



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA INNOVAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE – CCM
Ufficio V ex DGPREV - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale

Sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza alla luce del nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015

Indice

Introduzione

1. Nuove definizioni di caso di rosolia, rosolia congenita e rosolia in gravidanza
2. Nuova scheda per la notifica di caso di sindrome/infezione da rosolia congenita e modalità di segnalazione
3. Nuova scheda per la notifica di caso di infezione da rosolia in gravidanza e modalità di segnalazione
4. Riepilogo mensile dei casi di rosolia congenita e rosolia in gravidanza
5. Diagnosi di rosolia in gravidanza
6. Monitoraggio dell'esito della gravidanza
7. Diagnosi di rosolia congenita e follow up
8. Gestione dei bambini con rosolia congenita in ambito comunitario
9. Laboratori di Riferimento per la diagnosi di rosolia
10. Flusso informativo da tutti i laboratori alle ASL per identificare le donne suscettibili in età fertile

Allegati

Allegato 1a - Definizione di caso di rosolia

Allegato 1b - Definizione di caso di rosolia congenita (compresa la sindrome da rosolia congenita)

Allegato 1c - Definizione di caso di rosolia in gravidanza

Allegato 2a - Scheda di notifica di irc/src

Allegato 2b - Scheda di notifica di rosolia in gravidanza

Allegato 3 - Flusso schede di notifica per le malattie infettive di classe iii

Allegato 4a - Modulo per il riepilogo mensile dei casi da asl a regione

Allegato 4b - Modulo per il riepilogo mensile dei casi da regione a ministero/iss/istat

Allegato 5 - Esecuzione e interpretazione degli esami per la diagnosi di rosolia in gravidanza

Allegato 6 - Modulo per registrazione e monitoraggio dei casi di rosolia in gravidanza

Allegato 7 - Protocollo operativo per la diagnosi di rosolia congenita

Allegato 8 - Modulo per registrazione e monitoraggio dei casi sospetti di rosolia congenita

Introduzione

La rosolia è una malattia virale che si manifesta generalmente con febbre, esantema maculopapulare generalizzato e linfadenopatia; le complicanze sono rare, specialmente nel bambino, ma artralgie e artriti transitorie possono complicare il decorso della malattia, soprattutto nell'adulto. Il virus della rosolia causa nel 25-50% dei casi un'infezione asintomatica. Se il virus viene contratto durante la gravidanza, si possono verificare aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, gravi malformazioni fetali e, nel bambino, ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo. Più precoce è l'infezione, maggiore è il rischio di danno embrio-fetale. Si stima, infatti, che la sindrome della rosolia congenita si presenti nel 90% dei neonati di donne che hanno contratto l'infezione prima dell'undicesima settimana di gestazione. La disponibilità di un vaccino efficace e sicuro ha ridotto l'incidenza della rosolia; eppure continuano a verificarsi epidemie di rosolia e casi di rosolia congenita.

I dati nazionali di incidenza indicano che la rosolia ha un andamento ciclico con picchi epidemici ogni 4-6 anni circa. Dopo l'epidemia degli anni 2002-2003, una nuova epidemia di vaste dimensioni, con 6.183 casi segnalati al sistema di notifica obbligatoria, si è verificata nel 2008. Nel 2009 e nel 2010 l'incidenza della rosolia si è mantenuta ai bassi livelli prevedibili sulla base del suo andamento epidemiologico.

I dati del sistema di sorveglianza di rosolia congenita e in gravidanza, attivo dal 2005, ha permesso di rilevare 59 casi confermati di rosolia congenita (di cui 42 sintomatici) nel periodo 2005-2012. Nello stesso periodo sono stati segnalati 95 casi confermati di rosolia in gravidanza, 23 interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) e un nato morto. L'età media dei casi confermati in gravidanza è stata 27 anni e il 22% delle donne era di nazionalità straniera. Solo una donna era vaccinata e solo il 27% aveva eseguito un rubeo test prima della gravidanza. Il 42% aveva avuto precedenti gravidanze.

Non è stato possibile pervenire ad una classificazione finale nel 28% (56/197) dei casi di sospetta rosolia congenita per incompletezza delle schede di notifica o mancato follow up dei casi. Inoltre, il 19% (18/95) delle donne con infezione confermata in gravidanza è stato perso al follow up e quindi l'esito della gravidanza non è noto. Questi dati indicano una possibile sottostima dell'incidenza delle infezioni congenite.

Nel 2008, in concomitanza con l'epidemia di rosolia, è stato registrato un picco di incidenza di infezioni rubeoliche congenite e in gravidanza; un nuovo picco, sebbene inferiore al precedente, è stato rilevato nel 2012.

Per prevenire la sindrome da rosolia congenita (SRC), è stato stimato che la percentuale di donne suscettibili in età fertile non deve superare il 5%. In Italia, un'indagine di sieroprevalenza condotta nel 2004 rilevava, invece, una percentuale di donne suscettibili pari all'11% nella fascia 15-19 anni e all'8% nella fascia 20-39 anni. I dati del 2011 del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), raccolti da 12 su 21 Regioni e Province Autonome, mostrano che delle 6.641 donne di 18-49 anni intervistate, il 61% era immune alla rosolia o per aver effettuato la vaccinazione (40%) o per copertura naturale rilevata dal rubeotest positivo (21%). Il 2,4% delle donne era sicuramente suscettibile, in quanto non vaccinato e con rubeotest negativo. Il 37% delle donne intervistate non conosceva il proprio stato immunitario per la rosolia. La situazione descritta porta ad alcune considerazioni.

Dall'avvio del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2003-2007, la copertura vaccinale contro la rosolia, grazie a strategie di vaccinazione estesa dei nuovi nati, è aumentata (dall'82% nel 2003 all'89,9% nel 2011), ma è ancora al di sotto della soglia del 95%, prevista dal Piano per il raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione. Anche la copertura vaccinale delle adolescenti (75%, dati ICONA 2008) e delle donne in età fertile (come dimostrano i dati Passi), è inferiore al

tasso critico utile per impedire la circolazione virale. Ciò ha, sostanzialmente, causato lo spostamento in avanti dell'età dell'infezione, con aumentato rischio per le donne suscettibili di contrarre la rosolia proprio in età fertile. È, pertanto, necessaria l'implementazione di strategie per il recupero dei suscettibili di tutte le età, con particolare attenzione per le donne in età fertile.

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2003-2007 fissava per il 2007 la riduzione dell'incidenza della rosolia congenita a valori inferiori a un caso su 100.000 nuovi nati.

Il 23 marzo 2011 è stato approvato come Intesa Stato-Regioni il PNEMoRc 2010-2015, che, in linea con le indicazioni dell'Ufficio Regionale Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha spostato gli obiettivi di eliminazione del morbillo e la riduzione dei casi di rosolia congenita al 2015 e introdotto l'obiettivo di eliminazione della rosolia. Tale Piano descrive le azioni necessarie per incrementare le coperture vaccinali per due dosi di vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia (vaccino MPR) nei nuovi nati e nei bambini in età scolare, adolescenti e donne in età fertile, e le azioni necessarie per rafforzare la sorveglianza di morbillo, rosolia, rosolia congenita e rosolia in gravidanza.

Un sistema di sorveglianza in grado di rilevare tempestivamente tutti i casi di infezione rubeolica in gravidanza e congenita è essenziale per monitorare l'efficacia dei programmi vaccinali contro la rosolia e per identificare precocemente i nuovi nati infetti da virus della rosolia. L'identificazione precoce dei casi permette di intervenire tempestivamente e appropriatamente e di attuare opportune misure di controllo dell'infezione (non ammissione in comunità della prima infanzia fino a un anno di età ove necessario e adeguata informazione dei genitori sulla contagiosità del bambino nel primo anno di vita).

In Italia, la sorveglianza nazionale della sindrome/infezione da rosolia congenita e della rosolia in gravidanza è stata introdotta dal DM 14 ottobre 2004 (Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 Novembre 2004), su indicazione del PNEMoRc 2003-2007. La notifica è obbligatoria dal 1° gennaio 2005 secondo le modalità delle malattie di classe III. La circolare del 5 agosto 2005 (Circolare n.2 "Notifica obbligatoria della infezione da rosolia in gravidanza e della sindrome/infezione da rosolia congenita") riportava le istruzioni per lo svolgimento della sorveglianza.

La presente circolare viene emanata per introdurre le nuove definizioni di caso di rosolia, rosolia congenita e rosolia in gravidanza, aggiornare le schede di notifica di rosolia congenita e in gravidanza, introdurre il riepilogo mensile dei casi segnalati e definire le procedure per il follow up dei casi di rosolia congenita e l'esito delle gravidanze delle donne che hanno contratto l'infezione durante la gestazione.

