

Il falso problema del vaccino per il morbillo e dell'allergia all'uovo

Serena Ballotti, Luisa Galli, Maurizio de Martino - Clinica pediatrica 1, Dipartimento di pediatria dell'Università di Firenze - Ospedale pediatrico Anna Meyer

Il morbillo è una malattia infettiva altamente contagiosa, causa importante di morbosità e mortalità sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. Ogni anno si verificano almeno 30 milioni di casi e 875 mila decessi, pari al 54.6% dei 1,6 milioni di morti causati da malattie prevenibili con le vaccinazioni (1). Nel 2002 si è registrata in Italia una estesa epidemia di morbillo, con oltre 40 mila casi di malattia, oltre 1.000 ricoveri, almeno 23 encefaliti e 4 decessi (2).

Una attenta campagna vaccinale è la strategia per ottenere l'eradicazione. Negli ultimi anni si è registrato un apprezzabile incremento della vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia raggiungendo sul territorio nazionale una copertura pari all'80% della popolazione bersaglio costituita dai bambini di età inferiore a 24 mesi (1, 2). Permangono però differenze di copertura tra regione e regione e sono ancora troppo poco raggiunti dall'intervento vaccinale i bambini più grandi che rappresentano il punto di partenza delle epidemie.

Per ottenere il successo di una campagna vaccinale è necessaria la precisa definizione delle vere controindicazioni al vaccino e delle condizioni che realmente necessitano di vaccinazione in ambiente protetto. Ancora oggi viene invece impropriamente rifiutata la vaccinazione a un numero notevole di bambini sulla base di false controindicazioni. Esempio di questo errore è la vera o presunta allergia alle proteine dell'uovo.

Le origini e i rischi di un falso problema

I vaccini per il morbillo costituiti da virus attenuati coltivati su fibroblasti umani sono poco immunogeni (3). I vaccini attualmente in uso sono invece ottenuti da virus vivi attenuati coltivati su cellule embrionali di pollo. In queste preparazioni possono essere presenti minime quantità di antigeni proteici dell'uovo (3).

Nel foglio illustrativo che alcune ditte produttrici di vaccini accludono al prodotto viene riportata come controindicazione alla vaccinazione una storia di reazioni allergiche all'uovo. Questa generica dicitura causa incertezza e determina il rischio che numerosi bambini non vengano vaccinati dai medici o che i genitori rifiutino il vaccino.

Attualmente almeno il 6% dei bambini di età inferiore a 3 anni ha presentato una reazione avversa a qualche alimento. L'incidenza dell'allergia alle proteine dell'uovo è del 2.6% nei bambini di età inferiore a 2 anni e mezzo (4). L'allergia alle proteine dell'uovo è quindi una condizione che coinvolge un numero apprezzabile di soggetti in età vaccinale. Le allergie alimentari sono inoltre una condizione la cui prevalenza è in costante incremento (4, 5).

Allergie vere ed allergie presunte

La già elevata prevalenza di allergia alimentare in età pediatrica raddoppia se ai bambini con allergia documentata vengono sommati i bambini con allergia presunta. Disturbi di varia natura vengono frequentemente quanto erroneamente riferiti dai genitori come reazioni allergiche a un alimento, con la conseguente adozione di comportamenti errati e ingiustificati (che vanno da diete improprie all'esclusione di vaccini) (5).

Per un'adeguata diagnosi di allergia alimentare è necessaria, innanzitutto, una attenta raccolta della storia clinica del soggetto, finalizzata a evidenziare tutti gli elementi suggestivi di patologia allergica e il rapporto causa-effetto fra assunzione dell'alimento e sviluppo dei sintomi. Si deve quindi procedere a test cutanei e/o a RAST per dimostrare la presenza di IgE verso antigeni alimentari, e infine provare la reattività verso l'antigene alimentare mediante una dieta di esclusione oppure un test di provocazione orale con l'alimento, aperto o in doppio cieco verso

placebo (*double-blind placebo-controlled food challenge* o DBPCFC). Solo questo iter diagnostico permette una diagnosi corretta di allergia alimentare (6-8).

Le evidenze scientifiche passate

La letteratura scientifica ha affrontato la problematica dei rapporti fra il vaccino del morbillo e l'allergia all'uovo a partire dal 1965. Kamin *et al.* prese in esame 22 bambini affetti da allergia all'uovo (confermata da test di provocazione orale) a cui veniva somministrato il vaccino anti-morbillo del ceppo Edmoston senza nessuna reazione allergica (9). Analoghi risultati emersero dagli studi condotti da Miller *et al.* nel 1983 e da Greenberg e Birx nel 1988, che somministrarono il vaccino combinato contro il morbillo a bambini allergici all'uovo (per un numero complessivo di 19 soggetti) senza che si verificassero episodi di anafilassi (10, 11).

