

# Varicella in gravidanza: i rischi materni e fetali. Cosa c'è da sapere per evitare le complicanze

**L**e infezioni in gravidanza rappresentano un motivo di allarme sia per la donna sia per il medico: alcune di queste in effetti possono essere avere conseguenze importanti per la diade madre-feto, altre sono innocue o quasi.

In un numero precedente di *GynecoAogoi* abbiamo presentato un caso di contenzioso medico-legale relativo ad una donna che aveva contratto la varicella durante la gravidanza e questo ha suscitato delle perplessità in alcuni di noi. **Da questo abbiamo preso spunto per un approfondimento della problematica** che, seppure non frequentissima, non deve essere trascurata. Non dobbiamo, infatti, sottovalutare le complicanze materne della varicella contratta durante la gravidanza che, seppure rare, necessitano di un approccio multidisciplinare. Molto spesso il ginecologo è il primo ad essere consultato: per questo è utile che noi sappiamo cogliere gli elementi clinici di allarme in presenza dei quali è consigliato un ricovero e/o la consulenza con altri specialisti. È altrettanto opportuno conoscere le possibili conseguenze della trasmissione al feto che sono differenti a seconda dell'epoca di gravidanza in cui si verifica l'infezione fetale.

**Il Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Rcog)** ha redatto a gennaio 2015 la quarta edizione di "Linee guida sulla Varicella in gravidanza". Mi fa piacere condividere quanto emerge da questo documento che possiamo utilizzare come aggiornamento per tutti noi. **Ringrazio Maurizio Silvestri e i colleghi di Spoleto** che hanno saputo sintetizzare i vari aspetti dell'infezione da varicella e prodotto un articolo che ritengo possa aiutarci nella nostra pratica clinica.

Elsa Viora  
Presidente Aogoi

a cura di **ASSUNTA CASORELLI\***, **ALESSIO SGRELLI\*\***, **MAURIZIO SILVESTRI\*\***

\*Dirigente medico Uoc Ostetricia e Ginecologia Ospedale San Matteo degli Infermi di Spoleto

\*\*Dirigente medico Uoc Medicina Ospedale San Matteo degli Infermi di Spoleto

° Consiglio Direttivo Aogoi

## EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

La varicella è una malattia esantematica, infettiva e contagiosa che predilige l'infanzia con una incidenza molto elevata entro i 9 anni di età, e non comune negli adulti, con un'incidenza del 7% tra i 14-45 anni. Il maggiore numero di casi si ha in inverno e primavera con epidemie cicliche ogni 2-3 anni (1).

Nel medioevo si riteneva che le malattie esantematiche colpissero i bambini maledetti dalla magia nera. Nel 1500 il medico italiano Giovanni Filippo la descrisse per la prima volta considerandola una forma lieve di vaiolo e, solo nel 1700, il patologo inglese William Heberden dimostrò che si trattava di una malattia con una propria eziopatogenesi.

L'epidemiologia dell'infezione è simile in tutti i paesi europei benché in Italia e Israele si documenta una maggiore incidenza (circa 12%) di sieronegativi oltre i 15 anni di età. Nel nostro paese il maggior numero di segnalazioni si ha nel Nord. La maggior parte delle donne in gravidanza sono immuni ma il dato sta variando a causa dell'immigrazione da zone con clima tropicale o di persone non vaccinate (2).

## TRASMISSIONE E PATOGENESI

La trasmissione avviene per contatto diretto con il liquido delle vescicole o mediante secrezioni rinofaringee. La contagiosità dura dal giorno antecedente la comparsa dell'esantema fino alla formazione delle croste. È possibile, ma raro, il contagio da un herpes zoster attivo. Le reinfezioni subcliniche sono frequenti e dimostrate da dati immunologici anche se non è noto se questi episodi siano potenzialmente contagiosi. Un secondo episodio di infezione è raro e possibile praticamente solo nei soggetti immunodepressi. Dopo la penetrazione attraverso le congiuntive o la mucosa delle alte vie respiratorie, il virus si replica a livello del tessuto linfonodale. Successivamente si verifica una prima viremia con localizzazione e replica a livel-

La varicella è una malattia benigna, ma se contratta in gravidanza, a seconda dell'epoca della gestazione, può avere serie conseguenze, sia per la mamma che per il nascituro.

