

La varicella

PATRICIA PETAROS, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Una rivisitazione con alcune novità e diversi punti fermi. Bibliografia recentissima.

La varicella è una malattia esantematica infantile causata dal virus varicella-zoster (VZV), uno degli otto Herpesvirus che causano infezione nell'uomo. In particolare è un alfa-Herpesvirus, virus capsulato a doppia elica di DNA e il suo genoma virale codifica per oltre 70 proteine, includendo proteine bersaglio dell'immunità e la timidin-chinasi virale che rende il virus sensibile all'azione dell'aciclovir e ai relativi agenti antivirali. L'infezione primaria provoca la varicella. Successivamente il VZV diventa latente nelle cellule dei gangli dei nervi spinali e cranici e la sua riattivazione può manifestarsi con l'herpes zoster.

EPIDEMIOLOGIA

Il VZV è ubiquitario, con epidemie annuali che sono più frequenti nelle regioni a clima temperato e nel periodo che va dalla fine dell'inverno all'inizio della primavera. Per ragioni non ancora note, la varicella è meno comune nelle zone tropicali, dove si verifica uno spostamento della malattia verso l'età adulta.

L'incidenza stimata si aggira attorno ai 5000 casi/100.000 bambini ogni anno¹. Il 90% circa degli individui ha la varicella entro i 15 anni^{2,4}, con picco massimo d'incidenza nell'età prescolare (3-6 anni)⁵.

VARICELLA (*Medico e Bambino* 2005;24:89-98)

Key words

Varicella, Complications, Management

Summary

This is a review of varicella, its complications and management. Varicella is very contagious and more than 90% of cases occur in individuals younger than 15 years of age. The average incubation period is 14 days, transmission occurs via contact with aerosolised droplets from nasopharyngeal secretions of an infected individual. The period of infectivity is generally considered to last from 48 hours prior to the onset of rash until skin lesions have fully crusted. Secondary bacterial infection of varicella lesions are the most common complications. Necrotizing fasciitis and the toxic shock syndrome, due to Staphylococcus aureus or Streptococcus pyogenes are the most severe complications. Viral dissemination and varicella pneumonia are more common in adults, with a reported incidence of about 1/400 cases. Risk factors linked to the development of varicella pneumonia include cigarette smoking, pregnancy, immunosuppression and male gender. Neurological complications associated with varicella are cerebellar ataxia (an immunologically mediated demyelinating process) and encephalitis, the pathogenesis of which is not completely understood. Post-exposure prophylaxis with Varicella-Zoster Immune Globulins is still recommended in immunocompromised children, susceptible pregnant women, newborn infant and premature infants. Before antiviral drugs were available, 30% of children with malignancies developed disseminated varicella and infection was fatal in 7-17% of cases.

È una malattia sostanzialmente benigna, con bassa mortalità, che è sempre dovuta alla comparsa di complicanze. Nei soggetti immunocompetenti la mortalità complessiva è pari a 3-4/100.000 casi, ad eccezione dei bambini sotto l'anno di vita dove la mortalità sale a 10-30/100.000⁶.

A rischio sono anche i pazienti immunodepressi, nei quali la mortalità può arrivare addirittura al 10-15%, soprattutto

nei casi non trattati con terapia antivirale⁷.

Un quadro riassuntivo del "peso" epidemiologico della varicella è riportato nella *Tabella I*.

VIE DI TRASMISSIONE

Tra le malattie esantematiche infantili, la varicella è la più contagiosa, con

**QUADRO RIASSUNTIVO DEL "PESO" EPIDEMIOLOGICO
DELLA VARICELLA**

Incidenza	5000 casi/100.000/anno	
Sieroprevalenza per fasce d'età	5-9 aa	80-85%
	10-14 aa	82-92%
	15-34 aa	94%
	> 35 aa	99%
Necessità di ricovero	1/550 casi di varicella 4.1 ricoveri /100.000 abitanti/anno per varicella primaria 16.1 ricoveri /100.000 abitanti/anno per herpes zoster	
Mortalità	Soggetti immunocompetenti	3/100.000 casi/anno
	Bambino < 1 anno di vita	10-30/100.000 casi

Tabella I

un tasso di trasmissione familiare del 90%. Tale tasso scende al 10-35% in ambienti "a contatto meno stretto", come ad esempio tra i banchi di scuola.

L'uomo è l'unico serbatoio e il contagio può avvenire in due modi:

- *per via aerea*, da 2 giorni prima a 2 giorni dopo la comparsa della tipica eruzione;
- *per via mano-bocca*, meno frequente e possibile per tutta la successiva fase vescicolare, e avviene per contatto diretto delle vescicole.

Quindi si è contagiosi da 2 giorni prima fino a quando rimangono presenti le vescicole senza crosta, in genere per 3-7 giorni.

Il virus è estremamente labile e quindi difficilmente trasmissibile attraverso oggetti contaminati.

Il periodo di incubazione va da 10 a 21 giorni, ma in media è di 14 giorni, tranne che nel neonato in cui può essere più breve. La somministrazione profilattica dell'aciclovir, invece, può prolungare il periodo di incubazione di una settimana e farla arrivare a 28 giorni.

Dopo l'inoculazione del virus attraverso la mucosa respiratoria si ha un'iniziale replicazione virale nei linfonodi loco-regionali (4°-6° giorno dal contatto). Successivamente si ha la fase della **viremia primaria** con replicazione del virus a livello epato-splenico. Una **viremia secondaria** si ha verso il 9° giorno dal contagio e persiste anche durante la comparsa delle lesioni cutanee (generalmente attorno al 14° giorno). Durante tale fase le cellule mononucleate

trasportano il virus a cute e membrane (generando nuovi gruppi di lesioni per 3-7 giorni) ed è anche ritrasportato a livello della mucosa respiratoria durante il periodo di incubazione tardivo, permettendo così il contagio di soggetti sensibili 24-48 ore prima della comparsa delle tipiche vescicole⁸.

Il VZV può causare un'infezione disseminata coinvolgendo il polmone, il fegato, il SNC e altri organi nel caso in cui l'ospite sia incapace di bloccare la viremia.