In particolare vengono descritti i seguenti aspetti:

- 1) Nuove definizioni di caso di rosolia e rosolia congenita e di rosolia in gravidanza
- 2) Nuova scheda per la notifica di caso di sindrome/infezione da rosolia congenita e modalità di segnalazione
- 3) Nuova scheda per la notifica di caso di infezione da rosolia in gravidanza e modalità di segnalazione
- 4) Riepilogo mensile dei casi di rosolia congenita e rosolia in gravidanza
- 5) Diagnosi di rosolia in gravidanza
- 6) Monitoraggio dell'esito della gravidanza
- 7) Diagnosi di rosolia congenita e follow up
- 8) Gestione dei bambini con rosolia congenita in ambito comunitario
- 9) Laboratori di Riferimento per la diagnosi di rosolia
- 10) Flusso informativo da tutti i laboratori alle ASL per identificare le donne suscettibili in età fertile.

Seguono i seguenti allegati, che sono parte integrante del documento:

- allegato 1a: definizione di caso di rosolia
- allegato 1b: definizione di caso di rosolia congenita (compresa SRC)
- allegato 1c: definizione di caso di rosolia in gravidanza
- allegato 2a: scheda di notifica IRC/SRC
- allegato 2b: scheda di notifica di rosolia in gravidanza
- allegato 3: flusso schede di notifica per le malattie infettive di classe III
- allegati 4a e 4b: moduli per il riepilogo mensile dei casi (ASL-Regione)
- allegato 5: esecuzione e interpretazione degli esami per la diagnosi di rosolia in gravidanza
- allegato 6: modulo per registrazione e monitoraggio dei casi di rosolia in gravidanza
- allegato 7: protocollo operativo per la diagnosi di rosolia congenita
- allegato 8: modulo per registrazione e monitoraggio dei casi sospetti di rosolia congenita

È in corso di sperimentazione una piattaforma web nazionale per la notifica delle malattie infettive che prevederà l'inserimento on-line dei dati di notifica dei casi di rosolia congenita e di rosolia in gravidanza e la modifica dei flussi informativi.

1. Nuove definizioni di caso di rosolia, rosolia congenita e rosolia in gravidanza

Ai fini della sorveglianza epidemiologica dei casi di rosolia e di rosolia congenita, il nuovo PNEMoRc 2010-2015 prevedeva l'adozione delle definizioni di caso approvate dalla Commissione Europea nel 2008 (EU Case Definition, 2008/426/EC) che definiscono i criteri clinici, epidemiologici e di laboratorio per la classificazione dei casi. Tuttavia, dal momento che la Commissione Europea, l'8 agosto 2012, ha approvato le nuove definizioni di caso per le malattie trasmissibili (Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council), si ritiene opportuno fare riferimento, per la sorveglianza di rosolia congenita ed in gravidanza, alle più recenti definizioni di caso. Si specifica che l'unica differenza consiste nella rimozione, dalla più recente definizione di caso di rosolia congenita, della frase "Un bambino che soddisfa solo i criteri di laboratorio, ma la cui madre non abbia precedenti di rosolia durante la gravidanza e che non presenti almeno una delle condizioni della categoria A, dopo adeguato follow up, va notificato come un caso di rosolia postnatale", in quanto ritenuta non necessaria per la definizione di caso, bensì utile solo ai fini della notifica. Per questo motivo la stessa frase è stata inserita al Punto 7

Le definizioni di caso europee di rosolia e rosolia congenita sono riportate negli allegati 1a e 1b. Nell'allegato 1c vengono definiti i criteri per la classificazione dei casi di rosolia in gravidanza.

Sindrome di rosolia congenita

1. un bambino di età inferiore a un anno (o feto nato morto) che presenta almeno una delle condizioni di categoria A e che soddisfa i criteri di laboratorio per la diagnosi definiti nell'allegato 1b (caso confermato di RC);
2. un bambino di età inferiore a un anno (o feto nato morto) che presenta almeno una delle condizioni di categoria A e che soddisfa il criterio epidemiologico (nato da madre con diagnosi confermata di rosolia in gravidanza) (caso probabile di RC);
3. un bambino di età inferiore a un anno (o feto nato morto) che soddisfa i criteri clinici di SRC definiti in allegato 1b, ma non i criteri di laboratorio (caso probabile di RC).

Infezione da rosolia congenita

Un bambino di età inferiore a un anno (o feto nato morto) senza segni/sintomi clinici di categoria A che soddisfa i criteri di laboratorio (definiti in allegato 1b) e il criterio epidemiologico (nato da madre con infezione confermata in gravidanza) (caso confermato).

Il riscontro in epoche successive di uno qualsiasi dei segni o sintomi compatibili con SRC deve fare riclassificare il caso come SRC.

2. Nuova scheda per la notifica di caso di sindrome/infezione da rosolia congenita e modalità di segnalazione

La presente circolare apporta modifiche alla scheda di notifica per la rosolia congenita rispetto alle precedenti versioni, inclusa la scheda allegata al PNEMoRc 2010-2015. Sono state aggiornate le sezioni relative alle informazioni cliniche e ostetriche, agli esami di laboratorio e alla classificazione del caso. La nuova scheda e le modifiche apportate sono riportate nell'allegato 2a.

VANNO NOTIFICATI :

- tutti i casi confermati o probabili di rosolia congenita, inclusi i nati morti e i feti abortiti a seguito di diagnosi prenatale di rosolia congenita;
- tutti i bambini nati da madre con infezione da rosolia in gravidanza (possibile, probabile o confermata), anche se asintomatici alla nascita e con esami di laboratorio negativi (casi sospetti).

Il medico che sospetta la diagnosi deve segnalare il caso alla ASL mediante telefono, fax o e-mail, oppure inviare alla ASL la scheda di notifica compilata, anche parzialmente.

La ASL di competenza ha il compito di eseguire l'indagine epidemiologica, compilare (o completare) la scheda di notifica e inviarla alla Regione.

Il flusso della notifica e la tempistica di segnalazione dal livello locale al livello regionale e dal livello regionale al livello centrale (Ministero della Salute/Istituto Superiore di Sanità/ISTAT) sono riportati nell'allegato 3.

Ulteriori informazioni utili per la classificazione del caso (es. referti esami di laboratorio, comparsa di nuovi segni o sintomi), raccolte dalla ASL che conduce l'indagine epidemiologica successivamente all'invio della scheda, devono essere comunicate alla Regione, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) seguendo il flusso informativo indicato in allegato 3, utilizzando la scheda di notifica di rosolia congenita; in tal caso dovrà essere barrata la voce "aggiornamento" presente in prima pagina e riportata la data di aggiornamento. L'intera scheda non dovrà essere compilata nuovamente; sarà sufficiente inserire nome, cognome e le informazioni aggiuntive.

Insieme alla presente circolare, è fondamentale che la ASL e la Regione forniscano (ai medici segnalatori e alle ASL, rispettivamente) informazioni chiare (numero di telefono, fax, nominativi di persone di riferimento, ecc.) per l'invio delle schede ed eventuali richieste di chiarimenti.

3. Nuova scheda per la notifica di caso di infezione da rosolia in gravidanza e modalità di segnalazione

La presente circolare apporta modifiche alla scheda di notifica per la rosolia in gravidanza rispetto alle precedenti versioni (inclusa la scheda allegata al PNEMoRc 2010-2015). Sono state aggiornate le sezioni relative alle informazioni cliniche e ostetriche e agli esami di

laboratorio. La nuova scheda e le modifiche apportate alla precedente scheda sono riportate nell'allegato 2b.

La scheda di notifica va compilata per qualsiasi donna gravida con rosolia possibile, probabile o confermata sulla base di segni/sintomi, di esami di laboratorio o di un collegamento epidemiologico.

A differenza di quanto riportato nella circolare del 2005, la scheda di notifica **NON** va compilata per le gestanti che hanno presentato solamente una positività delle IgM rosolia-specifiche in gravidanza, ma non hanno manifestato una sintomatologia compatibile o avuto un collegamento epidemiologico con un caso confermato di rosolia.

Il Rubeo test IgM, che viene effettuato di routine in gravidanza, può rilevare false positività dovute a cross-reattività con altri virus o a fattori interferenti. Inoltre, IgM virus-specifiche possono persistere per parecchi mesi (o anni) dopo l'infezione naturale, la vaccinazione o una reinfezione, anche clinicamente inapparente. Le finalità della sorveglianza sono diverse da quelle della gestione clinica, pertanto un caso con sola positività delle IgM rosolia-specifiche in gravidanza non deve essere notificato; però le gestanti che hanno presentato una positività delle IgM rosolia-specifiche devono essere indagate con altri test diagnostici, anche in assenza di una sintomatologia compatibile o di un collegamento epidemiologico con un caso confermato, per escludere che si tratti di un falso positivo ed, eventualmente, confermare l'infezione.

