

RACCOMANDAZIONI SINDROME CONGENITA DA VIRUS ZIKA (SCVZ)

L'obiettivo principale di queste raccomandazioni consiste nel fornire le indicazioni per la sorveglianza, la gestione clinica e il follow-up dei bambini con sindrome congenita da virus Zika. Tutte le informazioni relative alle attività di monitoraggio, sorveglianza, gestione della patologia nelle gravide, comunicazione del rischio, strutture di riferimento, mappa della diffusione del virus a livello internazionale e misure di prevenzione sono riportate nel **“Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes sp.*) con particolare riferimento ai virus Chikungunya, Dengue e Zika – 2017”** e sui siti del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=237&area=Malattie_trasmesse_da_vettori e dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it/arbo.

Il contenuto di queste raccomandazioni potrà essere aggiornato in base a nuove evidenze scientifiche.

1. Il virus Zika

Il virus Zika appartiene al genere *Flavivirus*, famiglia *Flaviviridae*, gruppo Spondweni. È stato isolato per la prima volta nel 1947 da una scimmia nella foresta Zika in Uganda, successivamente, nel 1948, in zanzare (*Aedes africanus*) provenienti dalla stessa foresta, e nel 1952, in Nigeria, dalle persone. Esistono due lineage: il lineage Africano e il lineage Asiatico.

Il periodo di incubazione varia generalmente da 3 a 12 giorni. La maggior parte delle infezioni – circa l'80% - rimane asintomatica. I sintomi sono generalmente lievi e possono persistere per 2-7 giorni, senza gravi complicazioni e decessi correlati. Una persona su 4 sviluppa sintomatologia e, raramente, è necessario il ricovero in ospedale.

L'infezione si trasmette generalmente tramite la puntura di zanzare infette. Il principale vettore è *Aedes aegypti*, ma è stato dimostrato sperimentalmente che altre specie, fra cui *Aedes albopictus* diffusa in Italia, possono trasmettere il virus. L'infezione può, inoltre, essere trasmessa per via sessuale e dalla madre infetta al feto durante la gravidanza o in prossimità del parto.

Altre modalità di trasmissione, quali trasfusioni di sangue, sono attualmente in studio.

I sintomi principali consistono in eritema maculo-papulare, in presenza o in assenza di febbre, artralgia, astenia, congiuntivite non purulenta o iperemia della congiuntiva, mialgia e cefalea. Le eruzioni cutanee iniziano generalmente sul volto e si diffondono successivamente a tutto il corpo. Meno frequentemente possono verificarsi dolore retro-orbitale e sintomi gastro-intestinali.

Non esistono al momento né vaccini né terapie preventive.

La diagnosi differenziale va fatta nei confronti di dengue e chikungunya, tenendo presente che possono verificarsi co-infezioni. Altre diagnosi differenziali riguardano: morbillo, infezioni da parvovirus ed enterovirus, malaria.

L'infezione da virus Zika contratta durante la gravidanza può causare anomalie cerebrali congenite, incluso microcefalia, ed altre malformazioni, denominate sindrome congenita da virus Zika.

2. Come si trasmette ai neonati e ai bambini

Il virus Zika può essere trasmesso da una donna in stato interessante al feto durante la gravidanza (trasmissione congenita) o in prossimità del parto (trasmissione perinatale).

La trasmissione congenita o intrauterina si verifica quando una donna contrae l'infezione da virus Zika durante la gravidanza prima del parto, e il virus passa al feto. Uno studio ha evidenziato che la risposta immunitaria dell'ospite può contribuire alla patogenesi della microcefalia. Il virus Zika è altamente neurotropico e può quindi interferire con lo sviluppo fetale sia direttamente, infettando il cervello, o indirettamente, infettando la placenta.

La trasmissione perinatale si verifica quando una donna contrae l'infezione da virus Zika entro approssimativamente due settimane dal parto ed il virus passa al neonato al momento, o in prossimità, del parto.

Quando un neonato acquisisce l'infezione perinatale, può sviluppare una sintomatologia caratterizzata da eritema maculopapulare, congiuntivite, artralgia e febbre.

Sebbene il virus Zika sia stato identificato nel latte materno, non è mai stata riportata un'infezione da virus Zika contratta durante l'allattamento. Si raccomanda di allattare il neonato al seno seguendo le linee guida dell'OMS.

L'infezione da virus Zika può essere contratta anche dopo la nascita, soprattutto attraverso la puntura di zanzare del genere *Aedes* (in Italia *Aedes albopictus*). È quindi raccomandata l'applicazione delle misure di prevenzione contro le punture di zanzara anche nei neonati e nei bambini, utilizzando abiti che coprano la maggior parte del corpo e facendoli dormire sotto le zanzariere, di cui dovrebbero essere dotati anche passeggini e carrozzine. Fare attenzione all'uso di repellenti cutanei: si possono usare con cautela, chiedendo consiglio al farmacista e seguendo attentamente le istruzioni per l'uso, solo nei neonati oltre i tre mesi d'età. Durante i mesi in cui le zanzare sono più attive è preferibile soggiornare in ambienti con aria condizionata, facendo attenzione a regolare la temperatura e il flusso d'aria in modo che non disturbi il neonato.

3. Valutazione dei potenziali esiti dell'infezione congenita da virus Zika

Raccomandazione

1. All'anamnesi domandare alla mamma se durante la gravidanza ha avuto sintomi clinici compatibili con l'infezione da virus Zika oppure un'infezione da virus Zika confermata in laboratorio, e in che periodo (primo, secondo o terzo trimestre)
2. Misurare la circonferenza cranica dei neonati entro le prime 24 ore di vita
 - a. per i neonati a termine (37-42 settimane) utilizzare WHO CGS o INTERGROWTH-21
 - b. per i neonati pretermine utilizzare INTERGROWTH-21
3. esaminare il neonato per un'eventuale sproporzione craniofacciale
4. Informare i familiari che un numero notevole di bambini con circonferenza cranica minore di 2 o 3 DS rispetto al valore standard possono tuttavia avere uno sviluppo normale

Si raccomanda che la valutazione iniziale di **tutti i neonati di madri con evidenza di laboratorio di infezione da virus Zika¹ durante la gravidanza** preveda un esame fisico completo, che comprenda

¹ Evidenza di laboratorio di infezione materna da virus Zika include: 1) identificazione di RNA virale attraverso test dell'acido nucleico (NAT) (es. rRT-PCR) in qualsiasi campione clinico; o 2) IgM positive per virus Zika e/o PRNT positivo per virus Zika. I titoli degli anticorpi neutralizzanti sono necessari oltre agli anticorpi anti-IgM per l'evidenza di laboratorio dell'infezione materna da virus Zika

una valutazione neurologica, un'ecografia della testa dopo la nascita, lo screening standardizzato dell'udito del neonato, e l'effettuazione dei test per il virus Zika nel neonato. Inoltre si raccomanda di effettuare i test di laboratorio per Zika nei **neonati con esiti clinici o di neuroimaging suggestivi di una possibile sindrome congenita da virus Zika e una correlazione epidemiologica nella madre² che suggerisca una possibile esposizione durante la gravidanza**, indipendentemente dai risultati di laboratorio per infezione materna da virus Zika.