LA RISPOSTA IMMUNE

L'infezione primaria da VZV stimola la produzione di anticorpi IgG, IgM e IgA⁹ che si legano a diverse proteine virali e hanno la funzione di neutralizzare il virus, direttamente o con l'aiuto del complemento, causando la lisi delle cellule infettate. La capacità soprattutto delle IgG di inibire l'infezione da VZV in vivo è ampiamente dimostrata da studi clinici sull'efficacia della somministrazione a scopo profilattico di IgG ottenute da donatori con titolo alto anti-varicella (VZIG) in pazienti immunocompromessi entro le 72 ore dal contatto¹⁰. Infatti la presenza di anticorpi nella fase precoce di incubazione può limitare l'infettività e la replicazione virale, limitando la gravità della malattia stessa e il rischio di polmonite varicellosa. Inoltre IgG acquisite per via trans-placentare prevengono o riducono la gravità della varicella durante i primi 6 mesi di vita¹¹. Le IgM scompaiono generalmente

entro qualche mese, mentre le IgG persistono per anni e hanno la funzione di proteggere l'individuo contro le reinfezioni, neutralizzando il virus a livello del sito di inoculazione⁹.

In realtà, però, la replicazione virale durante il periodo di incubazione (soprattutto nella fase precoce) nella maggior parte dei soggetti immunocompetenti non riesce a stimolare l'immunità umorale, e la produzione di anticorpi si verifica generalmente appena verso il terzo giorno dall'inizio dei sintomi. Quindi l'immunità umorale è limitata o tardiva nell'infezione primaria e la somministrazione di VZIG a bambini con varicella in fase acuta non ha indicazione.

Importante nel limitare e controllare l'infezione primaria è invece la risposta T cellulare. Infatti in soggetti immunocompetenti la produzione di T linfociti specifici anti-VZV entro 72 ore dall'esordio dei sintomi comporta una malattia lieve, mentre bambini con linfopenia (<500/mm³) all'esordio della malattia sono a rischio di varicella severa, con viremia persistente e rischio di disseminazione virale con infezioni potenzialmente letali¹².

La risposta T è inoltre critica nel mantenere un equilibrio tra l'ospite e il virus, come dimostrato dall'aumentato rischio di riattivazione del virus e comparsa di herpes zoster in soggetti anziani e in pazienti trattati con immunosoppressori. Al contrario, un ridotto titolo di IgG specifiche non sembra invece essere correlato con la riattivazione endogena del virus.

LA CLINICA

Inizialmente, in circa la metà dei casi, si ha una fase prodromica (che dura in genere 24 ore), caratterizzata da malessere e febbre (raramente elevata, spesso non supera i 38.6 °C), anoressia, cefalea e occasionalmente dolore addominale; successivamente compare un esantema pruriginoso (maculopapule) che inizia prima sulla testa, sul volto e sul tronco, e poi si generalizza in modo centrifugo a tutto il corpo. Le maculopapule sono secondarie a una vasculite che coinvolge i piccoli vasi e alla fusione delle cellule epiteliali che

formano cellule multinucleate. Tali cellule evolvono successivamente in vescicole chiare e piene di liquido, attraverso una progressiva degenerazione "balloniforme" e riempimento degli spazi intercellulari con liquido chiaro (Figura 1). Le vescicole vanno poi incontro a intorpidimento e ombelicazione dopo 24-48 ore circa e alla fine compaiono le pustole e le croste. Classicamente le lesioni della varicella non causano cicatrici in quanto le cellule infet-



Figura 1. Tipici elementi vescicolari della varicella.



Figura 2. Presenza simultanea di diversi elementi (vescicolari, crostosi) in fase evolutiva della varicella.

tate sono quelle epiteliali che sono superficiali. Talora però può esserci un danno dello strato germinale che comporta cicatrici. È frequente invece la comparsa di una transitoria lesione ipopigmentata, dopo la caduta della crosta.

Le lesioni della varicella tipicamente compaiono a poussées e quindi si ha la presenza simultanea di lesioni in varie fasi evolutive (Figura 2). Le lesioni su tutto il corpo sono tipicamente 200-300 e sono comuni lesioni ulcerative anche a carico dell'orofaringe e della vagina.

Nuove lesioni compaiono nei primi 4 giorni, mentre le croste generalmente sono presenti verso il 6° giorno. Nei casi di reinfezione familiare o nei casi coinvolgenti bambini più grandi le lesioni possono essere molto più numerose e durare per più tempo. Inoltre soggetti con disturbi cutanei pre-esistenti (eczema, ustione solare) sviluppano un esantema varicelloso più severo.

Al contrario degli altri herpesvirus, la varicella quasi sempre dà segni di malattia, ma va ricordato che esistono anche casi lievi e addirittura casi asintomatici.

La varicella non complicata è generalmente accompagnata da **linfopenia** e **granulocitopenia**. È frequente inoltre una **epatite subclinica**, caratterizzata da un aumento delle transaminasi epatiche che può essere riscontrato fino al 77% dei casi¹³.

Le infezioni batteriche secondarie

Le complicanze più frequenti (5% dei casi) tra i bambini immunocompetenti sono le infezioni batteriche secondarie, generalmente causate dallo *Staphylococcus aureus* e dallo *Streptococcus piogenes* (beta-emolitico di gruppo A) e possono essere favorite dal grattamento.

Sono più frequenti nei bambini sotto i 5 anni di età e classicamente compaiono nei primi giorni di malattia (4° giorno) con ripresa della febbre (o comparsa di una febbre più elevata) e peggioramento delle condizioni generali. Più frequenti in assoluto sono le linfadeniti, le celluliti e gli accessi sottocutanei; raramente si può avere una sepsi batterica acuta. Batteriemie secondarie possono dare polmonite (1/1000 casi) e più raramente artrite o osteomielite. Un



Figura 3. Bambina di 10 anni con presenza di ecchimosi a livello delle gambe, comparse in corso di varicella. Una coltura ottenuta dalle lesioni crostose ecchimotiche ha evidenziato la presenza dello streptococco beta-emolitico di gruppo B. Presentava febbre elevata, con un quadro laboratoristico da coagulazione intravascolare disseminata. È stata trattata con reidratazione e terapia antibiotica per via endovenosa (clindamicina).

tempestivo avvio della terapia antibiotica riduce il rischio di mortalità, anche se è sempre possibile una sepsi fatale o una fascite necrotizzante. Quest'ultima è una infezione severa dei tessuti sottocutanei, caratterizzata sul piano clinico da compromissione delle condizioni generali con febbre spesso elevata, tachicardia, pallore, e comparsa a livello dell'area affetta di eritema, dolore, edema importante, evoluzione possibile necrotica (Figura 3). È causata da alcuni ceppi di streptococco beta-emolitico che producono esotossine con importante capacità distruttiva dei tessuti locali¹⁴. Alcuni autori hanno suggerito una possibile associazione tra l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e l'aumentato rischio di fascite necrotizzante in pazienti con varicella, anche se tale associazione rimane controversa^{15,16}. Rimane comunque ragionevole consigliare di evitare i FANS come antipiretici e utilizzare il paracetamolo.