Il medico che sospetta la diagnosi deve segnalare il caso alla ASL mediante telefono, fax o e-mail, oppure inviare la scheda di notifica compilata, anche parzialmente.

La ASL di competenza ha il compito di curare l'indagine epidemiologica, compilare (o completare) la scheda di notifica e inviarla alla Regione.

Il flusso della notifica e la tempistica di segnalazione dal livello locale al livello regionale e dal livello regionale al livello centrale (Ministero della Salute/Istituto Superiore di Sanità/ISTAT) rimangono invariati e sono riportati nell'allegato 3.

Ulteriori informazioni utili per la classificazione del caso (es. referti esami di laboratorio), raccolte dalla ASL che conduce l'indagine epidemiologica, devono essere comunicate alla Regione, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità seguendo il flusso informativo indicato in allegato 3, utilizzando la scheda di notifica di rosolia in gravidanza; in tal caso dovrà essere barrata la voce "aggiornamento" presente in prima pagina e riportata la data di aggiornamento. L'intera scheda non dovrà essere compilata nuovamente, ma sarà sufficiente inserire nome, cognome e le informazioni aggiuntive.

Insieme alla presente circolare, è fondamentale che la ASL e la Regione forniscano (ai medici segnalatori e alle ASL, rispettivamente) informazioni chiare (numero di telefono, fax, nominativi di persone di riferimento, ecc.) per l'invio delle schede ed eventuali richieste di chiarimenti.

4. Riepilogo mensile dei casi di rosolia congenita e rosolia in gravidanza

A ogni ASL è richiesto di inviare alla Regione un **riepilogo mensile** (Allegato 4a) delle schede di notifica di rosolia congenita e in gravidanza compilate. Tale riepilogo dovrà essere inviato anche in assenza di casi notificati dichiarando che non è pervenuta alcuna segnalazione (**zero-reporting**), dopo ricerca attiva di eventuali casi.

La Regione, a sua volta, dovrà inviare al Ministero, all'Istituto Superiore di Sanità e all'ISTAT un riepilogo mensile relativo a tutte le ASL (Allegato 4b).

5. Diagnosi di rosolia in gravidanza

Durante la gravidanza, indagini di laboratorio per confermare o escludere la diagnosi di rosolia vanno eseguite nei seguenti casi:

- qualsiasi eruzione esantematica non vescicolare ad insorgenza acuta, in quanto compatibile con un'infezione sistemica virale
- contatto (permanenza nella stessa stanza per un periodo >15 minuti oppure faccia a faccia) con un caso di rosolia sospetto

I criteri per la diagnosi di laboratorio di infezione da virus della rosolia in gravidanza sono i seguenti:

- la comparsa *ex novo* di anticorpi (IgG e/o IgM) rosolia-specifici (sieroconversione);
- un incremento di almeno 4 volte delle IgG specifiche su due campioni di siero, processati nella stessa seduta analitica, il primo prelevato entro 7-10 giorni dalla comparsa dell'esantema o subito dopo il contatto con un soggetto infetto (fase acuta) e il secondo almeno 2 settimane dopo (fase convalescente) (qualora il secondo campione sia prelevato a distanza maggiore di 2 settimane, le IgM potrebbero essere significativamente diminuite o negativizzate);
- la presenza di IgM specifiche associata a IgG virus-specifiche a bassa avidità;
- l'isolamento del virus selvaggio da un campione biologico (sangue, urine, tampone faringeo, saliva): il virus della rosolia può essere isolato da una settimana prima a 2 settimane dopo la comparsa dell'esantema, ma il periodo ottimale per la raccolta del campione è entro 4 giorni dalla comparsa dall'esantema;
- un test positivo per RNA virale mediante la metodica di Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), in un campione biologico raccolto come indicato nel punto precedente.

Maggiori informazioni sull'effettuazione e interpretazione di esami di laboratorio per la diagnosi di rosolia sono riportate nell'allegato 5.

6. Monitoraggio dell'esito della gravidanza

Per rilevare l'impatto dell'infezione rubeolica contratta in gravidanza sul prodotto di concepimento è fondamentale raccogliere informazioni sull'esito della gravidanza.

Pertanto, per ogni gestante per cui è stata compilata la scheda di notifica (casi possibili, probabili e confermati di rosolia in gravidanza), la ASL che conduce l'indagine epidemiologica deve reperire informazioni relative all'esito della gravidanza (nato vivo, IVG/ITG, aborto spontaneo, feto nato morto), al nuovo nato e compilare la scheda di notifica di sospetta rosolia congenita (sia in caso di nato vivo, nato morto o aborto).

Per organizzare un monitoraggio sistematico delle gestanti con rosolia si propone di utilizzare la tabella in allegato 6.

Queste informazioni devono essere trasmesse dalla ASL alla Regione e dalla Regione al Ministero della Salute e all'ISS.

7. Diagnosi di rosolia congenita e follow up

Le indagini di laboratorio per confermare o escludere la diagnosi vanno eseguite in ogni nato da madre con diagnosi di rosolia possibile, probabile o confermata in gravidanza, nonché in tutti i nati che, pur con anamnesi materna negativa, presentino sintomi/segni compatibili con la diagnosi di rosolia congenita.

Inoltre, in presenza di un nato che presenti almeno una delle condizioni della categoria A), sarà opportuno procedere ad adeguate indagini epidemiologiche (anamnesi materna) e di laboratorio.

La diagnosi di laboratorio di rosolia congenita è basata su esami sierologici (IgM e cinetica di IgG) e/o su esami virologici (isolamento virale o RT-PCR).

L'isolamento del virus da campioni biologici e l'identificazione del genoma virale mediante RT-PCR consentono di fare diagnosi di rosolia congenita.

Anche la presenza di IgM specifiche per rosolia alla nascita consente di fare diagnosi. In caso di negatività, le IgM devono essere ripetute entro il primo mese di vita. Inoltre, il monitoraggio delle IgG nel primo anno di vita consente di confermare o escludere l'infezione nella quasi totalità dei casi.

Il protocollo operativo per la diagnosi di laboratorio di rosolia congenita è riportato in allegato 7. È importante che tale protocollo sia diffuso a tutti i neonatologi e ai pediatri (territoriali, ospedalieri, ambulatoriali, privati).

Dal momento che la conferma di laboratorio di sindrome/infezione da rosolia congenita può essere fatta sul prodotto del concepimento anche nel caso di aborto o nato morto, è utile che venga prospettata alle donne e alle coppie l'opportunità di una diagnosi, attraverso determinazione delle IgM, isolamento virale o RT-PCR nel sangue o altri tessuti fetali o mediante autopsia fetale. Inoltre va tenuto presente che è possibile effettuare la diagnosi di rosolia congenita anche in epoca prenatale.

Alla nascita i segni e sintomi della rosolia congenita possono essere assenti (cataratta e danno sensoriale uditivo possono rendersi evidenti dopo mesi) o non valutabili (es. ritardo mentale); pertanto è fondamentale che tutti i bambini nati da madre con infezione da rosolia possibile, probabile o confermata in gravidanza vengano seguiti nel tempo sia con esami clinico-strumentali (consulenze specialistiche di cardiologia, audiologia, neurologia, oftalmologia) che con accertamenti di laboratorio, in modo da confermare o escludere l'infezione congenita o dirimere tra forma sindromica e infezione.

I bambini con diagnosi di IRC dovranno essere seguiti nel tempo, valutando almeno fino ai 2 anni di età l'insorgenza di nuovi segni e sintomi clinici o la loro progressione. Il riscontro di segni e sintomi compatibili con la rosolia congenita successivamente alla nascita comporta la riclassificazione del caso come SRC.

Un bambino che soddisfi solo i criteri di laboratorio, ma la cui madre non abbia precedenti di rosolia durante la gravidanza e che non presenti almeno una delle condizioni della categoria A, dopo adeguato follow up, va notificato come un caso di rosolia postnatale.

Alla luce di quanto sopra riportato, la ASL deve raccogliere con cadenza regolare le informazioni relative alle indagini di laboratorio e clinico-strumentali dei casi classificati come IRC e dei casi non classificati alla nascita.

Si raccomanda che la ASL invii alla Regione (e la Regione al Ministero della Salute e all'ISS) un aggiornamento dei casi non classificati alla nascita, entro i sei mesi di età del neonato e, successivamente, ogni 6 mesi fino alla classificazione finale del caso o al compimento dei due anni.