I neonati con infezione congenita da virus Zika confermata o probabile dovrebbero essere sottoposti ad un esame oftalmologico completo e ad un esame per la valutazione dell'udito usando il test ABR entro il primo mese d'età.

I neonati con anomalie compatibili con la sindrome congenita da virus Zika (es. microcefalia, calcificazioni intracraniche, o altri difetti del cervello o dell'occhio) dovrebbero essere esaminati da un consulto di specialisti che comprenda neurologo, specialista in malattie infettive, oculista, endocrinologo e genetista. Dovrebbero inoltre essere sottoposti ad un esame emocromocitometrico completo, inclusa conta delle piastrine, pannello metabolico e test per funzionalità epatica.

I pediatri dovrebbero verificare eventuali difficoltà alla nutrizione, dovute a scarso attaccamento del bambino al seno, disfunzioni ad inghiottire, reflusso esofageo, o problemi nell'aspirare ed eventualmente prescrivere una visita dallo specialista più indicato. Le disfunzioni ad ingoiare inizialmente potrebbero non essere evidenti, si consiglia pertanto di fare molta attenzione durante l'alimentazione del neonato.

Si raccomanda di effettuare gli accertamenti per altre infezioni congenite, la maggior parte dei quali in Italia sono raccomandati e gratuiti.

Può risultare utile effettuare l'esame di neuroimaging avanzato in consulto con un neurologo. L'esame di neuroimaging può evidenziare calcificazioni corticali/subcorticali, malformazioni corticali, anomalie delle circonvoluzioni cerebrali corticali/ anomalie migratorie, anomalie del corpo calloso, atrofia cerebrale, ipoplasia del tronco cerebrale/cerebellare e ventricolo-megalia. Alcune di queste anomalie neurologiche si sono verificate in assenza di microcefalia e sono state evidenziate solo dopo la nascita. Le calcificazioni cerebrali sono un reperto comune nei neonati affetti da sindrome congenita da virus Zika e spesso sono in posizione subcorticale. Le anomalie delle circonvoluzioni cerebrali possono consistere in polimicrogiria, pachigiria o lissencefalo. Queste anomalie suggeriscono che il virus Zika interferisca direttamente con lo sviluppo cerebrale, piuttosto che distruggerlo successivamente durante lo sviluppo. Le calcificazioni cerebrali possono essere evidenziate tramite risonanza magnetica (RM) o tomografia assiale computerizzata (TAC), con una preferenza per la RM che ha una maggiore risoluzione e una migliore capacità di delineare le anomalie quali quelle della corteccia cerebrale e della fossa posteriore. Valutare comunque anche l'eventuale esposizione a radiazioni e la necessità di sedazione.

Raccomandazione

1. In neonati con la circonferenza cranica inferiore a -2DS e superiore od uguale a -3DS, o quando la testa è sproporzionatamente piccola rispetto al viso, effettuare un esame di neuroimaging se:
 - a. si sospetta l'infezione da virus Zika nella madre durante la gravidanza, o
 - b. in presenza di sintomi clinici
2. In neonati con la circonferenza del cranio inferiore a -3DS, effettuare un esame di neuroimaging in assenza di forti indicazioni all'esame clinico di una causa genetica o ambientale della microcefalia
3. Quando è indicato un esame di neuroimaging, effettuare una RM o una TAC
4. Se RM o TAC non sono disponibili, è possibile fare un'ecografia se la fontanella anteriore è di misura adeguata

² Correlazione epidemiologica: include viaggi o residenza in aree con trasmissione di virus Zika oppure rapporti sessuali non protetti con un partner che ha effettuato viaggi o risiedeva in tali aree

Qualora fossero evidenziati, all'anamnesi, all'esame clinico o con gli studi di imaging, ulteriori problemi sanitari, andrebbe presa in considerazione la possibile esistenza di una causa genetica o di altri fattori teratogeni.

Per i neonati **con infezione congenita da virus Zika confermata o probabile** si raccomanda di applicare il seguente **follow-up**, differenziato in base alla presenza o meno di anomalie compatibili con la sindrome congenita da virus Zika, fra cui microcefalia, calcificazioni intracraniche, ed altre anomalie del cervello e dell'occhio.

Raccomandazione

1. I neonati con infezione congenita da virus Zika devono effettuare controlli a 2 settimane, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 9 mesi, 12 mesi, 18 mesi e 24 mesi ed eventualmente successivamente se sono presenti altre complicazioni
2. Ad ogni visita deve essere misurata la circonferenza del cranio e comparata con gli standard INTERGROWTH-21 o WHO-CGS
3. Gestire il neonato in base all'algoritmo riportato successivamente, in particolare:
 - a. Effettuare la valutazione neurologica e dello sviluppo, con il supporto dei familiari per identificare ritardi ed anomalie, incluso epilessia e problemi del movimento, della postura e della deglutizione
 - b. Controllare l'udito al più presto possibilmente prima della dimissione ospedaliera e comunque entro il primo mese di vita, e successivamente in base alle linee guida dell'OMS e del JCIH
 - c. Effettuare una valutazione oftalmologica completa
 - d. Valutare lo stato di stress della famiglia
4. I neonati di madri con infezione da virus Zika sospetta*, probabile o confermata durante la gravidanza, in assenza di microcefalia o sproporzione cranio-facciale, devono essere comunque seguiti per individuare, gestire e investigare segni di anomalie dello sviluppo neurologico come difficoltà alla nutrizione, problemi dell'udito o della vista e limitato sviluppo del cranio. Come minimo devono essere effettuate visite a 3, 9 e 24 mesi.

I neonati che presentano anomalie devono essere seguiti da un team multidisciplinare e assistiti applicando un approccio centrato sul paziente, che faciliti la collaborazione fra il personale medico, la famiglia ed il paziente stesso (*medical home approach*).

Possibilmente prima della dimissione ospedaliera, e comunque al più presto, devono essere valutati dagli specialisti i problemi neurologici, inclusi i problemi del sonno ed una eccessiva irritabilità. Se l'esame oftalmologico del neonato è risultato nella norma, si raccomanda di effettuare un altro esame che includa la valutazione della retina, all'età di 3 mesi. Se la valutazione dell'udito è risultata nella norma, si raccomanda di effettuare un test ABR all'età di 4-6 mesi.

Quando il neonato raggiunge 2 settimane d'età si raccomandano i test tiroidei (TSH, T3 libero e T4) e anche all'età di 3 mesi. Se anche un solo risultato è alterato, la funzione tiroidea dovrebbe essere approfondita e si raccomanda di prescrivere una visita da uno specialista dello sviluppo al più presto possibile.