Sono stati descritti casi di **sindrome da shock tossico** da stafilococco e streptococco¹⁷.

La polmonite varicellosa

La disseminazione del VZV a livello polmonare è una rara complicanza nel bambino sano, che presenta più frequentemente una polmonite batterica (1/1000 casi). La polmonite varicellosa interstiziale colpisce classicamente invece l'adulto sano con una incidenza di 1/400 casi¹⁸ e una mortalità che si aggira attorno al 10-30%¹⁹ e che può arrivare addirittura al 50%²⁰ nei casi più gravi con insufficienza respiratoria che richiedono ventilazione meccanica.

I fattori di rischio più frequentemente associati alla comparsa di polmonite varicellosa, oltre all'età adulta, sono il fumo, la gravidanza²¹, l'immunodepressione⁷ e il sesso maschile²². Generalmente compare 1-6 giorni dopo l'eruzione vescicolare con progressiva tachipnea, dispnea, tosse secca e ipossiemia, e va trattata con aciclovir per via endovenosa eventualmente associato nei casi più gravi a corticosteroidi²³, che comportano una risoluzione più tempestiva (ospedalizzazione più breve, meno giorni in terapia intensiva) e una riduzione della mortalità.

Le complicanze neurologiche

L'atassia cerebellare (1/4000) e la pan-encefalite (1/10.000 casi) rappresentano le classiche complicanze neurologiche e sono la seconda causa più frequente di ospedalizzazione di bambini con varicella²⁴. L'**atassia cerebellare** colpisce soprattutto bambini sotto i 5 anni e può raramente esordire durante la fase di incubazione, ma più spesso comparire qualche giorno dopo l'esordio del rash, a volte anche dopo. Clinicamente all'atassia si associano vomito, cefalea e talora letargia e rigidità nucale con nistagmo (25% dei casi). Il decorso è generalmente benigno e nella maggior parte dei casi la guarigione avviene nel giro di pochi giorni, al massimo un paio di settimane.

La **pan-encefalite** è la complicanza neurologica più grave della varicella. Colpisce bambini tra i 5-14 anni ed è caratterizzata da convulsioni, alterato stato di coscienza, febbre, cefalea, vomito, atassia. I sintomi iniziano 3-7 giorni dopo la comparsa del rash. Anche se nella maggior parte dei casi si ha una guarigione senza esiti, l'encefalite vari-

cellosa presenta una mortalità del 5-10%. Una mortalità ancora maggiore è riportata in alcuni lavori datati, prima che fosse scoperta l'associazione tra sindrome di Reye e aspirina²⁵.

La patogenesi della pan-encefalite, che in alcuni casi assomiglia all'encefalite da virus erpetico, è probabilmente espressione di una replicazione del virus nel SNC (presenza di anticorpi specifici e di antigeni virali nel liquor)²⁶. La patogenesi dell'atassia cerebellare non è chiara, forse è di natura vasculitica.

La **sindrome di Reye** si presenta tipicamente con una costellazione distinta di sintomi che includono nausea, vomito, cefalea, eccitabilità, delirio e progressione verso il coma. Da quando, agli inizi degli anni Ottanta, è stata scoperta l'associazione con l'assunzione di aspirina, la sua incidenza è drammaticamente diminuita (negli USA da 555 casi nel 1980 a meno di 2 casi per anno nel periodo 1994 al 1997)²⁷.

Se l'aspirina è sconsigliata nel bambino, è proscritta ancora di più nella varicella.

La porpora

Le complicanze emorragiche della varicella sono rare in soggetti sani e più frequenti in bambini immunocompromessi. Una trombocitopenia acuta su base autoimmune²⁸, associata a petecchie, porpora, comparsa di vescicole emorragiche, può essere presente nell'1-2% dei bambini. Talora si possono verificare ematuria e sanguinamento gastrointestinale. Come nella sepsi, dove si ha un danno microvascolare per l'effetto procoagulativo delle citochine infiammatorie, anche nella varicella esiste un rischio (basso!) ma peculiare di varicella emorragica, dovuta all'effetto della viremia sull'emostasi. Si è osservato che anche nel bambino sano la varicella si accompagna, nella maggior parte dei casi, a un ridotto livello di proteina S, cui corrisponde un aumento della concentrazione di fattore anticoagulante lupico, un aumento dei frammenti della protrombina F1+2 e del D-dimero²⁹.

Altre complicanze riportate sono la nefrite e la sindrome nefrosica³⁰, la sindrome uremico-emolitica, l'artrite³¹, la miocardite³², la pancreatite³³, l'orchite³⁴.

LA VARICELLA NEL SOGGETTO IMMUNODEPRESSO

Prima dell'avvento della terapia antivirale il 32-50% dei bambini con neoplasie che contraeva l'infezione sviluppava una forma disseminata di varicella, con alto rischio di polmonite secondaria (20-30%) e di altre localizzazioni secondarie (encefalite, epatite, CID e varicella emorragica, infezioni batteriche secondarie). In questa categoria di pazienti la mortalità per varicella va dal 7% al 17%⁷. Il rischio di una varicella disseminata è particolarmente aumentato in soggetti con linfopenia (<500/mm³)⁷. Inoltre il rischio di polmonite (30%) e di varicella fatale (10%) è aumentato soprattutto in pazienti con leucemia acuta, rispetto a pazienti con altri tumori. I soggetti trapiantati inoltre sono particolarmente a rischio di epatite e trombocitopenia.

Oltre che nei pazienti con neoplasie e soggetti trapiantati, la varicella può essere particolarmente severa anche nei casi di artrite reumatoide, sindrome nefrosica, rettocolite ulcerosa in terapia con corticosteroidi ad alte dosi o con altri immunosoppressori. Anche soggetti con immunodeficienze congenite o acquisite (HIV) sono a rischio di varicella severa e talora fatale.

Casi fatali di varicella sono descritti in pazienti asmatici che durante il periodo di incubazione hanno assunto alte dosi di steroidi, mentre asmatici in terapia con corticosteroidi inalatori a basse dosi non sembrano essere a rischio di varicella particolarmente severa. Ci sono però alcune segnalazioni di casi di varicella ad andamento più grave in corso di terapia con steroidi inalatori^{35,36}.

Tali segnalazioni sono per lo più episodiche e non confermate da studi su casistiche più ampie³⁷.

Nei soggetti immunocompromessi la varicella è caratterizzata inoltre da lesioni molto più numerose, da una durata molto più lunga, con nuove lesioni che compaiono anche dopo 7 giorni dalla prima eruzione e con croste che iniziano a comparire attorno al 14° giorno.