**Quali sono i rischi materni e fetali** e cosa c'è da sapere sulla diagnosi prenatale e le cure in gravidanza.

La prevenzione primaria il counselling preconcezionale per scongiurare i rischi di infezione.

**Le principali raccomandazioni** delle linee guida internazionali

lo di milza e fegato. La seconda viremia porta alla localizzazione del virus a livello della cute con la formazione delle tipiche lesioni. L'incubazione è di 10-23 giorni (media 14). Possono essere presenti all'inizio solo sintomi prodromici aspecifici quali: astenia, febbre e artromialgie della durata di 1-2 giorni. L'esantema iniziale è caratterizzato da macule rosse che si trasformano in papule e successivamente in vescicole pruriginose. Dopo alcuni giorni le suddette lesioni evolvono in croste o pustole. Le prime lesioni a comparire sono a livello addominale, successivamente vengono coinvolti anche il volto, gli arti, il cuoio capelluto e la mucosa orale. La caratteristica discriminante di tale evoluzione è l'asincronia. L'esantema dura circa 1-2 settimane ed è spesso accompagnato da febbre, prurito, astenia e artromialgie. La varicella può avere anche un decorso paucisintomatico, bolloso o emorragico (nei pazienti affetti da patologie oncoematologiche o che effettuano trattamenti chemioterapici). Nelle persone vaccinate è possibile una forma molto più attenuata della patologia in seguito ad esposizione al virus (3).

## TRASMISSIONE VERTICALE

L'infezione da varicella zoster (VZV) durante la gravidanza è un evento abbastanza raro in quanto gran parte dei soggetti in età adulta sono sieropositivi per il virus. È stato stimato, infatti, che l'incidenza dell'infezione durante la gestazione è di 0,7 casi ogni 1000 gravidanze. La trasmissione verticale può avvenire in utero oppure durante il parto per via ascendente (4).

**I fattori che influenzano la probabilità di trasmissione sono:**

- **il tipo di infezione:** il rischio di trasmissione al neonato da madre infetta è alto (25%) in caso di infezione primaria contratta presso il termine di gravidanza, mentre è basso (<1%) in caso di infezione primaria contratta nella prima metà della gravidanza o in caso di episodi ricorrenti presso il termine di gravidanza
- **la presenza di anticorpi materni** protettivi capaci di attraversare la placenta
- **la modalità del parto** (vaginale o cesareo, tempo tra la rottura delle membrane e il parto).

