

## **PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELLA VARICELLA-ZOSTER IN GRAVIDANZA**

### **Coordinatore :**

*Massimo de Paschale AMCLI UOC Microbiologia ASST Ovest Milanese Legnano (MI)*  
[massimo.depaschale@asst-ovestmi.it](mailto:massimo.depaschale@asst-ovestmi.it)

*Con la collaborazione di Paolo Lanzarini SIMIT IRCCS Policlinico S.Matteo Pavia, Maurizio Zavattoni AMCLI IRCCS Policlinico S.Matteo Pavia, Brunella Guerra SIGO Università di Bologna, Marcello Lanari SIN AUSL Imola, Cristina Girdali AMCLI AO Annunziata Cosenza, Valeria Meroni, AMCLI IRCCS Policlinico S.Matteo Pavia*

### **INTRODUZIONE**

#### **Il virus**

Il virus della varicella-zoster (VZV) o human herpes virus 3 (HHV3) è un virus a DNA appartenente all'Ordine Herpesvirales, Famiglia Herpesviridae, Sottofamiglia Alphaherpesvirinae, Genere Varicellovirus. Il virus è patogeno solo per l'uomo, nel quale provoca due distinte malattie: la varicella e l'herpes zoster. Il virus misura 175 nm di diametro, ha nucleocapside a simmetria icosaedrica ed è rivestito da un tegumento proteico e più esternamente da un envelope lipoproteico contenente le glicoproteine virali. Il genoma è costituito da una singola molecola di DNA a doppio filamento di circa 125000 paia di basi, contenente due regioni codificanti principali, una unica lunga (UL) e una unica corta (US), affiancate da regioni ripetute interne (IR) e terminali (TR). Il genoma contiene almeno 70 geni, 2/3 dei quali sono necessari per la replicazione virale. VZV ha due forme di replicazione una litica e una latente. Durante la fase di replicazione litica il genoma viene espresso sequenzialmente con produzione di proteine non strutturali immediate e precoci, enzimi precoci non strutturali e proteine tardive strutturali utilizzate per la formazione del capsido, del tegumento e dell'envelope. Durante la fase latente il DNA assume una configurazione circolare con limitata espressione genica ed assenza di replicazione virale.

In base alla distribuzione geografica e alla genotipizzazione virale basata sul polimorfismo a singolo nucleotide sono stati identificati 7 genotipi virali, denominati E1, E2, J, M1, M2, M3 e M4. I genotipi E predominano in Europa, Stati Uniti, Messico e Sud America, il genotipo J in Giappone, Cina, Corea e paesi con immigrati provenienti da quelle nazioni, il genotipo M è stato trovato in Africa, Indocina, Australia, Messico e diversi paesi europei.

Il virus penetra nelle cellule per endocitosi o per fusione dell'envelope con la membrana cellulare. La replicazione avviene nel nucleo con assemblaggio dei nucleocapsidi. Questi passano successivamente nel citoplasma attraverso la membrana nucleare e completano la loro maturazione a livello dell'apparato di Golgi, acquisendo l'envelope. Le particelle virali mature sono contenute in vescicole che migrano verso la superficie della cellula, dove fondono la loro membrana con quella cellulare liberando il virus nello spazio extracellulare. La propagazione dell'infezione può anche avvenire, come ad esempio nella cute, per passaggio diretto di particelle virali prive di envelope da cellula a cellula.

#### **Clinica e storia naturale**

Nei Paesi a clima temperato, come l'Italia, la varicella è una malattia tipicamente infantile che si manifesta con febbre moderata, prurito, astenia, anoressia, mialgie e comparsa di tipiche lesioni vescicolose sulla cute e sulle mucose. Nei bambini il decorso della malattia è generalmente favorevole. Le complicanze, tranne che nei soggetti di età inferiore all'anno o immunocompromessi, sono rare (2-6% dei casi) e principalmente rappresentate da superinfezione batterica delle lesioni cutanee, epatite, glomerulonefrite, polmonite, congiuntivite, cheratite,

encefalomielite, trombocitopenia. Negli adulti la malattia è meno frequente che nei bambini, ma presenta spesso un decorso più grave, con febbre più elevata, maggiore incidenza di complicanze e maggiore mortalità. La polmonite varicellosa è la complicanza più comune nelle donne in gravidanza e può avere un decorso grave con rapida evoluzione verso l'insufficienza respiratoria. Si osserva più spesso nelle donne con varicella acquisita nel terzo trimestre di gravidanza o con storia di tabagismo, broncopneumopatie croniche, immunocompromissione.

La varicella si trasmette per contatto diretto. Il virus viene eliminato attraverso le secrezioni respiratorie ed il liquido vescicolare e penetra nell'ospite attraverso la congiuntiva e la mucosa delle prime vie respiratorie.

L'incubazione è in media 14-16 giorni (range 8-21 giorni), ma può arrivare fino a 28 giorni nei soggetti trattati con immunoglobuline specifiche. Una volta entrato nell'organismo attraverso la mucosa congiuntivale e respiratoria il virus si moltiplica nelle strutture linfatiche regionali. Dopo 4-6 giorni ha luogo una prima viremia con disseminazione dell'infezione al fegato e ad altri organi seguita da una nuova replicazione virale. Dopo circa 14 giorni dal contagio, nel corso di una seconda viremia, il virus raggiunge le mucose e la cute, provocando la comparsa delle tipiche lesioni vescicolose. In questa fase il virus raggiunge anche i gangli sensitivi dove persiste in uno stato di latenza per tutta la vita dell'ospite. Astenia, febbre, mialgie possono talvolta precedere la comparsa del rash.