La *Tabella II* riporta le categorie di pazienti che sono a rischio di avere complicanze severe in corso di varicella.

L'HERPES ZOSTER

Il VZV diventa latente nei nervi cranici e nelle cellule dei gangli delle radici posteriori dei nervi spinali in tutti coloro che hanno avuto una infezione primaria. La sua riattivazione provoca la comparsa dell'herpes zoster.

È raro nei bambini, tranne che in quelli con anamnesi di infezione fetale. L'incidenza dell'herpes zoster invece aumenta con l'età (la maggior parte dei casi si ha dopo i 45 anni) e con l'immunosoppressione. L'incidenza si aggira attorno a 3.4 casi per 1000 soggetti per anno, e tale numero tende ad aumentare fino a 10 casi/1000 soggetti di età superiore ai 75 anni per anno. Nei bambini sotto i 10 anni invece l'incidenza scende a 0.74 /1000 soggetti/anno³⁸. È più frequente anche nei pazienti trattati con farmaci immunosoppressori per neoplasie o per prevenire il rigetto nel post-trapianto³⁹. Anche il trattamento steroideo per via sistemica nelle malattie croniche, quali artrite reumatoide e LES, può predisporre alla riattivazione del virus.

È meno contagioso rispetto alla varicella, ma può trasmettere la varicella per via mano-bocca.

È caratterizzato da un rash vescicolare localizzato che segue la distribuzione dermatomerica di un unico nervo sensitivo (Figura 4). Clinicamente, oltre al rash, sono presenti dolore molto intenso a livello delle lesioni, iperestesia, prurito e febbre moderata (fuoco di S. Antonio). Contrariamente a quanto si verifica negli adulti, la nevralgia post-erpetica (persistenza del dolore per diversi mesi dalla scomparsa del rash) è rara nei bambini.

Negli immunocompromessi la manifestazione dermatomerica è più grave e questi pazienti possono presentare viremia che può causare polmonite, epatite, encefalite e CID.

I bambini con grave immunodeficienza (HIV) possono manifestare una malattia rara cutanea cronica o recidivante, una retinite o il coinvolgimento del SNC senza rash.

PREVENZIONE DOPO IL CONTATTO

Dopo il contatto con soggetto con varicella, per la profilassi della malattia (**prevenzione secondaria**) possono essere utilizzate le immunoglobuline anti-varicella zoster e/o l'aciclovir. Esiste inoltre la possibilità di effettuare una **prevenzione primaria** (prima del contatto) attraverso la vaccinazione (di cui non parleremo).

Le immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster (VZIG) sono soprattutto IgG ottenute da donatori con alto titolo anticorpale contro la varicella e vengono utilizzate nel periodo precoce di incubazione, nei soggetti suscettibili venuti a contatto con la malattia. La loro efficacia non è assoluta, e la loro somministrazione può prolungare il periodo di incubazione fino a 21-28 giorni. Nei soggetti immunocompromessi però la loro precoce somministrazione previene la disseminazione del virus, attenua le manifestazioni della varicella⁴⁰ e riduce il rischio di polmonite varicellosa⁷. Sono tanto più efficaci quanto prima vengono somministrate, possibilmente entro 4 giorni dal contatto.

Oltre che nell'immunodepresso, la



Figura 4. Herpes zoster in un bambino di 3 anni: lesioni vescicolari con distribuzione dermatomerica, che non superano la linea mediana.

profilassi con le VZIG è indicata anche nel neonato figlio di madre che ha contratto la varicella nel periodo che va dai 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto, nelle donne gravide suscettibili, nei neonati prematuri ospedalizzati (Tabella III). In particolare, la somministrazione di VZIG è raccomandata anche per i neonati pretermine con età gestazionale < 28 settimane, anche se la madre è sieropositiva, dato lo scarso passaggio di anticorpi materni prima della 28a settimana di gestazione⁴⁰.

L'aciclovir è un nucleoside sintetico che viene riconosciuto dalla DNA polimerasi virale come possibile substrato alternativo da incorporare nella catena di DNA, provocando il rallentamento o il blocco della replicazione virale.

A scopo profilattico in bambini suscettibili dopo contatto familiare, l'aciclovir sembra prevenire la replicazione virale in modo efficace se somministrato durante la seconda viremia (dal settimo al nono giorno dal contatto)⁴¹. Gli studi clinici pubblicati in letteratura sull'efficacia profilattica dell'aciclovir somministrato in bambini sani sono cinque⁴¹⁻⁴⁵. Nessuno di questi studi è randomizzato e confrontato con placebo. In quattro lavori è stato individuato un gruppo di controllo non trattato con aciclovir⁴¹⁻⁴⁴. Tutti questi studi hanno dimostrato che la somministrazione dell'aciclovir è in grado di prevenire la malattia in buona parte dei casi esposti e nei pochi casi nei quali la varicella si manifesta comunque, questa risulta più lieve (Tabella IV). Le dosi efficaci variano da 40 a 80 mg/kg/die in 4 somministrazioni. Dosi più basse non sembrano avere la stessa efficacia⁴³.

SOGGETTI A RISCHIO DI VARICELLA GRAVE

- Difetti congeniti dell'immunità cellulare
- Soggetti affetti da HIV
- Pazienti oncologici (soprattutto se in chemioterapia e con linfociti <500/mm³)
- Trapiantati d'organo
- Malattie polmonari croniche o cutanee croniche
- In trattamento steroideo cronico ad alte dosi o con altri immunosoppressori

Tabella II

Aggiornamento monografico

CANDIDATI ALLA PROFILASSI CON IMMUNOGLOBULINE-VZIG (dopo contatto certo con varicella)

- Bambini immunocompromessi* con anamnesi negativa per pregressa di varicella o di vaccinazione
- Gravidie suscettibili
- Neonato figlio di madre che ha contratto la varicella nel periodo che va dai 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto
- Prematuri ospedalizzati (> 28 settimane di EG) figli di madre senza storia di varicella o con sierologia non protettiva contro la varicella
- Prematuri ospedalizzati (< 28 settimane di EG) indipendentemente dalla storia e dalla sierologia materna

*Anche in bambini affetti da HIV
Tratto da: Red Book 2003, 26esima Edizione, pagina 679⁴⁷.

