

# Comunicato ufficiale

## La gestione dell'esposizione al virus della Varicella-Zoster e dell'infezione in gravidanza e nel periodo neonatale

Anne-Marie Heuchan, David Isaacs, on behalf of the Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases

MJA 2001; 174: 288-292

[http://www.mja.com.au/public/issues/176\\_05\\_040302/gil10258.html](http://www.mja.com.au/public/issues/176_05_040302/gil10258.html)

### Abstract

Le immunoglobuline anti-zoster (ZIG dall'inglese *Zoster immunoglobulin*) dovrebbero essere offerte alle gravide sieronegative per la varicella ma esposte in modo significativo all'infezione con il virus Varicella zoster (VZV dall'inglese *Varicella Zoster virus*).

Per le le donne in gravidanza suscettibili esposte al VZV, che non hanno ricevuto immunoglobuline o che hanno fattori di rischio per la grave forma della malattia, andrebbe considerata la profilassi orale con l'aciclovir .

L'*Aciclovir* per via endovenosa dovrebbe essere somministrato alle gravide che sviluppano varicella con complicazioni in qualsiasi fase di gravidanza.

Alle donne che sviluppano la varicella in gravidanza dovrebbe essere offerto il counselling sui rischi della sindrome della varicella congenita.

Ai bambini nati da madri che hanno sviluppato la varicella da 7 giorni prima del parto oppure fino a 28 giorni dopo il parto dovrebbero essere somministrate le immunoglobuline contro il virus V-Z.

L'*Aciclovir* per via endovenosa dovrebbe essere somministrato ai bambini con la varicella che stanno male indipendentemente se hanno ricevuto immunoglobuline o no.

L'allattamento al seno dei bambini infetti o esposti al VZV è incoraggiato.

Le madri con varicella o zoster non deve essere isolata dal proprio bambino.

Se i fratellini a casa hanno la varicella e la madre è sieronegativa il neonato dovrebbe ricevere ZIG.

I neonati non devono essere isolati dai fratelli affetti dalla varicella, indipendentemente dal fatto se abbiano ricevuto o meno le immunoglobuline

Dopo l'esposizione significativa al virus VZ all'interno di un nido, si dovrebbero somministrare le Immunoglobuline ai bambini sieronegativi e ai bambini nati prima della 28a settimana di gestazione.

L'infezione da virus Varicella -Zoster può causare grave morbilità in donne in gravidanza, nei feti e nei neonati

## 1. La gestione dell'infezione da virus V-Z in gravidanza

Le implicazioni dell'infezione primaria da virus V-Z in gravidanza per la madre e per il feto cambiano secondo l'epoca gestazionale. Per la madre, il rischio degli effetti avversi è maggiore nel terzo trimestre, mentre per il feto il rischio maggiore è nel primo e nel secondo trimestre.

### A. Rischio materno

La mortalità e la morbilità a causa di infezione primaria da virus V-Z è maggiore negli adulti che nei bambini. Solo circa il 2% di tutti i casi avviene in età adulta, ma in questa fascia si colloca circa il 25% delle morti collegate all'infezione V-Z.<sup>1</sup> La polmonite è 25 volte più frequente negli adulti.<sup>1,2</sup>

Uno studio australiano del 1995 che ha valutato i dati della sieronegatività per il virus V-Z nelle donne che si presentavano per i test prenatali ha evidenziato che il 22% delle donne in età compresa tra i 14 e 19 anni, il 14% in età compresa tra 20 e 24 anni, il 5% tra 25 e 29 anni e il 2% in età superiore ai 30 anni non è stato precedentemente esposto e perciò risultava suscettibile alla infezione da virus V-Z.<sup>3</sup>

Si dice che l'infezione da varicella sia più grave in gravidanza che in donne adulte non gravide, ma ci sono scarse evidenze scientifiche che supportano questa tesi.<sup>4</sup>

Una ricerca su 164 000 gravide nel Regno Unito ha evidenziato 98 donne con varicella, 7 delle quali hanno sviluppato la forma grave della malattia e due sono morte.<sup>5</sup> Indagando sulle morti materne avvenute tra 1985 e 1997 in UK si è trovato che solo 7 morti erano associate alla infezione da virus V-Z in gravidanza, tutte le avvenute nella seconda metà della gravidanza.<sup>6</sup> Le immunoglobuline, se date come profilassi all'epoca dell'esposizione, possono prevenire o ridurre la severità della varicella.<sup>7-9</sup>