L'aspetto e l'evoluzione del rash sono caratteristici. Le lesioni iniziali sono costituite da macule che rapidamente progrediscono in papule, vescicole e pustole fino a croste. Le lesioni cutanee sono contemporaneamente presenti in vari stati di sviluppo ed hanno distribuzione centrale, concentrandosi soprattutto sul tronco e sul volto, meno sugli arti. Il paziente è infettivo normalmente da 1-2 giorni prima del rash fino alla formazione delle croste. Dopo l'infezione primaria (varicella) il virus rimane latente nei gangli cranici e spinali dell'ospite e può talvolta riattivarsi con comparsa di un herpes zoster.

L'immunità umorale indotta dall'infezione si esprime con la produzione di anticorpi virus-specifici. Nella fase acuta, le IgM sono i primi anticorpi a comparire 1-7 giorni dopo il rash; raggiungono il picco dopo 14 giorni (range 7-30) e scompaiono dopo 1-3 mesi, potendo tuttavia riapparire nelle reinfezioni e nelle riattivazioni. Le IgM non sono sempre rilevabili in tutti i casi di varicella in forma conclamata, motivo per il quale la loro assenza non è indicativa di assenza d'infezione. Le IgG compaiono dopo circa 9-10 giorni dall'inizio del rash e raggiungono il picco dopo circa 60 giorni, diminuendo successivamente di titolo, per rimanere dosabili a basso titolo per tutta la vita.

## **Epidemiologia**

La varicella è una malattia ubiquitaria ed altamente contagiosa. Nei Paesi a clima temperato, come Nord America ed Europa, colpisce soprattutto i bambini piccoli, con stagionalità tra fine inverno e inizio primavera. In questi Paesi più del 90% della popolazione contrae l'infezione prima dei 15 anni, risultando rari i casi di malattia negli adulti.

In Italia l'incidenza della varicella è di circa 40 casi ogni 1000 bambini. Si stima che di tutti i casi di malattia notificati ogni anno il 52-78% avvenga nei bambini di età < 6 anni e l'89-96% nei bambini di età <14 anni. Solo il 5-7% dei casi si verifica negli adulti, dove però la mortalità è circa il 35%. In Italia la sieroprevalenza negli adulti è comunque inferiore a quella di molti Paesi europei, con conseguente maggiore percentuale di donne in gravidanza suscettibili all'infezione (12-13% contro 5%).

L'epidemiologia è diversa nei Paesi tropicali dove manca una spiccata stagionalità e buona parte della popolazione acquisisce l'infezione in età più avanzata rispetto ai Paesi a clima temperato. L'età più avanzata di infezione e la maggiore severità della malattia negli adulti possono essere pertanto responsabili dell'incremento della morbilità e mortalità da varicella e delle sue complicanze, anche a livello fetale, osservata nei Paesi tropicali.

Negli ultimi anni l'epidemiologia nei Paesi industrializzati sta progressivamente cambiando sia per l'aumento dell'immigrazione che per una maggiore diffusione della vaccinazione, che ha portato ad una riduzione dei casi di malattia del 57-95% in tutte le fasce di età.

## **CONSEGUENZE PER IL FETO E IL NEONATO DELL'INFEZIONE DA VZV IN GRAVIDANZA**

Nei Paesi a clima temperato l'incidenza della varicella in gravidanza è molto bassa (0,1-3 casi per 1000 gravidanze) perché la maggior parte delle donne ha contratto l'infezione nell'infanzia e risulta pertanto protetta. Se viene sfortunatamente acquisita in gravidanza, la varicella può essere trasmessa nell'8-24% dei casi al feto, con conseguenze differenti a seconda dell'epoca gestazionale dell'infezione materna. Nelle prime 20-28 settimane la varicella può causare aborto, anche se non tutti sono su questo d'accordo, e gravi malformazioni fetali note come Sindrome da varicella congenita (SVC), mentre nelle ultime 4 settimane di gravidanza una varicella neonatale. L'infezione intrauterina può inoltre provocare la comparsa di herpes zoster nella prima infanzia.

La trasmissione materno-fetale del virus avviene generalmente per via ematogena transplacentare e si può verificare durante entrambe le fasi viremiche presenti nel periodo di incubazione, anche se la seconda viremia sembrerebbe avere un ruolo preminente rispetto alla prima. Più raramente l'infezione intrauterina può avvenire per via ascendente da lesioni presenti nel canale del parto.

A differenza della varicella, l'herpes zoster in gravidanza non si associa a infezione fetale, anche quando la madre presenta le lesioni cutanee a livello dei dermatomeri che innervano l'utero (T10-L1).

### **Sindrome da varicella congenita**

La Sindrome da varicella congenita (SVC) è molto rara, riscontrandosi in meno dell'1% delle donne con varicella acquisita nelle prime 20-28 settimane di gravidanza. Dai dati aggregati di 9 studi di coorte eseguiti tra il 1986 e il 2002 l'incidenza di questa sindrome è infatti risultata pari allo 0,70% durante l'intera gravidanza e allo 0,91% nelle prime 20 settimane. Relativamente al trimestre, l'incidenza è risultata pari a 0,55% nel primo, 1,4% nel secondo e 0% nel terzo. Nessun caso di SVC è stato segnalato prima della 3<sup>a</sup> o dopo la 28<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Le manifestazioni cliniche della SVC comprendono lesioni cicatriziali della pelle (con distribuzione dermatomerica), ipoplasia degli arti con ipoplasia muscolare, anomalie oculari (microftalmia, alterazioni della cornea, cataratta, corioretinite), anomalie del SNC (tra cui calcificazioni cerebrali, microcefalia, convulsioni) e con minor frequenza anomalie uditive, cardiache, gastro-intestinali e genito-urinarie. L'infezione intrauterina può inoltre essere causa di parto pretermine e di rallentata crescita intrauterina.