Un cambiamento si ebbe negli anni '80 dopo la segnalazione di Herman *et al.* di due casi di gravi reazioni (orticaria generalizzata, angioedema e difficoltà respiratoria) in seguito alla somministrazione del vaccino per il morbillo (12). Solo uno dei bambini aveva una storia significativa per allergia all'uovo e nessuno dei due aveva eseguito precedenti accertamenti allergologici specifici, quali test cutanei o test di provocazione orale con l'alimento (12). Solo gli accertamenti eseguiti in seguito alla vaccinazione dimostrarono in entrambi la presenza di IgE specifiche per ovoalbumina e per il vaccino del morbillo.

I gravi limiti delle indagini diagnostiche specifiche e della somministrazione frazionata

Herman *et al.*, inoltre, sottopose 24 bambini con allergia all'uovo a test cutaneo con ovoalbumina e con vaccino per il morbillo. Lo scopo dello studio era quello di valutare il valore predittivo del test cutaneo riguardo alla possibilità di reazioni allergiche gravi alla vaccinazione. Lo studio evidenziò che bambini con storia positiva per reazioni avverse gravi in seguito all'assunzione di uovo presentavano con maggiore probabilità un test cutaneo positivo per il vaccino e IgE specifiche per l'ovoalbumina, mentre i bambini non allergici generalmente mostravano un test cutaneo negativo (12). Da queste osservazioni nacque l'indicazione all'esecuzione del test cutaneo e del test intradermico con il vaccino nei soggetti con manifestazioni severe in seguito all'ingestione dell'uovo. Secondo tale protocollo, se i test cutanei e il test intradermico davano risultati negativi la vaccinazione avveniva con un'unica dose vaccinale di 0.5 ml. Se invece test cutanei e test intradermici erano positivi il soggetto veniva vaccinato secondo uno schema a dosi frazionate e crescenti, con intervalli di 15-20 minuti tra una dose e la successiva (12). Sebbene i risultati di Herman non venissero confermati da altri studi, nel 1991 l'*American Academy of Pediatrics* raccomandò, per i soggetti allergici all'uovo, di osservare tale protocollo nella vaccinazione contro il morbillo (13).

Numerose e fondate critiche sono poi state mosse a questa pratica. Aickin *et al.* eseguì test cutanei su 410 bambini con allergia all'uovo prima di somministrare il vaccino in una unica dose. Soltanto 4 bambini manifestarono reazioni minori al vaccino e nessuno di questi presentava un test cutaneo positivo. Nessuna reazione avversa al vaccino venne segnalata nei 5 bambini con test cutaneo positivo (14). Indicazioni diverse vennero dallo studio di Baxter *et al.* che prendeva in esame 200 bambini allergici all'uovo, i quali venivano sottoposti inizialmente ai test cutanei per il vaccino per il morbillo e, se questi risultavano positivi, al test intradermico prima di eseguire la vaccinazione. In 5 bambini i test cutanei risultarono positivi, ma il test intradermico era negativo e la vaccinazione fu eseguita senza alcun evento avverso. Un bambino, con reazione locale al test cutaneo di 15 mm, presentò una reazione di anafilassi al test intradermico (15). Freitag *et al.* nel 1994 descrissero l'assenza di reazioni alla vaccinazione con vaccino per il morbillo in 500 bambini allergici all'uovo, inclusi 33 soggetti che avevano presentato anafilassi in seguito all'ingestione dell'alimento (16). Tali dati vennero suffragati dallo studio di James *et al.* dell'anno successivo, dove 54 bambini allergici all'uovo (di cui 26 con anamnesi positiva per anafilassi) ricevevano una singola dose di vaccino per il morbillo, senza presentare reazioni precoci o tardive (17).