Tabella III

Limitata è invece l'esperienza sull'utilizzo dell'aciclovir come profilassi per os, in soggetti immunocompromessi in associazione con le VZIG. Il razionale della somministrazione dell'aciclovir (come profilassi) assieme alle VZIG sta

nel fatto che le immunoglobuline da sole non sono sempre in grado di prevenire la varicella e fino al 61% dei casi sarebbe comunque a rischio di sviluppare la malattia conclamata¹⁰. Anche se su casistica limitata, interessante è l'unico la-

voro riportato in letteratura che utilizza l'aciclovir come profilassi assieme alle VZIG in 10 bambini in terapia con steroidi ad alto dosaggio per malattia renale cronica⁴⁶. In questo studio nessuno dei pazienti trattati ha sviluppato la malattia.

Il rischio di un approccio profilattico sistematico è che l'aciclovir possa posticipare lo sviluppo della malattia in età più adulta dopo un secondo contatto, con il rischio di sviluppare una malattia più grave.

In realtà è stato dimostrato che la profilassi con aciclovir permette lo sviluppo di una risposta immunitaria cellulo-mediata specifica anti-VZV, che rimane presente anche dopo alcuni anni dal primo contatto⁴⁵. Il follow-up di questi studi è però ancora troppo breve per poter escludere con certezza tale timore.

Al momento non è possibile trarre delle conclusioni definitive sulla indicazione pratica all'uso della profilassi con

EFFETTO DELL'ACICLOVIR SOMMINISTRATO COME PROFILASSI POST-CONTATTO IN SOGGETTI SANI NELLA PREVENZIONE DELLA VARICELLA

	Gruppo trattato con aciclovir			Gruppo di controllo non trattato
	Dose	Sieroconversione senza malattia clinica (n° casi/n° casi esposti)	Varicella conclamata (n° casi/n° casi esposti)	Varicella conclamata (n° casi/n° casi esposti)
Suga S et al., 1993 ⁴¹	40 mg/kg/die in 4 dosi nei primi 7 gg dal contatto (viremia primaria)	11/13 (85%)	10/13 (77%)	19/19 (100%)
	40 mg/kg/die in 4 dosi dal 7°-9° g. dal contatto	11/14 (79%)	3/14 (21%)	25/25 (100%)
Asano Y et al., 1993 ⁴²	40-80 mg/kg/die in 4 dosi x 7 gg dal 7°-9° g. dal contatto	21/25 (84%)	4/25 (16%)	25/25 (100%)
Suga S et al., 1996 ⁴³	30-80 mg/kg/die in 4 dosi dal 6°-10° g. dal contatto	22/28 (79%)	4/22 (18%)	23/23 (100%)
	15-22 mg/kg/die in 4 dosi dal 6°-10° g. dal contatto	17/22 (71%)	7/17 (41%)	
	5-11 mg/kg/die in 4 dosi dal 6°-10° g. dal contatto	9/13 (69%)	7/9 (77%)	
Lin TY et al., 1997 ⁴⁴	40 mg/kg/die in 4 dosi x 5 gg dal 9°-11° g. dal contatto	17/27 (63%)	2/27 (7.4%)	10/13 (77%)
Kumagai T et al., 1999 ⁴⁵	40 mg/kg/die in 4 dosi dal 7° al 14° giorno dal contatto	12/15 (80%)	2/15 (13%)	No gruppo di controllo

Nota. Nello studio di Suga S⁴³ del 1996, alcuni pazienti in terapia profilattica con aciclovir non sono descritti al follow-up.

Tabella IV

EFFETTO DELLA TERAPIA CON ACICLOVIR IN SOGGETTI NON IMMUNOCOMPROMESSI SU ALCUNE MANIFESTAZIONI DELLA VARICELLA, RISPETTO A UN GRUPPO DI CONTROLLO NON TRATTATO

	Giorni di febbre			Numero max di lesioni			Giorni di prurito		
	Aciclovir	Placebo	Differenza	Aciclovir	Placebo	Differenza	Aciclovir	Placebo	Differenza
Dunkle, 1991 ⁴⁸	1.42	2.52	-1.09	294	347	-53	1.91	2.73	-0.82
Balfour, 1990 ⁴⁹	1	2	1	336	500	-164	3	3	0
Balfour, 1992 ⁵⁰	1.28	2.59	-1.31	397	421	-24	-	-	-

Tabella V

aciclovir in quanto nessun studio pubblicato è randomizzato e controllato e la casistica riportata è ancora molto limitata e il follow-up è troppo breve. A riguardo l'ultima edizione del *Red Book 2003*⁴⁷ non raccomanda l'utilizzo dell'aciclovir come profilassi.

A nostro avviso l'approccio profilattico può essere ragionevole nel paziente immunodepresso per i rischi che può correre nel contrarre la varicella, vista anche la possibilità che possa essere vaccinato in un secondo momento.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La terapia tradizionale della varicella si basa sull'utilizzo di farmaci sintomatici quali gli antipiretici (paracetamolo), il talco mentolato ed eventualmente gli antistaminici per ridurre il prurito. L'uso dell'aciclovir a scopo di ridurre le manifestazioni cliniche della varicella e di prevenire le complicanze è controverso.

La terapia con aciclovir

Nel primo e storico studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, contro placebo, condotto su 815 bambini con varicella altrimenti sani è stato somministrato aciclovir (20 mg/kg 4 volte/die) entro le prime 24 ore dall'esordio del rash e continuato per 5 giorni⁴⁸. In questo studio è stato dimostrato che:

- i bambini trattati con aciclovir hanno meno lesioni rispetto al gruppo trattato con placebo (numero medio di lesioni 294 verso 347)
- la terapia con aciclovir riduce significativamente la durata di comparsa delle nuove lesioni (non più nuove lesioni dopo 3 giorni di terapia, men-

tre il 20% dei pazienti del gruppo controllo continua a presentare nuove lesioni al sesto giorno)

- riduzione dei giorni di febbre (3-4 giorni nel gruppo trattato; il 20% dei bambini del gruppo placebo presentano febbre per più di 4 giorni)
- il gruppo trattato con aciclovir sviluppa una risposta anticorpale equivalente a quella del gruppo placebo

Altri 2 studi clinici randomizzati controllati verso placebo^{49,50} su casistiche meno ampie sono giunti agli stessi risultati e sono stati inclusi nell'ultima revisione della Cochrane (*Tabella V*)⁵¹.

In un recente lavoro italiano non randomizzato su 1094 pazienti seguiti da pediatri di base, la terapia con aciclovir, se iniziata entro 24 ore dall'esordio del rash, sembra essere associata a una durata della malattia più breve rispetto al gruppo non trattato (7,6 giorni verso 9)⁵².

Anche se 294 lesioni verso 347 pos-

sono comportare una differenza "statisticamente significativa", questa nella pratica clinica è sicuramente irrisoria. Gli unici benefici della terapia sarebbero quindi la riduzione di 1 giorno di febbre e di 1 giorno di malattia (su 9 giorni totali medi di malattia).

