associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2023-09

PERCORSO DIAGNOSTICO

INFEZIONI A TRASMISSIONE VERTICALE: VIRUS DELLA ROSOLIA

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Infezioni a trasmissione verticale: virus della rosolia Rif. 2023-09.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Francesca Greco- Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza –

GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI A TRASMISSIONE VERTICALE

(GLITRAVE AMCLI)

ESTENSORI DEL DOCUMENTO:

Milena Furione - Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia,

Stefania Stolfa – Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Microbiologia, Università di Bari "Aldo Moro" GLITRAVE AMCLI

Alessia Arossa - Ostetricia e Ginecologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Massimo Garofalo – Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza,

Cristina Giraldi – coordinatore GLOPD AMCLI

REVISORI INTERNI

Valeria Meroni, Dipartimento di Medicina Molecolare - Università degli studi di Pavia – GLITRAVE AMCLI

REVISORI ESTERNI

Maurizio Zavattoni – Microbiologia e Virologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - GLITRAVE AMCLI

Liliana Gabrielli – Microbiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna - GLITRAVE AMCLI

Sommario

1. AGENTE EZIOLOGICO ED EPIDEMIOLOGIA 4
2. ASPETTI CLINICI E PATOGENESI 4
3. MISURE DI PREVENZIONE 5
4. DIAGNOSI INFEZIONE RUBEOLICA 8
5. CINETICA VIRALE ED ANTICORPALE DA INFEZIONE RUBEOLICA 8
6. CINETICA ANTICORPALE DOPO VACCINAZIONE ANTI-RV 9
7. DIAGNOSI DI ROSOLIA MATERNA 9
7.1 criteri clinici 9
7.2 criteri di laboratorio 9
8. ACCERTAMENTI SIEROLOGICI E MOLECOLARI ENTRO LA 12^ SETTIMANA DI GESTAZIONE 9
8.1 DONNE SENZA CERTIFICATO DI VACCINAZIONE 10
8.2 DONNE CON CERTIFICATO DI VACCINAZIONE 11
8.3 DIAGNOSI DI REINFEZIONE 11
9. ACCERTAMENTI SIEROLOGICI ESEGUITI DOPO LA 12^ SETTIMANA DI GESTAZIONE 11
10. TRATTAMENTO 11
11. COMMENTO AD ALCUNE TIPOLOGIE DI RISULTATI 12
12. DIAGNOSI PRENATALE 12
13. TEMPI DI REFERTAZIONE 13
14. DIAGNOSI NEONATALE 13
15. ROSOLIA CONGENITA E CRITERI CLINICI 13
15.1 Infezione da rosolia congenita (IRC) 13
15.2 Sindrome da rosolia congenita (SRC) 13
16. CRITERI EPIDEMIOLOGICI 14
17. DEFINIZIONE DI CASO DI ROSOLIA CONGENITA 14
17.1 Caso probabile SRC 14
17.2 Caso confermato SRC 14
18. BIBLIOGRAFIA 15

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

1. AGENTE EZIOLOGICO ED EPIDEMIOLOGIA

Il virus della rosolia (RV) appartiene alla famiglia Togaviridae, unico membro del genere Rubivirus. E' costituito da un RNA monocatenario, a polarità positiva, circondato da un capside e da un rivestimento lipoproteico. Il capside è composto dalla proteina C, mentre l'envelope contiene due glicoproteine: E1 e E2. La caratterizzazione genetica di RV ha identificato due distinti gruppi genetici (clades), clade 1 e clade 2, che differiscono per l'8-10% a livello nucleotidico. Dal 2015, le analisi filogenetiche di 739 nucleotidi all'interno della codifica E1 regione A, hanno identificato 10 genotipi per clade 1 e 3 genotipi per clade 2 (1).
L'uomo rappresenta l'unico ospite e la trasmissione avviene per contatto interumano diretto, prevalentemente per via aerogena. L'infezione è più frequente in primavera ed in assenza di campagne vaccinali efficaci, si manifesta ad intervalli di tre/quattro anni, in ondate epidemiche. L'ECDC, nel 2020, ha pubblicato il report sulla sorveglianza dei casi di rosolia negli Stati membri dell'UE/SEE e del Regno Unito. Dal 1° marzo 2019 al 29 febbraio 2020, sono stati segnalati 369 casi di rosolia, n.38 (10%) dei quali confermati in laboratorio. Il maggior numero di casi è stato segnalato in Polonia (n. 277), seguiti da Germania (n. 55), Italia (n. 30), Romania (n. 4) e Portogallo (n. 3), rispettivamente il 75%, 15%, 8%, 1% e 1% di tutti i casi segnalati. In Polonia il 55% dei casi d'infezione era identificato nei bambini, rispettivamente 34% tra 1 e 4 anni e 21% tra 5 e 9 anni e solo 14% in adulti di età ≥30 anni. Questi dati devono comunque essere interpretati con cautela poiché, solo tre dei 277 casi (1%), sono stati confermati in laboratorio.
In Italia, dall'inizio del 2013 sono stati segnalati 277 casi di rosolia (possibili, probabili e confermati) di cui 65 nel 2013, 26 nel 2014, 27 nel 2015, 30 nel 2016, 68 nel 2017, 21 nel 2018, 25 nel 2019, 15 nel 2020, nessun caso nel 2021, 7 nel 2022. N. 88 casi di rosolia congenita sono stati notificati nel periodo gennaio 2005 – febbraio 2018, di cui 80 confermati e 8 probabili (2).

2. ASPETTI CLINICI E PATOGENESI

Il virus della rosolia penetra nell'organismo attraverso le prime vie aeree. Nelle cellule della mucosa si ha una prima fase di replicazione, cui fa seguito una seconda nei linfonodi cervicali. Il periodo di incubazione varia da due a tre settimane, con una media di quattordici giorni. L'escrezione virale, dal rinofaringe, inizia circa 7 giorni prima dell'esantema e persiste fino a 7-12 giorni dopo il rash. Pertanto, l'isolamento domiciliare è raccomandato fino ad una settimana dalla scomparsa delle manifestazioni cutanee. La fase viremica è presente nei sette giorni che precedono la comparsa dell'esantema.
Il virus causa una malattia a decorso benigno, clinicamente caratterizzata da febbre, esantema, linfoadenopatia retroauricolare e suboccipitale e, in alcuni casi, artromialgia. Una poliartralgia transitoria si manifesta 16-20 giorni dopo l'esposizione e dura, generalmente, 3-5 giorni. Le gravi complicanze, rare, sono l'encefalopatia post-infettiva (1 caso su 6000) e la trombocitopenia severa (1 caso su 3000). L'infezione, che decorre in forma asintomatica nel 25-50% dei casi, se contratta entro le prime 16-18^ settimane di gestazione (SG) può determinare nell'embrione/feto aborto o gravi alterazioni transitorie e/o permanenti definite come "sindrome da rosolia congenita" (SRC). Nei restanti casi l'infezione materna può esitare nella nascita di un neonato infetto asintomatico (infezione da rosolia congenita, IRC) o di un neonato non infetto.