Per organizzare un monitoraggio sistematico di questi bambini, le ASL possono utilizzare la tabella proposta in allegato 8.

Considerato l'ampio spettro di manifestazioni cliniche e la complessità degli accertamenti diagnostici, è necessaria la collaborazione tra gli operatori di sanità pubblica che svolgono l'indagine epidemiologica e gli operatori sanitari che segnalano i casi e ne seguono l'evoluzione clinica nel tempo.

8. Gestione dei bambini con rosolia congenita in ambito comunitario

In caso di diagnosi confermata di rosolia congenita (SRC o IRC) il bambino deve essere considerato contagioso almeno fino a 1 anno di età. I genitori, il medico di medicina generale e il pediatra devono essere informati e invitati a non esporlo a contatto diretto con donne in età fertile o in gravidanza suscettibili (o con stato immunitario non noto).

Se questo non si può evitare, la donna dovrà indossare guanti a perdere quando cambia il pannolino, evitare di baciarlo su bocca e viso e di scambiare utensili per la pappa (cucchiaio, bicchiere, tovagliolo) con il bambino. Appena finito di accudirlo, la donna dovrà lavarsi accuratamente con acqua e sapone viso e mani.

Il bambino non deve essere ammesso in comunità per la prima infanzia fino all'età di 1 anno, a meno che non abbia eseguito, dopo il 3° mese di vita, due test diagnostici consecutivi con esito negativo (isolamento virale su saliva o urine).

9. Laboratori di Riferimento per la diagnosi di rosolia

Le Regioni dovranno individuare tempestivamente un laboratorio di riferimento regionale (o interregionale), in grado di effettuare le indagini previste per la diagnosi di infezione da virus della rosolia (test di avidità delle IgG, Immunoblotting, isolamento, RT-PCR) con i migliori standard qualitativi.

Non appena individuato, il nominativo del laboratorio di riferimento dovrà essere comunicato al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità, nonché a tutte le ASL e agli operatori sanitari coinvolti.

Il Reparto di Malattie Virali e Vaccini Attenuati del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie Immunomediate dell'ISS rappresenta il **Laboratorio di Riferimento Nazionale della Rosolia** ai fini della sorveglianza, in grado di effettuare:

- conferma e genotipizzazione dei casi di rosolia post natale;
- conferma e genotipizzazione dei casi di rosolia congenita;
- genotipizzazione dei casi di rosolia in gravidanza.

La conferma dei casi di rosolia in gravidanza è demandata a Centri clinici specializzati.

Se i saggi sono eseguiti dai laboratori di riferimento regionali, i campioni positivi alla RT-PCR ai fini della genotipizzazione e i dati delle sequenze identificate devono essere inviati al Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'ISS, che ha il compito di comunicare i dati delle sequenze dei casi di rosolia italiani all'OMS.

10. Flusso informativo da tutti i laboratori alle ASL per identificare le donne suscettibili in età fertile

È opportuno che venga attivato un flusso informativo da tutti i laboratori di analisi alle ASL per la segnalazione di tutte le negatività delle IgG al rubeo test effettuato per qualunque motivo in donne in età fertile, al fine di organizzare la chiamata attiva alla vaccinazione delle donne suscettibili alla rosolia.

17 luglio 2013

SI
MGP
GR

IL MINISTRO
(Beatrice Lorenzin)

Allegato 1a

DEFINIZIONE DI CASO DI ROSOLIA

Criteri clinici

Qualsiasi persona che presenti una manifestazione acuta di esantema maculopapulare generalizzato

E

almeno una delle seguenti cinque manifestazioni:

- adenopatia cervicale,
- adenopatia suboccipitale,
- adenopatia retroauricolare,
- artralgia,
- artrite.

Criteri di laboratorio

Criteri di laboratorio per la conferma del caso

Almeno uno dei seguenti tre criteri:

- isolamento del virus della rosolia a partire da un campione clinico,
- identificazione dell'acido nucleico del virus della rosolia in un campione clinico,
- sierconversione o aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale delle IgG rosolia-specifiche nel siero o nella saliva.

Criteri di laboratorio per un caso probabile:

- presenza di anticorpi IgM rosolia-specifici.

I risultati di laboratorio vanno interpretati in funzione della presenza o meno di vaccinazione.

Quando si sospetta la rosolia in gravidanza, occorre confermare e interpretare tutti le positività delle IgM specifiche per rosolia (ad esempio con un test di avidità delle IgG specifiche della rosolia da cui risulti una bassa avidità).

In alcune situazioni, come i focolai confermati di rosolia, l'identificazione di IgM rosolia-specifiche può essere considerata una conferma, tranne in caso di gravidanza.

Criteri epidemiologici

Correlazione epidemiologica con un caso confermato.

Classificazione dei casi

A. Caso possibile

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici.

B. Caso probabile

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici e almeno uno dei seguenti due criteri:

- una correlazione epidemiologica,
- i criteri di laboratorio per un caso probabile.

C. Caso confermato

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri di laboratorio per la conferma del caso e che non sia stata vaccinata di recente (da 6 giorni a 6 settimane prima della comparsa dell'esantema).

In caso di vaccinazione recente, qualsiasi persona in cui venga individuato il ceppo selvaggio del virus della rosolia.

Allegato 1b

DEFINIZIONE DI CASO DI ROSOLIA CONGENITA (compresa la sindrome da rosolia congenita)

Criteri clinici

Infezione da rosolia congenita (IRC):

Per l'IRC non possono essere definiti criteri clinici.

Sindrome da rosolia congenita (SRC):

Qualsiasi bambino di età inferiore a un anno o nato morto che presenti:

— almeno due delle condizioni elencate in A)

○

— una condizione della categoria A) e una condizione della categoria B)

A)

— Cataratta

— glaucoma congenito

— cardiopatia congenita

— ipoacusia/sordità

— retinopatia pigmentosa

B)

— Porpora

— splenomegalia

— microcefalia

— ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio

— meningoencefalite

— radiolucenza delle ossa lunghe

— ittero che comincia a manifestarsi nelle 24 ore dalla nascita.

Criteri di laboratorio

Almeno uno dei seguenti quattro criteri:

— isolamento del virus della rosolia in un campione biologico

— identificazione dell'acido nucleico del virus della rosolia,

— presenza di anticorpi IgM specifici per rosolia,

— persistenza di IgG rosolia-specifiche tra i 6 e i 12 mesi di età (almeno due campioni con una concentrazione simile di IgG rosolia-specifiche).

I risultati di laboratorio vanno interpretati in funzione dello stato vaccinale.

Criteri epidemiologici

Qualsiasi bambino di età inferiore a un anno o feto nato morto da madre a cui è stata confermata in laboratorio durante la gravidanza un'infezione da rosolia per trasmissione interumana (trasmissione verticale).

Classificazione dei casi di rosolia congenita

Caso possibile N.A.

Caso probabile

Qualsiasi bambino di età inferiore a 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 una delle condizioni della categoria A),
- criteri clinici della SRC soddisfatti.

Caso confermato

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 una delle condizioni della categoria A).

Allegato 1c

DEFINIZIONE DI CASO DI ROSOLIA IN GRAVIDANZA

Non esiste una definizione europea di caso specifica per la rosolia in gravidanza. La definizione di caso di rosolia postnatale (allegato 1a) può essere applicata alle donne in gravidanza. Tuttavia, date le gravi conseguenze dell'infezione rubeolica sul prodotto del concepimento, in gravidanza si fa ricorso a test di laboratorio più sofisticati per escludere o confermare la diagnosi di ogni caso sospetto. Infatti, in presenza di sintomi clinici compatibili con rosolia e/o in presenza di IgM rosolia-specifiche, occorre confermare l'infezione attraverso il test di avidità delle IgG specifiche della rosolia e, in caso il test di avidità non dia le indicazioni attese, procedere con l'ImmunoBlotting. Per questo motivo proponiamo una definizione di caso di rosolia in gravidanza in cui i criteri di laboratorio sono più dettagliati.

Criteri clinici

Qualsiasi donna in gravidanza che presenti una manifestazione acuta di esantema maculopapulare generalizzato

E

almeno una delle seguenti cinque manifestazioni:

- adenopatia cervicale,
- adenopatia suboccipitale,
- adenopatia retroauricolare,
- artralgia,
- artrite.

Criteri di laboratorio

Criteri di laboratorio per la conferma del caso

Almeno uno dei seguenti criteri:

- isolamento del virus della rosolia a partire da un campione clinico,
- identificazione dell'acido nucleico del virus della rosolia in un campione clinico,
- sierconversione o aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale di IgG rosolia-specifiche nel siero o nella saliva,
- presenza di IgM specifiche associata a IgG virus-specifiche a bassa avidità.