Inoltre non è stata dimostrata l'efficacia dell'aciclovir nel prevenire le complicanze (*Tabella VI*) e ciò probabilmente anche a causa del limitato numero di pazienti arruolati e del relativo basso rischio di complicanze.

In sostanza, al momento, non ci sono elementi sufficienti a favore dell'utilizzo dell'aciclovir nel bambino immunocompetente e anche la revisione della Cochrane⁵¹ giunge alla conclusione che tale utilizzo è ancora controverso.

I risultati dell'uso dell'aciclovir in adulti riportati in letteratura sono circa sovrapponibili a quelli del bambino e quindi meno lesioni, meno febbre, guarigione più rapida⁵³. Non ci sono però

EFFETTO DELLA TERAPIA CON ACICLOVIR IN SOGGETTI NON IMMUNOCOMPROMESSI SU ALCUNE DELLE COMPLICANZE DELLA VARICELLA, RISPETTO A UN GRUPPO DI CONTROLLO NON TRATTATO

	Aciclovir n/N totale	No aciclovir n/N totale	OR (95% IC)
Cutanee			
Balfour, 1990 ⁴⁹	1/31	3/31	0.31 (0.03-3.17)
Balfour, 1992 ⁵⁰	0/50	1/52	0.34 (0.01-8.54)
Dunkle, 1991 ⁴⁸	4/367	6/367	0.64 (0.18-2.3)
SNC			
Balfour, 1990 ⁴⁹	0/31	1/31	0.32 (0.01-8.23)
Dunkle, 1991 ⁴⁸	0/367	1/357	0.32 (0.01-7.96)
Polmonari			
Balfour, 1990 ⁴⁹	4/31	3/31	1.38 (0.28-6.76)
Dunkle, 1991 ⁴⁸	2/367	3/357	0.65 (0.11-3.89)

Tabella VI

Aggiornamento monografico

dati in letteratura sull'obiettivo sicuramente più importante della terapia e cioè se l'aciclovir sia in grado di prevenire le complicanze.

In conclusione, nel bambino sano la terapia con aciclovir per os non è consigliata vista la limitata efficacia, i costi, e la necessità di iniziare la terapia entro le prime 24 ore dalla comparsa del rash⁵⁴.

Con tutti i limiti sovraesposti e dopo aver informato il paziente dei vantaggi limitati, la maggior parte dei lavori concorda che la terapia per os con aciclovir, entro 24 ore dalla comparsa del rash, e alla dose di 80 mg/kg/die in 4 dosi (adulto 800 mg per 5 volte/die) per 5 giorni può essere presa in considerazione nei soggetti a rischio di sviluppare una malattia più severa^{55,57}.

Riassumendo, questa categoria di soggetti include:

- adulti sani
- adolescenti (>12 anni)
- bambini sotto l'anno di vita
- soggetti in trattamento steroideo ad alte dosi, o pazienti con malattie croniche polmonari, eczema, cardiopatici, diabetici.

Secondo alcuni Autori (*Red Book*)⁴⁷ l'aciclovir potrebbe essere utilizzato anche in presenza di casi familiari secondari, che di solito hanno un decorso più grave.

Queste raccomandazioni si basano su un livello basso di evidenza, vale a dire non supportato da studi clinici controllati e randomizzati e che tiene conto di un rischio maggiore delle categorie indicate di avere una varicella più grave e di una presunta (e ragionevole teorica efficacia) dell'aciclovir nel ridurre le complicanze e/o la severità della malattia in questa tipologia di pazienti.

La terapia con aciclovir endovena

La terapia con aciclovir per via endovenosa va iniziata invece tempestivamente al primo segno di malattia nel caso di pazienti:

- immunocompromessi (*Tabella II*)
- neonato (malato o ad alto rischio)

La dose consigliata è 5-10 mg/kg/dose ogni 8 ore per almeno 7 giorni. La terapia per via endovenosa va continuata per almeno 48 ore e successivamente si

può passare alla via orale se il paziente non è più febbrile e se non si ha comparsa di nuove lesioni da almeno 24 ore. Sia che si tratti di soggetti trapiantati o di pazienti con tumori, la letteratura è concorde su tale approccio^{58,59}.

Tale terapia va iniziata anche in presenza di alcune complicanze gravi della malattia, indici di disseminazione virale, come la polmonite da varicella, l'encefalite, la trombocitopenia e l'epatite.

LA VARICELLA IN GRAVIDANZA

Le donne in età fertile sono generalmente già immuni (>90%) e il rischio di contrarre la varicella in gravidanza è basso (1-5 casi/10.000 gravidanze)⁶⁰. La varicella in gravidanza può essere particolarmente disturbante per la gravida e comporta una mortalità e una morbilità più elevate. In particolare, le donne in gravidanza sono a rischio di sviluppare nel 10% dei casi polmoniti varicellose talora gravi e mortali.

Per quanto riguarda invece il feto, il rischio di contrarre l'infezione e di sviluppare una malattia dipende dall'epoca in cui la varicella viene contratta. L'infezione intrauterina è il risultato della viremia e della disseminazione del virus attraverso la placenta e può avvenire anche in caso di lieve malattia materna. Nelle prime 20 settimane di gravidanza il rischio di infettare il feto risulta essere pari o inferiore al 2%⁶¹, e il bambino alla nascita può presentare la cosiddetta **sindrome da varicella congenita**, caratterizzata da cicatrici cutanee (60%), cataratta o corioretinite (50%), ipoplasia di un arto (40%), microcefalia (30%), ritardo mentale. In particolare le settimane più critiche sembrerebbero essere quelle dalla 13esima alla 20esima (rischio di embriopatia pari al 2% su 351 gravide infettate, rispetto allo 0,4% di rischio per quelle infettate prima della 13esima settimana)⁶². Dati più recenti indicherebbero una frequenza ancora più bassa (0,4%), indipendentemente dal momento dell'infezione⁶³.

A differenza di altre infezioni fetali (CMV, rosolia), inoltre, l'infezione varicellosa non è evolutiva⁶¹.

L'ecografia può rilevare alcuni segni di embriopatia (ipoplasia di un arto, mi-

crocefalia). Esiste anche la possibilità di dosare gli anticorpi anti-VZV o il DNA nel sangue fetale. Anche se la sierologia è in grado di identificare un'infezione precocemente durante la vita fetale, non può però predire la comparsa di sequele.