La positività ai test cutanei al vaccino per il morbillo suggerisce una possibile, ma non certa,

associazione tra gli antigeni testati e la reattività del soggetto a tale antigene. Il valore predittivo positivo di tale parametro nella definizione del rischio di reazioni gravi all'antigene è basso (7, 8). Circa la metà dei bambini (la maggior parte dei quali non allergici all'uovo) che avevano sviluppato reazioni anafilattiche in seguito alla vaccinazione per il morbillo, se testati successivamente, mostravano test cutanei positivi al vaccino per il morbillo, indicativi di sensibilizzazione nei confronti di un componente vaccinale (15, 18-21). Infine, numerose variabili devono essere considerate nell'interpretazione dei test cutanei, tanto che anche nell'ambito delle allergie alimentari trovano indicazione principalmente come test di screening, piuttosto che diagnostici in via definitiva (7).

I test intradermici per la diagnosi di allergia alimentare non sono raccomandati, in quanto non comportano un aumento né in sensibilità né in valore predittivo rispetto al DBPCFC (5-8). Sono stati riportati casi di manifestazioni gravi sino al decesso in seguito all'esecuzione di test intradermici inclusi quelli con il vaccino per il morbillo (15, 22-24). Un paziente affetto da allergia all'uovo ha presentato orticaria generalizzata dopo l'esecuzione del test, mentre in un altro caso è stata segnalata la comparsa di difficoltà respiratoria ed edema locale (17, 22). La quantità di antigeni vaccinali correlati all'ovoalbumina iniettati a livello intradermico è eccessivamente esigua per indurre simili reazioni (17).

La vaccinazione con somministrazione di dosi frazionate crescenti a intervalli di tempo regolari, il cui scopo sarebbe quello di desensibilizzare il soggetto verso l'antigene vaccinale, è stata associata anche essa a gravi reazioni sistemiche (13). Da uno studio condotto su 24 soggetti allergici all'uovo, con test cutanei positivi per il vaccino per il morbillo, emergeva che in seguito alla somministrazione del vaccino a dosi crescenti 3 pazienti avevano sviluppato orticaria generalizzata (17). Analoghe reazioni erano state descritte da uno studio di Trotter *et al.*, in cui un paziente aveva presentato una sospetta anafilassi in seguito all'applicazione del suddetto schema vaccinale (25). Anche in questo caso la dose di proteine correlate all'ovoalbumina somministrate con il vaccino, valutabile intorno ai 20 pg, appare estremamente ridotta e sembra quindi difficile che possa aver indotto manifestazioni gravi. Ipotesi molto verosimile è che lo schema di somministrazione del vaccino possa aver contribuito esso stesso all'insorgenza dei sintomi anziché alla loro prevenzione. Tanto più che la quantità di ovoalbumina presente nel vaccino rappresenta comunque solo una piccola frazione della minima dose raccomandata nei protocolli di desensibilizzazione (17).

Reazioni allergiche al vaccino per il morbillo possono svilupparsi anche in soggetti non allergici all'uovo

Dal 1966 al 1999 sono stati segnalati solo 16 casi di soggetti, in età pediatrica, allergici all'uovo, che hanno sviluppato reazioni sistemiche alla vaccinazione (12, 15, 16, 22, 24, 26, 27). In cinque di questi è stata dimostrata la presenza di IgE specifiche per la gelatina. Kelso *et al.* nel 1993, fu il primo a sospettare che una parte delle reazioni al vaccino per il morbillo fossero in realtà legate a una allergia alla gelatina (20). La gelatina idrolizzata ottenuta dal collagene animale è utilizzata nella preparazione di numerosi vaccini come stabilizzante. La somministrazione intradermica di gelatina con il vaccino, in un soggetto sensibilizzato, è un evento gravato da un alto rischio di manifestazioni sistemiche. Dato che la gelatina utilizzata nei vaccini è generalmente di origine suina, mentre quella impiegata in ambito alimentare viene estratta dai bovini, l'assenza di una storia positiva per allergie alimentari non elimina il rischio di ipersensibilità a tale componente (28).

Altro componente presente nel vaccino del morbillo è la neomicina che, analogamente alla gelatina, può rendersi responsabile di gravi manifestazioni allergiche. Nonostante esistano dati contrastanti in questo senso in letteratura, l'orientamento generale è quello di controindicare il vaccino in soggetti con storia di anafilassi in seguito alla somministrazione topica o sistemica di neomicina (29, 30).

La buona pratica basata sulle evidenze attuali

Sulla base dell'insieme di questi dati l'*American Academy of Pediatrics* nel 1997 ha modificato la propria posizione. L'indicazione attuale è che i bambini allergici all'uovo hanno un basso rischio di reazione anafilattica verso i vaccini del morbillo, che i test cutanei non sono utili nello stabilire il rischio di reazioni avverse al vaccino (31). Il *Canadian National Advisory Committee on Immunization* suggerisce l'adozione di particolari precauzioni solo in caso di storia personale positiva per anafilassi in seguito all'ingestione di uovo, analogamente a quanto indicato dall'*United Kingdom Immunization against Infectious Diseases* (32, 33).