La SRC è caratterizzata da una o più delle seguenti manifestazioni: cataratta o glaucoma, difetti cardiaci (contribuisce a circa l'8,5% dei casi di cardiopatie congenite con un ampio spettro di tipologie),sordità, retinopatia pigmentaria, porpora, splenomegalia, ittero, meningoencefalite, microcefalia, ritardo mentale, radio lucentezza ossea (3). La patogenesi delle lesioni feto-placentari è multifattoriale. Si osserva una necrosi non infiammatoria del corion e delle cellule endoteliali con successivo loro trasporto nella circolazione fetale e interessamento degli organi fetali bersaglio (cuore, occhio, cervello orecchio), dove causano lesioni trombo-ischemiche. RV provoca, inoltre, una inibizione degli enzimi preposti alla organogenesi e una up-regulation delle cellule del sistema immunitario con aumentata produzione di interferone e citochine e conseguente distruzione di cellule in replicazione e differenziazione (4).
La probabilità di danno fetale è maggiore nelle prime settimane di gravidanza e tende ad annullarsi dopo la 17^ SG. Qualora il rash compaia prima o entro 11 giorni dalla data dell'ultima mestruazione, non si verifica alcuna infezione a carico del prodotto del concepimento. Il periodo di maggiore esposizione teratogenica avviene quando il rash compare tra 3 e 6 settimane dall'ultima mestruazione (5). La SRC è pari all'85% se la rosolia è contratta dalla madre nelle prime 12^ SG con maggiori probabilità di lesioni multiple e del 35% tra 13-16^ SG, spesso con un coinvolgimento di un singolo organo: sordità o cardiopatia. Dopo la 17^ SG il rischio di SRC è minimo o nullo. In caso di infezione accertata prima della 12^ SG è raccomandato un counselling multidisciplinare con ginecologo, microbiologo, infettivologo e neonatologo (6,7).

3. MISURE DI PREVENZIONE

La prevenzione della SRC è il primo obiettivo dei programmi di prenatalità nel mondo. Il Sistema Nazionale di Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia è stato istituito a febbraio 2013 (con inserimento retroattivo dei casi, nella piattaforma Web, a partire dal 01/01/2013) per rafforzare la sorveglianza del morbillo e della rosolia post-natale, malattie per cui esistono obiettivi di eliminazione nella Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. (OMS).
L'eliminazione del morbillo e della rosolia richiede sistemi di sorveglianza ad elevata sensibilità e specificità. In questo contesto, la sorveglianza ha come obiettivi principali quelli di:

- individuare i casi sporadici e i focolai. Conferma dei casi attraverso indagini di laboratorio
- assicurare una corretta gestione dei casi e dei contatti
- capire i motivi per cui i casi e la trasmissione dell'infezione si stanno verificando
- identificare i gruppi di popolazione a rischio di trasmissione
- attivare rapidamente una risposta di sanità pubblica
- monitorare l'incidenza delle malattie ed identificare cambiamenti nell'epidemiologia delle stesse, per definire le priorità, pianificare e mettere in atto i programmi di prevenzione, attribuire le risorse
- monitorare la circolazione dei genotipi virali
- misurare e documentare i progressi raggiunti nell'eliminazione.

Nel 2017 è stata istituita una rete nazionale di laboratori di riferimento regionali per morbillo e rosolia (denominata MoRoNET), per garantire che la conferma di laboratorio e la genotipizzazione dei casi e dei focolai siano eseguite in un laboratorio accreditato,

come prescritto dall'OMS. La rete è coordinata dal Laboratorio di Riferimento Nazionale per morbillo e rosolia del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

In Italia, il Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2012-2015 (8) si prefigge di raggiungere, per quanto riguarda la rosolia, i seguenti obiettivi:

- Ridurre l'incidenza della rosolia congenita a meno di 1 caso per 100.000 nati vivi
- Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%
- Eliminare la rosolia endemica (incidenza <1 caso di rosolia/1.000.000 abitanti)
- Istituire centri di sorveglianza attiva su tutto il territorio nazionale.

Successivamente, il "Global Measles and Rubella Strategic Plan" e l'European Vaccine Action Plan 2015–2020 ribadiscono che uno degli obiettivi principali dell'OMS è, appunto, l'eliminazione della rosolia e del morbillo.

Infine, il documento "Immunization Agenda 2030" include la rosolia tra i target di eliminazione per le cinque Regioni OMS per il periodo 2021-2030 (9).

3.1 Misure di prevenzione di primo livello

Sono rappresentate da:

- programmi di vaccinazione di tutti i bambini, maschi e femmine, con vaccino combinato contro rosolia, morbillo e parotite (MRP) in doppia somministrazione, la prima dose entro il II° anno di vita e la seconda dose entro il IV° anno di vita, obbligatorio per i nati dal 2001
- proposte di vaccinazione pre-gravidanza alle donne in età fertile non vaccinate
- proposte di vaccinazione alle donne non vaccinate, risultate RV-IgG sieronegative post partum o post-interruzione volontaria di gravidanza (IVG) o aborto
- monitoraggio costante delle coperture vaccinali (CV)

Le CV sono l'indicatore per eccellenza dell'efficacia delle strategie vaccinali e vengono valutate annualmente su specifiche coorti di nascita su tutto il territorio nazionale. Tra il 2013 e il 2016 i dati di CV per morbillo e rosolia sono stati particolarmente preoccupanti passando dal 90,4% all'85,3%. Per tali ragioni nel 2017, in Italia è stata promulgata la legge 2856, art.1, che rendeva obbligatorie dodici vaccinazioni, tra cui la rosolia, per i minori di età tra zero e sedici anni. L'efficacia dell'obbligatorietà è stata dimostrata con i dati delle CV 2017-2019 che hanno mostrato un netto miglioramento con una chiara inversione di tendenza rispetto al passato. Purtroppo nel 2020, causa emergenza COVID-19, vi è stata una diminuzione delle attività di vaccinazione, con un calo non trascurabile dei valori delle CV al di sotto della soglia che garantisce l'immunità di gregge (Tabella 1) (10).