Data la rarità della sindrome, non ci sono studi che documentino se l'aciclovir somministrato alla gravida infetta sia in grado o meno di prevenire l'embriopatia. Allo stato attuale delle conoscenze l'aciclovir viene somministrato soltanto per indicazione materna (ad esempio, per la polmonite). Anche se tale farmaco sarebbe controindicato in gravidanza in quanto non sono noti gli effetti collaterali dell'aciclovir sul feto, non sono riportati, fino ad ora, effetti correlabili alla tossicità del farmaco sul feto.

Dalla 20esima settimana in poi il rischio di infettare il feto è ancora inferiore (1%) e non ci sono rischi per il feto (che probabilmente sviluppa una malattia intrauterina senza effetti teratogeni o malformativi) né manifestazioni cliniche alla nascita. L'unica manifestazione possibile è la comparsa di uno zoster nei primissimi anni di vita.

La varicella torna ad essere preoccupante per il feto/neonato se la madre acquisisce l'infezione da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto (**varicella perinatale**). In questo caso il rischio di contagio materno-neonatale può avvenire sia per via verticale che per via orizzontale e risulta essere molto alto (fino al 50%). Il neonato rischia di sviluppare una varicella neonatale grave e con alto rischio mortale (fino al 30% dei casi non trattati)^{10,64}. Il rischio maggiore si ha se il bambino nasce dopo la viremia materna e prima della comparsa degli anticorpi materni. Questi bambini appaiono sani alla nascita, ma sviluppano segni e sintomi di varicella 5-10 giorni dopo il parto. Pertanto, neonati con lesioni da varicella al momento del parto o entro i 5 giorni di vita (e che quindi ricevono anticorpi materni per via transplacentare prima del parto) difficilmente svilupperanno una malattia grave. Anche i neonati venuti a contatto con un soggetto con varicella diverso dalla madre, raramente sviluppano la malattia varicellosa grave, perché la maggior parte di es-

si nascono da madri sieropositive e quindi acquisiscono anticorpi specifici materni. Senza profilassi e terapia, la malattia può avere una incubazione breve, un decorso simil-settico con poliviscerite, interessamento neurologico, coagulopatie ecc.

Oltre all'embriopatia e alla grave varicella neonatale, diversi studi hanno suggerito una correlazione tra l'infezione da varicella in gravidanza e un aumentato rischio di aborti e parti prematuri. In realtà tale rischio non è mai stato dimostrato e, se effettivamente esiste, verosimilmente è molto basso.

Lo **zoster materno** dall'altra parte risulta essere una minaccia trascurabile per il feto e il neonato, sia per la minima viremia materna sia per il fatto che il feto e il neonato sono protetti dagli anticorpi materni, e per tale motivo non vi è indicazione alla profilassi con le immunoglobuline specifiche (VZIG).

Varicella perinatale e postnatale

I nati di madre che ha presentato la varicella da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto vanno trattati, prima possibile dopo il parto, con le immunoglobuline specifiche (*Uman-VZIG* fl 2 ml 100 UI) alla dose di 125 UI per via intramuscolare. Il trattamento con VZIG è in grado di ridurre la gravità della malattia, ma non di prevenirla e comunque, anche se notevolmente ridotto, il rischio di morte non è del tutto eliminato. Quindi il follow-up è essenziale per decidere se iniziare l'aciclovir non appena si manifesta l'infezione. L'aciclovir va iniziato per via endovenosa (30 mg/kg/die ev in 3 somministrazioni, per 7-10 gg) in caso di neonato infetto, anche di fronte a una clinica lieve (poche vescicole) o poco specifica di varicella (tachipnea, intolleranza alimentare).

È consigliabile inoltre isolare la mamma e il bambino, per minimizzare il rischio di epidemie ospedaliere.

L'allattamento al seno non è controindicato, visto che non è dimostrato il passaggio del virus nel latte materno.

Nel caso della varicella postnatale (che insorge tra il 10° e il 30° giorno di vita), acquisita dalla madre dopo la nascita o per contatti con altri soggetti ammalati, la malattia è in genere più lieve. Ovviamente il rischio di malattia è mol-

to diverso se la varicella è stata contratta dalla madre (che per forza è sieronegativa) o un altro figlio (in questo caso la madre è usualmente sieropositiva). Non esistono protocolli specifici, anche se qualche autore consiglia comunque la somministrazione delle immunoglobuline specifiche (VZIG) che sembrerebbero raccomandate solo nel primo caso (madre sprotezza e figlio sprotezza), meno chiaramente nel secondo (il neonato è comunque coperto dagli anticorpi materni).

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti

e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Fornaio P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Tognetti D, Assale BM, Ludioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Italian Sentinel Group on Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(5):414-9.
2. Salleras L, Domingues A, Vdal J, Palms P, Salleras M, Yaberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2000;19(2-3):183-8.
3. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Steward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, McQuillan GM, Wharton M, Fehrs LJ, Cossen CK, Hadler SC. Varicella in Americans from NHANES III: implication for control through routine immunization. *J Med Virol* 2003;70 Suppl 1:S111-8.
4. Gabutti G, Penna C, Rossi M, Salmaso S, Rota MC, Bella A, Crovari P. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001;126:433-40.
5. Finger R, Hughes JP, Meade BJ, Pelletier AR, Palmer CT. Age-specific incidence of chickenpox. *Public Health Rep* 1994;109(6):750-5.
6. Meyer PA, Steward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella Mortality: Trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
7. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80:465-72.
8. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Edition. Saunders Company, 2004:1057-62.
9. Bogger-Goren S, Baba K, Hurley P, Yabuuchi H, Takahashi M, Ogra PL. Antibody response to varicella-zoster virus after natural or vaccine induced infection. *J Infect Dis* 1982;146:260-4.
10. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR, Leszczynski J, Wright GG, Ellis RJ, Curtis AC, Valerio MA, LeGore J. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La malattia è obbligatoria in una popolazione non vaccinata (90% di positività a 15 anni); l'incubazione è in media di 14 giorni.
- ❑ La trasmissione avviene per via aerea (da 2 giorni prima a 2 giorni dopo la comparsa dell'eruzione) e per contatto diretto fino a quando rimangono presenti le vescicole senza crosta (in genere per 3-7 giorni).
- ❑ Le complicanze batteriche locali sono le meno rare. La più temibile è la fascite strepto-stafilo-coccica e lo shock tossinico dovuto all'uno o all'altro dei due cocchi.
- ❑ La disseminazione a livello polmonare è rara nel bambino sano, che presenta più frequentemente una polmonite batterica (1/1000 casi). La polmonite varicellosa interstiziale colpisce maggiormente l'adulto sano (incidenza 1/400 casi). Sesso maschile, fumo, gravidanza, immunodepressione sono i fattori di rischio.
- ❑ Le complicanze neurologiche sono la cerebellite (benigna, non rara, circa 1/4000), la pan-encefalite, da probabile disseminazione virale (1/10.000), e la sindrome di Reye.
- ❑ La prevenzione dopo il contatto con gammaglobuline specifiche (VZIG) è ancora indicata nell'immunodepresso, nelle donne gravide suscettibili, nei pretermine. La prevenzione dopo il contatto con farmaci antivirali (aciclovir) è di efficacia dimostrata, ma non viene ufficialmente raccomandata, se non nei casi in cui sono indicate le VZIG.
- ❑ I neonati la cui madre ha presentato varicella da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto meritano una protezione con VZIG, un follow-up e un trattamento con aciclovir per via venosa all'esordio della probabile malattia.
- ❑ Anche la terapia con aciclovir è di efficacia dimostrata, ma per la benignità della storia naturale della varicella non è formalmente raccomandata. Solo nel neonato e nel bambino immunocompromesso è raccomandata, e in questi casi ad alto rischio la via di scelta è quella venosa.

