

**La vaccinazione antivariella nel bambino con leucemia
o tumore solido: il punto di vista del Comitato Scientifico di
Disciplina Infezioni dell'Associazione Italiana di Ematologia e
Oncologia Pediatrica**

Anti-Varicella Zoster Virus vaccination in children with acute
leukemia or solid tumor: the position of the Group for Infectious
Diseases of the Italian Association of Pediatric Hematology and
Oncology

Parole chiave: vaccinazione, varicella, leucemia, tumore solido

Key words: varicella, vaccination, leukemia, solid tumor

E. Castagnola, S. Cesaro, D. Longoni, M. R. Rossi, A. Rovelli, L. Tasso,
C. Viscoli, G. Masera, per il Gruppo Terapia di Supporto - Sezione Infezioni -
dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Rubrica: articoli di aggiornamento
Review articles

Autore per la corrispondenza e le bozze:

Elio Castagnola
Unità Operativa di Malattie Infettive
Istituto Scientifico G.Gaslini
Largo G.Gaslini, 5
16147 - Genova
Tel: 010.5636.428
Fax: 010.377.65.90
E-mail: elicastagnola@ospedale-gaslini.ge.it

Introduzione

La varicella, manifestazione della primo-infezione da virus varicella zoster (VZV), è classicamente considerata una malattia grave nei bambini immunocompromessi. La recente disponibilità di vaccino anti VZV vivente attenuato, efficace e ben tollerato, ha riaperto il dibattito sulle strategie di profilassi di questa temibile complicanza nei soggetti immunocompromessi.

Il bambino sottoposto a chemioterapia antineoplastica è sicuramente uno dei soggetti a maggior rischio di complicanza grave da varicella. A questo proposito, vale la pena di ricordare che una recente circolare del Ministero della Sanità raccomanda la possibilità di vaccinare contro la varicella i soggetti immunocompromessi ¹, e che in un recente editoriale sulla Rivista Italiana di Pediatria ² la vaccinazione anti varicella è consigliata in *“bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta...nelle migliori condizioni per evitare possibili rischi conseguenti alla somministrazione di un virus vivo anche se attenuato (essere in remissione continua da almeno 1 anno e con conta di linfociti > 700/mmc e piastrine > 100000/mmc)”* e in *“bambini con tumori solidi in remissione, avendo cura di sospendere la terapia di mantenimento una settimana prima e una dopo la vaccinazione”*.

Pur condividendo in linea di principio l'affermazione della necessità, qualora possibile e in tutta sicurezza per il paziente, di eseguire profilassi attiva delle infezioni, sia nei soggetti sani, sia negli immunocompromessi, riteniamo che queste affermazioni possano essere fuorvianti, in quanto *non basate su una conoscenza aggiornata del reale impatto della malattia “varicella” nel bambino con leucemia o tumore solido* e non misurate sull'obiettivo più importante per il

paziente, cioè la guarigione dalla malattia di base. La profilassi della varicella nel bambino onco-ematologico non trapiantato non può prescindere a nostro avviso da considerazioni riguardanti la terapia della malattia di base (che, non dimentichiamolo, rappresenta il problema principale!), per la cui guarigione è necessario mantenere tempi e dosaggi ben precisi della chemioterapia³.

Per definire il problema, la Commissione Terapia di Supporto Sezione Infezioni dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha incaricato un gruppo di esperti di valutare l'incidenza e le diverse opzioni di profilassi e terapia della varicella nei bambini sottoposti a chemioterapia antineoplastica, allo scopo di stilare un documento di riferimento per i medici a cui è deputata la gestione di questi pazienti. Le indicazioni relative alla gestione pratica della varicella nel bambino con malattia emato-oncologica vengono riportate nelle Tabelle 1 e 2.

Il documento seguente è stato sottoposto al vaglio dell'assemblea dei centri AIEOP partecipanti ai protocolli di terapia delle leucemie linfoblastiche acute (LLA) tenutasi a Milano il 29-30 marzo 1999, che lo ha approvato.

Epidemiologia della varicella

La varicella si presenta nella tarda parte della stagione invernale e all'inizio della primavera, con rapida diffusione ai contatti non immuni. Nel 99% dei bambini sani esposti, la varicella si rende clinicamente manifesta tra l' 11° e il 20° giorno dopo l'esposizione. La percentuale di trasmissione ai fratelli conviventi è dell'ordine del 70-90%.