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

Vaccinazioni dell'età pediatrica Anno 2020	Rosolia (%)
(coorte 2018) Coperture vaccinali a 24 mesi (per 100 abitanti),	92,21
(coorte 2017) Coperture vaccinali a 36 mesi(per 100 abitanti)	93,74
(coorte 2016) Coperture vaccinali (per 100 abitanti) a 48 mesi	94,63
(coorte 2013) Coperture vaccinali (per 100 abitanti) vaccinazioni eseguite a 5-6 anni	85,66
(coorte 2012) Coperture vaccinali (per 100 abitanti) vaccinazioni eseguite a 8 anni	88,38
(coorte 2004 - 16 anni) Coperture vaccinali (per 100 abitanti) vaccinazioni adolescenti	93,96 Ros 1dose, 89,25 Ros 2dose
(coorte 2002 - 18 anni) Coperture vaccinali (per 100 abitanti) vaccinazioni adolescenti	92,26 Ros 1 dose, 87,73 Ros 2dose

Tabella 1

AMCLI microbiologi clinici italiani

Le ultime stime 2018 dell'OMS-UNICEF, sulle CV nazionali, dimostrano che in 15 paesi UE/SEE (Italia non compresa) si è raggiunto almeno il 95% di CV, per la prima dose (11), soglia raccomandata per l'eliminazione della rosolia (12).
In 49 su 53 (92%) Paesi della Regione Europea OMS è stata verificata l'eliminazione della rosolia (13).
3.2 Misure di prevenzione di secondo livello
Aree a bassa prevalenza, con copertura vaccinale < 95%
Raccomandazioni:

- valutazione sierologica delle donne in epoca pre-concezionale e vaccinazione di quelle suscettibili
- raccomandare un tempo di attesa di almeno un mese tra ciascuna delle due dosi di vaccino ed il concepimento
- non vaccinare donne con titoli ≥ 10UI/ml perché considerate immuni
- nella gestante senza documentazione di vaccinazione o di immunità pre-concezionale, raccomandare di effettuare una valutazione sierologica per rosolia, prima possibile e comunque entro le prime 12^ SG
- nelle donne suscettibili, ripetere mensilmente la ricerca di RV-IgG e RV-IgM fino alla 20^ SG e in prossimità del parto (14). Qualora al parto risultassero sieronegative si raccomanda la vaccinazione post partum. L'allattamento non è controindicato

Aree ad alta prevalenza, con copertura vaccinale ≥ 95%

- non sussiste la necessità di una valutazione sierologica RV-IgG delle donne in epoca pre-concezionale e in gravidanza (15).

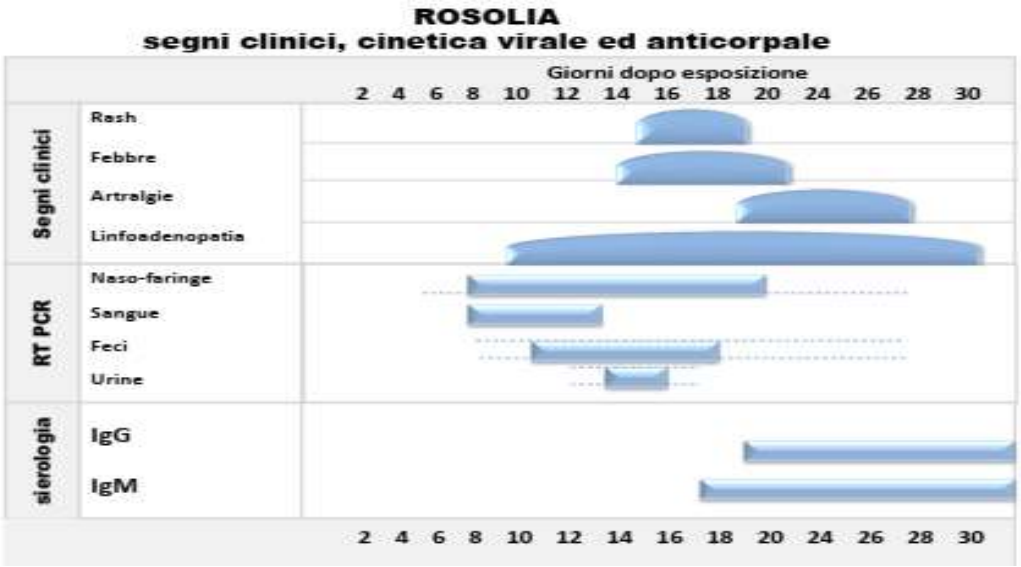
4. DIAGNOSI INFEZIONE RUBEOLICA

L'approccio diagnostico principale per la diagnosi di infezione rubeolica si basa sul rilievo delle RV-IgM e RV-IgG, insieme alla determinazione dell'indice di avidità delle RV-IgG (RV-AI). La sierologia rimane, ad oggi, il gold standard nella diagnosi di rosolia acuta, nonostante la disponibilità di tecniche di amplificazione genica (RT PCR). Infatti, data la patogenesi dell'infezione, la ricerca di RNA virale (RV-RNA) nei liquidi biologici (sangue, secreto naso-faringeo, feci ed urine) è indicata appena dopo l'esordio dell'infezione (una-due settimane dall'esantema) (16).

5. CINETICA VIRALE ED ANTICORPALE DA INFEZIONE RUBEOLICA

RV penetra nell'organismo attraverso le alte vie aeree dove avviene la prima fase di replicazione, cui fa seguito una seconda nei linfonodi cervicali. Il periodo di incubazione varia da due a tre settimane, con una media di quattordici giorni. La fase viremica si manifesta sette giorni prima della comparsa dell'esantema, mentre l'escrezione virale dal rinofaringe inizia circa sette giorni prima del rash e persiste fino a 7-12 giorni dopo. Le RV-IgM compaiono entro una settimana dall'esantema e sono evidenziabili per circa 50-60 giorni. RV-IgG si rilevano, generalmente, dopo 2-5 giorni dalla comparsa delle RV-IgM e persistono conferendo l'immunità (17) (figura 1).
La diagnosi di infezione recente si basa sulla sieroconversione delle RV-IgG oppure sulla sieropositività delle RV-IgM e RV-IgG associate a basso RV-AI. La cinetica di AI è molto rapida, con un indice di maturazione delle RV-IgG elevato, già, dopo circa 6 settimane dall'infezione (18).