Nei neonati con SVC la mortalità è elevata, potendo arrivare al 30% nel 1° mese di vita. La morte è più spesso dovuta ad insufficienza respiratoria secondaria a reflusso gastroesofageo intrattabile o paralisi diaframmatica. I neonati che sopravvivono possono comunque vivere a lungo, anche se con esiti più o meno gravi. Il 12% di questi bambini presenta ritardi di sviluppo psicomotorio e il 15% un herpes zoster nei primi anni di vita. Le lesioni della SVC sono verosimilmente dovute ad una riattivazione herpes zoster simile dell'infezione che si verifica subito dopo la varicella fetale e questa ipotesi è suffragata dal fatto che le lesioni a carico della cute e degli arti mostrano una distribuzione dermatomerica simile a quella che si osserva nell'herpes zoster. Il breve periodo di latenza tra infezione primaria e riattivazione è probabilmente dovuto all'immaturità dell'immunità cellulo-mediata fetale.

Il rischio di aborto spontaneo da varicella è dibattuto. Alcuni autori hanno riportato una incidenza di aborto spontaneo del 3% nel primo trimestre e dell'8% nel secondo trimestre, mentre altri non hanno rilevato differenze tra le gestanti con varicella e le altre donne in gravidanza.

### **Varicella neonatale**

Si osserva quando la madre acquisisce la varicella dopo la 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza. In questo caso il 50% dei feti contrae l'infezione ed il 20-30% dei neonati presenta dopo la nascita i sintomi della varicella.

La malattia può avere un decorso più o meno grave in rapporto al tempo trascorso tra la comparsa del rash nella madre ed il parto.

Quando la varicella materna compare da 20 giorni a 7 giorni prima del parto, la varicella neonatale ha generalmente un decorso benigno e non fatale, in quanto il neonato ha ricevuto in utero anticorpi protettivi materni. Fanno eccezione i neonati prematuri (<28 settimane) e di peso <1000 g che sono comunque a rischio di sviluppare una varicella grave per insufficiente trasferimento di anticorpi materni e per immaturità del sistema immunitario.

Quando invece la varicella materna compare da 7 giorni prima a 7 giorni dopo parto, due terzi dei neonati si infettano e la metà presenta i sintomi di una varicella grave per mancanza di anticorpi protettivi materni e per immaturità del sistema immunitario. La mortalità, generalmente secondaria a polmonite, è particolarmente alta (20-30% in assenza di terapia - 7% in presenza di terapia) quando la madre sviluppa il rash tra 5 giorni prima e 2 giorni dopo il parto.

### **Herpes zoster nei primi anni di vita**

L'herpes zoster infantile può essere una manifestazione clinica dell'infezione congenita da VZV. Si può osservare sia in bambini con SVC che in bambini asintomatici alla nascita. L'incidenza è nel primo caso del 15%, mentre nel secondo variabile dallo 0,8% all'1,7% a seconda che la madre abbia avuto la varicella nel primo o nel secondo trimestre di gravidanza. L'herpes zoster infantile si manifesta generalmente nei primi due anni di vita ed ha normalmente un decorso benigno con risoluzione delle lesioni cutanee in 1-3 settimane. Limitate le complicanze, rappresentate soprattutto da infezioni batteriche secondarie, depigmentazione della cute e cicatrici.

Poiché l'herpes zoster può essere l'unica manifestazione clinica dell'infezione congenita da VZV è importante che i bambini che presentano la malattia vengano controllati anche per altri eventuali segni occulti dell'infezione intrauterina, in particolare a livello oculare (corioretinite varicellosa).

## **PREVENZIONE E TERAPIA**

### **Vaccino**

Per la prevenzione della varicella è da molti anni disponibile un vaccino costituito da virus della varicella zoster vivo attenuato, derivato dal ceppo OKA, sia come vaccino monovalente (V) che combinato con quello di morbillo, parotite, rosolia (MPRV). Il vaccino si è dimostrato sicuro e ben tollerato. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati dopo la vaccinazione sono dolore o arrossamento nella sede di iniezione, febbre e rash di lieve entità. Il vaccino si è inoltre dimostrato altamente immunogeno ed efficace nella prevenzione della malattia, soprattutto delle forme gravi. Attualmente sono raccomandati regimi vaccinali a due dosi perché più efficaci rispetto a quelli a una dose sia in termine di protezione dalla malattia che di tasso di sierconversione. Anche con i regimi a 2 dosi sono comunque possibili casi di varicella post-vaccinale da VZV wild-type (breakthrough varicella), legati a fallimento vaccinale o a perdita della protezione. Queste forme si caratterizzano per l'esordio a distanza di più di 42 giorni dalla vaccinazione, la sintomatologia attenuata e lo scarso numero di lesioni cutanee (<50).

Nel bambino il calendario vaccinale raccomanda una prima dose di vaccino all'età di 13-15 mesi e una seconda dose all'età di 6 anni. Negli adolescenti e negli adulti ancora suscettibili sono raccomandate due dosi a distanza di almeno 4 settimane. A seconda dell'età del soggetto e dello stato immunitario nei confronti di morbillo, parotite e rosolia è anche possibile la co-somministrazione del vaccino monovalente per la varicella con il vaccino trivalente MPR o l'uso del vaccino tetravalente MPRV. L'impiego di quest'ultimo vaccino nei bambini comporta però un maggiore rischio di convulsioni febbrili dopo la prima dose (1 caso su 2600-2700 vaccinazioni).