Il periodo prodromico è probabilmente quello di massima infettività. I soggetti infetti sono contagiosi per un periodo che va da 5 giorni prima a non più di 5 giorni dopo la prima gittata di vescicole; la trasmissione avviene per via aerea tramite le goccioline aerosoliche delle secrezioni respiratorie e tramite contatto diretto con le lesioni. Il virus è estremamente labile e quindi difficilmente trasmissibile attraverso oggetti contaminati ^{1,4,13,14}. Circa il 10% dei soggetti con più di 15 anni è ancora suscettibile al virus. I soggetti affetti da herpes zoster (espressione della riattivazione endogena del VZV) possono trasmettere l'infezione attraverso contatto con le lesioni.

Definizione di contatto con paziente affetto da varicella

Per *contatto* si intende qualunque persona che abbia avuto rapporti con un soggetto infetto e abbia quindi avuto la possibilità di acquisire l'infezione. Si definisce *contatto stretto* un soggetto che frequenti "regolarmente" (quotidianamente) il domicilio del paziente, un compagno di classe, un operatore sanitario esposto. Un *convivente* è invece un soggetto che condivide con il paziente la stessa abitazione ^{1,4}.

Per quanto riguarda il rischio di trasmissione di varicella nel soggetto immunocompromesso, il *contatto adeguato* (ossia quel contatto in seguito al quale è verosimile che l'infezione si trasmetta) viene definito dal verificarsi di una delle seguenti possibilità: ⁴

- condivisione di una stanza d'ospedale con 4 o meno letti
- permanenza in un letto adiacente a quello di un malato con varicella in una stanza più grande

- visita in ospedale di una persona potenzialmente contagiosa
- contatto “faccia a faccia” o gioco in ambiente chiuso (ad es. scuola materna) con soggetto infetto;

La durata del *contatto* è discussa, ma si ritiene a rischio un contatto di circa 1 ora⁴.

Una corretta definizione del rischio e della conseguente necessità di eseguire una profilassi richiede per altro sia un'accurata anamnesi del contatto, sia una valutazione dei rischi effettuata da persona esperta e dotata di buon senso clinico.

Se il caso indice è un familiare convivente di un paziente immunodepresso, sia il paziente, sia eventuali altri famigliari non immuni devono essere allontanati^{1,4}.

La varicella nel bambino con malattia emato-oncologica non trapiantato

Dati epidemiologici

Incidenza di varicella e sue complicanze in bambini in chemioterapia per tumore solido o leucemia acuta: dati della letteratura

Una ricerca bibliografica degli articoli sulla letteratura medica internazionale in lingua inglese pubblicati tra il 1979 e il 1999 (30 aprile) eseguita su MEDLINE mediante Internet Grateful Med, impiegando come parole chiave “leukemia, varicella, disease” e focalizzando su soggetti di età inferiore a 18 anni sottoposti a terapia antitumorale, ma non trapiantati di midollo, ha permesso di identificare 3 studi di incidenza di varicella in bambini con malattia neoplastica non trapiantati¹⁵⁻¹⁷ a cui si aggiungono 2 capitoli su trattati di malattie infettive in soggetti immunocompromessi^{11,12}. Sulla base dei dati disponibili è possibile

stimare che il rischio di varicella a seguito di contatto di un paziente non immune in terapia per leucemia con un altro soggetto contagioso si aggiri intorno al 20-35%. In questi casi il rischio di malattia grave è maggiore in presenza di linfopenia (<500/mm³), e nelle fasi precoci di malattia, quando la chemioterapia è più aggressiva ^{11,12}. In caso di complicanze, il polmone è l'organo più frequentemente colpito (3-7 giorni dopo l'inizio dell'eruzione cutanea), seguito dal fegato e dal sistema nervoso centrale. La comparsa di lesioni neurologiche 4-8 giorni dopo l'esordio della malattia è un indice prognostico sfavorevole. La mortalità in questi casi risulta pari al 7-30% a seconda delle casistiche ^{11,12}. L' acyclovir somministrato per via endovenosa in fasi molto precoci della malattia ha migliorato decisamente la prognosi della varicella nel soggetto immunocompromesso ed è al momento da considerarsi la terapia di scelta in questi pazienti ^{4, 6,7,18-23}.