*Caso sospetto di Zika: donna che in qualunque momento della gravidanza abbia soggiornato in area epidemica per virus Zika o avuto contatto sessuale con maschio confermato di Zika o avuto contatto sessuale con maschio che ha soggiornato in un'area epidemica per virus Zika negli ultimi 6 mesi

I neonati con infezione da virus Zika confermata dal laboratorio ma senza alcuna anomalia correlabile alla sindrome congenita da virus Zika dovrebbero essere sottoposti ai controlli sanitari di routine - incluso il monitoraggio dello sviluppo del cranio del neonato (circonferenza occipitofrontale) e della lunghezza e del peso del bebè – tutte le volte che vengono visitati. Si raccomanda inoltre di effettuare uno screening dello sviluppo rispetto alle curve di crescita standardizzate. Andrebbe effettuato lo screening della vista ed il monitoraggio dello sguardo, ed eventualmente prescritta una visita specialistica in caso di anomalie. I neonati che hanno superato un esame uditivo con il test ABR, all'età di 9 mesi dovrebbero essere sottoposti ad un test audiometrico-comportamentale, od eventualmente prima, in caso di problemi.

Si raccomanda di coinvolgere le famiglie in modo che siano in grado di partecipare attivamente al monitoraggio e alla cura del loro bebè.

I neonati di madri che hanno contratto l'infezione da virus Zika durante la gravidanza ma che sono risultati negativi ai test di laboratorio per virus Zika, in assenza di anomalie, dovrebbero ricevere l'assistenza sanitaria di routine, incluso la valutazione della crescita e dello sviluppo, e gli accertamenti specifici per ogni eventuale patologia dovesse manifestarsi, incluso i test per altre infezioni virali congenite, se indicati.

SI RICORDA CHE TUTTE LE DONNE IN GRAVIDANZA CON INFEZIONE SOSPETTA O CONFERMATA DA VIRUS ZIKA DEVONO ESSERE NOTIFICATE ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E AL MINISTERO DELLA SALUTE, UTILIZZANDO LA SCHEDA CHE COSTITUISCE L'ALLEGATO 3 BIS DEL PIANO NAZIONALE DI SORVEGLIANZA E RISPOSTA ALLE ARBOVIROSI TRASMESSE DA ZANZARE (AEDES SP.) CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI VIRUS CHIKUNGUNYA, DENGUE E ZIKA – 2017, E CHE, PER COMODITÀ SI ALLEGA ALLE PRESENTI RACCOMANDAZIONI. TALE SCHEDA DEVE ESSERE AGGIORNATA E RITRASMESSA AL MOMENTO DELLA NASCITA E DEI CONTROLLI DI FOLLOW-UP DEL NEONATO A 2 SETTIMANE, 1 MESE, 2 MESI, 3 MESI, 4-6 MESI, 12 MESI, 24 MESI.

DEVE INOLTRE ESSERE NOTIFICATO ANCHE AL REGISTRO REGIONALE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE, SE PRESENTE, QUALSIASI CASO DI MALFORMAZIONE CONGENITA DA VIRUS ZIKA.

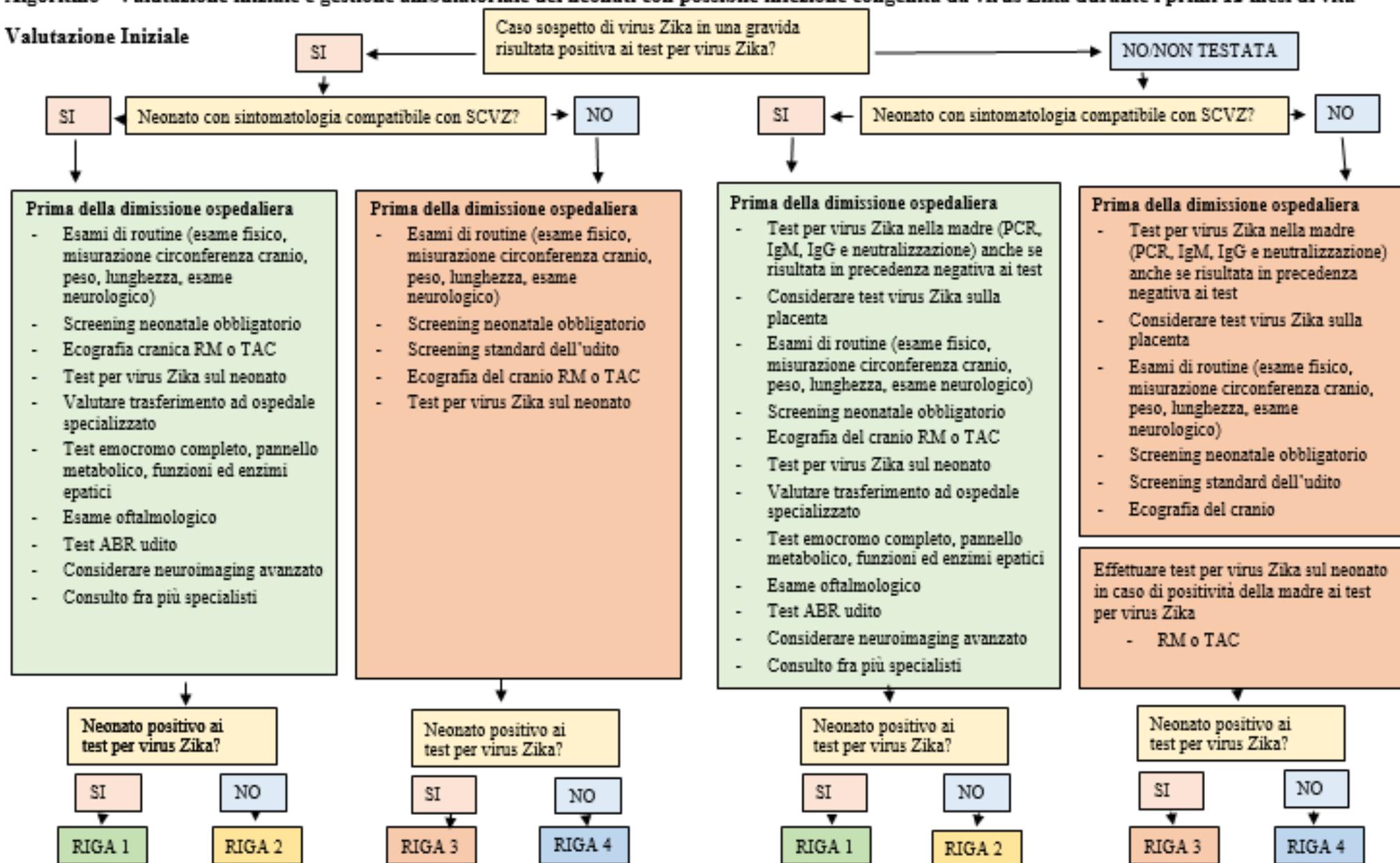
Per quanto riguarda la **trasmissione perinatale del virus Zika** (durante il parto), sono disponibili poche informazioni e ancora non si conosce lo spettro delle manifestazioni cliniche che può colpire i neonati nel periodo perinatale.