## RISCHI EMBRIO-FETALI

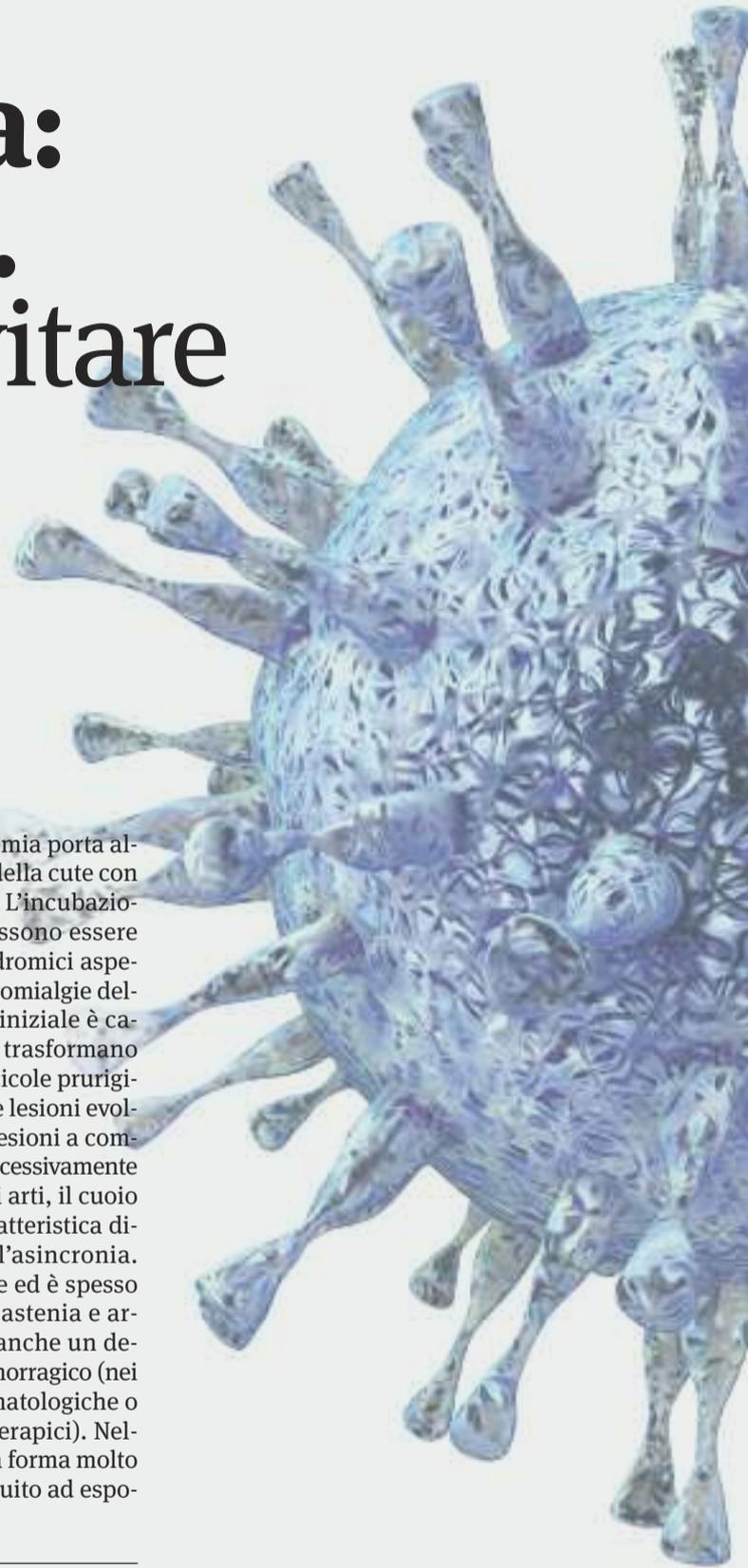
La varicella contratta nel I trimestre di gravidanza non sembra aumentare il rischio di aborto spontaneo.

Quando la madre contrae l'infezione entro la 28ª settimana il feto è a rischio, comunque basso, di sviluppare la sindrome da varicella congenita (Fetal Varicella Syndrome - FVS).

I sintomi clinici di questa patologia sono rappresentati dall'insorgenza di lesioni cutanee, anomalie oculari, quali microftalmia, cataratta e coriorietiniti, microcefalia, difetti neurologici, ritardo psicomotorio, ipoplasia degli arti ed altri difetti scheletrici, atrofia muscolare. **Il 30% circa dei neonati affetti dalla forma grave della Sindrome da Varicella Congenita muore nel corso dei primi mesi di vita** (5).

## DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi prevede la valutazione della storia clinica della donna, le sue modifiche sierologiche e la ricerca del patogeno direttamente nelle se-





## Le indagini prenatali: utilità e limiti

**ECOGRAFIA.** È sconsigliabile effettuare l'ecografia prima che siano trascorse almeno 5 settimane dall'infezione materna. Questo periodo è necessario affinché si possano distinguere con gli ultrasuoni le anomalie fetali ma va segnalato che la storia naturale della sindrome fetale da varicella non è univoca e dipende da diverse variabili; inoltre alcune di queste alterazioni non sono visibili ecograficamente, altre sono di difficile diagnosi ecografica ed altre si manifestano tardivamente.

**AMNIOCENTESI.** Può essere discussa con la donna l'opzione della amniocentesi, tenendo conto delle scarse informazioni che si possono ottenere. Con l'amniocentesi si ricerca il virus della varicella con la metodica PCR. Non rilevare la presenza del virus nel liquido amniotico permette con certezza di fare diagnosi

di assenza d'infezione fetale (elevato valore predittivo negativo), mentre la presenza del virus non necessariamente depone per infezione fetale (basso valore predittivo positivo). Al fine di contenere il numero dei falsi positivi, l'amniocentesi dovrà essere eseguita dopo che le lesioni cutanee siano completamente guarite ed almeno dopo un mese dall'inizio dell'infezione materna. È essenziale inoltre che il laboratorio abbia competenza specifica sulla diagnostica prenatale.

**VILLOCENTESI.** Non viene proposta per i numerosi falsi positivi.

siano trascorse almeno 5 settimane dall'infezione materna. Questo periodo è necessario affinché si possano osservare con gli ultrasuoni le anomalie fetali sopradescritte (6, 7).