Il vaccino può essere utilizzato anche per la prevenzione post-esposizione nei soggetti suscettibili esposti a varicella o herpes zoster. La somministrazione del vaccino entro 3-5 giorni dall'esposizione si è infatti dimostrata efficace nel prevenire o rendere meno grave la malattia nel 70-100% dei casi.

La trasmissione del virus vaccinale da una persona appena vaccinata ad un contatto suscettibile sembra essere estremamente rara e si verifica soprattutto in presenza di un rash post-vaccinale. E' comunque opportuno che i soggetti vaccinati evitino il contatto stretto con persone a rischio, comprese le donne in gravidanza, per 6 settimane dopo la vaccinazione.

La vaccinazione per la varicella è consigliata soprattutto per le persone che per motivi professionali hanno un elevato rischio di contrarre infezione, come ad esempio il personale scolastico oppure di trasmettere l'infezione a soggetti a rischio di gravi complicanze, come ad esempio gli operatori sanitari.

La vaccinazione è inoltre indicata per le donne in età fertile non immuni per la varicella per prevenire l'infezione in gravidanza ed i possibili danni per il feto e il neonato.

La vaccinazione è controindicata nei soggetti immunocompromessi, nei soggetti con ipersensibilità a componenti del vaccino e nelle donne in gravidanza. In caso di vaccinazione la gravidanza deve essere evitata per almeno 4 settimane dopo ciascuna dose. L'accidentale vaccinazione nelle 4 settimane precedenti il concepimento o durante la gravidanza non viene comunque considerata una ragione per interrompere la gravidanza, in quanto non sono stati fino ad oggi segnalati problemi fetali legati alla vaccinazione.

### **Immunoglobuline**

La somministrazione di immunoglobuline specifiche anti VZV (VZIG) si è dimostrata efficace in vari contesti clinici nel prevenire o nel ridurre la gravità della varicella nelle persone non immuni esposte all'infezione. Con questa indicazione le VZIG hanno trovato impiego anche nella profilassi post-esposizione delle donne gravide non immuni e nel trattamento dei neonati nelle seguenti situazioni:

- nati da madri con varicella esordita nei 7 giorni precedenti o successivi al parto;
- nati pretermine <28 settimane o con peso alla nascita  $\leq 1000$  g esposti durante il periodo neonatale alla varicella, indipendentemente da storia materna di pregressa varicella o vaccinazione;
- nati pretermine  $\geq 28$  settimane esposti alla varicella nel periodo neonatale e con madri senza evidenza di immunità per la varicella.

La somministrazione delle immunoglobuline nelle donne in gravidanza esposte alla varicella sembrerebbe ridurre l'infezione fetale, ma non annullare la possibilità di SVC (in letteratura segnalato un caso di SVC in donna trattata con immunoglobuline).

Per la prevenzione della varicella in gravidanza le immunoglobuline vanno somministrate entro 72-96 ore dall'esposizione. Negli Stati Uniti d'America, dove è stata recentemente messa in commercio una nuova formulazione di immunoglobuline anti VZV (VariZIG), tale limite è stato esteso fino a 10 giorni dal contatto.

La dose varia in base alla formulazione farmaceutica. Nell'adulto la posologia è 125 IU/10 kg di peso corporeo, con dose massima di 625 IU per via intramuscolare e di 25 IU/kg per via endovenosa.

In Italia sono attualmente disponibili solo immunoglobuline per uso endovenoso (Varitect® CP 25 IU/ml solution for infusion). Tale preparazione, di uso esclusivamente ospedaliero, è importata dall'estero e distribuita con modalità indicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (<http://www.aifa.gov.it>).

Nel neonato la dose minima raccomandata è di 62,5 IU per via intramuscolare quando il peso corporeo è  $\leq 2$  kg e di 125 IU, sempre per via intramuscolare, quando il peso corporeo è compreso tra 2,1 e 10 kg. Per via endovenosa la dose consigliata dal Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale della SIN è di 125 IU entro 96 ore di vita.

Le VZIG non prevencono totalmente la varicella nel neonato (il 50% presenta comunque i sintomi della malattia), ma ne riducono la gravità e la mortalità.

### **Terapia**

L'aciclovir è un analogo sintetico della guanina capace di inibire la replicazione di molti herpesvirus umani, compreso VZV ed è il farmaco più usato per il trattamento della varicella. Rispetto al placebo si è dimostrato efficace nel ridurre la durata e la gravità della malattia se somministrato entro 24 ore dalla comparsa del rash sia in soggetti immunocompromessi che immunocompetenti. Relativamente all'uso in gravidanza, l'impiego è ancora dibattuto per mancanza di studi adeguati in donne in gravidanza. Il farmaco è comunque utilizzabile in gravidanza, in quanto non sono stati evidenziati effetti teratogeni nell'animale e nei casi studiati non sono state rilevate differenze nella frequenza e nel tipo di anomalie congenite nelle donne trattate rispetto alla popolazione generale. Per l'uso in gravidanza l'aciclovir viene preferito ad altri antivirali, come ad esempio il suo profarmaco valaciclovir, in quanto meglio studiato.

Vi è generale consenso nell'uso dell'aciclovir nelle forme gravi di malattia e quando la varicella compare dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, stante il maggiore rischio di polmonite varicellosa nella seconda parte della gravidanza, mentre più controverso è l'impiego del farmaco nelle prime 20 settimane. In questo periodo della gravidanza rischi e benefici della terapia dovrebbero essere discussi con la donna prima dell'eventuale uso.

Aciclovir passa la placenta e può essere rilevato nel liquido amniotico, nel sangue cordonale e in altri tessuti fetali, ma non ci sono evidenze che migliori o prevenga le manifestazioni della SVC.