Incidenza di varicella e sue complicanze in bambini in terapia per tumore solido o leucemia acuta: dati AIEOP

L'AIEOP, nel suo complesso, non dispone di dati riferibili all'incidenza di varicella nei bambini in trattamento presso tutti i suoi centri. Esperienze di singoli centri hanno dimostrato bassa incidenza di malattia e assenza di complicanze gravi ²³. Dati disponibili presso il Registro Italiano dei Pazienti Fuori Terapia indicano che la varicella è risultata essere causa principale o concausa di morte in soli 4 pazienti su una coorte di 6402 soggetti con neoplasia contratta in età pediatrica che avevano raggiunto almeno una sospensione elettiva delle cure, diagnosticati tra il 1967 e il 1992 e in follow up

fino al 1997 (R. Haupt, comunicazione personale). Due di questi casi si sono osservati in era “pre acyclovir”, mentre gli altri 2 casi sono stati osservati in un paziente in progressione di malattia e in un’altro in fase di induzione in presenza di grave aplasia midollare.

Profilassi

Profilassi passiva mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche e/o acyclovir per via orale

La somministrazione di immunoglobuline specifiche anti VZV per via endovenosa in bambini leucemici con contatto certo con paziente affetto da varicella è risultata efficace nel ridurre l’incidenza di questa complicanza ^{4,6,23,24}, anche se esistono in letteratura segnalazioni di fallimenti, con comparsa della malattia dopo un periodo di incubazione più lungo del previsto⁴. Studi su casistiche numericamente limitate di soggetti immunocompetenti hanno suggerito che l’acyclovir orale somministrato per almeno 5 giorni a partire dal 7°-9° giorno dal contatto potrebbe essere efficace, con effetto dose-dipendente, nel prevenire o quanto meno attenuare la varicella ^{4, 25-27}. L’esperienza nel paziente leucemico di età pediatrica è ancora più limitata (3 casi) ⁵. L’associazione di immunoglobuline specifiche endovenose e acyclovir orale è stata praticata in una piccola casistica di pazienti immunocompromessi con risultati apparentemente incoraggianti ²⁸. Per contro è necessario sottolineare che l’incremento dell’uso profilattico di acyclovir potrebbe portare alla comparsa di ceppi di VZV resistenti a questo farmaco ^{6,9}. In conclusione, l’efficacia della profilassi con acyclovir orale,

farmaco dotato di scarso assorbimento gastro-intestinale ⁹, non è mai stata testata in maniera adeguata e le conoscenze si basano su dati aneddotici. Ne consegue che si tratta di una procedura di efficacia non dimostrata che non può essere raccomandata.

Profilassi attiva mediante vaccinazione con virus vivente attenuato

Il vaccino anti VZV è risultato essere efficace e ben tollerato in soggetti sani, per cui esso è stato introdotto dalle autorità sanitarie americane nel calendario vaccinale per l'età pediatrica ^{4, 29,30} e tra gli operatori della sanità americana^{4,31}. La possibilità di effettuare una vaccinazione "di massa" potrebbe chiaramente ridurre sia l'elevata incidenza sia le complicanze di questa infezione in tutta la popolazione.

Numerosi studi hanno dimostrato la possibilità di prevenire la varicella vaccinando bambini in chemioterapia di mantenimento per leucemia con VZV vivente ed attenuato ^{4,32-35}. Il tasso di sierconversione in questi soggetti è risultato essere pari all'85-90%, contro ad un tasso del 94-100% nel soggetto normale. In una percentuale di casi non trascurabile (10%-15%) sono state necessarie due dosi di vaccino distanziate di un mese l'una dall'altra per ottenere la sierconversione. Anche se il 18%-46% dei vaccinati perde gli anticorpi da 3 a 24 mesi dopo la vaccinazione, un certo grado di protezione rimane, come dimostrato dal fatto che la percentuale di trasmissione di malattia per esposizione familiare in questi casi è risultato pari al 29% e quindi di gran lunga inferiore all'80%-90% che si osserva nei non vaccinati.

Tutti gli studi hanno dimostrato che la vaccinazione anti VZV non produce effetti collaterali di rilievo ⁴, anche se il 25-50% dei vaccinati presenta febbre e/o esantemi transitori ³⁶ con necessità di terapia antivirale con acyclovir nel 1-5% di questi casi. E' stata altresì segnalata la possibilità di comparsa di herpes zoster (con incidenza per altro pari o inferiore a quella osservabile dopo malattia naturale) ^{33, 37}.