Può essere discussa con la donna l'opzione della **amniocentesi**, tenendo conto delle scarse informazioni che si possono ottenere. Nel liquido amniotico si può ricercare il virus della varicella con la metodica PCR. Non rilevare il virus permette di escludere l'infezione fetale fino a quel momento (elevato valore predittivo negativo), mentre la presenza del virus non necessariamente depone per infezione fetale (basso valore predittivo positivo). Al fine di contenere il numero dei falsi positivi, l'amniocentesi deve essere eseguita dopo che le lesioni cutanee siano completamente guarite ed almeno dopo un mese dall'inizio dell'infezione materna. È essenziale inoltre che il laboratorio abbia competenza specifica sulla diagnostica prenatale. **Non va proposta la villocentesi** per i numerosi falsi positivi (8, 9).

### VARICELLA NEONATALE

**Se l'infezione materna viene contratta nelle ultime 4 settimane di gravidanza**, in circa il 50% dei neonati si verifica un'infezione che sarà clinicamente evidente, di cui il 23% circa con evidenza clinica tanto più severa quanto più il parto avverrà a ridosso della manifestazione clinica della madre.

Se la madre sviluppa la malattia almeno **7 giorni prima del parto**, il neonato risulterà abbastanza protetto dagli anticorpi materni e svilupperà varicella in forma lieve, con pochi elementi cutanei. Quando l'esantema materno compare **da meno di 7 giorni prima a 7 giorni dopo il parto** il neonato, non provvisto degli anticorpi materni protettivi, sarà a rischio di sviluppare una forma grave di varicella con coinvolgimento non solo cutaneo ma anche polmonare, epatico e cerebrale. La mortalità in questo caso è elevata; in genere il decesso è causato da polmonite (10, 11).

### RISCHI MATERNI

La varicella in gravidanza può causare mortalità materna o grave morbilità compresa la polmonite, l'epatite e l'encefalite.

crezioni su biopsie di lesioni cutanee. **L'ecografia può essere un supporto**, anche se dai dati di letteratura emerge una bassa sensibilità di questa metodica nell'identificare eventuali anomalie del feto associate alla infezione prenatale da VZV. Il quadro ecografico della sindrome fetale da varicella può manifestarsi attraverso: anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) quali ventricolomegalia, microcefalia, calcificazione dell'encefalo; anomalie degli occhi (microftalmia), ipoplasia degli arti ed altre anomalie dello scheletro, restrizione della crescita fetale (IUGR), polidramnios o oligoidramnios, anomalie placentari. La storia naturale della sindrome fetale da varicella non è univoca e dipende da diverse variabili; inoltre **alcune di queste alterazioni non sono visibili ecograficamente**, altre sono di difficile diagnosi ecografica ed altre si manifestano tardivamente.

**In casi particolari**, è possibile avere maggiori informazioni con la **RM encefalica fetale**. È sconsigliabile effettuare l'ecografia prima che



## SEGUE VARICELLA IN GRAVIDANZA

**Polmonite**

L'incidenza di polmonite varia dal 10 al 12% e l'esito può essere tanto più grave quanto maggiore è l'età gestazionale a causa degli effetti dell'utero gravido sulla funzione respiratoria. I principali fattori di rischio sono: tabagismo, pre-esistente malattia ostruttiva cronica polmonare, immuno-compromissione.

Il tasso di mortalità da polmonite complicante l'infezione da varicella in gravidanza è simile alla popolazione generale (15-40% vs 10-35%) (12).

**Encefalite**

L'encefalite, benché più rara con un'incidenza di circa 1-2 casi su 10.000 gravidanze affette da varicella, ha un tasso di mortalità elevato del 10% in soggetti immunocompetenti e del 30% in gravide immuno-compromesse (13).

**TRATTAMENTO**

Nel caso in cui una donna, durante la gravidanza sia stata esposta al rischio di infezione da virus della varicella è necessario ricorrere ad una terapia immunoprofilattica passiva attraverso la somministrazione di IG VZ entro 10 giorni dall'infezione, che riducono il rischio dell'insorgenza di eventuali complicazioni nella madre e di trasmissione verticale del virus (14).

