

1 **INFEZIONI A TRASMISSIONE VERTICALE: VIRUS DELLA ROSOLIA**

2 Coordinatore:

3 *Cristina Giraldi*, Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza

4 Con la collaborazione di:

5 *Milena Furione, Maria Grazia Revello*, Virologia e Microbiologia, Ostetricia e Ginecologia,

6 Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia,

7 *Francesca Greco*, Microbiologia e Virologia Clinica e Molecolare, Azienda Ospedaliera di

8 Cosenza,

9 *Paolo Lanzarini*, Dipartimento di Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San

10 Matteo Pavia

11

12 **AGENTE EZIOLOGICO ED EPIDEMIOLOGIA**

13 **ASPETTI CLINICI E PATOGENESI**

14 Il virus della rosolia appartiene alla famiglia Togaviridae, unico membro del genere
15 Rubivirus. Il virus contiene un RNA monocatenario circondato da un capsido e da un
16 rivestimento lipoproteico. Il capsido è costituito dalla proteina C, mentre l'envelope
17 contiene due glicoproteine: E1 e E2.

18 L'uomo rappresenta l'unico ospite e la trasmissione avviene per contatto interumano
19 diretto, prevalentemente per via aerogena. La rosolia è presente allo stato endemico in
20 tutto il mondo. Nei paesi occidentali il 5-20% circa delle donne in età riproduttiva è
21 suscettibile al virus. In caso di esposizione il tasso di infezione è del 100% per i familiari
22 conviventi o per i soggetti provenienti da comunità chiuse. La rosolia si manifesta più
23 frequentemente in primavera e, in assenza di campagne vaccinali efficaci, si verifica ad
24 intervalli di tre/quattro anni, in ondate epidemiche.

25 Il virus della rosolia penetra nell'organismo attraverso le prime vie aeree dove avviene la
26 prima fase di replicazione cui fa seguito una seconda nei linfonodi cervicali. Il periodo di
27 incubazione varia da due a tre settimane, con una media di quattordici giorni. La fase
28 viremica dura per i sette giorni che precedono la comparsa dell'esantema mentre
29 l'escrezione virale dal rinofaringe inizia circa 7 giorni prima dell'esantema e persiste fino a
30 7-12 giorni dopo il rash. Gli anticorpi di tipo IgM compaiono dopo brevissimo tempo
31 dall'esantema, raggiungono un picco dopo 7-10 giorni e persistono in genere per circa 2
32 mesi. Le IgG si rilevano, generalmente, dopo 2-5 giorni dalla comparsa delle IgM e
33 persistono indefinitamente conferendo l'immunità (5).

34 Il virus causa una malattia a decorso benigno, clinicamente caratterizzata da febbre,
35 esantema, linfadenopatia retroauricolare e suboccipitale e, in alcuni casi, artromialgie.
36 Le rare complicanze gravi della rosolia sono l'encefalopatia post-infettiva (1 caso su 6000)
37 e la trombocitopenia severa (1 caso su 3000). L'infezione, che decorre in forma
38 asintomatica nel 25-50% dei casi, se contratta entro le prime 16-18^a settimane di
39 gestazione (SG) può determinare nell'embrione/feto aborto o gravi alterazioni transitorie
40 e/o permanenti definite come "sindrome da rosolia congenita" (SRC). Nei restanti casi
41 l'infezione materna può esitare nella nascita di un neonato infetto asintomatico (infezione
42 da rosolia congenita, IRC) o di un neonato non infetto.

43 La SRC è caratterizzata da una o più delle seguenti manifestazioni: cataratta o glaucoma,
44 difetti cardiaci, sordità, retinopatia pigmentaria, porpora, splenomegalia, ittero,
45 meningoencefalite, microcefalia, ritardo mentale, radiolucenza ossea (2). La probabilità
46 di danno fetale è maggiore nelle prime settimane di gravidanza e tende ad annullarsi
47 dopo la 16^a -18^a SG. Il rischio di danno fetale è pari all'85% dei casi di infezione durante le
48 prime 12^a SG, con maggiori probabilità di lesioni multiple se l'infezione si verifica entro la
49 8^a SG. Dopo la 12^a SG il rischio di danno fetale diminuisce rapidamente: si sono rilevati
50 rari casi di sordità dopo infezioni della 17^a-18^a SG (tabella 1) (6).