Criteri di laboratorio per un caso probabile:

- presenza di anticorpi IgM rosolia-specifici.

Criteri epidemiologici

Correlazione epidemiologica con un caso confermato.

Classificazione dei casi

A. Caso possibile

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri clinici.

B. Caso probabile

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri clinici e almeno uno dei seguenti due criteri:

- una correlazione epidemiologica,
- i criteri di laboratorio per un caso probabile.

C. Caso confermato

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri di laboratorio per la conferma del caso e che non sia stata vaccinata di recente (da 6 giorni a 6 settimane prima della comparsa dell'esantema). In caso di vaccinazione recente, qualsiasi persona in cui venga individuato il ceppo selvaggio del virus della rosolia.

Allegato 2a ***SCHEMA DI NOTIFICA DI IRC/SRC***

Di seguito viene riportata la nuova scheda di notifica della sindrome/infezione da rosolia congenita e vengono descritte le modifiche apportate.

Nella nuova scheda, come prima informazione viene richiesto di indicare se si tratta di un primo invio o di un aggiornamento.

Sezione 1. INFORMAZIONI ANAGRAFICHE

In questa sezione vengono raccolte le informazioni anagrafiche e l'età al momento della diagnosi. Rispetto alla scheda precedente, è stato aggiunto un campo per il codice fiscale. Questo parametro identifica univocamente ogni cittadino pertanto è importante ai fini di un eventuale incrocio con altri dati sanitari.

Sezione 2. CARATTERISTICHE CLINICHE

In questa sezione vengono raccolte informazioni sulle caratteristiche cliniche del bambino. Rispetto alla scheda precedente, viene richiesto di indicare se il bambino è stato vaccinato (ed eventualmente la data).

Sezione 3. STORIA MATERNA

In questa sezione vengono raccolte informazioni sulla storia materna. Se la notifica dell'infezione rubeolica della madre è già stata inviata non occorre compilare tale sezione; in tal caso è sufficiente inserire il nome e il cognome della madre.

Rispetto alla scheda precedente viene richiesto di:

- riportare il risultato del primo rubeotest effettuato in gravidanza (immune/suscettibile/non noto);
- indicare se la diagnosi della mamma è stata confermata in laboratorio ed eventualmente con quali indagini;
- In caso di contatto della madre con un caso di rosolia, specificare se si tratta di un caso confermato in laboratorio;
- In caso di fonte di infezione non nota, specificare se la madre ha viaggiato all'estero nel presunto periodo di incubazione della malattia ed, eventualmente, dove.

Sezione 4. ESAMI DI LABORATORIO NEL BAMBINO

Questa sezione è divisa in sottosezioni relative agli specifici esami di laboratorio: IgM, IgG, isolamento virale, identificazione acido nucleico, genotipizzazione. È necessario indicare il tipo di campione biologico su cui viene effettuato l'esame di laboratorio, la data del prelievo, il nome del laboratorio che ha eseguito il test se diverso dal laboratorio regionale o nazionale, l'esito e il valore di riferimento laddove viene richiesto di riportare l'esatto valore del laboratorio (ricerca IgG rosolia-specifiche).

Le domande relative agli esami di laboratorio nella mamma sono state spostate nella sezione 3.

Sezione 5. CLASSIFICAZIONE DEL CASO

Il caso viene classificato inizialmente dal medico segnalatore, mentre la classificazione finale è riservata al Ministero della Salute o ISS. In base ai criteri clinici, epidemiologici e di laboratorio, il caso viene classificato in probabile o confermato; un bambino senza segni/sintomi di categoria A che soddisfa i criteri di laboratorio e il criterio epidemiologico (nato da madre con infezione confermata in gravidanza) va classificato come IRC.

Il caso verrà classificato come "NO rosolia congenita" nel caso in cui le informazioni raccolte (con l'invio della prima scheda o i successivi aggiornamenti) consentano di escludere la diagnosi. Verrà invece considerato "non classificabile" quando le informazioni a disposizione non sono sufficienti a classificare il caso (o escludere l'infezione).

Occupazione al momento del concepimento: operatore sanitario operatore scolastico altro

Numero gravidanze * // numero parti* / (*inclusa la presente gravidanza)

Vaccinata contro la rosolia Si No Non Noto se SI, data vaccinazione // (gg/mm/aa)

Durante la gravidanza : Si No Non Noto
ha avuto una malattia simile alla rosolia? se SI, a quale settimana di gestazione? //

Caratteristiche cliniche della malattia: Si No Non Noto
esantema maculo papulare se SI, data comparsa esantema // (gg/mm/aa)
febbre
adenopatia cervicale
adenopatia sub occipitale
adenopatia retro auricolare
artralgia/artrite
altro
se Si, specificare _____

La diagnosi di rosolia è stata confermata in laboratorio? Si No se SI, a quale settimana di gestazione? //

Se Si, con quali dei seguenti test?

Isolamento virale
Identificazione acido nucleico del virus della rosolia (RT-PCR)
Presenza IgM specifiche
IgG specifiche (sieroconversione o aumento del titolo di almeno 4 volte)
Test avidità IgG (avidità bassa)
Immunoblotting

La madre è stata esposta, durante la gravidanza, ad un caso di rosolia/esantema maculo papulare? Si No Non Noto

Se SI, specificare a che settimana di età gestazionale //

Luogo presumibile dell'esposizione al contagio (se all'estero, indicare la Nazione) _____

La diagnosi di rosolia del contatto è stata confermata in laboratorio? Si No

Se la fonte d'infezione non è nota, la madre ha viaggiato all'estero durante il presunto periodo d'incubazione della malattia?

Si No Non Noto Se SI, specificare Nazione _____
da // a // (gg/mm/aa)

Sezione 4 - ESAMI DI LABORATORIO NEL BAMBINO

(effettuati per confermare/escludere la diagnosi)

Ricerca degli anticorpi IgM rosolia-specifici

Tipo di campione Data prelievo
siero/sangue //
saliva
altro specificare _____

Non effettuato

Se effettuato:

Laboratorio

lab. rif. nazionale
lab. rif. regionale
altro specificare _____

Metodo

ELISA
altro _____

Risultato

positivo
negativo
dubbio

siero/sangue //
saliva
altro specificare _____

lab. rif. nazionale

lab. rif. regionale

altro specificare _____

ELISA

altro _____

positivo

negativo

dubbio

Ricerca anticorpi IgG rosolia-specifici

Tipo di campione Data prelievo
siero/sangue //
altro specificare _____

Non effettuato

Se effettuato:

Laboratorio

lab. rif. nazionale

lab. rif. regionale

altro specificare _____

Metodo e valori di riferimento

Risultato

siero/sangue //
altro specificare _____

lab. rif. nazionale

lab. rif. regionale

altro specificare _____

Isolamento virale da liquidi biologici

Tipo di campione Data prelievo
siero/sangue //
saliva urine
biopsia tissutale specificare organo: _____
altro specificare _____

Non effettuato

Se effettuato:

Laboratorio

lab. rif. nazionale

lab. rif. regionale

altro specificare _____

Risultato

positivo negativo

Identificazione del genoma virale (RT-PCR)

Tipo di campione Data prelievo
siero/sangue //
saliva urine
altro specificare _____

Non effettuato

Se effettuato:

Laboratorio

lab. rif. nazionale

lab. rif. regionale

altro specificare _____

Risultato

positivo negativo

Genotipizzazione

Si No Ceppo _____

Sezione 5 - CLASSIFICAZIONE INIZIALE E FINALE del CASO

CLASSIFICAZIONE INIZIALE (QUESTA SEZIONE VA COMPILATA DAL SANITARIO CHE NOTIFICA IL CASO)

sospetto probabile confermato sola infezione

CLASSIFICAZIONE FINALE (QUESTA SEZIONE E' RISERVATA AL MINISTERO DELLA SALUTE/ISS)

probabile confermato SRC confermato IRC non rosolia congenita non classificabile

Importato Collegato a un caso importato Non importato, non collegato a un caso importato

Data di classificazione finale |__|__|__| (gg/mm/aa)

Note: _____

data di notifica |__|__|__| (gg/mm/aa) Sanitario che ha compilato la notifica _____
(timbro e firma)

recapito _____ telefono _____ fax _____ e-mail _____

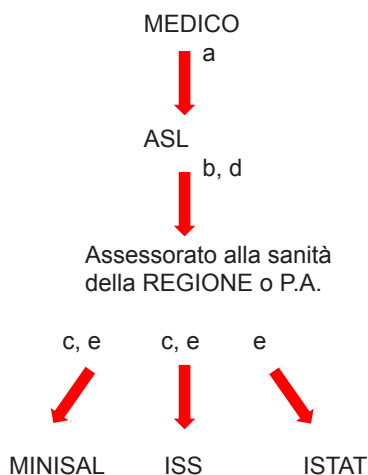
NOTE PER LA NOTIFICA

La scheda di notifica va compilata per:

- tutti i casi confermati o probabili di rosolia congenita, inclusi i nati morti e i feti abortiti a seguito di diagnosi prenatale di rosolia congenita;
- tutti i bambini nati da madre con infezione da rosolia in gravidanza (possibile, probabile o confermata), anche se asintomatici alla nascita (casi sospetti).

