
VACINAREA ÎN CONDIȚII SPECIALE-BOLILE CRONICE ALE COPILULUI

NICOLAE MIU¹, BIANCA SIMIONESCU²

^{1,2} UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca, Clinica Pediatrie 2

Rezumat

În România, vaccinarea copiilor intră în atribuțiile medicului de familie, care respectă Programul Național de Vaccinări și poate recomanda vaccinuri opționale. Există situații în care pacientul are nevoie de un program adaptat de imunizări, când intervine rolul medicului specialist pediatru în a decide în privința momentului administrării, a utilității sau riscurilor unor vaccinuri. Este cazul copiilor cu boli cronice, a celor cu deficite imune primare sau secundare, a prematurilor, etc. Scopul acestui articol este de a aduce la zi recomandările pentru principalele categorii speciale de pacienți la care schema de vaccinare trebuie adaptată, în funcție de statusul imun și de riscurile specifice impuse de patologia de fond.

Cuvinte cheie: vaccinuri, copil, boli cronice, deficit imun, chimioterapie

IMMUNIZATION IN SPECIAL CONDITIONS – CHILDREN CHRONIC DISEASES

Abstract

In Romania, the general practitioner manages the routine childhood vaccination schedule, following the general guidelines of The National Immunizations Calendar, consisting of mandatory vaccines, but he can advice supplementary vaccines. There are conditions when the patient needs a personalized vaccination plan, eliciting a specialist's advice in relation to either vaccine efficacy or the risk of side effects. Categories include children with a range of chronic diseases, primary or secondary immunodeficiency, and premature infants. The aim of this article is to update the recommendations of childhood vaccination in these special categories of patients

Keywords: vaccines, child, chronic diseases, immunodeficiency, chemotherapy

Progresele terapeutice realizate în terapia intensivă, nefrologia și chirurgia cardiovasculară pediatrică, în chimioterapia pentru bolile oncologice (tumori solide și leucemii), în transplantul de celule sușe hematopoietice și de organe solide, în aplicarea modernă a medicației antiretrovirale în infecția HIV

Acceptat în data de: 15.04.2010

Adresa de corespondență: pedi2cj@hotmail.com

și utilizarea pe scară din ce în ce mai largă a medicației imunosupresoare pentru bolile inflamatorii, etc, face ca, implicit, să crească numeric o categorie de copii și adolescenți cu afecțiuni care se încadrează în definiția bolilor cronice (1). Acești pacienți prezintă diferite grade de depresie imună, fie în cadrul bolii de bază, fie indusă de terapie. În prezent, literatura medicală este săracă în studii controlate care să jaloneze recomandările exacte pentru schemele de imunizare ale copiilor în situațiile

speciale enumerate mai sus. Recomandările de bună practică referitoare la copii imunodeficienți din Marea Britanie, de exemplu, se bazează pe consensuri stabilite de comitete de experți, în urma experienței clinice, nu pe rezultatele unor studii controlate (2). În Italia sunt în curs proiecte de cercetare în urma cărora se vor redacta ghiduri pentru vaccinarea copiilor cu riscuri speciale (3).

În România, actualmente Programul Național de vaccinare obligatorii cuprinde: vaccinarea anti hepatită B (HepB), vaccinul Calmette Guérin (BCG), vaccinul diftero-tetano pertusis acelușar (DTPa), antipolio inactivat (VPI), anti rujeolă-oreion- rubeolă (ROR) și vaccinul diftero-tetanic pentru adulți (dT). (4). Vaccinurile suplimentare, opționale sunt: anti Rotavirus, anti Haemophilus influenzae tip B (Hib), antipneumococic (Pn), antimeningococic conjugat (MCV), anti varicelă-zoster (VZV), antigripal, anti hepatita A, anti Papilomavirus.