51

52 **MISURE DI PREVENZIONE**

53 **Misure di prevenzione di primo livello**

54 Sono rappresentate dai programmi di vaccinazione di tutti i bambini, maschi e femmine,
55 con vaccino combinato contro rosolia, morbillo e parotite (MRP) in doppia
56 somministrazione, la prima dose entro il secondo anno di vita e la seconda dose entro il
57 12° anno di vita. Inoltre sono previste iniziative vaccinali supplementari rivolte alle
58 popolazioni suscettibili sopra i 2 anni inclusi gli adolescenti, i giovani adulti ed i soggetti a
59 rischio (operatori sanitari e scolastici, militari, gruppi "difficili da raggiungere" quali i
60 nomadi). Infine, è opportuno proporre la vaccinazione : i) pre-gravidanza alle donne in età
61 fertile non raggiunte dai programmi di vaccinazione e ii) *post partum* e post-interruzione
62 volontaria di gravidanza (IVG) o aborto, a donne che siano risultate IgG sieronegative per
63 rosolia in gravidanza.

64 In Italia, il Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2012-
65 2015 (7) si prefigge di raggiungere, per quanto riguarda la rosolia, i seguenti obiettivi:

66 - Ridurre l'incidenza della rosolia congenita a meno di 1 caso per 100.000 nati vivi

67 - Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%

68 - Eliminare la rosolia endemica (incidenza <1 caso di rosolia/1.000.000 popolazione)

69 **Misure di prevenzione di secondo livello (figura 1)**

70 Sono rappresentate da una pratica clinica corretta e scrupolosa che preveda le seguenti
71 indicazioni o raccomandazioni:

72 • richiedere sempre una valutazione sierologica in epoca pre-concezionale per le
73 donne che non abbiano una documentazione di pregressa immunità o di vaccinazione e,
74 in caso di suscettibilità o dubbia immunità, procedere alla vaccinazione;

75 • suggerire un controllo sierologico post-vaccinazione a conferma della avvenuta
76 sieroconversione IgG (stato di immunità per rosolia);

77 • in donne vaccinate che presentano un esantema o che hanno avuto contatti con
78 soggetti affetti da rosolia raccomandare un ulteriore controllo sierologico per
79 documentare/escludere una eventuale reinfezione. In considerazione della difficoltà della
80 diagnosi, si suggerisce di rivolgersi ai centri regionali di riferimento individuati nel Piano
81 Nazionale;

82 • raccomandare un tempo di attesa di almeno un mese tra la vaccinazione e il
83 concepimento;

84 • in caso di gestante senza documentazione di vaccinazione o di immunità
85 preconcezionale, raccomandare di effettuare gli esami per la valutazione sierologica di
86 rosolia, entro le prime settimane di gravidanza;

87 • nelle donne suscettibili, ripetere mensilmente la ricerca di IgG e IgM anti rosolia
88 fino alla 20^a SG e in prossimità del parto (1);

89 • vaccinare *post partum* e post-IVG o aborto le gravide suscettibili o con titolo
90 anticorpale dubbio e raccomandare un controllo sierologico a distanza di un mese, come
91 suggerito dal Ministero della Salute.

92

93 **DIAGNOSI DI ROSOLIA MATERNA**

94

95 **CRITERI CLINICI**

96 Febbre, esantema, linfadenopatia retroauricolare e suboccipitale, artropatia alle grosse
97 articolazioni costituiscono la sintomatologia che si osserva più frequentemente in corso di
98 rosolia. In caso di sieroconversione materna entro il primo trimestre deve essere offerta

99 l'opzione dell'interruzione di gravidanza o della diagnosi prenatale per l'elevatissima
100 possibilità di danni fetali severi.