Il flusso di notifica è il seguente: Medico segnalatore → ASL → Regione/PP.AA. → Ministero Salute/ ISS - ISTAT

Notifica dei casi di rosolia, sindrome/infezione da rosolia congenita o di infezione da rosolia in gravidanza



a = segnalazione (entro 2 giorni)

b = scheda di notifica

c = schede di notifica (cadenza mensile)

d = riepilogo mensile per ASL

e = riepiloghi mensili regionali per ASL, provincia, età e sesso

Contatti:

Per gli aspetti di laboratorio: rosolia.mipi@iss.it
Per gli aspetti epidemiologici: cnesps.pnemorc@iss.it

Allegato 2b

SCHEDA DI NOTIFICA DI ROSOLIA IN GRAVIDANZA

Di seguito viene riportata la nuova scheda di notifica delle infezioni da virus della rosolia in gravidanza e vengono descritte le modifiche apportate.

Nella nuova scheda, come prima informazione viene richiesto di indicare se si tratta di un primo invio o di un aggiornamento.

Sezione 1. INFORMAZIONI ANAGRAFICHE

In questa sezione vengono raccolte informazioni importanti per il follow up della paziente.

Rispetto alla scheda precedente, è stato aggiunto un campo per il codice fiscale. Questo parametro identifica univocamente ogni cittadino pertanto è importante ai fini di un eventuale incrocio con altri dati sanitari.

Relativamente all'occupazione al momento del concepimento, viene richiesto di indicare se si tratta di una categoria professionale a rischio (operatore sanitario o scolastico).

Sezione 2. INFORMAZIONI OSTETRICHE E CLINICHE

Tale sezione raccoglie le informazioni relative ai criteri clinici ed epidemiologici, importanti, oltre che per la classificazione del caso, per valutare lo stato immunitario della gestante nei confronti del virus della rosolia e per interpretare i risultati delle indagini di laboratorio.

Rispetto alla scheda precedente viene richiesto di:

- riportare il risultato del primo rubeotest effettuato in gravidanza (immune/suscettibile/non noto);
- indicare se l'informazione sullo stato vaccinale sia stata desunta o meno dal certificato vaccinale;
- in caso di contatto con un caso di rosolia, specificare se si tratta di un caso confermato in laboratorio;
- in caso di fonte di infezione non nota, specificare se la donna ha viaggiato all'estero nel presunto periodo di incubazione della malattia ed, eventualmente, dove.

Sezione 3. ESAMI DI LABORATORIO

In questa sezione vengono raccolte informazioni relative agli specifici esami di laboratorio: IgM, IgG, test avidità IgG specifiche, Immunoblotting, identificazione acido nucleico, isolamento virale, genotipizzazione. Per ogni esame è necessario indicare il tipo di campione biologico su cui viene effettuato l'esame di laboratorio, la data del prelievo, il nome del laboratorio che ha eseguito il test se diverso dal laboratorio regionale o nazionale, l'esito e il valore di riferimento laddove viene richiesto di riportare l'esatto valore del laboratorio (ricerca IgG rosolia-specifiche).

Sezione 4. ESITO DELLA GRAVIDANZA

Questa sezione può essere compilata anche successivamente alla notifica. È compito della ASL, infatti, seguire attivamente i casi di rosolia segnalati in donne gravide per valutare l'esito della gravidanza (aborto spontaneo, IVG/ITG, nato vivo o morto).

Sezione 5. CLASSIFICAZIONE DEL CASO

Il caso viene classificato inizialmente dal medico segnalatore, mentre la classificazione finale è riservata al Ministero della Salute e all'ISS.

In base ai criteri clinici, epidemiologici e di laboratorio, il caso viene classificato in possibile, probabile, confermato. Il caso verrà classificato come "NO rosolia" nel caso in cui le informazioni raccolte (con l'invio della prima scheda o i successivi aggiornamenti) consentano di escludere la diagnosi. Verrà invece considerato "non classificabile" se le informazioni a disposizione non sono sufficienti a classificare il caso (o eventualmente escludere l'infezione).

Sezione 3 - ESAMI DI LABORATORIO

effettuati per confermare/escludere la diagnosi

Ricerca degli anticorpi IgM rosolia-specifici Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Metodo	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	ELISA <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	altro <input type="checkbox"/> _____	negativo <input type="checkbox"/>
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		dubbio <input type="checkbox"/>
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	ELISA <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	altro <input type="checkbox"/> _____	negativo <input type="checkbox"/>
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		dubbio <input type="checkbox"/>
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	ab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	ELISA <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	altro <input type="checkbox"/> _____	negativo <input type="checkbox"/>
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		dubbio <input type="checkbox"/>
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	ELISA <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	altro <input type="checkbox"/> _____	negativo <input type="checkbox"/>
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		dubbio <input type="checkbox"/>

Ricerca anticorpi IgG rosolia-specifici

Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Metodo e valori di riferimento	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	_____	_____
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	_____	
		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	_____	_____
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	_____	
		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	_____	_____
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	_____	
		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	_____	_____
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	_____	
		altro <input type="checkbox"/> specificare _____		

Aumento titolo IgG di almeno 4 volte in 2 campioni analizzati nella stessa seduta analitica Si No Non effettuato

Test avidità IgG specifiche

Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	_ _ _ % alta <input type="checkbox"/> bassa <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____	

ImmunoBlotting

Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	anti-E1 positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	anti-E2 positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/>
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____	

Isolamento virale da liquidi biologici

Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/> urine <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____	

Identificazione del genoma virale (RT-PCR)

Non effettuato

Se effettuato:

Tipo di campione	Data prelievo	Laboratorio	Risultato
siero/sangue <input type="checkbox"/>	___/___/___	lab. rif. nazionale <input type="checkbox"/>	positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/>
saliva <input type="checkbox"/> urine <input type="checkbox"/>		lab. rif. regionale <input type="checkbox"/>	
altro <input type="checkbox"/> specificare _____		altro <input type="checkbox"/> specificare _____	

Genotipizzazione

Si No Ceppo _____

Sezione 4 - ESITO DELLA GRAVIDANZA

Nato vivo

Nato morto

Interruzione volontaria (Settimane età gestazionale) |__|__|

Aborto spontaneo (Settimane età gestazionale) |__|__|

Sezione 5 - CLASSIFICAZIONE DEL CASO

CLASSIFICAZIONE INIZIALE (QUESTA SEZIONE VA COMPILATA DAL SANITARIO CHE NOTIFICA IL CASO)

Possibile Probabile Confermato

CLASSIFICAZIONE FINALE (QUESTA SEZIONE E' RISERVATA AL MINISTERO DELLA SALUTE/ISS)

Possibile Probabile Confermato No rosolia Non classificabile

Importato Collegato a un caso importato Non importato, non collegato a un caso importato

Data di classificazione finale ____/____/____ (gg/mm/aaaa)

Note: _____

data di notifica ____/____/____ (gg/mm/aa) Sanitario che ha compilato la notifica _____ (timbro e firma)

recapito _____

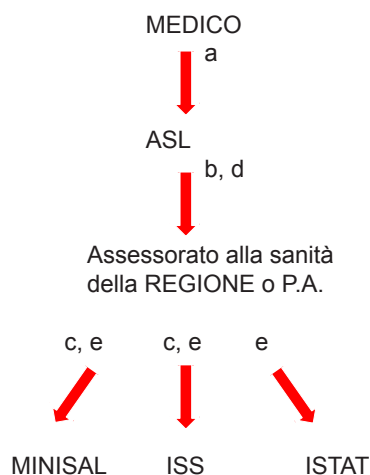
recapito _____ telefono _____ fax _____ e-mail _____

NOTE PER LA NOTIFICA

La scheda di notifica va compilata per qualsiasi donna gravida con rosolia possibile, probabile o confermata sulla base di segni/sintomi, di esami di laboratorio o di un collegamento epidemiologico.