Nei neonati con infezione congenita da virus Zika la prognosi attualmente è sconosciuta. Non esiste un trattamento specifico, ma vanno diagnosticate e gestite eventuali patologie che dovessero essere presenti alla nascita o successivamente monitorando contestualmente lo sviluppo del neonato nel tempo.

Sono disponibili informazioni limitate sugli esiti a lungo termine dell'**infezione postnatale da virus Zika** nei bambini. Generalmente l'infezione postnatale provoca una forma lieve, che può essere trattata con una terapia di supporto, raccomandando il riposo e l'ingestione di fluidi per prevenire la disidratazione. I farmaci antinfiammatori non steroidei non dovrebbero essere utilizzati finché non può escludersi l'infezione da dengue, e si raccomanda di non usarli nei bambini minori di 6 mesi. Anche l'aspirina non dovrebbe essere somministrata a causa del rischio di comparsa della sindrome di Reye. I bambini con infezione postnatale da virus Zika dovrebbero ricevere l'assistenza pediatrica di routine.

Algoritmo - Valutazione iniziale e gestione ambulatoriale dei neonati con possibile infezione congenita da virus Zika durante i primi 12 mesi di vita

Valutazione Iniziale



Vedere checklist nella pagina seguente

Cheklis per la gestione dei neonati con possibile infezione congenita da virus Zika dopo la dimissione ospedaliera

		2 SETTIMANE	1 MESE	2 MESI	3 MESI	4-6 MESI	9 MESI	12 MESI	24 MESI	
RIGA 1	Neonati con anomalie compatibili con SCVZ e positivi ai test di laboratorio per virus Zika	Test tiroidei (TSH e T4)	Esame neurologico	Esame neurologico	Test tiroidei (TSH e T4) Esame oftalmologico	Ripetere test ABR udito				
		<ul style="list-style-type: none"> - Assistenza sanitaria di routine incluso monitoraggio di eventuali problemi durante l'alimentazione e monitoraggio della crescita, misurazione della circonferenza del cranio - Controlli preventivi specifici e di routine per le infezioni congenite (screening neonatale obbligatorio ed eventualmente esteso) - Prescrivere visite specialistiche se necessario, incluso valutazione di altre cause di patologie congenite - 								
RIGA 2	Neonati con anomalie compatibili con SCVZ e negativi ai test di laboratorio per virus Zika	<ul style="list-style-type: none"> - Misurazione della circonferenza del cranio - Esame neurologico - Continuare il monitoraggio per altre cause di patologie congenite - Gestire eventuali complicazioni insorte clinicamente 								
RIGA 3	Neonati senza anomalie compatibili con SCVZ e positivi ai test di laboratorio per virus Zika	Esame oftalmologico Test ABR udito	Esame neurologico	Esame neurologico		Eventuale ripetizione test ABR udito	Test audiometrico-comportamentale se non si è ripetuto il test ABR a 4-6 mesi			
		<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio dei parametri della crescita (circonferenza del cranio, peso e lunghezza del neonato), monitoraggio dello sviluppo da parte dei familiari e del personale sanitario, e screening dello sviluppo rispetto a curve di crescita standardizzate durante le visite di routine 								
RIGA 4	Neonati senza anomalie compatibili con SCVZ e negativi ai test di laboratorio per virus Zika	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio dei parametri della crescita (circonferenza del cranio, peso e lunghezza del neonato), monitoraggio dello sviluppo da parte dei familiari e del personale sanitario, e screening dello sviluppo rispetto a curve di crescita standardizzate durante le visite di routine 								

Interpretazione dei test di laboratorio per virus Zika nei neonati (sangue, urina, e/o liquido cerebrospinale)

Risultati		Interpretazione
rRT-PCR	IgM e/o PRNT³	
positivo	positivo o negativo	Infezione congenita da virus Zika confermata
negativo	positivo	Infezione congenita da virus Zika probabile
negativo	negativo	Infezione congenita da virus Zika non confermata

Algoritmo	Check-list – riga 1	Check-list – riga 3
<p>Valutazione clinica iniziale e gestione dei neonati positivi ai test di laboratorio per virus Zika e con anomalie compatibili con la SCVZ</p> <p>Fare un consulto con</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologo per determinare i test di neuroimaging appropriati e valutare il caso congiuntamente - Specialista di malattie infettive per valutazione diagnostica di altre infezioni congenite (es sifilide, toxoplasmosi, rosolia, citomegalovirus, coriomeningite linfocitaria, herpes simplex) - Oculista per esame completo dell'occhio e valutazione di possibili menomazioni visive corticali prima della dimissione ospedaliera o entro il primo mese di vita - Endocrinologo per valutazione di possibili disfunzioni ipotalamiche o tiroidee - Specialista in genetica medica per valutare altre possibili cause di microcefalia o di altre anomalie, se presenti 	<p>Gestione post dimissione ospedaliera dei neonati positivi ai test per virus Zika e con anomalie compatibili con la SCVZ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usare un approccio centrato sul paziente (medical home), visite del pediatra ogni mese almeno per i primi 6 mesi <ul style="list-style-type: none"> o monitorare i parametri di crescita e, sviluppo, incoraggiando i familiari a partecipare al processo di monitoraggio, effettuare le vaccinazioni in base al calendario vaccinale, fornire sostegno psicosociale, e assicurarsi che il neonato riceva l'assistenza sanitaria e sia sottoposto ai test necessari - Esame neurologico del pediatra a 1° e 2° mese di vita e prescrizione visita specialistica dal neurologo in caso di anomalie - Eventuale visita da uno specialista dello sviluppo - Ripetere un esame oftalmologico completo a 3 mesi d'età - Ripetere il test ABR dell'udito a 4-6 mesi d'età - Ripetere i test per ipotiroidismo a 2 settimane e 3 mesi d'età anche se i risultati dei test iniziali erano normali 	<p>Gestione post dimissione ospedaliera dei neonati positivi ai test per virus Zika ma senza anomalie compatibili con la SCVZ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usare un approccio centrato sul paziente (medical home) <ul style="list-style-type: none"> o monitorare i parametri di crescita e sviluppo ad ogni visita di controllo, incoraggiando i familiari a partecipare al processo di monitoraggio, effettuare le vaccinazioni in base al calendario vaccinale - Fornire indicazioni ai familiari sulle principali tappe dello sviluppo, alimentazione e crescita, sonno e irritabilità, e movimenti anomali - Usare un test di screening standardizzato e validato per i ritardi dello sviluppo a 9 mesi o prima in caso di dubbio - Visita oftalmologica completa a 1 mese d'età. Ad ogni visita di controllo dal pediatra, effettuare uno screening della vista e l'esame dello sguardo ed eventualmente prescrivere una visita specialistica in caso di anomalie - Effettuare test ABR entro il 1° mese di vita; test diagnostico comportamentale a 9 mesi e valutare la ripetizione del test ABR a 4-6 mesi

³ La presenza di anticorpi neutralizzanti nel neonato potrebbe essere di origine materna

4. Infezione da virus Zika e Microcefalia

È stato segnalato che l'infezione congenita da virus Zika può essere associata con un'ampia gamma di anomalie cerebrali, fra cui - ma non limitate a - microcefalia, sproporzione craniofacciale, calcificazioni intracraniche, atrofia e asimmetria cerebrale, struttura cerebrale anomala o assente, idrocefalo, disordini della migrazione dei neuroni. Sono stati inoltre segnalati i seguenti problemi neurologici: ipertonica, spasticità, iperreflessia, irritabilità, tremori, convulsioni, disfunzioni del tronco cerebrale, contratture degli arti e disfagia.