L'*Aciclovir*, un agente antivirale, abbrevia la durata della malattia in giovani adulti se somministrato durante la fase dell'incubazione o almeno entro 24 ore dalla comparsa della eruzione cutanea.<sup>10,11</sup> Se somministrato come profilassi (7-9 giorni dopo l'esposizione familiare) potrebbe proteggere dall'infezione in più dell'84% dei casi ed essere capace di modificare la morbilità nei rimanenti membri della famiglia.<sup>12</sup>

Anche se l'*aciclovir* non è consigliato per l'uso in gravidanza (a causa di possibili effetti collaterali sul feto), non sono stati segnalati effetti collaterali fra centinaia di casi clinici in diversi anni di monitoraggio.<sup>13</sup>

Sono stati sviluppati degli algoritmi per la gestione dell'esposizione in gravidanza (Riquadro 1 e 2).

## Raccomandazione 1A

### Immunoglobuline anti-zoster(ZIG) (Riquadro 3)

- ▶ Tutte le donne in gravidanza che hanno avuto un'esposizione significativa all'infezione da virus V-Z (definita come “*la convivenza nella stessa casa con una persona affetta da varicella o herpes zoster in fase attiva o il contatto faccia a faccia con una persona affetta dalla varicella o dallo zoster non coperto per almeno 5 minuti*”), e non hanno l'anamnesi positiva per la varicella o sono sieronegative (o il test sierologico non è facilmente accessibile) dovrebbero ricevere le immunoglobuline specifiche.<sup>4-6</sup> (E3)

- ▶ Le immunoglobuline dovrebbero essere somministrate nelle prime 72 ore dopo la esposizione per ottenere il massimo dell'effetto, anche se possono dare qualche beneficio somministrandole entro 96 ore dopo l'esposizione in soggetti immunocompromessi.<sup>14</sup> (E3)
- ▶ Le immunoglobuline sono inefficaci e non dovrebbero essere somministrate, una volta che la malattia si è manifestata in modo clinico.<sup>15</sup> (E4)

### Aciclovir (Riquadro 3)

Non ci sono molte evidenze scientifiche sull'uso dell'aciclovir in gravidanza. Basandosi sul consenso generale, raccomandiamo:

- ▶ Si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di *aciclovir* per via orale in donne gravide con una esposizione significativa (definita sopra) che non hanno ricevuto le immunoglobuline specifiche, o che hanno uno fattore di rischio sottostanti: malattia polmonare cronica, fumo,<sup>16</sup> trattamento sistemico con cortisonici,<sup>17</sup> deficit immunitario,<sup>18</sup> o essere nella seconda metà della gravidanza (Riquadro 3). (E4)
- ▶ Si dovrebbe somministrare l'*aciclovir* endovena in caso di polmonite da varicella o di altre complicazioni in qualsiasi fase della gravidanza.<sup>4,6,19</sup> Queste complicazioni includono sintomi respiratori, rash emorragico e/o febbre continua o ricomparsa di nuove manifestazioni cutanee dopo 6 giorni.<sup>4</sup> (E4)
- ▶ I pazienti in trattamento sistemico con i corticosteroidi o quelli con immunodeficienza dovrebbero essere trattati con *aciclovir* endovena non appena si manifesti la varicella.<sup>18,20,21</sup> (E4).

### Gestione del parto

- ▶ Non ci sono evidenze che terminare la gravidanza affretti la guarigione della madre. L'anticipazione del parto dovrebbe essere presa in considerazione solo per la compromissione fetale o se si pensa che l'utero gravido comprometta in maniera critica la ventilazione materna.

