

L'infezione da virus Zika

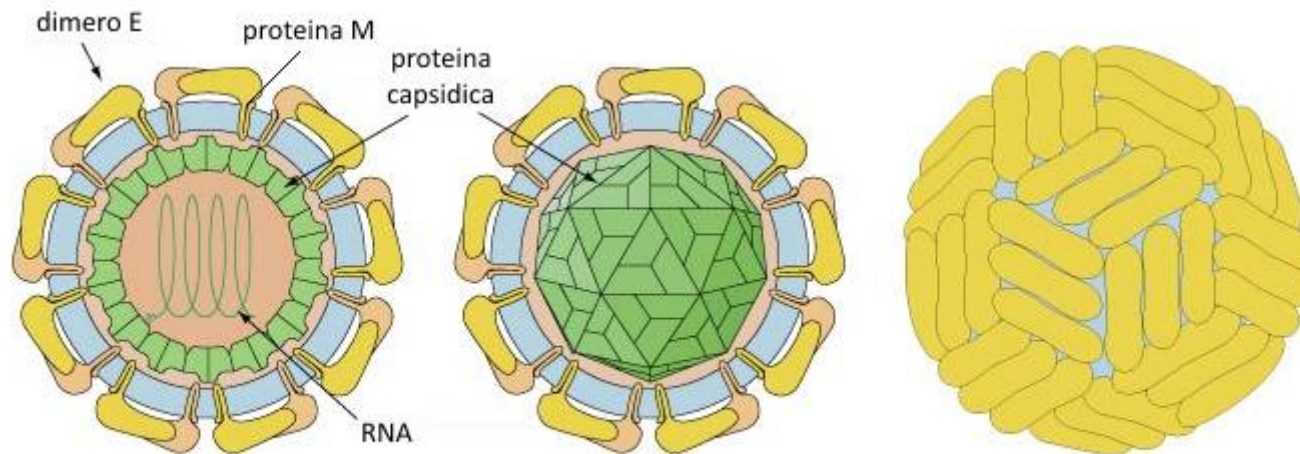


La nascita del virus

- ▣ 1947 primo isolamento del virus nella foresta ugandese di Zika, in un macaco
- ▣ 1963 alcuni casi di malattia febbrile in Nigeria
- ▣ 2007 5.000 infezioni in Micronesia
- ▣ 2013 epidemia nella Polinesia francese (32.000 infetti)