Figura 1



Associazione Microbiologi Clinici Italiani
Ente del Terzo Settore

6. CINETICA ANTICORPALE DOPO VACCINAZIONE ANTI-RV

La cinetica anticorpale dopo vaccinazione è differente da quella che si verifica dopo infezione naturale. La presenza di RV-IgM tende a persistere nel tempo, oltre 3-6 mesi e la maturazione di RV-AI è più lenta, con una stabilizzazione a livelli moderati che possono persistere nel tempo (19).
Nello studio con follow-up post-vaccinale più lungo (20), il 100% dei vaccinati aveva anticorpi IgG rilevabili 20 anni dopo due dosi di vaccino.
L'immunità indotta da una dose di vaccino si suppone duri tutta la vita, anche se i titoli anticorpali diminuiscono nel tempo (21). Ciò, probabilmente, è dovuto alla scarsa standardizzazione dei test RV-IgG in uso (22). Tali test, tutti quantitativi, pur avendo come unità di misura le Unità Internazionali (UI/ml), differiscono per gli antigeni utilizzati, i metodi di rivelazione, l'interpretazione dei risultati. Inoltre, tali test sono stati messi a punto per rilevare anticorpi IgG in soggetti affetti da rosolia e non per valutare il sierostato in soggetti vaccinati. Ne consegue che i sieri di soggetti vaccinati con basse quantità di RV-IgG possono risultare alternativamente positivi, negativi o equivoci a seconda del test sierologico utilizzato. Per questo non è suggerito il controllo sierologico post-vaccinazione.

7. DIAGNOSI DI ROSOLIA MATERNA

associazione microbiologi clinici italiani

7.1 criteri clinici

Febbre, esantema, linfoadenopatia retroauricolare e suboccipitale, artropatia delle grosse articolazioni costituiscono la sintomatologia che si osserva più frequentemente in corso di rosolia. In caso di sieroconversione materna, entro il primo trimestre, deve essere offerto un counselling multidisciplinare per l'elevatissima possibilità di danni fetali severi.

7.2 criteri di laboratorio

La determinazione degli anticorpi anti rosolia, se non eseguita pre-concepimento, deve essere richiesta quanto prima in gravidanza, al fine di evitare casi di mancata diagnosi d'infezione per i suddetti limiti dei test sierologici (scarsa durata RV-IgM e rapido incremento RV-AI in corso d'infezione).

8. ACCERTAMENTI SIEROLOGICI E MOLECOLARI ENTRO LA 12^ SETTIMANA DI GESTAZIONE

Nel *counselling* devono essere considerati i dati anamnestici in particolare:
- pregressa vaccinazione anti-rosolia o vaccinazione anti-rosolia morbillo parotite. Si suggerisce di chiedere alla paziente il certificato di vaccinazione, che può essere facilmente scaricato dal fascicolo sanitario. Infatti, una paziente vaccinata può essere considerata protetta nei confronti della rosolia e l'interpretazione di successivi, eventuali esami di laboratorio è molto semplificata
- esami precedenti con positività per RV-IgG, la donna è immune nei confronti della rosolia

- storia di esantema o segni clinici suggestivi ed epidemiologici (nazionalità straniera, contatti a rischio, cluster, viaggi in zone endemiche).
- mancata attestazione di immunità

Raccomandazioni

Le indagini di approfondimento diagnostico dovrebbero essere eseguite in Laboratori con elevata expertise sieroimmunologica e molecolare per rosolia, data la criticità di tale infezione in gravidanza. Tutti i campioni con RV-IgM positive devono essere conservati per essere testati, in parallelo, se eseguiti nello stesso laboratorio o inviati a Centri di Riferimento, al fine di ulteriori approfondimenti diagnostici. Nella valutazione di RV-AI, prestare attenzione ai livelli anticorpali di RV-IgG. Non è attendibile il risultato del test di avidità con bassi valori di RV-IgG.

8.1 DONNE SENZA CERTIFICATO DI VACCINAZIONE

a. RV-IgG negative e RV-IgM negative

indicano un soggetto suscettibile di infezione che necessita di controlli sierologici mensili fino alla 20^ SG ed al momento del parto

b. RV-IgG positive, RV-IgM negative

indicano uno stato immunitario di protezione dall'infezione. Non sono necessari altri controlli in gravidanza e nelle successive gestazioni.

c. Dato anamnestico positivo per esantema o segni clinici sospetti di infezione rubeolica e/o cluster epidemiologici

c.1 RV-IgG negative e RV-IgM positive

eseguire la ricerca di RV-RNA su tampone naso-faringeo, urine e sangue (siero o sangue periferico) raccolti entro le prime 2 settimane dall'esordio della sintomatologia, se presente. Ripetere RV-IgG a distanza di 7-10 giorni. L'esito positivo dei test molecolari e/o la successivamente sieroconversione delle RV-IgG conferma la diagnosi eziologica di infezione rubeolica.

c.2 RV-IgG positive e RV-IgM positive

è raccomandata l'esecuzione di RV-AI.

Se RV-AI basso/moderato: diagnosi di infezione acuta da rosolia. Si suggerisce anche l'esecuzione di RV-RNA su tampone naso-faringeo, urine e sangue (siero o sangue periferico), che, se positiva, conferma la diagnosi.

Se RV-AI alto, è indicato un controllo sierologico di RV-IgG e RV-IgM a distanza di 2-3 settimane. In presenza di cinetica anticorpale, probabile infezione recente. In assenza di cinetica anticorpale: infezione da rosolia non confermata, possibile persistenza o reazione crociata da altre patologie infettive (vedi punto d).

d. Assenza di dato anamnestico positivo per esantema o segni clinici sospetti di infezione rubeolica e/o cluster epidemiologici

d.1 RV-IgG negative e RV-IgM positive

la presenza di RV-IgM, in assenza di RV-IgG, può essere dovuta a:

- eventuali infezioni intercorrenti (SARS-CoV2, Citomegalovirus, Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, virus Epstein Barr o altro agente)
- eventuali vaccinazioni recenti verso SARS-Co2, Influenza, Difterite-Tetano-Pertosse (DTP)
- malattie autoimmuni, presenza di fattore reumatoide
- molto raramente a fase acuta di rosolia.