Rarissimamente nel bambino leucemico vaccinato sono state descritte complicazioni quali polmonite, epatite, convulsioni, trombocitopenia ³⁸, anche se in tempi assai recenti autori danesi hanno segnalato 2 episodi di infezione mortale in bambini leucemici dopo vaccinazione anti varicella ³⁹.

Per minimizzare il rischio di malattia post-vaccinale nei pazienti leucemici vaccinati, è ritenuta necessaria una attenta valutazione della fase di trattamento della malattia di base e dei farmaci impiegati, con consiglio 1) di non vaccinare i pazienti durante la fase di induzione di remissione della leucemia, 2) di procrastinare la vaccinazione alla fase di mantenimento e 3) di sospendere la chemioterapia antitumorale per 15 giorni (una settimana prima e una dopo la vaccinazione) e la terapia steroidea per 21 giorni (una settimana prima e due dopo) ^{40,41}. Peraltro, la fase di induzione (quella in cui non si può vaccinare) è proprio quella in cui un eventuale contagio di varicella avrebbe le conseguenze più gravi, mentre la fase di mantenimento (quella in cui si può vaccinare) coincide (presumibilmente) con un rischio ridotto di complicanze, purchè si pongano in atto le adeguate misure profilattiche (immunoglobuline endovenose) e, eventualmente, terapeutiche (acyclovir per via endovenosa). Inoltre, è ipotizzabile che la sospensione della terapia antitumorale in questa

fase possa avere ricadute negative sui risultati del trattamento della malattia di base^{3,40}.

Sulla base di queste considerazioni, e vista la buona efficacia e tollerabilità nel soggetto sano, la possibilità di *vaccinare i “contatti” del paziente che non risultino immuni* alla varicella, costituirebbe una prima possibilità di costituire una immunità di gruppo attorno al paziente, riducendo così il rischio di contrarre la malattia per il malato. Questa pratica potrebbe risultare “sicura” per i pazienti in quanto è stato osservato che il bambino sano vaccinato non sembra trasmettere il virus attenuato⁴², mentre è stata descritta la trasmissione di VZV da soggetto immunocompromesso vaccinato a soggetto sano⁴³. Il soggetto “sano” vaccinato deve essere allontanato dal paziente immunocompromesso solo se sviluppa rash⁴. Tuttavia, se inavvertitamente si verifica un contatto, l’uso delle immunoglobuline specifiche non è raccomandato, poiché la trasmissione è rara e la malattia, se si sviluppa, è a decorso attenuato⁴.

Raccomandazioni

L’esame dei dati della letteratura al momento disponibile consente le seguenti considerazioni:

- la varicella è una infezione relativamente frequente nei bambini in terapia per leucemia o tumore solido, con un tasso non trascurabile di mortalità, ma la terapia con acyclovir per via endovenosa è assai efficace e ne ha decisamente cambiato la prognosi

- la varicella non è una complicanza frequente e non rappresenta una causa frequente di morte nei bambini seguiti presso i centri AIEOP
- nei bambini leucemici il vaccino anti VZV è efficace e sicuro, ma la fase di maggior rischio di varicella grave coincide con quella di massima aggressività delle terapie, in cui il paziente non può essere vaccinato
- la vaccinazione anti-VZV può essere eseguita solo durante fasi di mantenimento, in cui l'immunodepressione è meno intensa, e prevede la sospensione del trattamento antineoplastico
- l'efficacia del trattamento antineoplastico è strettamente correlata al mantenimento dei tempi e delle dosi consigliate (dose-intensity) 3.

Pertanto, è opinione del Gruppo Terapia di Supporto - Sezione Infezioni dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica che *la vaccinazione anti-varicella con VZV vivo attenuato non sia attualmente raccomandabile nel bambino in terapia per leucemia o tumore solido.*

Bibliografia

1. *Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica. Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi o contatti.* Circolare del Ministero della Sanità n. 4 del 13/3/98.
2. Marchisio P, Principi N. *La varicella nel bambino e nell'adolescente: terapia e profilassi.* Rivista Italiana di Pediatria 1998; 24: 9-21.

3. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. *Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia*. Blood 1999; 93: 2817-2823.
4. *Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP)*. Morbid Mortal Week Rep 1996; 45: 1-25.
5. Ishida Y, Tauchi H, Higaki A, Yokota-Outou Y, Kida K. *Postexposure prophylaxis of varicella in children with leukemia by oral acyclovir*. Pediatrics 1996; 97: 150-151.
6. Balfour HHJr. *Antiviral drugs*. N Engl J Med 1999; 340: 1255-1268.
7. Meszner Z, Nyerges G, Bell AR. *Oral acyclovir to prevent dissemination of varicella in immunocompromised children*. J Infect 1993; 26: 9-15.
8. 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: 626-631.
9. Reusser P. *Current concepts and challenges in the prevention and treatment of viral infections in immunocompromised cancer patients*. Support Care Cancer 1998; 6: 39-45.
10. Snoeck R, Andrei G, De Clerq E. *Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infection: a guide to treatment*. Drugs 1999; 57: 187-206.
11. Lee JW, Pizzo PA. *Management of specific problems in children with leukemias and lymphomas*. In: Patrick CC, ed. *Infections in immunocompromised infants and children*. London: Churchill Livingstone 1992: 195-214.

- 12.Hirsh MS. *Herpes group virus infections in the compromised host*. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. London: Plenum Medical Book Co 1994: 379-396.
- 13.Whitley RJ. *Varicella-zoster virus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York, NY: Churchill Livingstone 1995: 1345-1351.
- 14.Brunell PA. *Infezioni da Varicella-Zoster*. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Trattato di infettivologia pediatrica*. Torino: Centro Scientifico Editore 1993: 1785-1789.
- 15.Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. *The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18: 106-112.
- 16.Poulsen A, Schmiegelow K, Yssing M. *Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Hematol Oncol 1996; 13: 231-238.
- 17.Rowland P, Wald ER, Mirro JR, Yunis E, Albo VC, Wollman MR, Blatt J. *Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 1995; 13: 1697-1703.
- 18.Chanock SJ, Pizzo PA. *Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects*. Semin Oncol 1997; 24: 132-140.

19. Wingard JR. *Viral infections in leukemia and bone marrow transplant patients*. Leuk Lymphoma 1993; 11 (Suppl. 2): 115-125.
20. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. *Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children--a collaborative study*. J Pediatr 1982; 10: 622-625.
21. Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S. *Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children*. J Infect Dis 1988; 157: 309-313.
22. Nyerges G, Meszner Z. *Treatment of chickenpox in immunocompromised children*. Am J Med 1988 29; 85: 94-95.
23. Rovelli A, De Marchi R, Limonta M, Rossi MR, Masera G. *La profilassi passiva e la terapia antivirale con acyclovir nella varicella del bambino leucemico: esperienza di otto anni in un centro di ematologia pediatrica*. Rivista Italiana di Pediatria 1993; 19: 615-620.
24. Chen SH, Liang DC. *Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella*. Pediatr Hematol Oncol 1992; 9: 347-351.
25. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. *Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact*. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 1162-1165.
26. 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: 219-222.

- 27.Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, Ozaki T, Asano Y. *Dose-dependent effects of oral acyclovir in the incubation period of varicella*. Acta Paediatr 1996; 85: 1418-1421.
- 28.Kavaliotis J, Loukou I, Trachana M, Gombakis N, Tsagaropoulou-Stigga H, Kolioukas D. *Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit*. Med Pediatr Oncol 1998; 31: 166-169.
- 29.*Active and passive immunization*. In: Peter G, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics 1997: 1-71.
- 30.Gershon A. *Varicella: to vaccinate or not to vaccinate?* Arch Dis Child 1998; 79: 470.
- 31.Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchman SD. *Guideline for infection control in health care personnel, 1998*. Am J Infect Control 1998; 26: 289-354
- 32.Yeung CY, Liang DC. *Varicella vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Pediatr Hematol Oncol 1992 ; 9: 29-34.
- 33.Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. *The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia*. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med 1991; 325: 1545-1550.
- 34.Arbeter AM, Granowetter L, Starr SE, Lange B, Wimmer R, Plotkin SA. *Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live*

- attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy.*
Pediatrics 1990; 85: 338-344.
35. Gershon AA, Steinberg SP. *Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine.* N Engl J Med 1989; 320: 892-897.
36. Brunell PA, Geiser CF, Novelli V, Lipton S, Narkewicz S. *Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia.* Pediatrics 1987; 79: 922-927.
37. Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. *The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia.* N Engl J Med 1988; 318: 543-548.
38. Lee SY, Komp DM, Andiman W. *Thrombocytopenic purpura following varicella-zoster vaccination.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1986, 8: 78-80.
39. Christensen CL, Poulsen A, Bottiger B, Kirk M, Andersen HK, Schmiegelow K. *Complications in two children with acute lymphatic leukemia caused by vaccination against varicella zoster virus.* Ugeskr Laeger 1999; 161: 794-796.
[Article in Danish]
40. Lydick E, Kuter BJ, Zajac BA, Guess HA. *Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukaemia who received Oka/Merck varicella vaccine.* NIAID Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Vaccine 1989; 7: 549-553.
41. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. *Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada.* J Infect Dis 1996; 174 Suppl 3: S320-S323.

42. Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Smith S, Arvin AM. *Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings.* Pediatrics 1991, 87: 166-170.

43. Hughes P, LaRussa P, Pearce JM, Lepow M, Steinberg S, Gershon A. *Transmission of varicella-zoster virus from a vaccinee with leukemia, demonstrated by polymerase chain reaction.* J Pediatr 1994 ; 124: 932-935.

Tab. I.

Modalità di profilassi e terapia dell'infezione da VZV in bambini con malattia neoplastica.

Tipo di intervento	Farmaci consigliati (f)	Tempi di intervento e durata	Dose	Note
Profilassi post esposizione	immunoglobuline specifiche ev (a)	entro 72 (massimo 96) ore	125 U/10 kg (dose massima 625 U).	La chemioterapia non deve essere sospesa (a)
	acyclovir per os (b)	tra i giorni 7 e 11 post esposizione	20 mg/kg 4 volte/die (max 800 mg/dose) per 5-7 giorni	
Terapia della varicella (c,d)	acyclovir ev	iniziare il più presto possibile e comunque nelle prime 24 ore di esantema e proseguire per almeno 7 giorni e comunque sino a risoluzione completa	500 mg/mq 3 volte/die ev (nei bambini < 1 anno 10 mg/kg/dose 3volte/die)	Sospendere chemioterapia
Terapia dell'herpes zoster (d,e)	acyclovir ev	per almeno 7 giorni e comunque sino a risoluzione completa	500 mg/mq 3 volte/die ev (nei bambini < 1 anno 10 mg/kg/dose 3 volte/die)	Sospendere chemioterapia Terapia ev in pazienti <ul style="list-style-type: none"> • terapia steroidea a qualunque dose, e/o • fase di aplasia, e/o • con interessamento di due o più dermatomeri non contigui, e/o • oftalmico o viscerale

- a) I pazienti in trattamento mensile con immunoglobuline aspecifiche devono essere comunque sottoposti a profilassi, in quanto il titolo anticorpale anti VZV presente nelle immunoglobuline "standard" non è sufficiente a fornire copertura contro VZV. Se si verifica un'ulteriore esposizione oltre 2 mesi dopo la somministrazione di immunoglobuline specifiche anti VZV in un bambino che non ha avuto varicella la profilassi passiva deve essere ripetuta. Le immunoglobuline specifiche riducono l'incidenza di complicanze, ma potrebbero non prevenire l'insorgenza della varicella. Peraltro è possibile che in alcuni casi il decorso possa anche essere reso asintomatico. Il periodo d'incubazione nei soggetti trattati con immunoglobuline specifiche può risultare prolungato dai soliti 14-16 giorni sino a 28 giorni dopo il contatto (4)
- b) Questo approccio è stato studiato in soggetti immunocompetenti, ma la sua efficacia nei bambini leucemici non è assolutamente provata, risultando esclusivamente aneddotica (5). In soggetti ad alto rischio (aplasia prevista ≥ 2 settimane, terapia steroidea > 1 mg/kg prednisone equivalente o terapia steroidea protratta >7 giorni), potrebbe essere considerata in caso di segnalazione del contatto è tardiva (>96 ore) o in aggiunta alle immunoglobuline specifiche. Deve essere ricordato comunque che tale profilassi potrebbe alterare il periodo d'incubazione e/o la risposta immunitaria successiva all'infezione (4,6).
- c) In fasi di trattamento chemioterapico non intensivo, in assenza di interessamento mucocutaneo, indipendentemente dall'entità dell'estensione con o senza febbre in assenza di interessamento oftalmico o viscerale la terapia potrebbe essere condotta per os (7) con acyclovir 20 mg/kg 4 volte/die (massimo 800 mg/dose). E' stata sperimentata con successo la possibilità di terapia sequenziale iniziando e.v. e proseguendo per os. (6,8)
- d) In caso di resistenza, definita come mancata risposta o addirittura progressione della malattia nonostante trattamento a dosi adeguate entro 5-7 giorni dall'inizio della terapia (4,6), la terapia è con foscarnet alla dose di 180 mg/kg/die ev in 2 dosi, idratando il paziente e monitorando ionogramma e funzionalità renale. (6,9,10)
- e) Nei soggetti con interessamento di un solo dermatomero è possibile proseguire la chemioterapia se non aggressiva (mantenimento), somministrando per os acyclovir 20 mg/kg 4 volte/die (massimo 800 mg/dose). Alternativamente può essere sospesa temporaneamente la chemioterapia, iniziato il trattamento antivirale e valutata l'evoluzione dopo 24-48 ore. Se l'evoluzione è positiva, la chemioterapia può anche essere ripresa.
- f) Recentemente si sono resi disponibili 2 nuovi farmaci con attività anti VZV, simile a quella dell'acyclovir. (6,9,10) Per entrambi, per altro non sono previste ancora indicazioni specifiche per questa indicazione nel paziente pediatrico e/o immunocompromesso. Le dosi, comunque, sarebbero:
- valaciclovir (profarmaco dell'acyclovir) per somministrazione orale: 600 mg/mq 3 volte/die
 - famciclovir per somministrazione orale: 300 mg/mq 2 volte/die