Il flusso di notifica è il seguente: Medico segnalatore → ASL → Regione/PP.AA. → Ministero Salute/ ISS - ISTAT

Notifica dei casi di rosolia, sindrome/infezione da rosolia congenita o di infezione da rosolia in gravidanza



a = segnalazione (entro 2 giorni)

b = scheda di notifica

c = schede di notifica (cadenza mensile)

d = riepilogo mensile per ASL

e = riepiloghi mensili regionali per ASL, provincia, età e sesso

Contatti:

Per gli aspetti di laboratorio: rosolia.mipi@iss.it

Per gli aspetti epidemiologici: cnesps.pnemorc@iss.it

Allegato 3

FLUSSO SCHEDE DI NOTIFICA PER LE MALATTIE INFETTIVE DI CLASSE III

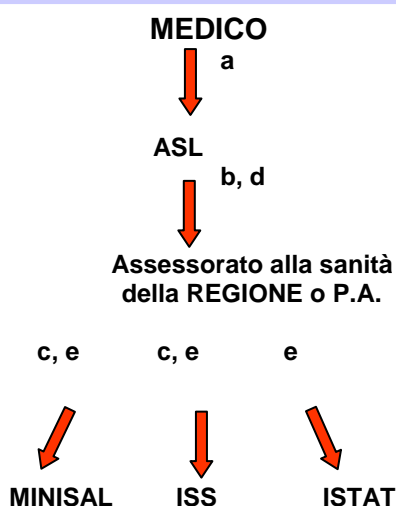
I casi di rosolia congenita o di infezione da rosolia in gravidanza sono segnalati come malattie infettive di classe III, utilizzando le apposite schede di notifica (Allegati 2a e 2b).

Il flusso informativo è illustrato di seguito:

1. Il medico che sospetti o diagnostichi un caso di sindrome/infezione da rosolia congenita o di infezione da rosolia in gravidanza deve segnalarlo entro 2 giorni all'Azienda Sanitaria locale in cui è stato avanzato il sospetto diagnostico. La segnalazione del caso da parte del medico deve essere inviata anche se le informazioni o i risultati di laboratorio fossero incompleti o mancanti.
2. La ASL, insieme al medico segnalatore e agli altri sanitari che seguono il caso, cura l'indagine epidemiologica e la raccolta di tutte le informazioni necessarie per la compilazione della scheda di notifica.
3. La ASL invia la suddetta scheda all'Assessorato alla Sanità della Regione o Provincia autonoma.
4. L'Assessorato alla Sanità invia le schede di notifica con cadenza mensile al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità.
5. L'ISS/Ministero della Salute raccoglie le segnalazioni e i dati relativi in una banca dati, classifica i casi e fornisce, con cadenza annuale, un ritorno di informazione sull'andamento delle segnalazioni di sindrome/infezione da rosolia congenita e rosolia in gravidanza.
6. La ASL invia mensilmente all'Assessorato alla Sanità un riepilogo con il numero di casi di rosolia congenita e in gravidanza.
7. L'Assessorato alla Sanità, a sua volta, invia un riepilogo mensile per ASL, provincia, sesso ed età al Ministero della Salute, all'ISS, all'ISTAT.

Con la presente circolare, viene richiesto ad ASL e Regioni di inviare il riepilogo mensile (d,e) anche in assenza di casi (zero-reporting).

Notifica dei casi di rosolia, sindrome/infezione da rosolia congenita o di infezione da rosolia in gravidanza



a = segnalazione (entro 2 giorni)

b = scheda di notifica

c = scheda di notifica (cadenza mensile)

d = riepilogo mensile per ASL

e = riepiloghi mensili regionali per ASL, provincia, età e sesso

Allegato 4a**MODULO PER IL RIEPILOGO MENSILE DEI CASI DA ASL A REGIONE**

Scheda per la segnalazione mensile dei casi di rosolia congenita e in gravidanza

ASL ⁽¹⁾ _____ Regione _____ Mese/anno _____

ROSOLIA CONGENITA		
	Provincia di residenza	Sesso
1		
2		
.....		
Totale		
ROSOLIA IN GRAVIDANZA		
	Provincia di residenza	Età
1		
2		
.....		
Totale		

⁽¹⁾ Da inviare all'Assessorato alla Sanità – Regione/PA, **anche in assenza di casi**

Allegato 4b**MODULO PER IL RIEPILOGO MENSILE DEI CASI DA REGIONE A MINISTERO/ISS/ISTAT**

Scheda per la segnalazione mensile dei casi di rosolia congenita e in gravidanza

Regione⁽¹⁾ _____ Mese/anno _____

ROSOLIA CONGENITA			
	ID	Provincia di residenza	Sesso
ASL1	1		
	2		
		
ASL2	1		
	2		
	...		
Totale			
ROSOLIA IN GRAVIDANZA			
	ID	Provincia di residenza	Età
ASL1	1		
	2		
		
ASL2	1		
	2		
	...		
Totale			

⁽¹⁾ Da inviare al Ministero della Salute, all'Istituto Superiore di Sanità e all'ISTAT, **anche in assenza di casi**

Allegato 5

ESECUZIONE E INTERPRETAZIONE DEGLI ESAMI PER LA DIAGNOSI DI ROSOLIA IN GRAVIDANZA

L'identificazione del virus della rosolia o dei suoi componenti direttamente nei campioni biologici rappresenta lo strumento diagnostico d'elezione per la diagnosi di rosolia, ma a causa della complessità delle tecniche d'esecuzione, la diagnosi si basa generalmente sugli esami sierologici.

Isolamento del virus selvaggio da un campione biologico: il virus della rosolia può essere isolato da un campione biologico (sangue, urine, tampone faringeo, saliva, liquido della lente con cataratta) da una settimana prima a 2 settimane dopo la comparsa dell'esantema, ma il periodo ottimale per la raccolta del campione è entro 4 giorni dalla comparsa dall'esantema.

Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR): frammenti di RNA virale possono essere identificati mediante la metodica di RT-PCR, in un campione biologico raccolto come sopra indicato. Il test risulta più sensibile dell'isolamento in coltura; può perciò essere condotto anche retroattivamente su esigue quantità di materiale biologico.

Esami sierologici: Per una corretta interpretazione di un risultato positivo delle IgM e delle IgG specifiche è importante:

- considerare caso per caso le informazioni disponibili sul pregresso stato immunitario della gestante nei confronti del virus della rosolia, sugli eventuali contatti con persone affette da una malattia esantematica non vescicolare e sulle manifestazioni cliniche;
- considerare caso per caso la metodica utilizzata e i relativi valori di riferimento per la interpretazione del risultato, visto che i test utilizzati variano da laboratorio a laboratorio;
- valutare la cinetica della risposta anticorpale nelle successive 2-4 settimane dal presunto contagio: comparsa ex novo di anticorpi IgM o IgG virus specifici (sieroconversione) e/o aumento del titolo degli anticorpi IgG specifici;
- conservare per almeno un anno i campioni di siero, in modo da poter eseguire eventuali ulteriori indagini.

Anticorpi IgM specifici: Gli anticorpi IgM virus-specifici compaiono entro 3-4 giorni dall'esantema e persistono generalmente per 6-8 settimane (a seconda della sensibilità del test impiegato). La ricerca delle IgM va effettuata al più presto possibile (entro 7-10 giorni) dopo il contatto o la comparsa dell'esantema. Gli anticorpi IgM possono non essere evidenziabili prima del 5° giorno dall'esantema. Inoltre il test è soggetto di una quota, seppur bassa, di falsi negativi. Pertanto, se in presenza di esantema e di IgG negative anche le IgM risultano negative, il test va ripetuto su un nuovo campione di sangue prelevato a distanza di qualche giorno.

Difficoltà di interpretazione dei risultati IgM possono verificarsi per una serie di ragioni. Infatti, le IgM rosolia-specifiche possono persistere a valori sostanzialmente invariati per parecchi mesi o anche anni dopo l'infezione naturale o la vaccinazione (o anche in seguito a una reinfezione, clinicamente inapparente). Inoltre, risultati falsi positivi possono essere dovuti a cross-reattività con altri virus o fattori interferenti. L'utilizzo per la ricerca delle IgM di un ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) a cattura o di altri test basati sullo stesso principio può ridurre l'incidenza di falsi positivi.

Pertanto, in gravidanza la presenza di IgM rosolia-specifiche va confermata con altri esami di laboratorio (ad es. test di avidità delle IgG specifiche e/o ImmunoBlotting). Queste informazioni sono essenziali per datare l'epoca presunta di contagio rispetto al

concepimento quando l'esantema è assente, vista la diversità del rischio clinico e di trasmissione nei vari periodi della gestazione.