L'aciclovir viene normalmente utilizzato per via orale alla dose di 800 mg 5 volte al giorno per 5-7 giorni. Nei casi gravi il farmaco può essere somministrato anche per via endovenosa alla dose di 10 mg/kg ogni 8 ore per 5-7 giorni.

L'Aciclovir viene usato anche nel neonato con varicella neonatale per ridurre la gravità della malattia e le sue complicanze. Gli schemi terapeutici consigliati dal Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale della SIN sono i seguenti: 10-20 mg/kg endovena ogni 8 ore per 5-7 giorni seguiti da 20 mg/kg/dose per via orale 4 volte al giorno per altri 7 giorni oppure 10 mg/kg/dose per via orale 4 volte al giorno per 10 giorni.

L'uso dell'aciclovir nei neonati con SVC è stato descritto solo in pochi casi. Il farmaco sembrerebbe comunque bloccare la progressione della malattia a livello oculare e neurologico.

### **PERCORSO DIAGNOSTICO**

Quando una donna in gravidanza ha un contatto con un soggetto con varicella o herpes zoster il medico deve innanzitutto verificare se la paziente è immune o ancora suscettibile all'infezione e se il contatto è stato significativo per acquisire l'infezione. L'anamnesi può dare importanti informazioni sullo stato immunitario della donna in quanto il ricordo di varicella è predittivo di immunità nel 90-99% dei soggetti, almeno nei Paesi a clima temperato. Anche il ricordo di una vaccinazione per la varicella può avere lo stesso significato, ma solo se sono state somministrate due dosi di vaccino (protezione ottenuta negli adulti: 99% con due dosi, 78% con una dose di vaccino).

Se manca il ricordo della malattia o della vaccinazione oppure se il ricordo è incerto oppure, ancora, se la donna proviene da Paesi tropicali (il ricordo di varicella è in questo caso meno predittivo di immunità rispetto alle donne nate in Paesi a clima temperato) è opportuno eseguire un test sierologico per verificare lo stato immunitario per VZV. Fino al 70-90% delle persone che non ricordano la varicella risultano comunque immuni per VZV quando vengono sottoposte a screening sierologico.

Il test sierologico dovrebbe essere eseguito il più rapidamente possibile, in modo da poter effettuare, se la donna non è immune, la profilassi con VZIG.

Le donne con ricordo di varicella o di vaccinazione con 2 dosi di vaccino o con sierologia positiva per VZV-IgG possono essere rassicurate perché verosimilmente immuni e non necessitano di ulteriori controlli.

Le donne con sierologia negativa per VZV IgG e con un contatto significativo con un soggetto con infezione da VZV dovrebbero ricevere la proposta di effettuare la profilassi con VZIG per prevenire o attenuare la malattia e per ridurre il rischio di fetopatia, anche se su questo vi sono opinioni contrastanti.

Per definire se un contatto è stato significativo devono essere valutati il tipo di malattia da VZV (varicella, herpes zoster, varicella post-vaccinale da ceppo wild-type oppure OKA) ed il tempo di esposizione. In generale per la varicella si considera significativo un contatto faccia-faccia per 5 minuti (ad esempio conversare con una persona) o la permanenza nella stessa stanza per 15 minuti. Anche i contatti ripetuti, come quelli che avvengono tra i membri della stessa famiglia, comportano un elevato rischio di contagio.

La somministrazione delle VZIG deve essere effettuata entro 96 ore dal contatto e deve essere ripetuta in caso di nuovo contatto con un soggetto con varicella o herpes zoster, se sono trascorse 3 settimane dall'ultima dose.

Poiché la somministrazione di immunoglobuline non è sempre efficace nel prevenire l'infezione, le donne che ricevono la profilassi devono essere considerate potenzialmente contagiose per 8-28 giorni dal contatto. In questo periodo devono essere sorvegliate per la comparsa di eventuali sintomi della malattia. Le donne che non sviluppano la malattia dovrebbero essere informate della possibilità di eseguire dopo il parto la vaccinazione per la varicella.

Le donne che hanno la malattia dovrebbero rivolgersi al medico alla comparsa dei primi sintomi ed essere isolate fino ad evoluzione crostosa del rash. La gestione dovrebbe essere multidisciplinare. Il trattamento con aciclovir per via orale è normalmente indicato nelle donne con varicella esordita da non più di 24 ore dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Deve essere invece valutato in base alla situazione clinica nelle donne con malattia esordita da non più di 24 ore prima della 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Le donne con forme gravi di varicella o complicanze dovrebbero essere ospedalizzate e trattate con aciclovir per via endovenosa. Il ricovero dovrebbe essere considerato anche nelle donne con condizioni di rischio per un decorso più grave della malattia (immunocompromissione, tabagismo, malattie respiratorie croniche).

Tutte le donne con diagnosi di varicella dovrebbero effettuare un monitoraggio ecografico della gravidanza con primo esame a distanza di almeno 5 settimane dalla comparsa del rash. In caso di riscontro di lesioni ecografiche fetali andrà proposta, dipendentemente dall'epoca gestazionale, l'esecuzione di una amniocentesi.

Se la varicella si manifesta a termine di gravidanza andrà posticipato, se possibile, il parto di 7 giorni dalla comparsa del rash materno, per ridurre la gravità della varicella nel neonato.

In tutti i casi di varicella in gravidanza dovrà essere informato prima del parto il neonatologo del punto nascita.