## B. Il rischio fetale

La varicella in gravidanza può sfociare in varicella fetale che di solito è benigna e autolimitante.<sup>1</sup> Solo occasionalmente produce il caratteristico pattern di anomalie conosciuto come la "Sindrome della varicella congenita" (CVS - acronimo dall'inglese *congenital varicella syndrome*).<sup>22,23</sup> Molto occasionalmente la CVS si manifesta in seguito all'infezione materna da zoster.<sup>5</sup> Il rischio di CVS da varicella materna comparsa dopo il primo trimestre era stimato da studi prospettici in 2,2% (range 0-9%,95% CI, 0-4,6%).<sup>24-26</sup> In tanti studi Europei prospettici l'incidenza di CVS era dello 0,4% dopo la varicella materna comparsa nelle prime 12 settimane di gravidanza, salendo al 2% tra la 13a e 20a settimana.<sup>24</sup>

Dopo la 20a settimana di gravidanza il rischio è molto più basso, sebbene qualche caso isolato viene riportato.<sup>3</sup> L'incidenza di CVS in Australia è 1 caso su 107 000 gravidanze.<sup>27</sup> I difetti congeniti sono solitamente gravi, causano lesioni cutanee cicatrizzanti, ipoplasia o paresi degli arti, microcefalia e lesioni oftalmiche.<sup>22,24,28</sup> Si ipotizza che queste lesioni siano il risultato della riattivazione del virus in utero o della disseminazione della infezione da zoster.<sup>2,29</sup> L'Herpes Zoster (il cosiddetto "fuoco di Sant'Antonio") si presenta nella

prima infanzia in circa 1% dei bambini altrimenti asintomatici, ma esposti alla varicella materna durante secondo o terzo trimestre di gravidanza.<sup>24</sup>

Attualmente non sono disponibili i markers attendibili della riattivazione del virus oppure dello sviluppo del CVS. I test sierologici non rilevano l'avvenuta infezione fetale da VZV o il conseguente danno fetale.<sup>24</sup> La PCR - dall'inglese polymerase chain reaction- è stata utilizzata per rilevare la presenza del virus VZ nel liquido amniotico: la PCR negativa è associata a esito favorevole, ma la positività della PCR è scarsamente correlata con lo sviluppo di CVS.<sup>26</sup> L'amniocentesi comporta il rischio di perdita fetale, perciò la ricerca di PCR su liquido amniotico ha un ruolo limitato.

Mentre la somministrazione delle immunoglobuline specifiche può prevenire o modificare il corso della varicella in gravidanza, non azzerà i rischi di infezione fetale.

Per questo motivo è raccomandato un accurato monitoraggio ecografico dello sviluppo delle anomalie fetali dopo l'infezione materna da varicella o la somministrazione di immunoglobuline specifiche in gravidanza.

### **Raccomandazione 1B**

- ▶ Alle donne che hanno sviluppato la varicella in gravidanza si raccomanda il counselling del rischio della sindrome da varicella congenita (E4).

## **2. La gestione dei bambini con madri affette da varicella perinatale**

La varicella materna in periodo peripartum pone il neonato a rischio di una grave forma di varicella, con l'indice di mortalità fino al 30%.<sup>30,31</sup> L'aumentata severità è attribuita al massiccio trasferimento transplacentare del virus in assenza di anticorpi protettivi materni. La tempistica dell'infezione materna in relazione al parto determina il grado di rischio per il bambino.<sup>31</sup>

- Un'infezione con esordio a più di una settimana prima del parto assicura un adeguato passaggio transplacentare degli anticorpi specifici contro il virus VZ che proteggono il bambino.<sup>32</sup>
- L'infezione che esordisce 7 giorni o meno prima del parto, espone il neonato a rischio di grave varicella neonatale. L'immunizzazione passiva del bambino con la somministrazione delle immunoglobuline specifiche immediatamente dopo il parto previene o attenua la varicella neonatale ed è indispensabile.<sup>7,33</sup>

La varicella materna che inizia 1-2 giorni dopo il parto è associata a maggior rischio di varicella neonatale grave per la diffusione transplacentare del virus.<sup>30</sup> I figli di madri sieronegative esposti dopo la nascita alla varicella nei primi 28 giorni di vita, peraltro, apparentemente hanno maggior rischio di malattia grave rispetto ai bambini più grandi.<sup>33</sup> Se la madre sviluppa la varicella dopo il parto, il bambino è evidentemente sieronegativo. Quindi le immunoglobuline specifiche sono raccomandate nei bambini sieronegativi esposti alla varicella fino a 28 giorni di età.<sup>34,35</sup>