Marile categorii de pacienți la care trebuie adaptate schemele de vaccinare sunt:

1. Situațiile „speciale” (sau unele boli cronice): a) prematuritatea, b) sindromul Down, c) malnutriția, d) copiii cu cardiopatii congenitale, e) pacienții splenectomizați sau cu asplenie funcțională, f) sindromul nefrotic sau nefritic, insuficiența renală cronică, pacienții dializați cronic, g) fibroza chistică, pneumopatiile cronice, h) hepatitele cronice, ciroza, i) diabetul zaharat de tip 1, j) bolile inflamatorii de colagen, tratate cu medicație imunosupresoare, k) terenul atopic: alergiile, astmul, l) encefalopatiile, bolile neuromusculare sau sindroamele convulsive, m) copii cu șunt ventriculo-peritoneal sau cei cu implante cohleare
2. Pacienții cu deficite imune primare
3. Pacienții tratați cu „chimioterapie standard” pentru leucemii sau tumori solide
4. Pacienții la care s-au administrat protocoale intensive de chimioterapie, urmate de un transplant autolog sau allogen de celule sușe hematopoietice.
6. Pacienții cu transplant de organe solide
7. Pacienții infectați HIV

În serviciile specializate care au în îngrijire pacienți imunodeprimați (nefrologie, oncologie, secții de transplant, secții pentru pacienții cu HIV) se utilizează protocoale de imunizare detaliate, adaptate tipului de patologie, dar la nivel de recomandări standardizate, bazate pe dovezi, există încă etape de

parcurs. Dificultățile derivă inclusiv din faptul că, pentru a formula indicații precise în privința imunizării la pacienții imunodeprimați, e necesar să se aprecieze corect gradul de imunosupresie sau de reconstituție imună post terapie. Determinările cantitative ale unor parametri, de exemplu numărul limfocitelor CD₄ la pacienții infectați HIV, nu sunt suficiente, pentru că și deficitele calitative ale imunității influențează răspunsul la vaccinuri.

În multe alte situații de boli cronice, care fac obiectul îngrijirii specialistului pediatru din clinici, realizarea programului de vaccinare obligatoriu, adaptarea și completarea lui se face în funcție de boala de fond, comunicând și colaborând permanent cu medicul de familie.

În cele ce urmează, fără a detalia exact protocoalele de vaccinare, vor fi expuse liniile generale ale regulilor de imunizare la categoriile de pacienți pe care le-am enumerat mai sus.

1. Cazul așa- numitelor „ situații speciale” și boli cronice

Dacă ar fi să tranșăm clar răspunsul la întrebarea:” În care din bolile cronice sunt contraindicate vaccinurile?”, acesta ar fi: „Doar câteva situații:

- În deficitele imune primitive și secundare și în infecția TBC nu se administrează virusuri vii atenuate (anti Rotavirus, ROR, VZV);
- În bolile neurologice evolutive ale copilului (epilepsia refractară la terapie, encefalopatiile progresive, sindromul West) nu se administrează nici un vaccin care conține componenta anti pertussis;
- Dacă după administrarea unei doze din anumit au apărut fenomene de tip sindrom Guillan Barré, dozele ulterioare nu se mai administrează.”

O listă (incompletă) de false contraindicații ale vaccinării la pacienții cu boli cronice ar fi:

- Copii cu greutate mică și foarte mică la naștere (Administrarea vaccinului HepB are particularități doar în ceea ce privește momentul administrării primei doze).
- Dermatita atopică
- Alergia la proteinele laptelui de vacă
- Terenul alergic cunoscut, inclusiv alergia la ou (cu excepția șocului anafilactic la ou în antecedente)

- Alergii la medicamente (cu excepția alergiei la Kanamicină, Streptomicină sau Neomicină, care pot fi folosite în procedeul de fabricație a unor vaccinuri))
- Astm bronșic (cu excepția vaccinului antigripal cu virus viu atenuat, care e contraindicat), pacienți cu terapie inhalatorie și/ sau antihistaminice
- Convulsii febrile în antecedente
- Deficit selectiv în IgA
- Diabet, fibroză chistică
- Contact intrafamilial cu persoane nevaccinate sau însărcinate