children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983;147:737-43.

11. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992;166(Suppl 1.):S42-S47.

12. Arvin AM, Koropchak CM, Williams BRG,

Aggiornamento monografico

- Grumet FC, Fong SKH. The early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis* 1986;154:422-9.
13. Pitel PA, McKormick KL, Fitzgerald E, et al. Subclinical hepatic changes in varicella infection. *Pediatrics* 1980;65:631.
14. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000;105:E60.
15. Zerr DM, Laexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999;103:783-90.
16. Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997;7:440-5.
17. Bradley JS, Schlievert PM, Sample TG. Streptococcal toxic shock-like syndrome as a complication of varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:77-9.
18. Hockberger RS, Rothstein RJ. Varicella pneumonia in adults: Spectrum of disease. *Ann Emerg Med* 1986;15:931.
19. Schlossberg D, Littman M. Varicella pneumonia. *Arch Int Med* 1988;148:1613.
20. Feldman S. Varicella-zoster pneumonitis. *Chest* 1994;106(Suppl):22S-27S.
21. Esmonde TF, Herdman G, Anderson G. Chickenpox pneumonia: an association with pregnancy. *Thorax* 1989;44:812-15.
22. Weber DM, Pellecchia JA. Varicella pneumonia: study of prevalence in adult men. *JAMA* 1965;192:572-73.
23. Mer M, Richards GA. Corticosteroids in life-threatening varicella pneumonia. *Chest* 1988;114:426-31.
24. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ II, Kurland LT. Population based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1987;78:723-27.
25. Hurwitz I, Goodman RA. A cluster of cases of Reye syndrome associated with chickenpox. *Pediatrics* 1982;70:901-10.
26. Echevarria JM, Tellez A, Martinex-Martin D. Subclass distribution of the serum and intrathecal IgG antibody response in varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis* 1990;162:621-26.
27. Belay ED, Bresee JS, Holman RC et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377.
28. Mayer JL, Beardsley DS. Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res* 1996;40(4):615-9.
29. Kurugol Z, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in otherwise healthy children with acute varicella infection. *Acta Pediatr* 2000;89:1186.
30. Miceli Sopo S, Valentini P, Ranno O. Childhood glomerulonephritis associated with varicella and streptococcal infection. *Minerva Pediatr* 2000;52(7-8):375-9.
31. Stebbings A, Highton J, Croxson MC, Powell K, McKay J, Rietveld J. Chickenpox monoarthritis: demonstration of varicella-zoster virus in joint fluid by polymerase chain reaction. *Br J Rheumatol* 1998;37:311-13.
32. Waagner DC, Murphy TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(5):360-63.
33. Torre JA, Martin JJ, Garcia CB, Polo ER. Varicella infection as a cause of acute pancreatitis in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1218-19.
34. Liu HC, Tsai TC, Chang PY, Shih BF. Varicella orchitis: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(8):748-50.
35. Choong K, Zwaigenbaum L, Onyett H. Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(9):809-11.
36. Nocerino G. Varicella emorragica con polmonite in corso di terapia con steroidi inalanti. *Medico e Bambino* 2003; n. 7; pagine elettroniche (www.medicoebambino.com).
37. Nursoy MA, Bakir M, Barman IB, Basaran MM. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J* 1997;1(16):75.
38. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76(4):512-7.
39. Wacker P, Hartmann O, Benhamou E, Saloum E, Lemerle J. Varicella-zoster virus infections after autologous bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(2):191-94.
40. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and Infant. 7th Edition. Mosby Inc. 1 vol. 2002:376-77.
41. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69(6):639-42.
42. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92(2):219-22.
43. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Dose-dependent effects of oral acyclovir in the incubation period of varicella. *Acta Pediatr* 1996;85(12):1418-21.
44. Lin TY, Huang YC, Ning, HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(12):116-5.
45. Kumagaj T, Kamada M, Igarashi C, et al. Varicella-Zoster Virus specific cellular immunity in subjects given acyclovir after household chickenpox exposure. *J Infect Dis* 1999;180:834-7.
46. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol* 2000;14(4):305-8.
47. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 2003.
48. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. Controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1529.
49. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, McGuirt PV, Clemmer AF, Aeppli DM. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116(4):633-9.
50. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Pober CG, Hayden GF, Steinberg S, Whitley RJ, Golberg L, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992;120(4 pt 1):627-33.
51. Klassen TP, Belsek EM, Wiebe N, Hartling L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane database SySt Rev* 2002;(4):CD00298.
52. Volpi A, Gentile G, Pica F, Suligoi B. Antiviral treatment of varicella in pediatric practice in the Latium region of Italy: results of an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:739-42.
53. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117(5):358-63.
54. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993;91(4):858.
55. Ogilvie MM. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. 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 1:31-8.
56. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993;91(3):674-6.
57. Kesson AM, Grimwood K, Burges MA, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg G, Isaacs D, Kakakios A, McIntyre P. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Pediatr Child Health* 1996;32(3):211-7.
58. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, Huerter H, Koren G, King SM. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):626-31.
59. Pacini-Edelstein SJ, Mehra M, Ament ME, Vargas JH, Martin MG, McDiarmid SV. Varicella in pediatric liver transplant patients: a retrospective analysis of treatment and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):183-6.
60. Stango S, Whitley RJ. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *N Engl J Med* 1985;313:1327.
61. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
62. Endeers 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.
63. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002;100:260.
64. Remington JS, Klein JO. Infectious Disease of the fetus and newborn infant. 5th Edition. WB Saunders Company, 2001:684-708.