Anticorpi IgG specifici. Gli anticorpi IgG rosolia-specifici compaiono entro una settimana dall'esantema. Anche la ricerca delle IgG specifiche va effettuata al più presto possibile (entro 7-10 giorni) dopo il contatto con un soggetto infetto o la comparsa dell'esantema, insieme alla ricerca delle IgM.

La presenza di IgG rosolia-specifiche in assenza di IgM al momento del primo prelievo indica che la donna era verosimilmente immune. Se la ricerca delle IgG risulta negativa, un secondo prelievo va effettuato dopo almeno 7-14 giorni (preferibilmente 14-21 giorni) dal primo prelievo. I due campioni vanno esaminati con lo stesso test e nella stessa seduta analitica. Se la risposta è nuovamente negativa, indica che l'infezione non è avvenuta. L'assenza di IgG nel primo prelievo e la loro presenza nel secondo, invece, conferma l'avvenuta infezione e depone per un potenziale rischio di embriopatia, da valutare in rapporto alle settimane di gestazione al momento del contagio. Anche l'incremento del titolo delle IgG specifiche di almeno 4 volte in campioni esaminati con la stessa metodica e nella stessa seduta analitica è considerato diagnostico di avvenuta infezione.

Il test di avidità delle IgG specifiche valuta la forza di legame con cui un anticorpo multivalente si lega ad un antigene multivalente e risulta utile per datare l'epoca di infezione. Gli anticorpi prodotti nel corso della risposta primaria hanno un'avidità per l'antigene molto più bassa rispetto a quella degli anticorpi prodotti durante la risposta secondaria. Il grado di avidità degli anticorpi aumenta progressivamente nel tempo ed è sinonimo di maturazione della risposta immune.

La presenza di anticorpi a bassa avidità, cioè il riscontro di una bassa percentuale di anticorpi che stabiliscono un legame forte è indice di infezione primaria recente o in atto. La contemporanea presenza di positività per le IgM e di IgG a bassa avidità, quindi, è diagnostica di infezione primaria in atto o recente.

I test sierologici per la determinazione dell'avidità delle IgG anti-rosolia oggi disponibili, evidenziano una rapida "maturazione" delle IgG, ovvero un rapido passaggio da valori di avidità bassa a valori di alta avidità. Pertanto l'interpretazione di questo test richiede molta cautela. In particolare, se una bassa avidità è sempre suggestiva di un'infezione primaria in atto o recente da rosolia, un'avidità alta è ricondotta ad un'infezione pregressa o non primaria esclusivamente se il test è eseguito non oltre le prime 8-10 settimane di gestazione. L'interpretazione di un risultato di avidità intermedia richiede particolare attenzione in qualsiasi epoca gestazionale.

La contemporanea assenza di IgM e la presenza di anticorpi ad avidità alta, cioè il riscontro di un'alta percentuale di anticorpi che stabiliscono un legame forte è indice di infezione pregressa se gli esami sono condotti non oltre le prime 8-10 settimane di gestazione.

È necessario fare riferimento alle istruzioni di ciascun kit sia per i range di riferimento sia per l'interpretazione del risultato. Infine, tenendo presente sempre che la maturazione delle IgG rosolia-specifiche avviene rapidamente, una avidità alta in presenza di IgM virus-specifiche non esclude una infezione recente da virus della rosolia e va valutata caso per caso, alla luce dell'anamnesi, delle informazioni cliniche e di altre eventuali indagini di laboratorio.

Il test di Immuno Blotting (IB) è un test sierologico che si utilizza per il rilevamento di anticorpi specifici contro le differenti proteine virali.

Questo test di secondo livello è consigliato per analizzare sieri risultati dubbi per la ricerca di IgG e/o IgM con i test di screening.

Risulta appropriato per la conferma della diagnosi di rosolia quando, in presenza di una positività alle IgM, il test di avidità non sia riuscito a chiarire la diagnosi. Il test di IB rileva anticorpi contro due glicoproteine del rivestimento virale (E1, E2) le più importanti dal punto di vista diagnostico. Nella valutazione del test si possono verificare tre condizioni relative a tre pattern di banda:

- 1) Assenza di anticorpi anti-E1 e anti-E2: indica che non vi è stato nessun contatto con il virus della rosolia o che il contatto è avvenuto pochissimi giorni prima del prelievo; anticorpi contro la proteina E1 possono infatti essere rilevati 4-6 giorni dopo l'infezione o vaccinazione;
- 2) Presenza di anticorpi anti-E1 e anti-E2: permette di stadiare l'infezione o vaccinazione ad almeno tre mesi prima, poiché anticorpi contro la proteina E2 possono essere rilevati solo 3-4 mesi dopo l'infezione o vaccinazione.
- 3) Presenza di anticorpi anti-E1 e assenza anti-E2: potrebbe indicare che siamo nei primi stadi dell'infezione/vaccinazione, ma non possiamo escludere un'infezione/vaccinazione pregressa poiché un ritardo o addirittura una mancata produzione di anticorpi anti-E2 è un'evenienza possibile.

Pertanto la positività degli anticorpi contro la glicoproteina del rivestimento virale E2 esclude un'infezione recente.

Sarebbe opportuno che i laboratori di analisi conservassero i campioni biologici adeguatamente congelati per almeno un anno allo scopo di effettuare eventuali ulteriori indagini presso i laboratori di riferimento.

Allegato 6

MODULO PER REGISTRAZIONE E MONITORAGGIO DEI CASI DI ROSOLIA IN GRAVIDANZA

ASL _____ **Regione** _____ **Data** _____

ID	Cognome Nome	Data di nascita	Asl di residenza	Data Ultima Mestruazione	Classificazione caso(mamma)	Esito*	Data o epoca dell'esito**	Cognome Nome figlio/a	Classificazione neonato/feto/ aborto

* *Esito: nato vivo, nato morto, IVG/ITG, aborto*

** *Data o epoca dell'esito: indicare la data del parto o IVG/ITG o settimana gestazionale dell'aborto*

Allegato 7

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA DIAGNOSI DI ROSOLIA CONGENITA

L'infezione del feto, quando non si traduca in aborto o nel parto prematuro di feto morto, si manifesta generalmente nel primo anno di vita, ma alcuni sintomi dovuti alle alterazioni strutturali degli organi possono manifestarsi anche a distanza di anni.

È necessario effettuare un accurato follow-up del bambino effettuando i seguenti esami:

- 1) Ricerca delle IgM specifiche** (da ricercare in tutti i neonati con sintomi compatibili per SRC o nati da madre con rosolia possibile, probabile o confermata in gravidanza, anche se asintomatici). La positività delle IgM entro il primo mese di vita pone diagnosi di infezione congenita con una elevata sensibilità e specificità.

Va tenuto presente che non tutti i neonati con infezione congenita risultano IgM positivi alla nascita. Quindi, sia i nati da madre con sospetta rosolia in gravidanza, sia i neonati con sintomi o segni suggestivi per rosolia congenita che risultino IgM negativi alla nascita, dovranno ripetere il test entro l'età di un mese di vita.

- 2) Ricerca delle IgG specifiche**

Dosaggio delle IgG rosolia-specifiche ogni mese per i primi sei mesi di vita, su campioni preferibilmente processati nella stessa seduta analitica, e verifica della persistenza di IgG rosolia-specifiche tra i 6 e i 12 mesi di età in almeno due campioni.

Il mancato dimezzamento delle IgG specifiche ogni mese in almeno 2 controlli successivi depone per una sintesi attiva di IgG da parte del nuovo nato e quindi per un'infezione contratta in utero, anche in assenza di altri dati di laboratorio.

La definitiva scomparsa delle IgG specifiche oltre il secondo semestre di vita consente di escludere l'infezione congenita; la persistenza in almeno due campioni con una concentrazione simile di IgG rosolia-specifiche tra i 6-12 mesi consente di confermare la diagnosi.

- 3) Isolamento virale da campioni biologici** (urine, sangue, secrezioni del faringe, tessuti autoptici, umor vitro di lente catarattosa)
- 4) Identificazione del genoma virale** mediante la metodica di RT-PCR

Allegato 8**MODULO PER REGISTRAZIONE E MONITORAGGIO DEI CASI SOSPETTI DI ROSOLIA CONGENITA**

ASL _____ Regione _____ Data _____

ID	Cognome Nome	Sesso	Data di nascita	Asl di residenza	Indagini alla nascita e follow up periodici*	Classificazione a:				Cognome Nome mamma
						6 mesi**	12 mesi**	18 mesi**	24 mesi**	

* Riportare la data e l'esito di esami di laboratorio, clinico-strumentali e comparsa di segni/sintomi effettuati alla nascita, nel corso del primo mese e nei successivi follow up.

** Le informazioni necessarie per la riclassificazione del caso devono essere notificate a Regione/Ministero/ISS