La întrebarea : „Ce vaccinuri să indicăm la un copil cu o boală cronică?”, răspunsul este: „Toate cele obligatorii + Hib+ Pn+MCV+VZV+antiantigripal, dar cu adaptarea calendarului la statusul imun al pacientului”

a) Vaccinarea prematurilor și a nou- născuților cu greutate mică la naștere a fost recent revizuită de Academia Americană de Pediatrie (5). Prematurii cu vârsta gestațională peste 32 de săptămâni sunt capabili să dezvolte un răspuns vaccinal adecvat . Studiile au demonstrat că și în cazul prematurilor, vaccinurile HepB, DTaP, IPV, Hib și Pn conjugat sunt eficiente în termeni de imunogenicitate, durabilitate și siguranță, de aceea sunt indicate și la prematuri în dozele și după calendarul nou-născuților la termen (6). Vaccinul Hep B necesită precauții particulare la copii sub 2000g, la care, în funcție de serologia pentru hepatită B a mamei, atitudinea e diferită: dacă mama e sigur seronegativă, prima doză din vaccinul Hep B se poate amâna până la vârsta de 30 de zile, indiferent de greutatea pe care o are prematurul în acel moment; dacă nu se cunoaște serologia mamei, sau mama e infectată cu virusul hepatitic B, prima doză de Hep B se administrează la 12 ore după naștere (5). La toți prematurii e bine să se controleze eficiența vaccinală după încheierea imunizării pentru hepatita B, la interval de 1-3 luni de la ultima doză. Pe lângă vaccinurile din Programul Național din România, la prematuri ar trebui administrate suplimentar vaccin Hib, Penumococic heptavalent (de la vârsta de 2 luni) și vaccin antigripal (începând de la vârsta de 6 luni; în două doze, la o lună distanță).

b) Copii cu sindrom Down au un deficit imun intrinsec. Această afirmație, care avea valoare de observație clinică, a fost verificată și demonstrată recent (7). Pe lângă complicațiile legate de faptul că mai mult de jumătate asociază cardiopatii, copiii cu sindrom Down sunt la risc să dezvolte un răspuns vaccinal insuficient, lucru pe care clinicianul trebuie să și-l amintească mereu, în fața frecventelor infecții la un astfel de pacient. În plus față de vaccinurile obligatorii, se recomandă : Hib, Pn, anti gripal

c) Malnutriția primară e mai tot mai rară azi, față de cea secundară, apărută ca o consecință a unor boli care aduc cu ele o vulnerabilitate mai mare la infecții. Programul se adaptează în funcție de cauza malnutriției.

d) Copii cu cardiopatii congenitale cianogene și/ sau cu insuficiență cardiacă necesită o atenție specială și în ceea ce privește vaccinările (8). Adesea riscul de a avea efecte secundare postvaccinale de tip rash sau febră face ca vaccinarea să fie amânată înainte de intervențiile chirurgicale. Aceste temeri sunt nejustificate, pentru că febră peste 38,4 °C apare doar în 1-2% din cazuri în decurs de 48 de ore post vaccinarea DTPa . După vaccinarea ROR e posibil să apară febră peste 38,4 °C în decurs de 7-14 zile și un rash în decurs de 10-14 zile, ceea ce ar putea complica interpretarea unor fenomene apărute postoperator. În realitate, intervențiile chirurgicale pe cord sunt programate, astfel încât copilul să poată fi și vaccinat. Vaccinul ROR și VZV trebuie amânate la un interval de 3 luni de la o transfuzie de sânge integral. O categorie aparte de pacienți cu cardiopatii congenitale sunt cei cu sindrom velo-cardio- facial, care asociază și un deficit imun legat de hipoplazia timusului. La aceștia trebuie verificată serologia postvaccinală, pentru a fi siguri de eficacitatea protectivă a vaccinurilor.. La copii cu cardiopatii congenitale, dintre vaccinurile opționale se recomandă Hib, Pn și antigripal.

e) Pacienții splenectomizați sau cu hiposplenie funcțională (talasemii, etc) trebuie să urmeze normal programul de vaccinare. Se adaugă Hib, vaccinul antigripal anual, toamna, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene secundare, iar vaccinul antipneumococic devine obligatoriu și se administrează astfel: se administrează, dacă copilul e mai mic de 2 ani, vaccin Pn conjugat, trei doze , la interval de o lună, urmat de o doză vaccin

polizaharidic, după ce copilul a împlinit 2 ani. La copii peste 2 ani se administrează doar două doze de Pn conjugat, la interval de o lună, apoi Pn polizaharidic(8). În cazul în care copilul e programat pentru splenectomie, trebuie verificat dacă a primit opțional, Hib și vaccin antimeningococic, dacă nu, se vaccinează.