101

102 **CRITERI DI LABORATORIO**

103 **TEST ESEGUITI ENTRO LE 12 SETTIMANE DI GESTAZIONE (Flow chart 1)**

104 **Donne sieropositive per IgG anti-rosolia**

105 la presenza di IgG specifiche in assenza di IgM indica uno stato immunitario di protezione
106 dall'infezione (6). Tuttavia, data la breve durata delle IgM in corso di infezione, è critica
107 l'epoca di esecuzione del test sierologico durante la gravidanza. In particolare, la
108 determinazioni degli anticorpi anti rosolia, se non eseguita pre-concepimento, andrebbe
109 eseguita quanto prima, in gravidanza, al fine di evitare casi di mancata diagnosi di
110 infezione in gravidanza a causa dei limiti dei test sierologici (scarsa durata IgM e rapido
111 incremento dell'avidità in corso di infezione)

112 **Donne sieronegative per IgG anti-rosolia**

113 l'assenza di IgG e IgM specifiche indica un soggetto suscettibile di infezione che
114 necessita di controlli sierologici mensili fino alla 20^a SG ed al momento del parto.
115 Raccomandazione di vaccinazione antirosolia *post partum*, *post-IVG* o aborto.

116 **Donne sieropositive per IgM e sieronegative per IgG anti-rosolia (figura 2)**

117 Le IgM devono essere confermate con altra metodica. La ricerca delle IgG deve essere
118 ripetuta a distanza di 7-10 gg per valutare una eventuale sieroconversione che, insieme
119 alla conferma delle IgM, è suggestiva per diagnosi di infezione recente. Si suggerisce,
120 comunque, per una diagnosi di certezza, di considerare anche il dato anamnestico (esami
121 precedenti, storia di esantema, segni clinici), epidemiologico (contatti a rischio) e la ricerca
122 di RNA o isolamento virale da campioni clinici.

123 **Donne sieropositive per IgM e IgG anti-rosolia (figura 2)**

124 Qualora siano presenti livelli sufficientemente elevati di IgG, è opportuno eseguire un test
125 di avidità IgG (AI). I test sierologici per l'avidità oggi disponibili evidenziano una rapida
126 "maturazione" (poche settimane) delle IgG rosolia-specifiche caratterizzata da un rapido
127 passaggio da valori di avidità bassa a valori intermedi o alti. L'interpretazione di questo
128 test richiede quindi molta cautela. In particolare: se una bassa avidità è suggestiva di
129 un'infezione da rosolia recente, un'avidità intermedia o alta non sempre consentono di
130 escluderla (4). Si suggerisce, infine, di non basarsi unicamente su test di avidità per porre
131 una diagnosi di rosolia recente, ma di valutare contemporaneamente:

- 132 a) la cinetica delle IgG e IgM specifiche nelle successive 2-4 settimane;
- 133 b) la sintomatologia clinica (data di esordio);
- 134 c) il dato anamnestico (contatti a rischio e precedente stato immunitario per
- 135 rosolia);
- 136 d) ricerca del virus mediante tecniche di biologia molecolare (RT PCR) o coltura
- 137 nelle urine, secrezioni nasofaringee, sangue.

138 **Donne con IgM persistenti o dovute a reazione crociata in corso di altra infezione**

139 La diagnosi di persistenza di IgM rosolia-specifiche si pone in caso di assenza di variazioni

140 nei livelli di IgM in campioni di sangue ottenuti da prelievi sequenziali eseguiti a distanza di

141 2-4-8 settimane, conservati e analizzati in parallelo durante la stessa seduta analitica.

142 La presenza di IgM può essere dovuta a reazione crociata in corso di altre infezioni quali

143 citomegalovirus, parvovirus B19, virus Epstein-Barr, *toxoplasma gondii* o patologie

144 autoimmuni. Si suggerisce di proseguire i controlli sierologici a cadenza mensile nelle

145 pazienti IgG negative, in quanto suscettibili all'infezione.

146

147 **NOTA BENE**

148 Tutti i campioni con un forte sospetto di infezione rubeolica devono essere conservati dal

149 laboratorio al fine di poter essere testati successivamente in corso di approfondimento

150 diagnostico, da eseguirsi possibilmente in un Centro con esperienza nella diagnosi di

151 rosolia data la criticità di tale infezione in corso di gravidanza.

152

153 **TEST ESEGUITI DOPO LA 12 SETTIMANA DI GESTAZIONE (Flow chart 2)**

154 I test sierologici eseguiti in quest'epoca gestazionale hanno scarso valore

155 diagnostico nell'escludere una possibile infezione del I trimestre per la rapida scomparsa

156 delle IgM specifiche e la precoce maturazione dell' AI.