Per quanto riguarda l'occhio, sono stati segnalati i seguenti problemi: microftalmia, sublussazione del cristallino, cataratta, calcificazioni intraoculari, atrofia del nervo ottico, ipoplasia del nervo ottico, degenerazione maculare, corioretinite maculare, atrofia corioretinica.

Altre anomalie che sono state segnalate includono: cuoio capelluto eccessivo e ridondante, artrogrifosi e talismo.

Esistono tuttavia altre possibili cause di microcefalia congenita, fra cui disturbi genetici (anomalie cromosomiali), craniosinostosi, anossia cerebrale, od esposizione della madre durante la gravidanza a fattori quali alcol, mercurio, radiazioni, grave malnutrizione. Inoltre esistono altre infezioni materne che possono causare microcefalia, fra cui citomegalovirus, herpes simplex, rosolia, coriomeningite linfocitaria, varicella, sifilide e toxoplasmosi.

La microcefalia può essere definita come una circonferenza della testa inferiore di 2 o più deviazioni standard (DS) rispetto al valore medio per età e sesso.

Si è in presenza di una grave microcefalia quando la circonferenza della testa è inferiore di 3 o più DS rispetto al valore medio per età e sesso.

Tabelle di riferimento per la misurazione della circonferenza del cranio alla nascita e nelle prime settimane di vita

Età gestazionale	Tabella di riferimento per la misurazione della circonferenza cranica alla nascita
33-34 settimane	INTERGROWTH-21st https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-newborn-size-birth-chart/ e strumento per calcolare i centile per la circonferenza del cranio per neonati di 33-42 settimane https://intergrowth21.tghn.org/global-perinatal-package/intergrowth-21st-comparison-application/
24-32 settimane	INTERGROWTH-21st https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-very-preterm-size-birth-references-and-z-scores-standard-deviations/ e strumento per calcolare i centili per la circonferenza del cranio per neonati di 24-32 settimane https://intergrowth21.tghn.org/global-perinatal-package/intergrowth-21st-comparison-application/
< 24 settimane	INTERGROWTH-21st https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-fetal-growth-standards/

Si può inoltre utilizzare il *WHO Child Growth Standards* (WHO CGS) <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> che fornisce i valori medi e mediani per il peso, lunghezza/altezza e circonferenza cranica per età e sesso per neonati a termine (da 37-42 settimane di gestazione). È uno strumento appropriato per i neonati a termine quando non si conosce esattamente l'età gestazionale.

Le sequele a lungo termine possono consistere in convulsioni, problemi della vista e dell'udito, e problemi nello sviluppo. I sintomi variano in gravità a seconda dei disturbi cerebrali.

La misurazione della circonferenza cranica dovrebbe essere effettuata entro le prime 24 ore di vita, e comunque al più presto possibile, molto accuratamente, posizionando il metro attorno alla parte più ampia del cranio uno o due dita al di sopra delle sopracciglia e sulla parte più prominente della nuca come mostra il video consultabile nel canale youtube <https://www.youtube.com/watch?v=20r3uhDxQmA> del Ministero della salute.

La misurazione va ripetuta tre volte, togliendo e riposizionando il metro ogni volta, e registrando il valore più elevato, approssimato al millimetro. Può essere utile effettuare la misurazione con il neonato fra le braccia di un genitore o di un assistente sanitario.



Fonte: CDC

5. Test di laboratorio

Attualmente non esiste alcun test di laboratorio validato o kit commerciale per confermare l'infezione congenita da virus Zika o una possibile esposizione nei neonati.

Si raccomanda di effettuare i test di laboratorio per virus Zika:

1. nei neonati di madri risultate positive ai test durante la gravidanza; e
2. nei neonati che presentano anomalie cliniche potenzialmente associate alla sindrome congenita da virus Zika e un'anamnesi materna indicativa di una possibile trasmissione (viaggio o residenza in aree in cui è in corso la trasmissione attiva del virus o rapporti sessuali non protetti con un partner residente o che ha effettuato un viaggio in aree con trasmissione attiva del virus), indipendentemente dai risultati dei test materni. Se non lo hanno ancora fatto, le madri dovrebbero essere sottoposte a test per virus Zika, e, eventualmente, anche la placenta (PCR).

Se all'esame clinico il neonato sembra in buona salute, è possibile attendere i risultati degli esami materni prima di sottoporlo ai test per virus Zika e ad ulteriori accertamenti. Nel caso in cui sia

problematico effettuare il follow-up sul neonato, è preferibile effettuare il test prima della dimissione ospedaliera.

Finché non sono disponibili i risultati dei test per virus Zika sul neonato, lo stesso deve essere considerato presumibilmente affetto da sindrome congenita da virus Zika.

I test che si possono utilizzare per la diagnosi sono la rRT-PCR e test sierologici: attualmente non si sa quale sia più affidabile nella diagnosi di infezione congenita nei neonati, pertanto andrebbero fatti entrambi.

I risultati vanno valutati come riportato nella tabella seguente.

Risultati		Interpretazione
rRT-PCR	IgM e/o PRNT	
positivo	positivo o negativo	Infezione congenita da virus Zika confermata
negativo	positivo	Infezione congenita da virus Zika probabile
negativo	negativo	Infezione congenita da virus Zika non confermata

Il test rRT-PCR si può fare su siero ed urina, ed eventualmente sulla placenta, mentre la ricerca delle IgM si effettua sul siero. Se disponibile, può essere utilizzato anche il liquido cefalorachidiano. I test sul liquido cefalorachidiano (RNA virale e IgM) possono essere utili in neonati con esiti clinici suggestivi di una possibile sindrome congenita da virus Zika, ma con test iniziali effettuati su siero e urina risultati negativi.

Un risultato positivo per IgM non indica sempre un'infezione da virus Zika in quanto può aversi una reazione crociata con altri flavivirus. Anche il test PRNT può dare reazioni crociate. D'altro canto i test IgM possono presentare limiti di sensibilità e il test PRNT, per la sua elevata sensibilità, può consentire il riconoscimento di casi che altrimenti non verrebbero rilevati. Il test rRT-PCR può risultare negativo se il neonato si è infettato *in utero* o in un bambino se è trascorso il periodo viremico.