### **Raccomandazione 2**

- ▶ Le immunoglobuline specifiche sono indicate se la varicella materna si sviluppa entro 7 giorni dal parto o fino a 28 giorni dopo il parto.<sup>7,15,31-33</sup> (E3)

- ▶ Le immunoglobuline specifiche dovrebbero essere date ai bambini al più presto possibile dopo il parto o dopo l'esposizione, e comunque entro le 72 ore.[31,32](#) (E4)
- ▶ L'herpes zoster materno (il cosiddetto "fuoco di Sant'Antonio") non è un'indicazione per la somministrazione delle immunoglobuline al bambino. (E4)
- ▶ Il follow-up clinico è indispensabile nei bambini che hanno ricevuto le immunoglobuline ed essi dovrebbero essere ricoverati se dovesse comparire qualsiasi eruzione cutanea, perché la forma severa della varicella può sempre comparire nonostante l'immunizzazione passiva.[35,36](#) (E4)
- ▶ L'*aciclovir* per via endovenosa dovrebbe essere somministrato
  - (a) ai bambini con manifestazioni di varicella e che presentano altri segni del malessere (p. es. scarsa alimentazione, tachipnea), indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto immunoglobuline o meno
  - (b) ai neonati ad alto rischio che sviluppano la varicella e che inavvertitamente non hanno ricevuto immunoglobuline come profilassi o le hanno ricevuto con ritardo di oltre 24 ore
  - (c) ai neonati immunocompromessi che sviluppano la varicella, inclusi quelli prematuri o trattati con i corticosteroidi.[18,21](#)
- ▶ L'uso routinario di *aciclovir* insieme alle immunoglobuline non è raccomandato nella popolazione neonatale a causa della mancanza di prove d'efficacia. (E4)
- ▶ Si dovrebbe incoraggiare l'allattamento al seno dei bambini infetti o esposti (E4)
- ▶ La madre e/o il bambino con vescicole in fase essudativa dovrebbero essere isolati dalle altre madri e bambini, ma non è necessario isolare la madre dal proprio bambino. (E4)

### 3. La gestione dei neonati esposti all'infezione nel reparto di maternità o a casa

L'esposizione neonatale più comune al virus VZ si ha quando uno o più fratelli sviluppano la varicella nelle settimane successive al parto. Il rischio che il neonato sviluppi una forma severa della malattia a causa dell'esposizione postnatale è considerato minore rispetto alla varicella acquisita per via transplacentare, ma qualche bambino può sviluppare una forma severa della malattia anche dopo l'esposizione postnatale.[34](#) Il rischio per i neonati è determinato principalmente dalla presenza o dall'assenza degli anticorpi acquisiti per via transplacentare. Se la madre ha avuto la varicella il rischio di prenderla dai fratelli è trascurabile. Altrimenti, al bambino dovrebbero essere somministrate le immunoglobuline, per ridurre al minimo il rischio.[34,35](#)

#### Raccomandazione 3

- ▶ Le immunoglobuline specifiche dovrebbero essere somministrate ai bambini fino a 28 giorni di età dal esposti al virus VZ se la madre è sieronegativa, se il suo stato di immunità non può essere determinato o se il bambino è nato alla o prima della 28a settimana di gestazione.[15,37](#) (E3)

- ▶ I neonati non devono essere separati dai loro fratelli affetti da varicella, indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto le immunoglobuline o meno. (E4)
- ▶ I genitori dovrebbero essere avvisati che devono contattare il medico in caso di comparsa di qualsiasi segno di varicella. (E4)
- ▶ Ricoverare in ospedale per il trattamento con aciclovir se il bambino presenta malessere (p.e. scarsa alimentazione o tachipnea) (E4)
- ▶ Il ruolo profilattico dell' aciclovir non è provato.

#### 4. La gestione dell'esposizione al virus VZ nel reparto di Neonatologia

Il virus VZ rappresenta una minaccia particolare in questo caso in quanto i bambini nati prematuramente sono relativamente privi degli anticorpi trasferiti per via transplacentare durante il terzo trimestre della gravidanza.<sup>37-39</sup> La disseminazione del virus avviene principalmente tramite la via respiratoria, per questo è auspicabile l'isolamento in una stanza separata dei bambini con la polmonite, che diventa obbligatorio se richiedono la respirazione artificiale. Il lavaggio delle mani da parte degli operatori riduce in modo importante la diffusione del virus.