**Il farmaco antivirale acyclovir** è indicato sia per il trattamento di complicanze materne che possono manifestarsi in seguito a infezione primaria contratta durante la gravidanza sia per attenuare la gravità dei sintomi dell'eventuale varicella neonatale.

**Secondo linee guida internazionali** il trattamento viene somministrato alle donne che presentano lesioni da varicella oltre la 20° settimana di gestazione e il regime raccomandato prevede la somministrazione di acyclovir al dosaggio di 800 mg per 5 volte al giorno per 7 giorni (15-18).

**TRATTAMENTO POLMONITE**

Il trattamento delle complicanze prevede invece dei regimi terapeutici ospedalieri con somministrazione di acyclovir endovena 10 mg/kg 3 volte al giorno per 5 giorni con associata terapia antibiotica soprattutto nei soggetti immunocompromessi. L'utilizzo della terapia antivirale ha infatti consentito di ridurre i tassi di mortalità associati all'infezione.

**CRITERI DI OSPEDALIZZAZIONE**

I criteri di ospedalizzazione dipendono dalla compromissione delle condizioni generali della gravida e sono: (19)

- presenza di sintomi respiratori
- presenza di sintomi neurologici
- presenza di rash emorragici o sanguinamenti che coinvolgono le mucose
- significativa immunocompromissione.

**TIMING DEL PARTO**

**Il timing del parto è individualizzato** e funzione dell'epoca gestazionale e dello stadio dell'infezione fetale e/o materna. Il parto dovrà essere evitato almeno nei 7 giorni successivi alla comparsa dell'esantema materno per consentire il passaggio di anticorpi protettivi dalla madre al feto.

**Alle donne con la varicella deve essere consigliato di allattare.** Nel caso di lesioni attive attorno al capezzolo e fino a quando non saranno diventate croste, è bene prelevare il latte con il tiralatte e somministrarlo al neonato con il biberon (20).

**PREVENZIONE PRIMARIA**

**La prevenzione si basa su l'utilizzo di immunoglobuline specifiche (VZIG)** (immunoprofilassi passiva) **o del vaccino** (immunoprofilassi attiva). Le VZIG vanno somministrate idealmente entro 96 ore (alcuni dati riportano un limite di 10 giorni) dall'esposizione e hanno una protezione di 3 settimane con una efficacia di circa il 50%. Sono ad alto rischio di trasmissione: un contatto domestico o intimo > 5 minuti o essere ricoverata nella stessa stanza di un ospedale con un malato affetto da varicella.

Dopo la somministrazione la gravidava monitorizzata clinicamente fino a 28 giorni. L'immunoprofilassi passiva va ripetuta in caso di nuova esposizione. Non ci sono benefici nell'utilizzo delle immunoglobuline dopo che la varicella si è sviluppata, in tal caso, va iniziata una terapia con acyclovir. Se non è possibile somministrare le immunoglobuline entro 10 giorni si può

# Meglio prevenire



La donna dovrà essere assicurata sulla possibilità di allattare al seno poiché non è stato rilevato il virus della varicella nel latte di donne vaccinate di recente

**LA PRIMA VISITA**

Durante la prima visita in gravidanza deve essere ricercato nell'anamnesi un pregresso contagio con il VZV. Se non risultasse, dovrà essere proposta la ricerca sierologica delle IgG-VZV, raccomandato di evitare i contatti con persone che possono essere state infettate dal virus e suggerita la vaccinazione in puerperio. A questo riguardo, la donna dovrà essere assicurata sulla possibilità di allattare al seno poiché non è stato rilevato il virus della varicella nel latte di donne vaccinate di recente.

**IL VACCINO IN GRAVIDANZA**

In via precauzionale, il vaccino anti-varicella, contenendo virus vivo attenuato, non dovrà essere

somministrato durante la gravidanza, anche se non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della sua somministrazione in questo gruppo di donne. Le donne sieronegative in gravidanza dovranno evitare il contatto sia con persone che stanno attuando il programma vaccinale per la varicella, sia con quelle che l'hanno completato da meno di 4 settimane. La trasmissione del virus attenuato presente nei vaccini è possibile, anche se rara.

**LO SCREENING SIEROLOGICO DI**

**MASSA** non è economicamente conveniente poiché gran parte della popolazione, stimabile fra 80-90%, è immunizzata avendo contratto l'infezione in età pediatrica.

comunque decidere di somministrarle ugualmente o eseguire uno stretto monitoraggio al fine di iniziare una terapia con acyclovir appena si manifestano segni o sintomi della varicella.