L'esecuzione di un controllo sierologico (RV-IgG e RV-IgM) a distanza di 7-10 giorni consente di osservare la cinetica anticorpale. In caso di assenza di RV-IgG, la paziente va considerata sieronegativa (vedi al punto a). Viceversa, la comparsa di RV-IgG con variazione dei livelli di RV-IgM rimanda al punto c.

d.2 RV-IgG positive e RV-IgM positive

è raccomandata l'esecuzione di RV-AI.

RV-AI basso o moderato: potrebbe essere suggestivo di un'infezione recente da rosolia. La donna deve essere rivalutata a distanza di 2-3 settimane per confermare la cinetica di RV-IgG, RV-IgM e RV-AI.

RV-AI elevato: possibile persistenza di RV-IgM o reattività crociata da altre patologie infettive.

8.2 DONNE CON CERTIFICATO DI VACCINAZIONE

a. RV-IgG positive e RV-IgM positive

non è necessario eseguire RV-AI. Nei vaccinati, infatti, l'RV-AI può mantenersi basso o moderato per lungo tempo. Accertarsi che le RV-IgM non siano espressione di reazione crociata in corso di altre infezioni (Citomegalovirus, Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, virus Epstein Barr) o vaccinazione recente (SARS-CoV2, Influenza, DTP) o malattie autoimmuni.

b. RV-IgG negative e RV-IgM negative

Non sono necessari controlli sierologici in gravidanza e nelle successive gestazioni. Si consiglia vaccinazione post partum.

8.3 DIAGNOSI DI REINFEZIONE

I rari casi di reinfezione da virus della rosolia sono stati descritti più di 25 anni fa (23-29). In caso di reinfezione nel primo trimestre di gravidanza il rischio di trasmissione verticale è basso ma non assente. La diagnosi di reinfezione è molto difficile e pertanto si suggerisce di rivolgersi a Centri di Riferimento.

9. ACCERTAMENTI SIEROLOGICI ESEGUITI DOPO LA 12^ SETTIMANA DI GESTAZIONE

I test sieroimmunologici eseguiti in quest'epoca gestazionale hanno scarso valore diagnostico nell'escludere una possibile infezione nel primo trimestre per la rapida scomparsa delle RV-IgM e la precoce maturazione di RV-AI. Pertanto, in assenza di dati sierologici precedenti alla gravidanza o di certificato vaccinale, la presenza di RV-IgG e/o RV-IgM ed un indice di RV-AI alto, non consentono di escludere un'infezione avvenuta ad inizio gravidanza. Si raccomanda controllo sierologico mensile fino alla 20^ SG e in prossimità del parto e successivo controllo virologico del neonato alla nascita.

10. TRATTAMENTO

Nessuno

11. COMMENTO AD ALCUNE TIPOLOGIE DI RISULTATI

IgG < 5 UI/ml donna in età fertile

"Se non possiede documentazione di pregressa vaccinazione per rosolia: assenza di immunità. Se non vi è gravidanza in atto, si suggerisce di valutare l'opportunità di vaccinazione. In tal caso, astenersi dal concepimento per un mese dopo ciascuna delle due dosi"

IgM positive e IgG positive in donna in età fertile

"Se in gravidanza e non vaccinata per la rosolia si suggerisce approfondimento clinico/virologico.

Contattare un Centro di Riferimento per l'invio dei sieri e/o della paziente

Se IgG < 30 UI/ml e richiesta test di avidità

"Quantità di IgG insufficiente per determinare indice di avidità."

12. DIAGNOSI PRENATALE

Indicazioni:

- rosolia contratta nel primo o secondo trimestre, prima della 18^ SG,
- vaccinazione accidentale. Il rischio di trasmissione verticale è del 3%, il rischio di sintomi nel neonato è praticamente nullo (30). Tuttavia, si può proporre un counselling multidisciplinare
- impossibilità di escludere una rosolia nel primo trimestre di gravidanza.

La diagnosi prenatale su liquido amniotico (LA) e sangue cordonale per rosolia è raccomandata in 20^- 21^ SG, possibilmente, 7-8 settimane dall'inizio dell'infezione materna ed esclusivamente per rosolia contratta entro la 18^ SG. Essa si avvale delle seguenti procedure:

- ricerca del virus mediante tecniche di biologia molecolare (RT PCR) (31) nel LA e sangue cordonale testati in repliche multiple
- ricerca delle RV-IgM su sangue cordonale.

La positività di uno o più dei suddetti test indica un'infezione congenita. In caso di negatività, si raccomanda controllo siero-virologico del neonato alla nascita (assenza di infezione congenita).

Nelle donne con rosolia contratta dopo la 18^ SG è raccomandato esclusivamente il controllo clinico e siero-virologico nel neonato alla nascita, in considerazione della bassa incidenza di danno fetale.

Nelle gestanti con persistenza di RV-IgM non sono indicati controlli siero-virologici del neonato alla nascita.

A seguito di vaccinazione accidentale nel primo trimestre, qualora la coppia decida per la diagnosi prenatale invasiva, si suggerisce la sola ricerca di RNA virale su LA e controllo siero-virologico del neonato alla nascita.

Nel caso di reinfezione si può discutere con la coppia della possibilità di una diagnosi prenatale.

AMCLI Associazione Microbiologi Clinici Italiani Ente del Terzo Settore

13. TEMPI DI REFERTAZIONE

I tempi di refertazione devono essere rapidi.
I test sieroimmunologici devono essere refertati entro 1-2 giorni dalla data del prelievo, i test
molecolari entro 3 giorni, entrambi sempre accompagnati da counselling.

14. DIAGNOSI NEONATALE

Indicazioni:
- rosolia materna in gravidanza o casi in cui non sia stato possibile escluderla
- conferma di diagnosi prenatale per rosolia, qualsiasi sia l'indicazione
- sospetto clinico neonatale di rosolia congenita

La diagnosi di infezione congenita neonatale si basa sulle seguenti indagini da eseguire entro il primo mese di vita:
- ricerca di RV-IgM su sangue periferico (plasma o siero)
- ricerca di RV-RNA sui liquidi biologici del neonato alla nascita (sangue, aspirato naso-faringeo, urine, tampone rettale, eventualmente liquido cefalorachidiano) e/o su campioni autoptici. Qualora vi sia un forte sospetto di SRC, ripetere le indagini siero-virologiche nel secondo e terzo mese di vita.

15. ROSOLIA CONGENITA E CRITERI CLINICI

15.1 Infezione da rosolia congenita (IRC)

Non possono essere definiti i criteri clinici.