Poiché l'anafilassi è un rischio improbabile ma possibile in chiunque venga sottoposto a qualunque vaccinazione, è importante che le vaccinazioni vengano sempre eseguite in un ambiente adeguato e da personale esperto in grado di intervenire rapidamente ed efficacemente. Preparazioni di adrenalina devono essere sempre disponibili negli ambulatori dove vengono effettuate vaccinazioni (34).

Speciali precauzioni dovrebbero essere seguite solo in caso di soggetti che abbiano presentato reazioni sistemiche gravi con rischio della vita (dispnea grave, stridore, cianosi, alterazioni dello stato di coscienza, ipotensione) in seguito all'ingestione di uovo. Tali soggetti sono maggiormente a rischio per nuovi eventi potenzialmente fatali. È infatti possibile che simili manifestazioni sistemiche siano determinate da una ridotta soglia di reattività all'antigene, con il conseguente rischio di reazioni gravi anche in seguito al contatto con dosi minime. In questi casi sussiste l'indicazione all'esecuzione della vaccinazione in ambiente protetto (35, 36).

Questa indicazione è presente anche in quei rari soggetti che, pur mostrando reazioni minori all'ingestione di uovo (sintomi orali, gastrointestinali, orticaria locale o generalizzata, altre manifestazioni cutanee ed angioedema), sono contemporaneamente affetti da asma cronico attivo ritenuto un fattore di rischio per l'anafilassi. Sono esclusi da tale definizione i bambini con broncostruzione indotta da infezione (35, 36).

L'esecuzione della vaccinazione in ambiente protetto prevede il monitoraggio dei parametri cardio-respiratori nelle due ore successive alla somministrazione del vaccino. In alcuni casi vi può essere l'indicazione al reperimento di un accesso venoso. Tali operazioni devono essere effettuate da personale qualificato, con osservazione continua del soggetto nei primi 20 minuti successivi al vaccino. Un'ulteriore controllo clinico deve essere eseguito prima della dimissione del soggetto. I farmaci ed un protocollo per la rianimazione cardiopolmonare devono essere immediatamente disponibili (37).

Ogni reazione alla somministrazione del vaccino per il morbillo deve essere opportunamente segnalata e dovrebbe rappresentare l'indicazione ad una valutazione specialistica che comprenda una accurata anamnesi allergologica, l'esecuzione di test cutanei e RAST per antigeni alimentari ed eventualmente inalanti ed infine l'eventuale conferma di un'allergia all'uovo, alla gelatina o alla neomicina con *challenge* orali aperti o DBPCFC (35, 36).

La campagna vaccinale contro il morbillo

Dal 1999, con l'emanazione del nuovo calendario per le vaccinazioni in età evolutiva, il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di somministrare la prima dose del vaccino anti-morbillo già a 12 mesi, insieme alla terza dose dei vaccini del primo anno di vita. Contemporaneamente ha raccomandato la vaccinazione dei bambini più grandi ancora suscettibili, e l'introduzione di una seconda dose all'età di 5-6 anni o a 11-12 anni, limitatamente alle regioni in cui la copertura vaccinale entro i 2 anni ha raggiunto l'80%. Tale indicazione sussiste per tutti i soggetti nelle fasce di età indicate che non presentino specifiche controindicazioni (1, 2).

Basandosi sulle evidenze scientifiche, anche nella campagna vaccinale intrapresa dal Ministero della Salute viene indicato che la presenza di una sensibilizzazione alle proteine dell'uovo non è per sé una controindicazione alla vaccinazione (1, 2, 38).