Si informa che **il test sul sangue del cordone ombelicale non è più raccomandato.**

Quando possibile, i test vanno effettuati entro i primi due giorni dopo la nascita, altrimenti risulta difficile distinguere le infezioni congenite da quelle perinatali o postnatali.

L'artralgia, un sintomo comune nell'infezione da virus Zika, può essere difficile da diagnosticare nei neonati e nei bambini piccoli. Si può manifestare con irritabilità, zoppicamento, difficoltà o rifiuto di muovere un arto, dolore alla palpazione o dolore al movimento attivo o passivo della giuntura colpita.

6. Valutazione e follow-up dell'udito

Si raccomanda di effettuare uno screening iniziale dell'udito prima della dimissione ospedaliera in tutti i neonati nati da madri positive a virus Zika durante la gravidanza, anche in assenza di qualsiasi sintomatologia.

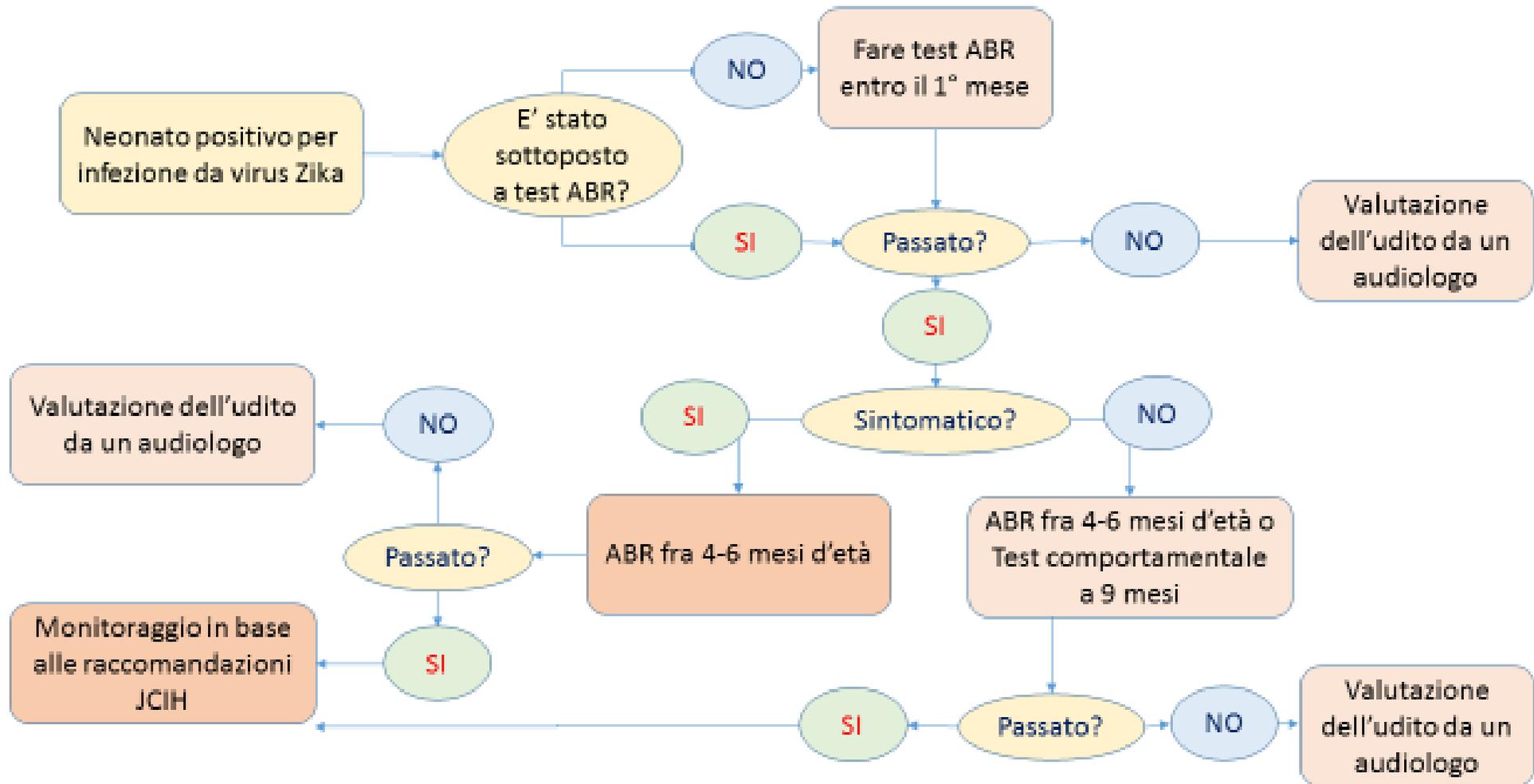
Se il neonato è affetto da sindrome congenita da virus Zika, inoltre, entro il primo mese d'età, dovrà essere sottoposto al test di risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR).

Attualmente non si conosce se esista il rischio di sviluppare una perdita d'udito progressiva posteriormente ad uno screening uditivo iniziale normale.

Si raccomanda di valutare periodicamente l'udito dei bambini affetti da sindrome congenita da virus Zika, secondo il seguente schema.

<p>Neonati con test positivo per infezione congenita da virus Zika e</p> <p>(a) microcefalia</p> <p>o</p> <p>(b) altri sintomi compatibili con la sindrome congenita da virus Zika</p>	<p>Se lo screening uditivo neonatale iniziale è stato realizzato utilizzando il test di risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripetere il test ABR • Inviare ad un reparto di audiologia in caso di risultati anormali o in caso di dubbio <p>Se lo screening uditivo neonatale iniziale è stato realizzato utilizzando solo emissioni otoacustiche (OAE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescrivere al neonato un test ABR prima che raggiunga 1 mese d'età • Se i risultati sono anormali, inviare ad un reparto di audiologia al più presto possibile • Se i risultati sono normali, programmare un test ABR all'età di 4-6 mesi
<p>Neonati con test positivo per infezione congenita da virus Zika</p> <p>ma</p> <p>in assenza di sintomatologia correlabile all'infezione congenita da virus Zika</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizzare il test ABR entro il primo mese d'età • Ripetere il test ABR all'età di 4-6 mesi oppure effettuare un test diagnostico comportamentale all'età di 9 mesi • Inviare ad un reparto di audiologia in caso di risultati anormali o in caso di dubbio <p>Si raccomanda che i neonati con test positivo per infezione da virus Zika ma senza alcuna apparente anomalia alla nascita siano sottoposti a ulteriore monitoraggio finché siano disponibili ulteriori informazioni sugli esiti perché alcune sequele neurologiche dell'infezione congenita da virus Zika (ad es. convulsioni, deficit cognitivo, ed anomalie della vista e dell'udito) potrebbero essere minime o avere un'insorgenza tardiva</p>

Algoritmo per la valutazione dell'udito dei neonati risultati positivi ai test per l'infezione da virus Zika



JCIH = Joint Committee on Infant Hearing

Fonte: CDC, 1 ottobre 2016

7. Sostegno psicosociale alle famiglie

Per garantire un'assistenza sanitaria completa alle donne e alle famiglie con un caso di sindrome congenita da virus Zika, è necessario che il personale sanitario utilizzi un approccio multidisciplinare e multisetoriale, coinvolgendo, secondo le necessità, i servizi sociali, educativi, riabilitativi.