15.2 Sindrome da rosolia congenita (SRC)

Qualsiasi bambino di età inferiore a un anno o nato morto che presenti almeno due delle condizioni elencate nella categoria A) o una condizione della categoria A) e una condizione della categoria B)
Categoria A)
- cataratta,
- glaucoma congenito,
- cardiopatia congenita,
- perdita dell'udito,
- retinopatia pigmentaria.

Categoria B)
- porpora,
- splenomegalia,
- microcefalia,
- ritardo di sviluppo,
- meningoencefalite,
- radiotrasparenza delle ossa,
- ittero che comincia a manifestarsi nelle 24 ore successive alla nascita.

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani © Ente del Terzo Settore

16. CRITERI EPIDEMIOLOGICI

Qualsiasi bambino di età inferiore ad un anno o feto nato morto da madre con diagnosi di rosolia in gravidanza, confermata dal laboratorio.

17. DEFINIZIONE DI CASO DI ROSOLIA CONGENITA

17.1 Caso probabile SRC

Qualsiasi bambino di età inferiore ad un anno o feto nato morto che non sia stato sottoposto a test di laboratorio o i cui risultati di laboratorio siano negativi e che soddisfi almeno uno dei seguenti due criteri:

- una correlazione epidemiologica e almeno uno dei criteri clinici di SRC della categoria A),
- criteri clinici di SRC soddisfatti.

17.2 Caso confermato SRC

Qualsiasi feto nato morto che soddisfi i criteri di laboratorio o qualsiasi bambino che soddisfi i criteri di laboratorio e almeno uno dei seguenti due criteri:

- una correlazione epidemiologica,
- almeno uno dei criteri clinici di SRC della categoria A)

17.3 Infezione da rosolia congenita (IRC)

un bambino che soddisfa i criteri di laboratorio in assenza di sintomi/segni clinici, nato da madre con diagnosi confermata di rosolia in gravidanza

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

18. BIBLIOGRAFIA

1. Abernathy ES, Hübschen JM, Muller CP, Jin L, Brown D, Komase K, Mori Y, Xu W, Zhu Z, Siqueira MM, Shulga S, Tikhonova N, Pattamadilok S, Incomserb P, Smit SB, Akoua-Koffi C, Bwogi J, Lim WW, Woo GK, Triki H, Jee Y, Mulders MN, de Filippis AM, Ahmed H, Ramamurty N, Featherstone D, Icenogle JP Status of global virologic surveillance for rubella viruses, Journal of Infectious Diseases, 2011, 204; Suppl 1:S524-532
2. Rosolia congenita e in gravidanza News, Rapporto Semestrale N. 8— Marzo 2018, ISS; Morbillo & Rosolia News, Aggiornamento mensile, Rapporto N° 65 - Giugno 2022 - ISS
3. Best J.M "Rubella". Seminars in fetal et Neonatal medicine. 2007,12:,182-192
4. Adamo MP, Zapata M, Frey TK Analysis of gene expression in fetal and adult cells infected with rubella virus. Virology 2008;370:1–11.
5. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988;1:1445–7.
6. Cooper L Z, Altford CA, "Rubella" in Remington & Klein editors "Infectious diseases of the fetus and newborn infant "8th Edition - December 24, 2014 Elsevier Saunders Philadelfia
7. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection". – Ultrasound Obstet Gynecol 2020. 56: 128-151
8. Ministero della Salute: Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015. http://www.salute.gov.it/dettaglio/dettaglioNews.jsp?id=1479& tipo = new
9. World Health Organization. Immunization agenda 2030: a global strategy to leave no one behind. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind
10. Fonte: dati comunicati dalle regioni, Elaborazioni: Ufficio 5, Prevenzione delle amlattie trasmissibili a profilassi internazionale. DG Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Aggiornamento: 05/11/2021
11. ECDC, Surveillance Report, Monthly measles and rubella monitoring report 2020
12. World Health Organization Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella – Framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 201
13. "Progress toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination -Worlwide, 2012-2020" MMWR, February 2022, vol 71, No.6, pag 196-201
14. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M "Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic".J Clin Virol. 2006 Mar;35(3):285-91
15. Charlton CL, Severini A, "Dilemmas and Pitffals in Rubella Laboratory Diagnostics in LoW prevalence or Elimination Settings" Curr Options Infect Dis (2016)8:329-342
16. Morgan-Capner P: Measles, Mumps and Rubella Virus in Cohen J, Powderly WG.Editors "Infection disease" second edition Mosby 2004 p. 1986-1988
17. Bechini A, Levi M, Boccalini S, Tiscione E, Panatto D, Amicizia D, Bonanni P Progress in the elimination of measles and congenital rubella in Central Italy. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 04 Jan 2013, 9(3):649-656

18. Agbede OO, Adeyemi OO, Olatinwo AW, Significance of IgG-Avidity in Antenatal Rubella Diagnosis, J Family Reprod Health. 2013 Sep; 7(3): 131–137
19. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Humoral Immune Response after Primary Rubella Virus Infection and after Vaccination, Clinical and Vaccine Immunology, May 2007, p. 644–647
20. Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I,Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. Journal of Infection Diseases. 2012;206(10):1542-1548
21. MMWR. Rubella vaccines: WHO position paper-July 2020" no.27, 3 July 2020, pag 306-323 → pag 315
22. Bouthry E, Furione M, Huzly D, Ogee-Nwankwo A, Hao L, Adebayo A, Icenogle J, Sarasini A, Revello MG, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Assessing Immunity to Rubella Virus: a Plea for Standardization of IgG (Immuno)assays J Clin Microbiol 2016 Jul;54(7):1720-1725
23. Hornstein L, Levy U, Fogel A Clinical rubella with virus transmission to the fetus in a pregnant woman considered to be immune N Engl J Med 1988 Nov 24;319(21):1415-6.
24. Miller E, Rubella reinfection Arch. Dis. Child. 1990 65 (8): 820-821
25. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E Fetal infection after maternal reinfection with rubella. Criteria for defining reinfection. Br Med J 1989;299:773-5.
26. 26. Grangeot-Keros L, Nicolas JC, Bricout F, Pillot J Rubella reinfection and the fetus N Engl J Med 1985 Dec 12;313(24):1547. DOI: 10.1056/NEJM198512123132418
27. Partridge JW, Flewett TH, Whitehead JE Whitehead Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception BMJ 1981 282: 187-188
28. Cusi MG, Rossolini GM, Valensin PE, Cellesi C, Zanchi A Serological evidence of reinfection among vaccinees during rubella outbreak Lancet 1990 Oct 27;336(8722):1071. doi: 10.1016/0140-6736(90)92545-s.
29. O'Shea S, Corbett KM, Barrow SM, Banatvala JE, Best JM Rubella reinfection; role of neutralising antibodies and cell-mediated immunity Clin Diagn Virol 1994;2(6):349-58.
30. Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, Keller-Stanislawski B " Safety profile of rubella vaccine administrated to pregnant women: a systematic review of pregnancy related adverse events following immunization, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. Vaccine 2020;38:963-78
31. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zavattoni M, Torsellini M, Gerna G " Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR". J Clin Microbiol. 1997 Mar;35(3):708-13