I dati sull'efficacia della terapia con acyclovir per ridurre la trasmissione verticale sono scarsi. Dose raccomandata 125 UI ogni 10 Kg di peso fino ad un massimo di 625 unità intramuscolare. Le VZIG passano la placenta ma non esiste alcuna garanzia che possano prevenire l'infezione fetale.

**La vaccinazione è consigliata solamente nei gruppi ad alto rischio in quasi tutta Europa.** Il vaccino è vivo attenuato, iniettato intramuscolo o sottocute, dà una protezione di 20 anni ed una efficacia quasi totale.

Il calendario vaccinale, incluso nel Piano Prevenzione Vaccinale 2017-2019, ha reso obbligatoria ed offerta gratuitamente dal Ssn la vaccinazione anti-varicella; prima dose nel secondo anno di vita e seconda dose a sei anni (obbligatoria per i nati dal 2017).

**CONSULENZA PRECONCEZIONALE**

La vaccinazione anti-varicella deve essere offerta alle donne recettive per il virus varicella-zoster (VZV) (sieronegative IgG VZV) in età fertile. Contrarre la malattia in gravidanza è rischioso per il feto e può essere molto grave per la madre, pertanto devono essere messe in atto politiche di offerta attiva di tali vaccinazioni, anche attraverso una capillare sensibilizzazione di medici di medicina generale e ginecologi. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale - PNPV 2016-2018.

Alla donna in età fertile, durante il programma vaccinale e nelle 4 settimane successive al suo completamento, dovrà essere consigliato di evitare la gravidanza e raccomandato l'utilizzo di un metodo contraccettivo sicuro.

**Durante la prima visita in gravidanza** deve essere ricercato nell'anamnesi un pregresso contagio con il VZV. Se l'anamnesi non è dirimente, è opportuno raccomandare di evitare contatti con soggetti infettanti, proporre la ricerca sierologica delle IgG-VZV ed offrire la vaccinazione in puerperio assicurando che si può allattare al seno poiché non è stato rilevato il virus della varicella nel latte di donne vaccinate di recente.

**Il vaccino anti-varicella**, contenendo virus vivo attenuato, **non deve essere somministrato durante la gravidanza**; anche se non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della sua somministrazione in questo gruppo di donne.

Le donne sieronegative in gravidanza dovranno evitare il contatto sia con persone che stanno attuando il programma vaccinale per la varicella, sia con quelle che l'hanno completato da meno di 4 settimane. La trasmissione del virus attenuato presente nei vaccini è possibile anche se rara.

Lo screening sierologico di massa non è economicamente conveniente poiché gran parte della popolazione, stimabile fra 80-90%, è immunizzata avendo avuto l'infezione di varicella in età pediatrica.



Il consiglio a tutte le donne in età fertile è di verificare l'immunità a questa malattia e, nel caso questa non sia già presente, sottoporsi alla vaccinazione.

Politiche di offerta attiva della vaccinazione anti-varicella, anche attraverso una capillare sensibilizzazione di medici di medicina generale e ginecologi, potrebbero fare la differenza