### **Rischio di infezione in rapporto al tipo di contatto**

- **Varicella.** E' il tipo di contatto più pericoloso. La varicella è infatti una malattia infettiva estremamente contagiosa con un rischio di trasmissione orizzontale molto alto (61%-100% dei contatti suscettibili). La contagiosità inizia 1-2 giorni prima della comparsa del rash e prosegue per 5-7 giorni dopo il rash, fino alla formazione delle croste. La trasmissione avviene, oltre che per contatto con le lesioni cutanee, anche per via aerea attraverso le secrezioni respiratorie del malato.
- **Herpes zoster.** Comporta meno rischi di contagio rispetto alla varicella. La trasmissione orizzontale avviene con frequenza inferiore (16% dei soggetti suscettibili) ed è più facile nelle forme generalizzate di herpes zoster e nelle forme localizzate in zone cutanee esposte (ad esempio herpes zoster oftalmico) rispetto a quelle localizzate in zone cutanee non esposte (ad esempio herpes zoster toracico o lombare).

- **Rash post-vaccinale da ceppo wild-type.** Il rischio di infezione è del 12-37% se la malattia si manifesta con la tipica sintomatologia attenuata (assenza di febbre, poche lesioni cutanee (<50) costituite da papule che tendono a non evolvere in vescicole), mentre è simile a quello della varicella se il numero di lesioni cutanee è superiore a 50.
- **Rash post-vaccinale da virus attenuato (ceppo OKA).** La trasmissione orizzontale da soggetto vaccinato a contatto suscettibile è molto rara e sembra limitata ai soggetti che sviluppano un rash (4-6% dopo la prima dose, 1% dopo la seconda dose). L'infezione secondaria da ceppo OKA è spesso asintomatica o si manifesta con una sintomatologia lieve, ma non sembra comportare rischi per il feto. Va differenziata dalle forme post-vaccinali da ceppo wild-type che, se acquisite in gravidanza, possono invece comportare rischi fetali.

### **Indagini di laboratorio per la valutazione dello stato immunitario**

Per la diagnosi sierologica sono oggi largamente utilizzati, per la semplicità di esecuzione e la possibilità di automazione, test ELISA (enzyme-Linked Immunosorbent Assay), CLIA (ChemiLuminescence ImmunoAssay) e ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) che utilizzano antigeni del virus intero. Questi test hanno una sensibilità adeguata per rilevare l'immunità secondaria all'infezione naturale, ma risultano spesso non sufficientemente sensibili nel rilevare quella post-vaccinale. Gli anticorpi prodotti dopo vaccinazione sono infatti a titolo più basso di un logaritmo rispetto all'infezione naturale. Per questo motivo sono stati sviluppati test più sensibili, come i test gpELISA che utilizzano come antigene le glicoproteine vitali purificate e i test CLIA con determinazione quantitativa degli anticorpi anti VZV. Questi test consentono di differenziare con più facilità i soggetti protetti da quelli non protetti, anche in presenza di bassi titoli anticorpali.

### **Diagnosi nella donna gravida**

La diagnosi di varicella è generalmente clinica quando la malattia si presenta con la tipica sintomatologia. Il laboratorio diventa determinante quando il quadro clinico è atipico (varicella post-vaccinale, varicella in soggetti trattati con immunoglobuline o immunocompromessi) oppure quando è necessaria una diagnosi differenziale con altre patologie (infezioni da Herpes simplex virus (HSV) e enterovirus, reazioni allergiche come la Sindrome di Stevens-Johnson, malattie dermatologiche come la pitiriasi lichenoidale varicelliforme acuta o la psoriasi guttata).

La diagnosi di laboratorio della varicella si basa soprattutto sulla ricerca del virus nei materiali biologici. Meno utile è invece la ricerca degli anticorpi specifici. Varie metodiche possono essere utilizzate per la ricerca del virus (Tzanck test, microscopia elettronica, isolamento in colture cellulari, immunofluorescenza diretta, test di biologia molecolare), ma quelle che vengono oggi considerate il gold standard per la diagnosi, per la loro elevata specificità e sensibilità, sono le metodiche di biologia molecolare. Tra queste la real time PCR è quella che dà maggiore affidamento per il basso rischio di contaminazione, la velocità e facilità di esecuzione, l'alta sensibilità e specificità. Vari materiali biologici possono essere usati per i test di biologia molecolare: tamponi cutanei e muco-cutanei, liquor, BAL, secrezioni nasofaringee, sangue, liquidi intraoculari, tessuto corneale, liquido amniotico. Nella varicella i campioni di elezione sono le vescicole e le croste. Recentemente è stata dimostrata la possibilità di utilizzare per la diagnosi biomolecolare anche altri materiali, come macule e papule e questo potrebbe rivelarsi molto utile per identificare le forme con sintomatologia atipica, come la varicella post-vaccinale, che si presentano solo con macule/papule.

Come indicato in precedenza, la sierologia è di scarsa utilità diagnostica nella fase acuta della malattia, potendo risultare falsamente negativa nei soggetti immunodepressi o falsamente positiva nei soggetti trasfusi e talvolta cross-reattiva con HSV-1. Il risultato dei test per la ricerca delle IgM e delle IgG specifiche deve essere sempre interpretato con cautela. Le IgM possono essere infatti indice di una infezione acuta o recente, ma possono anche essere presenti nelle reinfezioni e nelle



riattivazioni. I test per le IgM possono inoltre dare risultati falsamente positivi in presenza di alti titoli di IgG oppure possono risultare negativi se il prelievo viene eseguito troppo precocemente dopo la comparsa del rash. In uno studio è stato ad esempio rilevato che solo il 25% dei soggetti con varicella accertata mediante test PCR era IgM positivo dopo 0-3 giorni dal rash. In altri studi la percentuale di soggetti IgM positivi saliva al 48% se il prelievo era eseguito entro 4 giorni e al 77% se eseguito più tardivamente a 1-7 giorni dal rash.