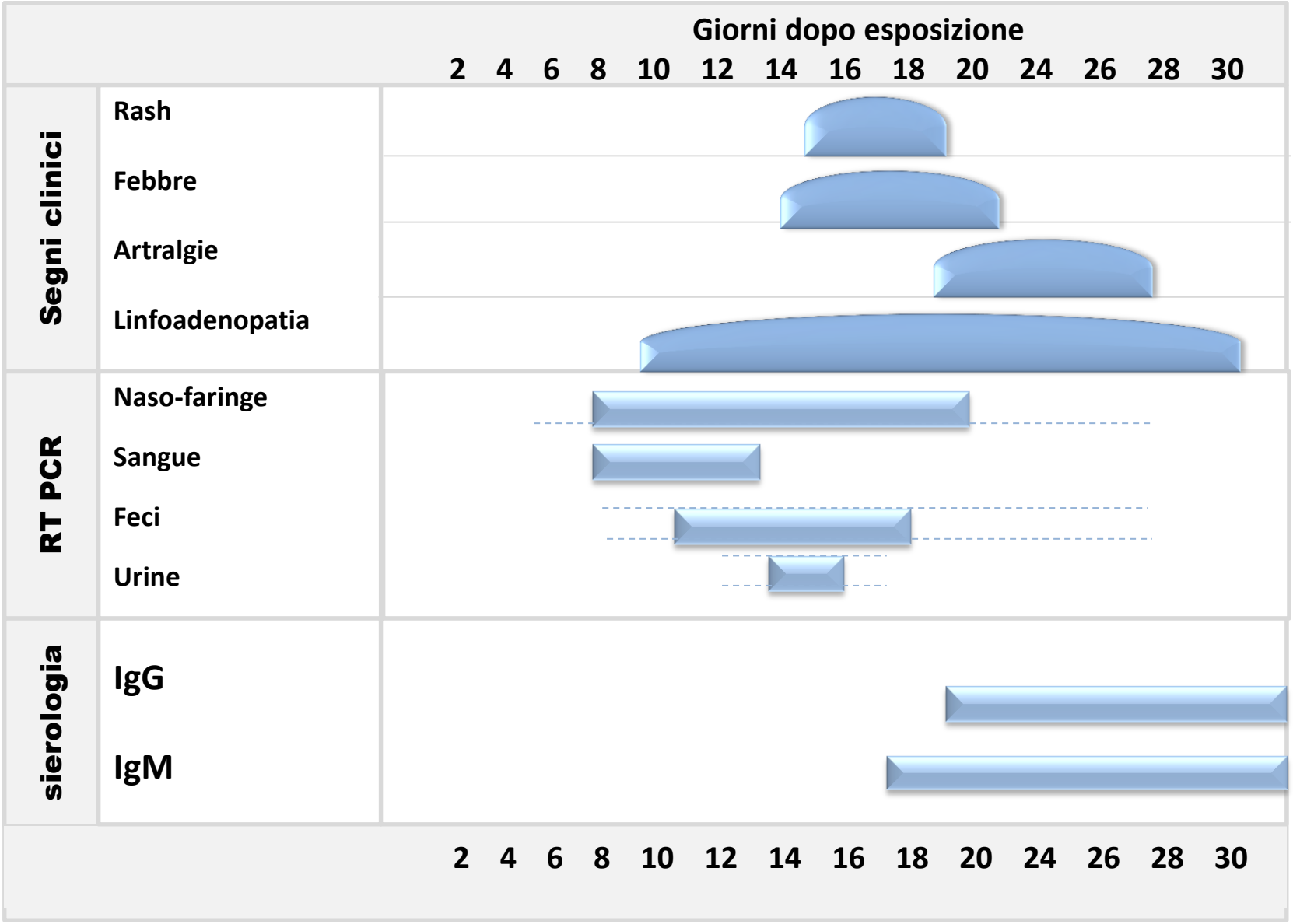
Misure di prevenzione di primo livello

- programmi di vaccinazione di tutti i bambini, maschi e femmine, con vaccino combinato MRP in doppia somministrazione, la prima dose entro il II° anno di vita e la seconda dose entro il IV° anno di vita, obbligatorio per i nati dal 2001
- proposte di vaccinazione pre-gravidanza alle donne in età fertile non vaccinate
- proposte di vaccinazione alle donne non vaccinate RV-IgG risultate sieronegative *post partum o* post-interruzione volontaria di gravidanza (IVG) o aborto
- monitoraggio costante delle coperture vaccinali (CV)

Misure di prevenzione di secondo livello

- **Aree a bassa prevalenza, con copertura vaccinale < 95%**
- valutazione sierologica delle donne in epoca pre-concezionale nelle donne non vaccinate
- raccomandare un tempo di attesa di almeno un mese tra ciascuna delle due dosi di vaccino e il concepimento
- non vaccinare donne con titoli ≥ 10UI/ml perché considerate immuni
- nella gestante senza documentazione di vaccinazione o di immunità pre-concezionale, raccomandare di effettuare una valutazione sierologica per rosolia prima possibile e comunque entro le prime 12 settimane di gravidanza
- nelle donne suscettibili, ripetere mensilmente la ricerca di RV-IgG e RV-IgM fino alla 20^ SG e in prossimità del parto. Vaccinazione post partum se risultassero sieronegative al parto
- **Aree ad alta prevalenza, con copertura vaccinale ≥ 95%**
- nessuna valutazione sierologica RV-IgG delle donne in epoca pre-concezionale e in gravidanza

ROSOLIA
segni clinici, cinetica virale ed anticorpale



ENTRO 12^ SG

COUNSELLING

► **Pregressa vaccinazione anti-rosolia o MPR**

► **Esami precedenti, soprattutto valutazione di RV IgG. Se RV IgG positiva, gravida protetta nei confronti della rosolia**