# Linee guida RCOG

## Green Top guideline No. 13 January 2015

- **Lo screening sierologico per la condizione di immunità alla varicella non è raccomandato per tutte le donne** dal UK National Screening Committee, per la carenza di informazioni attendibili sulla reale incidenza della infezione da virus varicella-zoster (VZV) in gravidanza e sugli esiti che seguono un trattamento. Tuttavia alla donna sieronegativa prima di una gravidanza oppure dopo il parto dovrebbe essere offerta la vaccinazione.
- **Durante la prima visita in gravidanza** deve essere ricercata nell'anamnesi la pregressa infezione da VZV. Nelle donne che non ricordassero di averla contratta, dovrà essere consigliato di evitare il contatto con soggetti infetti e proposto il test sierologico specifico.
- **Alla donna in gravidanza sieronegativa entrata in contatto con soggetti infetti**, deve essere offerta subito la sieroprofilassi con immunoglobuline specifiche; queste possono migliorare il decorso della malattia materna e ridurre la trasmissione fetale solo se somministrate entro 10 giorni dal contatto.
- **Le complicanze dell'infezione da varicella**, quali polmonite, epatite ed encefalite, hanno una prognosi peggiore nelle donne in gravidanza. Raramente la prognosi può essere infausta.
- **La gestione clinica della donna** che ha contratto l'infezione, che dovrà essere multidisciplinare (ginecologo, infettivologo, neonatologo), potrebbe richiedere il ricovero ospedaliero.
- **L'infezione di varicella nel primo trimestre** non sembra aumentare il rischio di aborto spontaneo mentre, se contratta prima della 28 settimana, determina un basso rischio che si sviluppi la sindrome fetale da varicella.
- **L'ecografia** per la ricerca di anomalie morfologiche fetali non deve essere effettuata prima di 5 settimane dall'inizio dell'infezione materna.
- **La ricerca del DNA virale nel liquido amniotico**, data l'elevata incidenza dei falsi positivi, ha poca rilevanza per la diagnosi d'interessamento fetale.
- **Nell'infezione materna insorta nelle ultime quattro settimane di gravidanza** è significativo il rischio di varicella connatale. La prognosi fetoneonatale potrebbe essere severa quando la malattia è contratta una settimana prima del parto. È consigliabile procrastinare la nascita di almeno 7 giorni affinché passino al feto gli anticorpi materni ad azione protettiva. La prognosi neonatale risulta severa anche quando l'eruzione materna compare entro 7 giorni dopo il parto.
- **Le donne con l'infezione da varicella possono allattare.**



### I RISCHI SONO MAGGIORI POCO PRIMA DEL PARTO

Se la madre sviluppa la malattia almeno 7 giorni prima del parto, il neonato risulterà abbastanza protetto dagli anticorpi materni e svilupperà varicella in forma lieve, con pochi elementi cutanei. Quando l'esantema materno compare da meno di

7 giorni prima a 7 giorni dopo il parto il neonato, non provvisto degli anticorpi materni protettivi, sarà a rischio di sviluppare una forma grave di varicella con coinvolgimento non solo cutaneo ma anche polmonare, epatico e cerebrale. La mortalità in questo caso è elevata, in genere il decesso è causato da polmonite.

### Per saperne di più

1. Miller E, Marshall R, Vurdien JE. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol* 1993;4:222-30
2. 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 Nov 7;25(45):7866-72. Epub 2007 Aug 8
3. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011;118:1155-62
4. Pinot de Moira A, Edmunds WJ, Breuer J. The cost-effectiveness of antenatal varicella screening with post-partum vaccination of susceptibles. *Vaccine*. 2006 Feb 27;24(9):1298-307. Epub 2005 Oct 3
5. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994 Jun 18;343(8912):1548-51
6. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992;11:459-63
7. Verstraelen H, Vanzielegheem B, Defoort P, Vanhaesebrouck P, Temmerman M. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in fetal varicella syndrome: correlation with pathology findings. *Prenat Diagn* 2003;23:705-9
8. 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 Oct;177(4):894-8
9. Mirlesse V, Solé Y, Jacquemard F, Delhommeau F, Daffos F. Persistent maternal viremia after varicella infection during pregnancy as a possible cause of false positive prenatal diagnosis of fetal infection on amniotic fluid. *BJOG*. 2004 Aug;111(8):885-7
10. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994 Mar 31;330(13):901-5
11. Koren G. Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1591-2
12. Weber Dm, Pellicchia Ja. Varicella Pneumonia: Study Of Prevalence In Adult Men. *JAMA*. 1965 May 10;192:572-3
13. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis*. 1995 Sep;172(3):706-12
14. Health Protection Agency. Guidance on Viral Rash in Pregnancy: Investigation, Diagnosis and Management of Viral Rash Illness, or Exposure to Viral Rash Illness, in Pregnancy. London: Health Protection Agency; 2011 [https://www.gov.uk/government/publications/viral-rash-in-pregnancy]
15. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC 3rd. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992 Sep 1;117(5):358-63
16. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-99. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201-7
17. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010;304:859-66
18. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D; Maternal Fetal Medicine Committee. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 274. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:287-92
19. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998;36 Suppl 1:59-71
20. Brown NW, Parsons AP, Kam PC. Anaesthetic considerations in a parturient with varicella presenting for Caesarean section. *Anaesthesia* 2003;58:1092-5
21. Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG) Chickenpox in pregnancy. Green-top guidelines January 2015 www.rcog.org.uk