157

158 **DIAGNOSI PRENATALE**

159 La diagnosi prenatale per rosolia (*figura 3*) viene raccomandata in 20^a -21^a SG

160 (successivamente può essere eseguita, ma solo a scopo conoscitivo), possibilmente 7-8

161 settimane dall'inizio dell'infezione materna ed esclusivamente per rosolia contratta entro la

162 18^a SG. Essa si avvale delle seguenti procedure:

- 163 - ricerca del virus mediante tecniche di biologia molecolare (RT PCR) e/o colture
- 164 cellulari su liquido amniotico

165 - ricerca del virus (mediante le metodiche sopra indicate) e delle IgM su sangue
166 cordonale.

167 Poiché la quantità di virus può essere molto bassa, i campioni biologici di liquido amniotico
168 e sangue cordonale devono essere testati in repliche multiple per quanto riguarda i test
169 molecolari. Inoltre, è necessario procedere alla determinazione delle IgM sul sangue del
170 funicolo (2, 9).

171 La positività di uno o più dei suddetti test eseguiti su liquido amniotico e/o sangue fetale
172 indica una infezione congenita. Viceversa, non è mai possibile escludere un risultato
173 falsamente negativo. L'isolamento del virus dai villi coriali mediante colture cellulari o
174 tecniche di biologia molecolare è sicuramente indicativo di un'infezione placentare ma non
175 necessariamente di una contemporanea infezione fetale, pertanto il test risulta di difficile
176 interpretazione.

177 In caso di rosolia dopo la 18^a SG viene raccomandato esclusivamente il controllo clinico e
178 siero-virologico nel neonato alla nascita in considerazione della bassissima incidenza di
179 danno fetale.

180 In caso di persistenza di IgM non è raccomandata la diagnosi prenatale invasiva, ma solo
181 un controllo delle IgM specifiche sul neonato alla nascita.

182

183 **TEMPI DI REFERTAZIONE E COUNSELLING**

184 I tempi di refertazione e counselling devono essere più rapidi possibile e contenuti entro 1-
185 2 giorni dal prelievo per la diagnosi sieroinmunologica e 2-3 giorni per la diagnosi
186 prenatale

187

188 **TRATTAMENTO**

189 Nessuno

190

191 **ROSOLIA CONGENITA (7)**

192

193 **CRITERI CLINICI**

194

195 **Infezione da rosolia congenita (IRC)**

196 Per l'IRC non possono essere definiti criteri clinici.

197

198 **Sindrome da rosolia congenita (SRC)**

199 Qualsiasi bambino di età inferiore a un anno o nato morto che presenti almeno due delle
200 condizioni elencate nella categoria A) o una condizione della categoria A) e una
201 condizione della categoria B)

202

203 **Categoria A)**

204 — cataratta,

205 — glaucoma congenito,

206 — cardiopatia congenita,

207 — perdita dell'udito,

208 — retinopatia pigmentaria.

209 **Categoria B)**

210 — porpora,

211 — splenomegalia,

212 — microcefalia,

213 — ritardo di sviluppo,

214 — meningoencefalite,

215 — radiotrasparenza delle ossa,

216 — ittero che comincia a manifestarsi nelle 24 ore successive alla nascita.

217

218 **CRITERI DI LABORATORIO (figura 3)**

219

220 **1. Ricerca delle IgM specifiche**

221 Le IgM specifiche sono da ricercare in tutti i neonati con sintomi compatibili per SRC o nati
222 da madre con sospetta rosolia in gravidanza, anche se asintomatici. La positività delle IgM
223 entro un mese di vita pone diagnosi di infezione congenita con una elevata sensibilità e
224 specificità.

225 **N.B.** Va tenuto presente che non tutti i neonati con infezione congenita risultano IgM
226 positivi alla nascita. Quindi, sia i nati da madre con sospetta rosolia in gravidanza, sia i
227 neonati con sintomi o segni suggestivi per rosolia congenita che risultino IgM negativi alla
228 nascita, dovranno ripetere il test all'età di un mese di vita ed eventualmente nei mesi
229 successivi.