f) Pacienții cu sindrom nefrotic au un risc ridicat pentru infecții pneumococice, la fel ca și cei cu, insuficiență renală cronică, pacienți dializați cronic (9). Se adaugă riscurile infecțioase și precauțiile vaccinale legate de corticoterapie și de medicația imunosupresoare (2).

g) Pentru pacienții cu fibroză chistică se efectuează toate vaccinurile obligatorii + vaccinurile suplimentare recomandate: MCV, Pn, Hib, VZV, antigripal (3). Aceleași recomandări sunt valabile pentru copii cu alte pneumopatii cronice.

h). Pacienții cu ciroză hepatică sunt altă categorie de pacienți imunocompromiși, cu un risc crescut de infecții cu evoluție potențial gravă. La pacienții cu ciroză, neimunizați natural contra hepatitei A, se recomandă acest vaccin. La pacienții la care nu există markeri serologici pentru virusul B, se va efectua vaccinare HepB. Ulterior se vor doza titrurile de anticorpi anti HBs. Sunt recomandate vaccinurile antigripale anual, iar vaccinul antipneumococic trebuie efectuat și repetat la 3-5 ani. (10)

i) Copii cu diabet zaharat de tip 1 pot efectua toate vaccinurile obligatorii și opționale. Se recomandă suplimentar Hib, Pn, MCV și antigripal. Temerile că diabetul zaharat s-ar datora tocmai numărului mare de vaccinuri din schema de vaccinare nu au un fundament științific (11).

j) Bolile autoimune (LES, alte colagenoze, etc.) nu reprezintă o contraindicație de principiu pentru vaccinare. Un bolnav cu boală autoimună este de fapt imunodeprimat și nu hiperimun. Vaccinurile vii pot fi administrate numai dacă copilul a încheiat corticoterapia de mai mult de trei luni, sau a terminat orice altă combinație de medicamente imunosupresoare de mai mult de 6 luni (2).

k) În cazul existenței terenului atopic (alergii, astm) s-a presupus că acestea ar fi induse de vaccinuri, de aceea mulți copii cu atopie nu au fost vaccinați. Azi e dovedit tocmai contrariul: copiii cu o bună acoperire vaccinală sunt protejați tranzitor de alergii în

perioada de copil mic(12). Pentru copii astmatici se va efectua suplimentar vaccin Hib, Pn și antigripal.

l) În bolile neuromusculare, care implică un risc de aspirație, se indică Hib, Pn și vaccin antigripal.

m) Copii cu șunt ventriculo-peritoneal sau cei cu implante cohleare trebuie protejați în mod special contra pneumococului.

La pacienții cu deficiente imune înnăscute sau dobândite, schemele de vaccinare respectă anumite principii generale, la care se adaugă indicații precauții particulare.

Principii generale valabile privind vaccinarea la toate categoriile de pacienți cu deficiente imune sunt:

Nu se administrează anumite vaccinuri vii, de exemplu, BCG. Trebuie cumpănită bine administrarea celorlalte vaccinuri vii.

Rezultatele serologice privind nivelul anumitor anticorpi nu trebuie să fie folosite ca elemente decizionale în aplicarea sau nu a unor vaccinuri

Nu se administrează vaccinuri la un interval mai mic de 3 luni de la administrarea de imunoglobuline intravenos

Caietul de vaccinare trebuie completat cu vaccinurile administrate în spital sau la indicația specialistului

În familia copilului cu deficit imun, în special fraților acestuia trebuie aplicate următoarele reguli de vaccinare:

Atenție la vaccinurile vii!! Se pot administra BCG și ROR, acesta din urmă fiind chiar obligatoriu.