Conclusioni

Il vaccino per il morbillo offre gli stessi margini di sicurezza degli altri vaccini. Controindicarlo genericamente nei bambini con allergia all'uovo è del tutto ingiustificato. Anche nei rari casi di soggetti con storia di pregressa anafilassi all'uovo o di bambini con allergia all'uovo e affetti anche da asma cronico attivo è possibile somministrare il vaccino anche se questo deve essere effettuato in ambiente protetto. La stessa indicazione è applicabile a tutti i vaccini con virus coltivati su fibroblasti o cellule embrionate di pollo. James *et al* scrissero già nel 1995 che *"the MMR vaccine can be safely administered to children with allergy to eggs, even those with severe hypersensitivity"*¹ (17) nel 1996 Baxter scrisse che *"history of egg protein allergy should no longer be regarded as a contraindication to measles vaccination"*² (15) e più recentemente nel 2000 Khakoo e Lack (36) hanno scritto che *"measles vaccine is as safe as any other vaccine, and children with egg allergy must not have their vaccination delayed"*³. È ora che questi concetti divengano patrimonio indiscusso e universale della pediatria.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Conferenza Stato Regioni seduta del 13 Novembre 2003.
http://www.governo.it/GovernoInforma/Campagne/vaccinazione_mpr/piano.pdf
2. Governo Italiano. Campagna straordinaria di vaccinazione anti Morbillo-Parotite-Rosolia.
http://www.governo.it/GovernoInforma/Campagne/vaccinazione_mpr/
3. Bruno G, Grandolfo M, Lucenti P, Novello F, Ridolfo B, Businco L. Measles vaccine in egg allergic children: poor immunogenicity of the Edmoston-Zagreb strain. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8: 7-20.
4. Proceedings of a symposium on pediatric food allergy. April 20, 2002. *Pediatrics*. 2003; 111:1591-680.
5. Sampson AH. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:805-19.
6. Sampson AH. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103:717-28.
7. Sampson AH. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103:981-89.
8. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 360:701-710.
9. Kamin PB, Fein BT, Britton HA. Use of live, attenuated measles virus vaccine in children allergic to egg protein. *JAMA* 1965; 193:1125-6.
10. Miller JR, Orgel HA, Meltezer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:568-573.
11. Greenberg MA, Birx DL. Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children. *J Pediatr* 1988; 113:504-06.
12. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983; 102:196-9.
13. American Academy of Pediatrics (Active and Passive Immunisation). In: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 23th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997.
14. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994; 309:223-5.
15. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14:131-4.

Traduzione libera a cura di EpiCentro:

¹ "il vaccino contro il morbillo, parotite e rosolia, può essere somministrato tranquillamente ai bambini allergici all'uovo, anche a quelli con ipersensibilità".

² "la storia dell'allergia alle proteine dell'uovo non dovrebbe più essere considerata come una controindicazione alla vaccinazione contro il morbillo".

³ "il vaccino contro il morbillo è sicuro come tutti gli altri vaccini, e non si dovrebbe più ritardare la vaccinazione dei bambini allergici all'uovo".

16. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73:486-8.
17. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
18. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878-881.
19. Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980; 35:581 7.
20. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-872.
21. Lakshman R, Finn A. MMR vaccine and allergy. *Arch Dis Child* 2000;82:93-5.
22. Puvvada L, Silverman B, Bassett G, Chiaramante LT. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993; 91:835 6.
23. Cantani A, Serra A, Arcese G, Lucenti P. Allergic reactions to MMR vaccines in egg- and non-egg-sensitive children: a continuing controversy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1995; 9:7 14.
24. Horner AA, Schneider LC, Broff MD. Incidence of positive skin tests with the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in egg allergic children and non-allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:350.
25. Trotter AC, Stone BD, Laszlo DJ, Georgitis JW. Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg sensitive children: systemic reactions during vaccine desensitization. *Ann Allergy* 1994;72:25 8.
26. Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg allergic children. *JAMA* 1992;263:269 71.
27. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatine in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563 5.
28. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, Jacobson RM, Gargiullo PM; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002;110:71.
29. Pasteur Merieux MSD. Summary of Product Characteristics, MMR II. Maidenhead: Pasteur Merieux MSD (UK), 1989.
30. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993; 147:128 9.
31. American Academy of Pediatrics (Active and Passive Immunisation). In: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases., 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997;32.
32. Anonymous. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement: MMR vaccine and anaphylactic hypersensitivity to egg or egg-related antigens. *Can Commun Dis Rep* 1996; 22:113-5.
33. Health Education Authority. MMR Immunisation Factsheet. London: Department of Health, 1997; February: 5-6.
34. Salisbury DM & Begg NT. 1996 Immunisation Against Infectious Diseases London: HMSO, 1996:38.
35. Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288-293.
36. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32.
37. Bock SA & Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561 7.
38. Governo Italiano. Campagna straordinaria di vaccinazione anti Morbillo-Parotite-Rosolia. Test per gli operatori.
http://www.governo.it/GovernoInforma/Campagne/vaccinazione_mpr/test_MPR%5B1%5D.ppt?baseChannel=PartTime&actualChannel=