Le IgG in assenza di IgM indicano normalmente una pregressa infezione. Il loro riscontro nella fase acuta della malattia può essere diagnostico solo se viene documentata la sierconversione oppure un aumento del titolo di almeno 4 volte in due prelievi eseguiti a distanza di 7-10 giorni. La diagnosi richiede pertanto diversi giorni, a volte anche qualche settimana (in alcuni casi le IgG possono non essere ancora dosabili dopo 2 settimane dal rash) e quindi tempi molto più lunghi rispetto alla PCR. Dove è stata studiata l'utilità della differenza di titolo delle IgG in fase acuta, questa si è dimostrata indicativa solo nel 33% dei casi in confronto alla PCR.

## **DIAGNOSI PRENATALE**

La diagnosi dell'infezione fetale da VZV si basa sull'ecografia e sulla ricerca del DNA virale nel liquido amniotico. Ormai poco utilizzata è invece la ricerca delle IgM nel sangue cordonale perché poco sensibile (IgM dosabili solo nel 25% dei feti infetti) e associata a maggiori rischi ostetrici.

L'ecografia è una tecnica non invasiva molto utile per identificare i feti con SVC in quanto può rilevare molte delle malformazioni caratteristiche di questa sindrome (cicatrici cutanee, deformità degli arti, microcefalia, idrocefalo, calcificazioni in organi e tessuti molli, ritardo di sviluppo intrauterino, polidramnios). Essa permette inoltre di definire l'entità del danno fetale e di avere quindi indicazioni sull'outcome postnatale. L'ecografia andrebbe eseguita ad almeno 5 settimane dal rash materno (prima di 4 settimane non sono infatti visibili anomalie fetali) e andrebbe ripetuta nel corso della gravidanza, perché le malformazioni fetali possono comparire anche molte settimane dopo la varicella materna.

Non tutte le lesioni fetali possono essere rilevate con l'ecografia e per questo motivo una ecografia normale non esclude che il feto possa essere infetto.

L'assenza di anomalie ecografiche non esclude l'infezione fetale, in quanto alcune lesioni possono non essere visibili con l'ecografia. In ogni caso quando i controlli ecografici prenatali risultano nella norma è molto probabile che il feto, se infetto, risulti asintomatico alla nascita, visto che la maggior parte delle infezioni fetali guariscono in utero senza lasciare esiti.

Nella seconda parte della gravidanza la risonanza magnetica può essere utile per evidenziare o meglio definire eventuali danni a carico del SNC. La maggiore sensibilità di questa metodica consente infatti di rilevare anomalie del SNC non visibili con l'ecografia perché più discrete o meno comuni.

La ricerca del DNA virale nel liquido amniotico mediante PCR è il metodo di scelta per la diagnosi prenatale dell'infezione da VZV. Il prelievo di liquido amniotico va effettuato non prima di 5 settimane dall'infezione materna per evitare falsi negativi. Il limite maggiore della ricerca del VZV-DNA nel liquido amniotico è che la sua presenza non è automaticamente espressione di danno fetale. Solo una bassa percentuale di feti VZV-DNA positivi presenta infatti alla nascita una SVC. Nella diagnosi prenatale della varicella l'amniocentesi con ricerca del DNA virale sembra pertanto avere un forte valore predittivo negativo, ma uno scarso valore predittivo positivo. Di conseguenza nelle donne con varicella acquisita in gravidanza la maggior parte degli Autori consiglia di eseguire un monitoraggio ecografico della gravidanza e di effettuare la ricerca del DNA virale con l'amniocentesi solo in caso di riscontro di malformazioni fetali, per confermare la diagnosi e per escludere altre cause di fetopatia (lesioni fetali simili a quelle di VZV possono essere causate da coxsackie B e HSV).

## **DIAGNOSI NEL NEONATO**

La diagnosi di infezione congenita da virus della varicella-zoster non è sempre agevole perché la maggior parte dei neonati infetti è asintomatica e solo il 25% presenta IgM specifiche alla nascita. Per questo motivo sono stati proposti per la diagnosi i seguenti criteri clinici e di laboratorio:

- varicella materna durante la gravidanza;
- presenza nel neonato di lesioni cutanee a distribuzione dermatomericale e/o di ipoplasia degli arti e/o anomalie neurologiche o visive;
- infezione intrauterina accertata per riscontro di
  - DNA virale
  - IgM specifiche alla nascita
  - persistenza di IgG specifiche dopo il 7° mese di vita
  - comparsa di herpes zoster nella prima infanzia

La diagnosi differenziale comprende le infezioni congenite da virus della rosolia, citomegalovirus, HSV, coxsackievirus, *Toxoplasma gondii* e la MIDAS, disordine genetico caratterizzato da difetti congeniti della cute a distribuzione dermatomericale associati a microftalmia.

Infine, la diagnosi di varicella neonatale è generalmente clinica, ma si può avvalere per la conferma anche del laboratorio ed in particolare dei test di biologia molecolare su liquido vescicolare o su altri materiali biologici, come ad esempio il liquor in caso di encefalite. L'indagine di laboratorio è determinante quando vi è la necessità di una diagnosi differenziale con altre infezioni congenite o perinatali che possono dare manifestazioni cliniche simili alla varicella, come ad esempio HSV, enterovirus e sifilide. Anche nella varicella neonatale la diagnosi dovrebbe essere messa in relazione con una varicella materna nell'ultimo mese di gravidanza.