Membrii familiei neimunizați natural vor primi vaccin varicela-zoster

Nu se administrează antipolio per os în familia unui pacient imunodeprimat, dar se poate administra antipolio inactivat injectabil IPV

2. Vaccinarea copiilor cu deficiente imune primare

În practică, se poate afirma că sunt rare situațiile în care imunitatea înnăscută a unui pacient e atât de compromisă, încât toate vaccinurile să fie ineficiente. După gradul de depresie a imunității, deficiențele imune pot fi împărțite în mai multe clase, fiecare categorie de pacienți necesitând precauții speciale (8).

a) Deficiente imune severe sunt considerate: deficitul imun combinat sever, sindromul di George, sindromul Wiskott Aldrich, ataxia telangectazia, deficiențele de adeziune ale leucocitului, sindromul hiper IgM sau deficitul de CD40 ligand, sindromul APECED (Autoimmune-Polyendocrine-Candidiasis-

Ectodermal Dystrophy Syndrome) din cadrul sindroamelor pluriglandulare autoimune, sindromul Job sau hiper IgE, limfocitocitoza hemofagocitară familială, agamaglobulinemia, deficitul imun comun variabil.

Fenotipurile de severitate în fiecare din aceste deficite imune severe nu sunt aceleași, de aceea nici schemele de vaccinare specifice nu pot fi exact standardizate, ci doar se trasează liniile generale ale principiilor de imunizare.

Eficacitatea vaccinală nu trebuie să fie apreciată după rezultatele anticorpilor dozați serologic, pentru că, de obicei acești copii primesc gamaglobuline intravenos. Se pot administra DTP, Hib și antimeningococic grup C. Dintre vaccinurile vii, se pot administra la majoritatea pacienților ROR și IPV.

Pentru că vaccinurile induc nu numai răspuns imun umoral, dar și celular, chiar copiii cu agamaglobulinemie Bruton pot fi vaccinați.

b) Deficitul de IgA sau a subclaselor de IgG sunt considerate deficite imune moderate

Acestor copii li se pot administra ROR, BCG, IPV. Se recomandă suplimentarea schemei de vaccinare cu vaccin antipneumococic conjugat, Hib și antigripal anual (acesta se poate introduce de la vârsta de 6 luni)

c) Deficite imune nespecifice sunt: neutropeniile cronice, boala granulomatoasă cronică, diferitele deficite legate de complement, defectele opsonizării. Vaccinarea BCG este strict contraindicată la cei cu boală granulomatoasă cronică. Ca vaccinuri suplimentare față de Programul național de vaccinare se recomandă: vaccin Hib, antipneumococic, antimeningococic

e) Copii cu terenuri susceptibile la infecții frecvente și/sau al căror substrat nu a putut fi precizat prin testele de explorare a imunității sau cei cu mucoviscidoză trebuie să primească imunizare activă contra Hib, pneumococ, meningococ, și vaccinările antigripale anuale.

3. Vaccinarea copiilor tratați cu „chimioterapie standard” pentru leucemii sau tumori solide are de asemenea particularități.

Efectul imunosupresor exercitat de chimioterapia utilizată în tratamentul bolilor maligne include depleția limfocitelor CD₄ și CD₈, a plasmocitelor și scăderea nivelului imunoglobulinelor serice. Despre recuperarea funcției limfocitare postchimioterapie nu

există date precise, dar există studii care au demonstrat că și la 9-12 luni de la terminarea terapiei persistă o stare de imunodeficiență. Lipsesc date exacte care să stabilească necesitatea reimunizării supraviețuitorilor care au încheiat chimoterapia. După 6 luni de la încheierea chimioterapiei, se pot administra vaccinuri inactivate ca DTP; IPV; Hibși MCV, iar dintre cele vii, ROR (2)

Pentru următoarele trei categorii de pacienți : pacienții la care s-au administrat protocoale intensive de chimioterapie, urmate de un transplant autolog sau allogen de celule sușe hematopoietice CSH, pacienți cu transplant de organe solide, pacienți infectați HIV există protocoale speciale, detaliate de vaccinare, a căror complexitate depășește cadrul acestui articol.