Il vaccino contro VZV è disponibile in Australia, e l'immunizzazione degli operatori che vengono regolarmente a contatto con il virus è fortemente raccomandata.<sup>35</sup>

L'esposizione del neonato in Neonatologia o in reparto di Maternità è definita significativa se: [10.15](#)

- il paziente condivide lo stesso spazio aperto con le persone affette da varicella o zoster
- il contatto diretto (faccia a faccia) con persone affette da varicella o herpes zoster è durato almeno 5 minuti
- il contatto è durato un'ora o più con persone (il personale o i pazienti) con lesioni da varicella o che sviluppano le lesioni entro le 48 ore successive

Tutto il personale esposto in modo significativo come nei casi elencati sopra e che non ha avuto varicella pregressa o ricevuto la vaccinazione per VZV dovrebbe effettuare il test sierologico. Se risultano essere VZV negativi, devono essere sospesi dal servizio per 7-21 giorni dalla esposizione (7-28 se hanno ricevuto immunoglobuline).

#### Raccomandazione 4

- ▶ Ai bambini nati dopo la 28a settimana di gestazione<sup>15</sup> dovrebbero essere somministrate le immunoglobuline specifiche solo se hanno avuto una esposizione significativa e le madri sono risultate negative al test sierologico. (E4)
- ▶ Tutti i bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione o di peso inferiore ai 1000 g<sup>11,37,38</sup> con una esposizione significativa dovrebbero ricevere le immunoglobuline specifiche indipendentemente dal risultato del test sierologico materno. (E4)

- ▶ La quarantena dei casi (isolamento) si dovrebbe continuare fino alla fase crostosa delle lesioni.<sup>15</sup> (E3)
- ▶ La quarantena in caso di contatto si dovrebbe protrarre dai 7 ai 21 giorni dopo l'esposizione e dai 7 ai 28 giorni in caso di protezione con immunoglobuline specifiche.<sup>15</sup> (E3)
- ▶ Anche se la quarantena di questi casi e di quelli che hanno avuto un contatto significativo è raccomandata non dovrebbe pregiudicare le cure mediche o infermieristiche di un bambino malato. (E4)
- ▶ I bambini con polmonite che richiedono la ventilazione devono essere isolati. Quando è difficile effettuare l'isolamento, i pazienti devono essere trasferiti nelle unità dove questa opzione è possibile. (E4)
- ▶ Lo scopo è la dimissione dall'ospedale il più presto possibile dei pazienti richiedenti la quarantena. (E4)

### **Basi e evidenze scientifiche per le raccomandazioni**

Sono stati sollecitati commenti sul Position statement dai membri dell'Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases (ASPID). I commenti furono analizzati dagli autori, discussi con colleghi, e le versioni successive con i commenti integrati sono stati girati di nuovo a tutti i membri dell'ASPID. Le raccomandazioni dell'ASPID sulla gestione dell'esposizione e dell'infezione da VZV in gravidanza e nel periodo neonatale sono stati sottoscritte dal Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.

#### **Le raccomandazioni si basano sui seguenti livelli di prove d'efficacia (semplificati dalla scala "Quality of evidence ratings" della NHMRC)<sup>40</sup>**

E1	Livello I	revisione sistematica o meta-analisi di tutti gli studi randomizzati controllati (RCT)
E2	Livello II	studi randomizzati controllati ben fatti
E3	Livello III	studi di coorti o caso-controllo ben fatti
E4	Livello IV	opinione o consenso dei membri dell'ASPID

### **Riferimenti Bibliografici**

1. Joseph CA, Noah ND. Epidemiology of chickenpox in England and Wales, 1967-85. *BMJ* 1988; 296: 673-676.
2. Centers for Disease Control. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84-90.
3. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, et al. Varicella-zoster virus infection in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 413-418.
4. Gilbert GL. Chickenpox during pregnancy. *BMJ* 1993; 306: 1079-1080.

5. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998; 36 Suppl 1: 59-71.
6. Smego RA Jr, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1112-1116.
7. Brunell PA, Ross A, Miller LH, Kuo B. Prevention of varicella by zoster immune globulin. *N Engl J Med* 1996; 280: 1191-1194.
8. Gershon AA. Prevention and treatment of varicella zoster virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3 (Suppl): 34-36.
9. Bose B, Kerr M, Brookes E. Varicella zoster immunoglobulin to prevent neonatal chickenpox. *Lancet* 1986; 1: 449-450.
10. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis after intimate contact. *Pediatr Infect Disease J* 1997; 16: 1162-1165.
11. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, et al. Aciclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Aciclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; 120: 627-633.
12. Azano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219-222.
13. Andrews EB, Yankaskas BC, Cordero JF, et al. Aciclovir in pregnancy registry: 6 years' experience. The Acyclovir in Pregnancy Registry Advisory Committee. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 7-13.
14. US Department of Health and Human Services. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45 (RR-11): i-36.
15. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infection. In: Peter G, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee of Infectious Diseases, 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 624-638.
16. Grayson ML, Newton-John H. Smoking and varicella pneumonia. *J Infect* 1988; 16: 312.
17. Rice P, Simmons K, Carr R, Banatvala J. Near fatal chickenpox during prednisolone treatment. *BMJ* 1994; 309: 1069-1070.
18. Balfour HH. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J Pediatr* 1984; 104: 134.
19. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, Bryson YJ. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 788-797.
20. Feldman S, Hughes WT, Daniels CB. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388-397.
21. Reiches NA, Jones JF. Steroids and varicella. *Pediatrics* 1993; 92: 288-289.
22. La Foret, Lynch LL. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med* 1947; 236: 534-537.
23. Scharf A, Scerr O, Enders G, Helftenbein E. Virus detection in the fetal tissue of a premature delivery with congenital varicella syndrome. A case report. *J Perinat Med* 1990; 18: 317-322.
24. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1548-1551.
25. Pastuszak A, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-905.
26. Mouly F, Mirlesse V, Meritet J, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 894-898.
27. Forrest JM, Mego S, Burgess MA. Congenital and neonatal varicella in Australia. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 108-113.



28. Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 214-222.
29. Birthistle K, Carrington D. Fetal varicella syndrome -- a reappraisal of the literature. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998; 36 Suppl 1: 25-29.
30. De Nicola LK, Hanshaw JB. Congenital and neonatal varicella. *J Pediatr* 1979; 94: 175-176.
31. Erlich RM, Turner JAP, Clarke M. Neonatal varicella. *J Pediatr* 1958; 53: 139-147.
32. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MKS. Outcome of newborn babies given anti-varicella zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella zoster virus. *Lancet* 1989; 2: 371-373.
33. Hanngren K, Grandien M, Granstrom G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 343-347.
34. Rubin L. Disseminated varicella in the neonate and implications for immunoprophylaxis in neonates exposed to varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 56: 100-102.
35. Australian Technical Advisory Group on Immunisation, Commonwealth Department of Health and Aged Care. The Australian immunisation handbook. 7th edition. Canberra: NHMRC/AGPS, 2000: 231-238.
36. Reynolds L, Struik S, Nadel S. Neonatal varicella: varicella zoster immunoglobulin (VZIG) does not prevent disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F69-F70.
37. Linder N, Waintraub I, Smetana Z, et al. Placental transfer and decay of varicella-zoster virus antibodies in preterm infants. *J Pediatr* 2000; 137: 85-89.
38. Conway SP, Dear PRF, Smith I. Immunoglobulin profile of the preterm baby. *Arch Dis Child* 1985; 60: 208-212.
39. Wang E, Prober C, Arvin A. Varicella zoster virus antibody titres before and after administration of zoster immune globulin to neonates in an intensive care nursery. *J Pediatr* 1985; 103: 113-114.
40. National Health and Medical Research Council. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Table 1.3. <http://www.health.gov.au/nhmrc/publicat/pdf/cp69.pdf> (accessed February 2001).

*Traduzione a cura di Iwona Kazmierska, revisione di Elise Chapin e M. Ersilia Armeni*