology in Italy.
Int J Epidemiol 1984;13:201.
- ¹⁶ Sedlis E.
Some challenge studies with foods.
In: Holt LE ed. "Conference of infantile eczema". J Pediatr 1965;66:236.
- ¹⁷ Scholoss OM.
Case of allergy to common food.
Am J Dis Child 1912;3:341.
- ¹⁸ Thurston A.
Anaphylactic shock reaction to measles vaccine.
J Royal College General Practitioner 1987:41.
- ¹⁹ Vaccinazione Antimorbillosa. Iniziativa del ministero della Sanità.
Riv Ital Pediatr (IJP) 1982;8:377.

Le richieste di estratti vanno indirizzate a: Prof.ssa Luisa Businco, Clinica Pediatrica, Università «La Sapienza», Viale Regina Elena 324, 00161 Roma.