In particolare, relativamente al virus Zika, molte informazioni attualmente non sono ancora disponibili o sono in via di continuo aggiornamento, pertanto può verificarsi che vengano diffusi messaggi contrastanti fra loro, causando dubbi e stress psicologico.

È importante quindi che il personale sanitario comunichi le informazioni più recenti relative al virus Zika, evidenziando anche le lacune attuali. L'operatore sanitario può informare le donne e le famiglie sugli altri servizi disponibili a cui possono rivolgersi, ad esempio per richiedere visite domiciliari, per una valutazione specialistica del neonato affetto da microcefalia, per la gestione dei disordini neurologici e cognitivi, per il controllo della vista e dell'udito, e mettere in contatto queste persone con i gruppi di autoaiuto e le associazioni di volontariato.

Quando si forniscono informazioni concernenti la diagnosi e la gestione della sindrome congenita da virus Zika, si raccomanda di porre particolare attenzione al modo in cui si comunica, per evitare di aumentare l'ansia e lo stress delle mamme o delle famiglie colpite. In ogni caso, si raccomanda di porre particolare attenzione nel garantire la privacy e nel rispetto delle disposizioni sul consenso informato.

La presenza del partner, o di un familiare, può essere utile, sia per alleviare lo stress che per un coinvolgimento nella gestione del neonato affetto da sindrome congenita da virus Zika.

Per instaurare un rapporto positivo con la mamma o la famiglia, è importante che la visita duri il tempo sufficiente per:

- fornire informazioni chiare e con un linguaggio semplice sugli esami e sugli accertamenti che verranno effettuati e, successivamente, sui loro risultati;
- chiedere alle mamme/famiglie cosa sanno sul virus Zika e sulla sindrome congenita, facendo attenzione alle loro reazioni psicologiche e alla correttezza delle informazioni;
- spiegare la prognosi per le possibili complicazioni congenite associate al virus Zika, sottolineando che molti neonati affetti da microcefalia non presentano alcun disordine dello sviluppo o altre complicazioni neurologiche gravi;
- informare sulla necessità di assicurare un follow-up regolare per monitorare lo sviluppo neurologico del neonato e valutare possibili complicazioni;
- verificare che le informazioni fornite siano state comprese, chiedendo all'assistito di ripeterle e, eventualmente, correggendolo con gentilezza, invitandolo a prendere nota degli aspetti più importanti e a tornare ogniqualvolta abbia bisogno di chiarire eventuali dubbi;
- indirizzare ai servizi deputati a effettuare le visite specialistiche e a fornire assistenza psicologica e sociale;
- prima di concludere la visita, riassumere quali saranno i prossimi passi, ad es. prendere appuntamento per un accertamento diagnostico specialistico o contattare l'assistente sociale.

Durante la visita si raccomanda di ascoltare con empatia l'assistito, verificando quali sono i problemi che ritiene prioritari e fornendogli assistenza per la loro risoluzione. Non formulare giudizi e non fornire soluzioni predefinite, ma incoraggiare l'assistito a trovare lei/lui stessa/o le soluzioni ai suoi

problemi. È possibile che l'assistito indichi come prioritario un problema diverso dal virus Zika e dalle possibili conseguenze sul nascituro, ad esempio la mancanza di un lavoro o altre patologie da cui è affetto. Queste occasioni possono servire per mettere in contatto l'assistito con gruppi di auto aiuto o con associazioni di volontariato attive sul territorio.

Dopo la nascita di un neonato affetto da microcefalia, in presenza o assenza di complicazioni neurologiche evidenti (es disturbi nello sviluppo, epilessia), si raccomanda di:

- rafforzare la confidenza della madre nelle sue capacità di prendersi cura del neonato, sottolineando le sue caratteristiche positive e ricordandole che molti bambini affetti da microcefalia non presentano disordini dello sviluppo o altre complicazioni neurologiche gravi;
- se i disturbi sono già presenti (es. epilessia, difficoltà nell'assunzione di cibo, disturbi della vista e dell'udito), fornire informazioni sulle patologie riscontrate, sugli accertamenti necessari e su come gestirli, anche attraverso momenti formativi dedicati;
- raccomandare l'allattamento al seno in base alle direttive OMS (fino a 6 mesi allattamento esclusivo, fino a 2 anni allattamento accompagnato da cibi complementari);
- enfatizzare l'importanza del gioco e della comunicazione nel promuovere lo sviluppo del neonato e del bambino, cercando di coinvolgere anche il partner e altri familiari. Si consiglia di consegnare alla mamma/famiglia la scheda "Come prendersi cura dello sviluppo del bambino" riportata successivamente;
- se la mamma è molto stressata psicologicamente, assistere nell'individuazione di un'altra persona che possa prendersi cura del neonato;
- assicurare che vengano effettuati tutti gli accertamenti necessari ed il follow up nei tempi previsti per monitorare lo sviluppo del neonato e del bambino e delle eventuali patologie sviluppate;
- fornire informazioni su altri servizi a cui è possibile rivolgersi (es servizi sociali, di riabilitazione, ecc.);
- promuovere e proteggere i diritti umani, la dignità e la sicurezza del neonato e della sua famiglia, denunciando eventuali discriminazioni, in collaborazione con i servizi sociali.

Come prendersi cura dello sviluppo del bambino

Il tuo bambino impara da te: mostragli il tuo amore, impara a conoscere e rispondere ai suoi interessi, e lodalo quando cerca di imparare cose nuove

Neonato fino a 1 settimana d'età	Da 1 settimana a 6 mesi	Da 6 a 9 mesi	Da 9 a 12 mesi	Da 12 mesi a 2 anni	Oltre 2 anni
<p>GIOCA</p> <p>Stimola il tuo bebè a guardare, ascoltare, muovere le braccia e le gambe, toccalo spesso gentilmente e prendilo in braccio, favorendo il contatto pelle contro pelle.</p>	<p>GIOCA</p> <p>Stimola il tuo bambino a guardare, ascoltare, muoversi liberamente e toccarti. Muovi lentamente oggetti colorati di fronte al tuo bambino in modo che possa vederli e toccarli.</p> <p>Esempi di giocattoli: sonagli, grosso anello legato ad un nastro.</p>	<p>GIOCA</p> <p>Dai al tuo bambino oggetti puliti perché possa maneggiarli, colpirli e lasciarli cadere.</p> <p>Esempi di giocattoli: un contenitore di metallo con un cucchiaino, contenitori con il coperchio.</p>	<p>GIOCA</p> <p>Nascondi uno dei giocattoli preferiti del tuo bambino sotto un panno od una scatola e vedi se riesce a ritrovarlo.</p>	<p>GIOCA</p> <p>Dai al tuo bambino oggetti da impilare, oppure da mettere e togliere da un contenitore.</p> <p>Esempi di giocattoli: cubi.</p>	<p>GIOCA</p> <p>Aiuta il tuo bambino a contare, nominare e comparare gli oggetti. Realizza semplici giocattoli per il tuo bambino.</p> <p>Esempi di giocattoli: oggetti di differenti colori e forme da ordinare, lavagna, semplici puzzle, libri illustrati.</p>
					