Ca principii generale, pentru cei cu transplant de CSH, indiferent de tipul acestuia, se recomandă revaccinarea după transplant, cu vaccinuri inactivate ca: antigripal, DTP, Hib,

Hep B, VPI, Pn, în funcție de reconstituția imună a receptorului, la 6 până la 12 luni de la transplant. Vaccinurile vii, ca MMR, trebuie amânate cel puțin 2 ani. Pentru că există defecte ale funcției limfocitelor T, vaccinurile cu bacterii vii, cum e BCG sunt contraindicate (13).

În cazul transplantului de organe solide (rinichi, ficat), menținerea pe timp îndelungat a medicației antirejet face ca acești pacienți să fie mult timp post transplant într-o stare de imunosupresie semnificativă. De aceea, schema vaccinală se completează , și chiar se accelerează pretransplant. Vaccinurile vii se administrează pretransplant (la cei care nu sunt sub imunosupresoare), apoi, timp de 6 luni posttransplant nu se mai administrează nici un vaccin. După această perioadă, se pot relua și recupera schemele de vaccinare întrerupte înainte de transplant, și se completează cu Pn, Hib, și anual cu antigripal. Cât timp se menține medicația imunosupresoare, se contraindică vaccinurile vii. (14)

La pacienții infectați HIV, la care în urma terapiei de tip HAART (highly active antiretroviral therapy) se obține un număr constant de de limfocite CD4+ peste 15 %, se poate efectua vaccinarea cu vaccinurile inactivate din schema obișnuită, plus vaccinul antigripal. Vaccinurile vii, ca, de exemplu, MMR pot fi administrate la copii infectați HIV cu forme clinice de boală de gravitate medie și cu un nivel CD4+ peste 15%. (14).

Concluzie: În practică, există o multitudine de situații în care schemele de imunizare trebuie adaptate terenului imun al pacientului. E nevoie să se țină seama atât de riscurile specifice, pentru un anumit tip de infecție (impuse de boala de fond), cât și de realitatea reprezentată de reconstituția imună a fiecărui pacient, mai ales după protocoalele terapeutice care deprimă intens reactivitatea imună. Adaptarea schemelor de vaccinare la pacienții cu risc e o sarcină la îndeplinirea căreia trebuie să ia parte o echipă: medicul specialist, medicul de familie, dar și autoritățile sanitare responsabile de vaccinare, în acord cu pacientul și familia sa.

Bibliografie

1. Mokkink LB, van der Lee J H, Grootenhuis M A et al. Defining chronic diseases and health conditions in childhood (0–18 years of age): national consensus in the Netherlands Eur J Pediatr .2008;167:1441–47
2. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement February 2002; ISBN 1-900954-67-2 www.rcpch.ac.uk
3. Linea guida clinica sulle vaccinazioni a rischio.Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Web site: www.ospedalebambinogesu.it.
4. Ordin nr.574/2009 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 417/431/2009 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate în anul 2009, Publicat în Monitorul Oficial nr. 313 din 12/05/2009
5. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. Pediatrics 2003;112: 193-98.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Immunization in special circumstances. Preterm and low birth weight infants. In: Pickering LK, ed. 26th ed. Red Book: 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003: 66–8
7. Kusters, M. A. A., Verstegen, R. H. J.; Gemen A. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review Clinical & Experimental Immunology, 2009;156: 189-193
8. Wood N, McIntyre P, Wong M. Vaccination for the paediatrician. Journal of Paediatrics and Child Health. 2006, 665–67
9. CDC.Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease <http://www.cdc.gov>
10. Loulergue P, Pol S, Mallet V, Sogni P et al. Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? Journal of Clinical Virology, In Press, Corrected Proof, Available online 4 June 2009
11. Hviid A, Anders M, Stellfeld J, Michael, Wohlfahrt, Jan, Melbye, Mads Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes N Engl J Med 2004; 350: 1398-1404
12. Kamin W, Bauer, CP Wahn V, Wahn U. Transient Suppression of Atopy in Early Childhood Is Associated With High Vaccination coverage. Pediatrics 2003; 111: 282-8
13. Abzug M. Vaccination in the Immunocompromised Child A Probe of Immune Reconstitution. Pediatr Infect Dis J 2009;28: 233–36
14. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances In: Pickering LK, et al, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. ElkGrove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:71– 85.