## **BIBLIOGRAFIA**

Alkalay AI, Pomerance JJ, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987;111:320–3. Acyclovir Pregnancy Registry and Valacyclovir Pregnancy Registry. Final study report. 1 June 1984 through 30 April 1999. Glaxo Wellcome; 1999.

Bailey H. Screening for varicella in pregnancy. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UKNSC). NSC UK National Screening Committee. July 2015 Available at:

[http://www.google.it/url?url=http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php%3Fdoc%3D558&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwi28oe7yPzLAhUEuBQKHceBCDEQFggWMAA&usq=AFQjCNHexcTA2NK7dh1kCnynm5aHnhiIwA](http://www.google.it/url?url=http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php%3Fdoc%3D558&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwi28oe7yPzLAhUEuBQKHceBCDEQFggWMAA&usq=AFQjCNHexcTA2NK7dh1kCnynm5aHnhiIwA)

Bohlke K, Galil K, Jackson LA, Schmid DS, Starkovich P, Loparev VN, Seward JF. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 970-977.

Boxall EH, Maple PA, Rathod P, Smit E. Follow-up of pregnant women exposed to chicken pox: an audit of relationship between level of antibody and development of chicken pox. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1193-1200.

Center for Disease Control and Prevention (CDCP). Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition 2015. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>.

Centers for Disease Control and Prevention. Chickenpox (Varicella). Interpreting Laboratory Tests. Available at <http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/lab-tests.html> Accessed: 04 April 2016

Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013. *MMWR* 2013; 62: 574-576.

- Cohen JI, Straus SS, Arvin A. Varicella-zoster virus, replication, pathogenesis and management. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2007: 2774-2818.
- de Melker H, Berbers G, Hahné S, Rümke H, van den Hof S, de Wit A, Boot H. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 3946-3952.
- De Paschale M, Clerici P. Microbiology laboratory and the management of mother-child varicella-zoster virus infection. *World J Virol* 2016; 5: 97-124
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1548-1551.
- Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA. *Varicella-Zoster Virus Virology and Clinical Management*. Cambridge: University Press, 2000: 317-347.
- EUVAC.NET. A surveillance community network for vaccine preventable infectious diseases. Varicella vaccination overview in European countries. *Varicella surveillance report 2010*. Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella\\_report\\_2010\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella_report_2010_euvacnet.pdf)
- Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, Ciofi degli Atti ML, Crovari P; Seroepidemiology Group. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health* 2008; 8:372
- Gabutti G. VZV infection: epidemiology and prevention. *J Prev Med Hyg* 2007; 48: 65-71
- Gershon AA. Chickenpox, Measles, and Mumps. In Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2001: 683-732
- Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 380.e1-7.
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, Paul R, Miodovnik M, Dombrowski M, Sibai B, Van Dorsten P, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 260-265.
- Health Protection Agency. *Guidance on Viral Rash in Pregnancy: Investigation, Diagnosis and Management of Viral Rash Illness or Exposure to Viral Rash Illnesses, in Pregnancy*. Version 1, January 2011. 4.1.4. Chickenpox: page 20. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/322688/Viral\\_rash\\_in\\_pregnancy\\_guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322688/Viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf).
- 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.
- Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 1155-1162.
- Lécuru F1, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Dommergues M. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56: 67-68.
- Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vázquez M, Watson BM, Schmid DS. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 23-32.

- Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012; 32: 511-518.
- Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-40.
- Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008; 122: e744-51.
- Mouly F, Mirlesse V, Méritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, Daffos F. 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.
- Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, Rota MC, de Melker H, Mossong J, Slacikova M, Tischer A, Andrews N, Berbers G, Gabutti G, Gay N, Jones L, Jokinen S, Kafatos G, de Aragón MV, Schneider F, Smetana Z, Vargova B, Vranckx R, Miller E. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007; 25: 7866-7872.
- Pastuszek AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W, Koren G. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-905.
- Prober CG, Gershon AA, Grose C, McCracken GH Jr, Nelson JD. Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 865-869.
- Rodríguez-Castillo A, Vaughan G, Ramírez-Gonzalez JE, Escobar-Gutierrez A. Simultaneous Cocirculation of Both European Varicella-Zoster Virus Genotypes (E1 and E2) in Mexico City. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1712-1715.
- Rodríguez-Fanjul X, Noguera A, Vicente A, González-Enseñat MA, Jiménez R, Fortuny C. Herpes zoster in healthy infants and toddlers after perinatal exposure to varicella-zoster virus: a case series and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 574-576.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline N.13. 2015. Available at <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg13/>
- Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol* 1999; 14: 31-36.
- Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-554.
- Sauerbrei A. Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. *Health* 2010; 2: 143-152.
- Schmid DS, Jumaan AO. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 202-217.
- Schulze A, Dietzsch HJ. The natural history of varicella embryopathy: a 25-year follow-up. *J Pediatr* 2000; 137: 871-874.
- Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D; Maternal Fetal Medicine Committee. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 287-292.
- SIN - Manuale di Infettivologia Neonatale – Seconda edizione - A cura di L. Bollani, I. Stolfi, R. Pedicino, M, Stronati – Biomedica - 2016

Smego RA Jr, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1112-1116.

Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 410-420.

Troughton JA, Crealey G, Crawford V, Coyle PV. Management of varicella contacts in pregnancy: VZIG or vaccination? *J Clin Virol* 2009; 46: 345-348.

Watson B, Civen R, Reynolds M, Heath K, Perella D, Carbajal T, Mascola L, Jumaan A, Zimmerman L, James A, Quashi C, Schmid S. Validity of self-reported varicella disease history in pregnant women attending prenatal clinics. *Public Health Rep* 2007; 122: 499-506.

Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, Rasmussen SA, Sharrar RG. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S178-184.