<p>COMUNICA</p> <p>Guardalo negli occhi e parlagli, in particolare quando lo stai allattando.</p> <p>Un neonato è già in grado di vedere il tuo viso ed udire la tua voce.</p>	<p>COMUNICA</p> <p>Sorridi e ridi col tuo bambino e poi parlagli frequentemente e conversa con lui copiando i suoni e i gesti che fa.</p>	<p>COMUNICA</p> <p>Rispondi ai suoni che emette il tuo bambino e chiamalo per nome. Vedi se il tuo bambino ti risponde.</p>	<p>COMUNICA</p> <p>Dì al tuo bambino il nome degli oggetti e delle persone. Mostragli come dire le cose utilizzando le mani, ad es. ciao ciao. Esempi di giocattoli: bambole.</p>	<p>COMUNICA</p> <p>Poni semplici domande al tuo bambino. Rispondi ai suoi tentativi di parlare. Descrivigli la natura, le illustrazioni, e gli oggetti.</p>	<p>COMUNICA</p> <p>Incoraggia il tuo bambino a parlare e rispondi alle sue domande. Raccontagli favole, insegnagli canzoni e giochi. Descrivigli le illustrazioni dei libri.</p>

Bibliografia

- CDC (2016). Congenital Zika Infection: Assessment and Follow up of Infant Hearing (ultima revisione 17 ottobre 2016) <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/congenital-zika-infection.html> (ultimo accesso 09/11/2016)
- CDC (2016) Zika Virus Evaluation and Potential Outcomes (ultima revisione 29 settembre 2016) <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/zika-evaluation.html> (ultimo accesso 09/11/2016)
- CDC (2016) Zika Virus Infection and Microcephaly (ultima revisione 3 novembre 2016) <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/zika-microcephaly.html> (ultimo accesso 09/11/2016)
- CDC (2016) Zika Virus Testing for Infants and Children (ultima revisione 29 settembre 2016) <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/zika-testing-infants.html> (ultimo accesso 09/11/2016)
- CDC (2016) Zika Virus Transmission in Infants and Children (ultima revisione 29 settembre 2016) <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/zika-transmission-infants.html> (ultimo accesso 09/11/2016)
- CDC (2017) Additional Consideration for the Evaluation and management of Infants with Possible-Congenital Zika Virus Infection (ultima revisione 3 aprile 2017) <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/evaluation-and-management.html>
- Olson CK, Iwamoto M, Perkins KM et al (2016) Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions – United States, 2016 MMWR 65(11): 290-292
- OMS (2016) Psychosocial support for pregnant women and for families with microcephaly and other neurological complications in the context of Zika virus WHO/ZIKV/MOC/16.6, Ginevra http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204492/1/WHO_ZIKV_MOC_16.6_eng.pdf?ua=1 (ultimo accesso 09/11/2016)
- OMS (2016) Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero WHO/ZIKV/MOC/16.3/Rev3, Ginevra 30 agosto 2016, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf?ua=1 (ultimo accesso 09/11/2016)
- Russel K, Oliver SE, Lewis L et al (2016) Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection – United States, August 2016 MMWR 65(33): 870-878

Informazioni cliniche

Segni e sintomi pregressi o in corso

Febbre Si No Congiuntiviti Si No
Eritema cutaneo Si No Dolori articolari Si No
Dolori muscolari Si No Cefalea Si No
Altri _____ Nessun segno e/o sintomo Si No

Data inizio sintomatologia gg |__| mm |__| aa |__|__|__|

Ricovero SI NO

se si, Data ricovero gg |__| mm |__| aa |__|__|__| Data dimissione gg |__| mm |__| aa |__|__|__|

Ospedale _____ Reparto: _____ UTI: Si No

Informazioni gravidanza - parto

Età gestazionale (numero settimane compiute di amenorrea) |__|__| settimane

Termine previsto della gravidanza: gg |__| mm |__| aa |__|__|__|

Data del parto gg |__| mm |__| aa |__|__|__|

Esito della gravidanza: nato vivo a termine nato vivo pretermine nato morto aborto spontaneo IVG

Struttura in cui è avvenuto il parto e indirizzo _____

ISTRUZIONI E NOTE PER LA COMPILAZIONE

La scheda va compilata per tutte le donne in gravidanza che costituiscono un caso probabile di infezione da virus Zika, e inviata immediatamente e ritrasmessa, alla conferma o meno di infezione della madre, secondo il seguente flusso, indipendentemente dal periodo di attività del vettore:

Medico → entro 12h → ASL | Dipartimento Prevenzione ASL → immediatamente → Regione | Regione → entro 12h → Ministero Salute/ISS

Inviare contestualmente a: - Ministero della Salute: via fax: 06/5994.3096 o via mail a malinf@sanita.it; - Istituto Superiore di Sanità, via fax: 06/49904267 –o via email a sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it e a malattierare@iss.it

A DODICI MESI

Monitoraggio parametri della crescita

Circonferenza cranio _____

Peso _____

Lunghezza _____

Screening dello sviluppo rispetto alle curve di crescita standardizzate: _____

Osservazioni _____

A VENTIQUATTRO MESI

Monitoraggio parametri della crescita

Circonferenza cranio _____

Peso _____

Lunghezza _____

Screening dello sviluppo rispetto alle curve di crescita standardizzate: _____

Osservazioni _____

Operatore sanitario che ha compilato la scheda (timbro e firma)

Nome _____ Cognome _____

In stampatello e leggibile

In stampatello e leggibile

ISTRUZIONI E NOTE PER LA COMPILAZIONE

La scheda va aggiornata e ritrasmessa al momento del parto (nati vivi, nati morti, aborti) e al momento dei controlli di follow-up del neonato a 2 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi, 4-6 mesi, 12 mesi e 24 mesi, secondo il seguente flusso, indipendentemente dal periodo di attività del vettore:

Medico → entro 12h → ASL | Dipartimento Prevenzione ASL → immediatamente → Regione | Regione → entro 12h → Ministero Salute/ISS

Ogni caso di malformazione congenita da virus Zika va inoltre notificato al Registro Regionale delle Malformazioni Congenite, ove esistente.

Inviare contestualmente a: - Ministero della Salute: via fax: 06/5994.3096 o via mail a malinf@sanita.it; - Istituto Superiore di Sanità, via fax: 06/49904267 -o via email a sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it e a malattierare@iss.it