► **Storia di esantema o segni clinici suggestivi ed epidemiologici** ***(nazionalità straniera, contatti a rischio, cluster, viaggi in zone endemiche)***

► **Mancata attestazione di immunità**

RACCOMANDAZIONI

► **Le indagini di approfondimento diagnostico dovrebbero essere eseguite in Laboratori con elevata expertise sieroimmunologica e molecolare per rosolia, data la criticità di tale infezione in gravidanza**

► **Tutti i campioni con RV-IgM positive devono essere conservati per essere testati, in parallelo, se eseguiti nello stesso laboratorio o inviati a Centri di Riferimento, al fine di ulteriori approfondimenti diagnostici**

► **Nella valutazione di RV-AI, prestare attenzione ai livelli anticorpali di RV-IgG. Non è attendibile il risultato del test di avidità con valori di RV-IgG** ***< 30 UI/ml***

Entro 12^ SG
(1)

pregressa vaccinazione anti-rosolia

esami preconcezionali: RV-IgG +

SOGGETTO IMMUNE
non sono necessari altri controlli in gravidanza e nelle successive gestazioni

RV IgG +
RV IgM -

nessuna attestazione di immunità

Ricerca
RV IgG e RV IgM

RV IgG -
RV IgM -

SOGGETTO SUSCETTIBILE
controlli mensili fino alla 20^ SG ed al momento del parto

Entro 12^ SG
DONNE
NON VACCINATE *(2)*

RV IgG –
RV IgM +

esantema o segni clinici sospetti di rosolia e/o cluster epidemiologici

eseguire RV-RNA su tampone naso-faringeo, urine e sangue entro le prime due settimane dall'esordio dei sintomi

RV-RNA +

INFEZIONE RECENTE

dopo 7-10 gg

RV IgG +

CONFERMA INFEZIONE RECENTE

RV-RNA -

RV IgG -

SOGGETTO SUSCETTIBILE

Entro 12^ SG
DONNE
NON VACCINATE *(3)*

RV IgG +
RV IgM +

esantema o segni clinici sospetti di rosolia e/o cluster epidemiologici

RV RNA +/-
RV AI basso/moderato

CONFERMA INFEZIONE RECENTE

RV AI alto

dopo 2-3 settimane
ripetere
RV IgM-IgG

assenza di cinetica
RV IgG e/o IgM

probabile persistenza o cross reattività RV-IgM
INFEZIONE NON CONFERMATA

cinetica
RV IgG e/o IgM

PROBABILE INFEZIONE RECENTE

Entro 12^ SG
DONNE
NON VACCINATE *(4)*

RV IgG –
RV IgM +

assenza di anamnesi suggestiva di rosolia e/o cluster epidemiologici

Valutare:

- infezioni intercorrenti: SARS-CoV2, CMV, Tg, B19v, EBV
- vaccinazioni recenti: COVID, influenza, DTP
- malattie autoimmuni, FR+
- fase acuta rosolia (rara)

dopo 7-10 gg

RV IgG - → **SOGGETTO SUSCETTIBILE**

RV IgG + → **POSSIBILE INFEZIONE RECENTE**

Entro 12^ SG
DONNE
NON VACCINATE *(5)*

RV IgM +
RV IgG +

assenza di anamnesi suggestiva di rosolia e/o cluster epidemiologici

Valutare RV AI

RV AI basso/moderato

RV IgM – IgG – AI
dopo 2-3 settimane

presenza di cinetica anticorpale

POSSIBILE INFEZIONE RECENTE

RV AI alto

PERSISTENZA IgM o REATTIVITÀ CROCIATA

Entro 12^ SG
DONNE VACCINATE *(6)*

RV IgM +

RV IgG +

NON eseguire RV AI

Valutare:

- infezioni intercorrenti: SARS-CoV2, CMV, Tg, B19v, EBV
- Vaccinazioni recenti: COVID, influenza, vaccino DTP
- malattie autoimmuni, FR+

RV IgM -

RV IgG -

Non sono necessari controlli sierologici in gravidanza e nelle successive gestazioni

Consigliata vaccinazione post-partum

Rischio di SRC in base ai tempi (SG) e al tipo di infezione rubeolica e gestione prenatale

Rosolia

PRECONCEPIMENTO

Nessun rischio di infezione congenita

1-12^ SG

Rischio di infezione fetale ~80%
Rischio di difetti congeniti ~85%
Counseling multidisciplinare: *diagnosi prenatale monitoraggio ecografico e controllo virologico neonato alla nascita*

13-16^ SG

Rischio di infezione fetale ~54%
Rischio di difetti congeniti ~35%
Counseling multidisciplinare: *diagnosi prenatale monitoraggio ecografico e controllo virologico neonato alla nascita*

dopo 17^ SG

Rischio di infezione fetale da 36% a 100%
Rischio minimo o nullo di difetti congeniti
Counseling multidisciplinare: *monitoraggio ecografico e controllo virologico neonato alla nascita*

Vaccinazione accidentale

Rischio di infezione fetale ~3%
Non rischio di difetti congeniti
Counseling multidisciplinare: *diagnosi prenatale monitoraggio ecografico e controllo virologico neonato alla nascita*

Diagnosi virologica NEONATO
alla nascita e nel follow up

RV IgM –
RV RNA –
su liquidi biologici vari

NO IRC

Se alto sospetto di SRC
Controlli a 2-3 mesi di età

RV IgM -
RV RNA -

NO SRC
NO IRC

RV IgM +
RV RNA +

SRC

RV IgM +
RV RNA +
su liquidi biologici vari

Assenza di segni clinici categoria A)

IRC

Presenza di segni clinici categoria A)

SRC

ABBREVIAZIONI E SIGNIFICATO	
RV	Virus della rosolia
SG	Settimane di gestazione
SARS-CoV2	Coronavirus da sindrome respiratoria acuta grave
CMV	Citomegalovirus
Tg	*Toxoplasma gondii*
B19v	Parvovirus B19
EBV	Virus di Epstein Barr
DTP	Vaccinazione anti Difterite, Tetano, Pertosse
MPR	Vaccinazione anti Morbillo, Parotite, Rosolia
FR	Fattore reumatoide
RV AI	Test di avidità IgG
SRC	Sindrome di rosolia congenita
IRC	Infezione congenita da rosolia