Tab. II.**Situazioni particolari**

Situazione	Commenti - raccomandazioni
Identificazione dei soggetti immuni già al momento della diagnosi della malattia di base, mediante ricerca di anticorpi specifici.	per non applicare misure di profilassi in soggetti con anticorpi anti VZV già presenti al momento della diagnosi di malattia neoplastica, qualora questi vengano a contatto con con soggetti affetti da varicella.
Mancanza di ricerche anticorpali specifiche e/o di una anamnesi più che certa di pregressa varicella clinicamente evidente	i soggetti devono essere considerati suscettibili e quindi devono eseguire profilassi, anche se da studi epidemiologico mediante ricerche anticorpali risulta che l'80% degli adulti con un'anamnesi negativa per varicella risulta immune
Diagnosi di varicella in ospedale un paziente già ospedalizzato, in un dipendente o in un visitatore	◇ eseguire profilassi nei soggetti immunocompromessi suscettibili e con contatto a rischio ◇ tutti i soggetti suscettibili con contatto a rischio dovrebbero essere dimessi, se possibile, entro l'8° giorno dall'esposizione; se ciò non è possibile, devono essere isolati dall'8° al 21° giorno dopo la comparsa dell'esantema nel soggetto indice; se sono state somministrate immunoglobuline specifiche, l'isolamento deve durare fino al 28° giorno dal contatto (1,4); ◇ i dipendenti suscettibili con contatto a rischio, devono evitare di avere contatti con pazienti dall'8° al 21° giorno dalla comparsa dell'esantema nel caso indice (1,4)
Contatto con varicella al di fuori dell'ospedale da parte del paziente o di un convivente non immune	◇ isolamento del convivente a rischio (per il bambino non immunocompromesso con varicella è previsto isolamento domiciliare per almeno 5 giorni dalla prima gittata di vescicole) (1) ◇ profilassi passiva nel paziente oncologico evitando che questi venga ricoverato in reparto o in day-hospital nei periodi a rischio di sviluppare varicella (vedi sopra). In caso di necessità di ricovero è indicato isolamento per un periodo di 10-28 giorni dal contatto (1)
In tutti i casi, anche se il soggetto ha eseguito profilassi eseguire stretta sorveglianza clinica	poichè è necessario cogliere i segni iniziali della varicella nel paziente immunocompromesso e iniziare precocemente il trattamento specifico; particolare attenzione va posta ad eventuali segni prodromici segnalati in varicella a decorso atipico, cioè senza o con minime lesioni cutanee (severa addominalgia o lombalgia mal localizzabili, epatite, polmonite, sindrome da inappropriata secrezione di ADH). (11,12)
Pazienti off-therapy da più di 6 mesi	◇ nessuna profilassi. ◇ nessun trattamento se di età inferiore a 13 anni ◇ il trattamento con acyclovir è consigliabile indipendentemente dall'età in pazienti che dopo lo stop-terapia abbiano sviluppato altre patologie per le quali l'infezione da VZV è considerata un rischio (ad es. malattie cutanee o polmonari croniche, trattamento cronico con salicilati o steroidi, ecc.)