230 **2. Ricerca delle IgG specifiche**

231 Il dosaggio delle IgG rosolia-specifiche va eseguito ogni mese per i primi sei mesi di vita.

232 **N.B.** La persistenza delle IgG specifiche a titoli più elevati e per periodi più lunghi rispetto
233 a quanto atteso in un lattante, i cui livelli generalmente diminuiscono del 50% ogni mese,
234 depone per un'infezione contratta in utero, anche in assenza di altri dati di laboratorio. La
235 scomparsa delle IgG specifiche nel secondo semestre di vita consente invece di escludere
236 l'infezione congenita.

237 **3. Isolamento virale da liquidi biologici** (urine, sangue, secreto nasofaringeo, biopsie
238 d'organo)

239 **4. Identificazione del genoma virale** mediante la metodica di RT- PCR

240 In caso di conferma di SRC il bambino deve essere considerato infettivo fino ad 1 anno di
241 età. I genitori devono essere informati della contagiosità del loro bambino e invitati a non
242 farlo venire a contatto diretto con donne in gravidanza che non abbiano prova di immunità.
243 Il bambino pertanto non può essere ammesso ad una comunità della prima infanzia fino
244 all'età di 1 anno, a meno che non abbia eseguito una coltura virale da faringe e urine con
245 esito negativo dopo il 3° mese di vita

246

247 **Criteri epidemiologici**

248 Qualsiasi bambino piccolo o feto nato morto di madre con diagnosi di rosolia in
249 gravidanza, confermata dal laboratorio.

250

251 **CLASSIFICAZIONE DEI CASI DI ROSOLIA CONGENITA (7)**

252

253 **Caso probabile SRC**

254 Qualsiasi bambino piccolo o feto nato morto che non sia stato sottoposto a test o i cui
255 risultati di laboratorio siano negativi e che soddisfi almeno uno dei seguenti due criteri:

256 — una correlazione epidemiologica e almeno uno dei criteri clinici della SRC della
257 categoria A),

258 — criteri clinici della SRC soddisfatti.

259 **Caso confermato SRC**

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

262 — una correlazione epidemiologica,

263 — almeno uno dei criteri clinici della SRC della categoria A).

264 **Infezione da rosolia congenita (IRC):** un bambino che soddisfa i criteri di laboratorio in
265 assenza di sintomi/segni clinici, nato da madre con diagnosi confermata di rosolia in
266 gravidanza

267

268 **RACCOMANDAZIONI**

269 - vaccinazione universale

270 - screening donne in età fertile

271

272 **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

273 1- Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M: "Rubella in
274 pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic".J
275 Clin Virol. 2006 Mar;35(3):285-91.

276 2- Best J.M. "Rubella". Seminars in fetal et Neonatal medicine. 2007,12:,182-192

277 3- Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Peruzzi M, Piscione E, Boncompagni G, Mannelli F,
278 Salmaso S, Filia A, Ciofi degli Atti M: "Progress in Italy in control and elimination of
279 measles and congenital rubella" Vaccine 2007, 25 :3105-3110

280 4- Bottiger B, Jensen IP "Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella
281 infection" Clin Diagn Virol. 1997 Aug;8(2):105-11.

282 5- Morgan-Capner P: Measles, Mumps and Rubella Virus in Cohen J, Powderly WG.
283 Editors "Infection disease" second edition Mosby 2004 p. 1986-1988

284 6- Cooper L Z, Altford CA, "Rubella" in Remington & Klein editors "Infectious diseases of
285 the fetus and newborn infant " 6th edition 2006 Elsevier Saunders Philadelphia 347-388

286 7-Ministero della Salute: Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia
287 congenita (PNEMoRc) 2010-2015

288 <http://www.salute.gov.it/dettaglio/dettaglioNews.jsp?id=1479&tipo=new>

289 8- Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Ravo L, Tozzi AE "Prevention of congenital
290 rubella and congenital varicella in Europe Eurosurveillance 2009 14 (9) www.
291 Eurosurveillance.org

292 9- Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zavattoni M., Torsellini M., Gerna G " Prenatal
293 diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in
294 clinical samples by reverse transcription-PCR". J Clin Microbiol. 1997 Mar;35(3):708-13

295