Le caratteristiche del virus

- ❑ Flavivirus a RNA, simile al virus della febbre gialla e al dengue

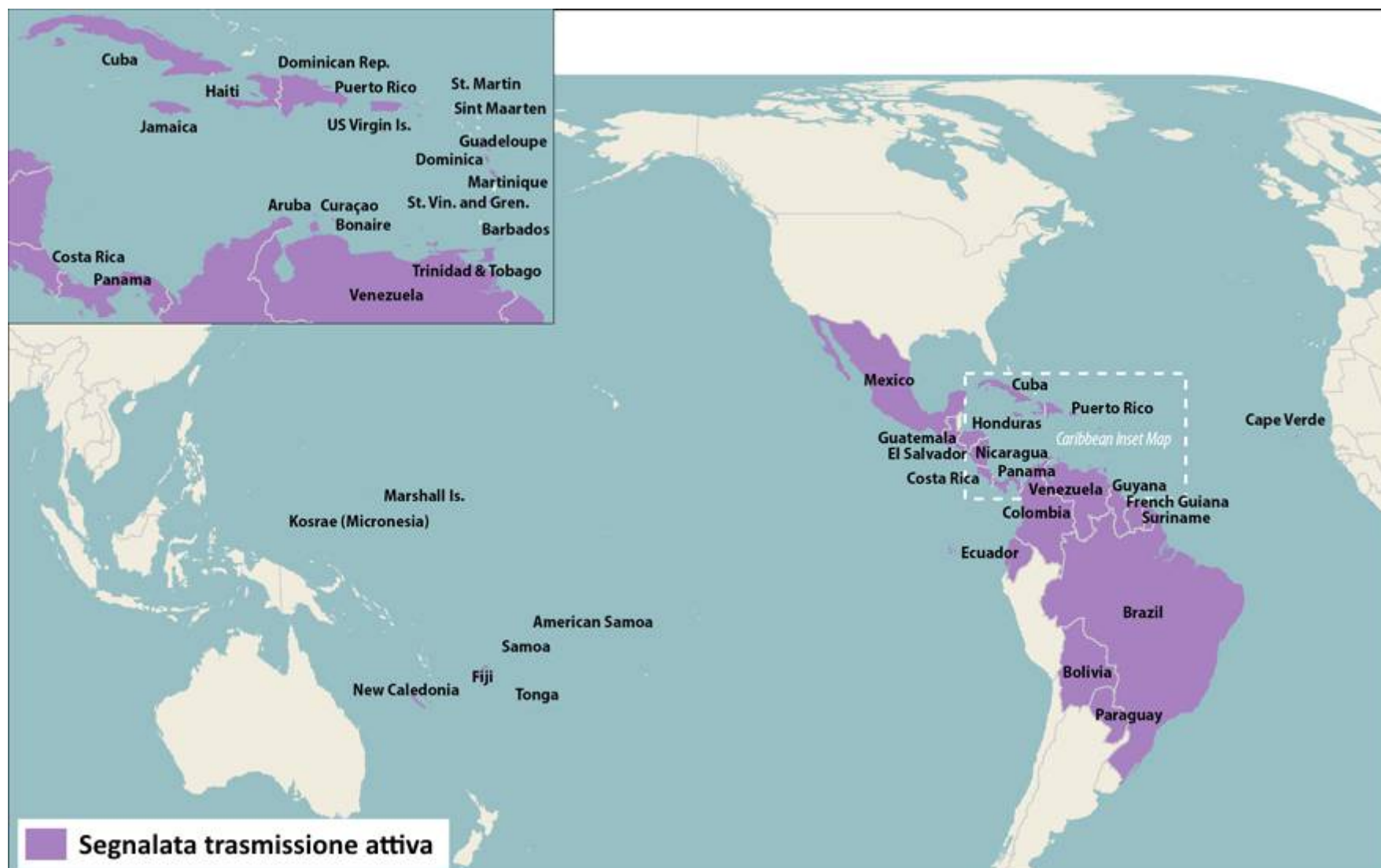


La diffusione in Brasile

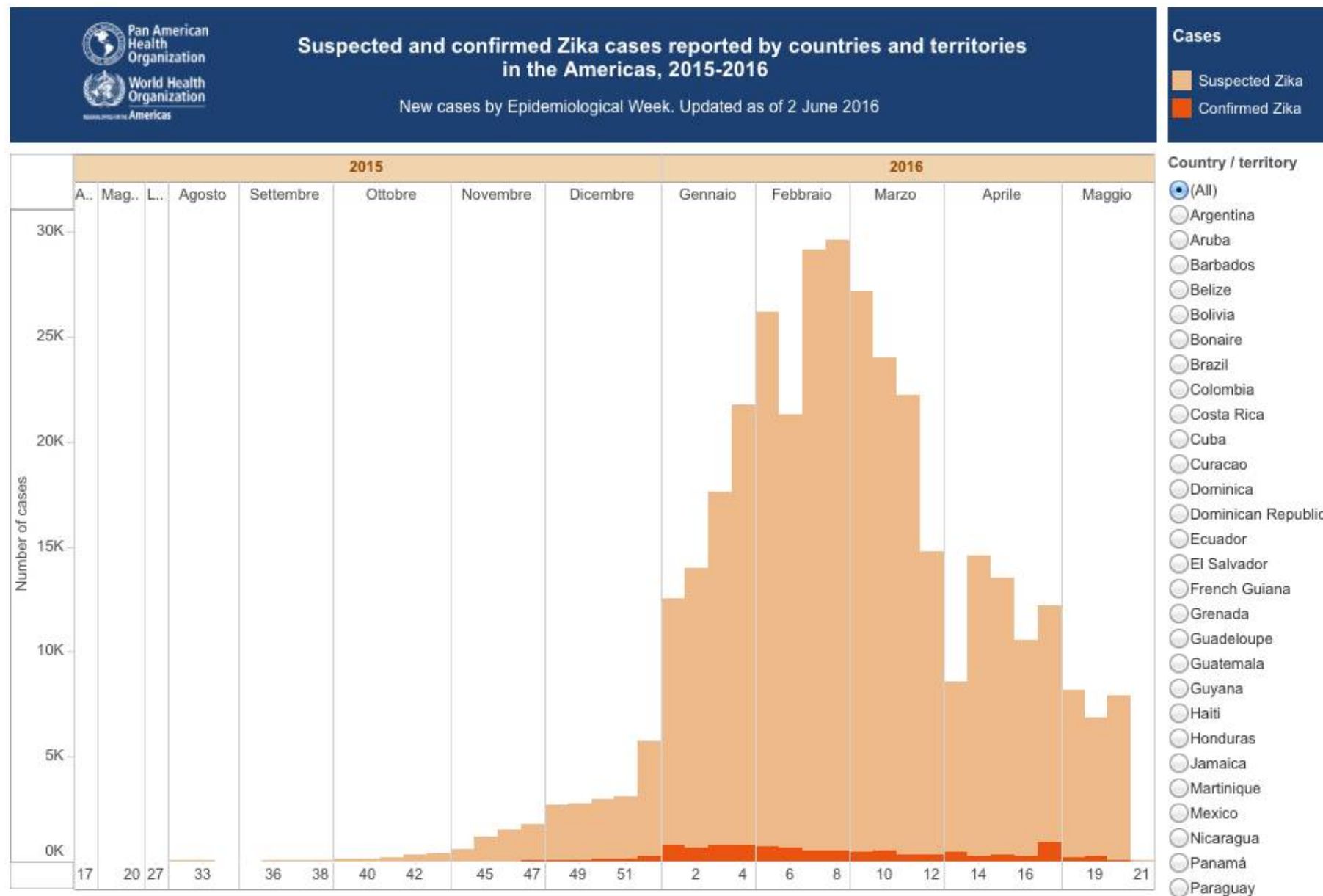
- ▣ **Febbraio 2015: primo isolamento nello stato di Bahia**
- ▣ **Dicembre 2015: 1,3 milioni di casi sospetti di infezione da virus Zika**
- ▣ **Fine 2015: il virus Zika passa in Colombia (oltre 50.000 casi sospetti)**

La diffusione del virus Zika

(aprile 2016, CDC)



Casi sospetti e accertati nelle Americhe (giugno 2016, PAHO)



Dove trovare i dati epidemiologici aggiornati

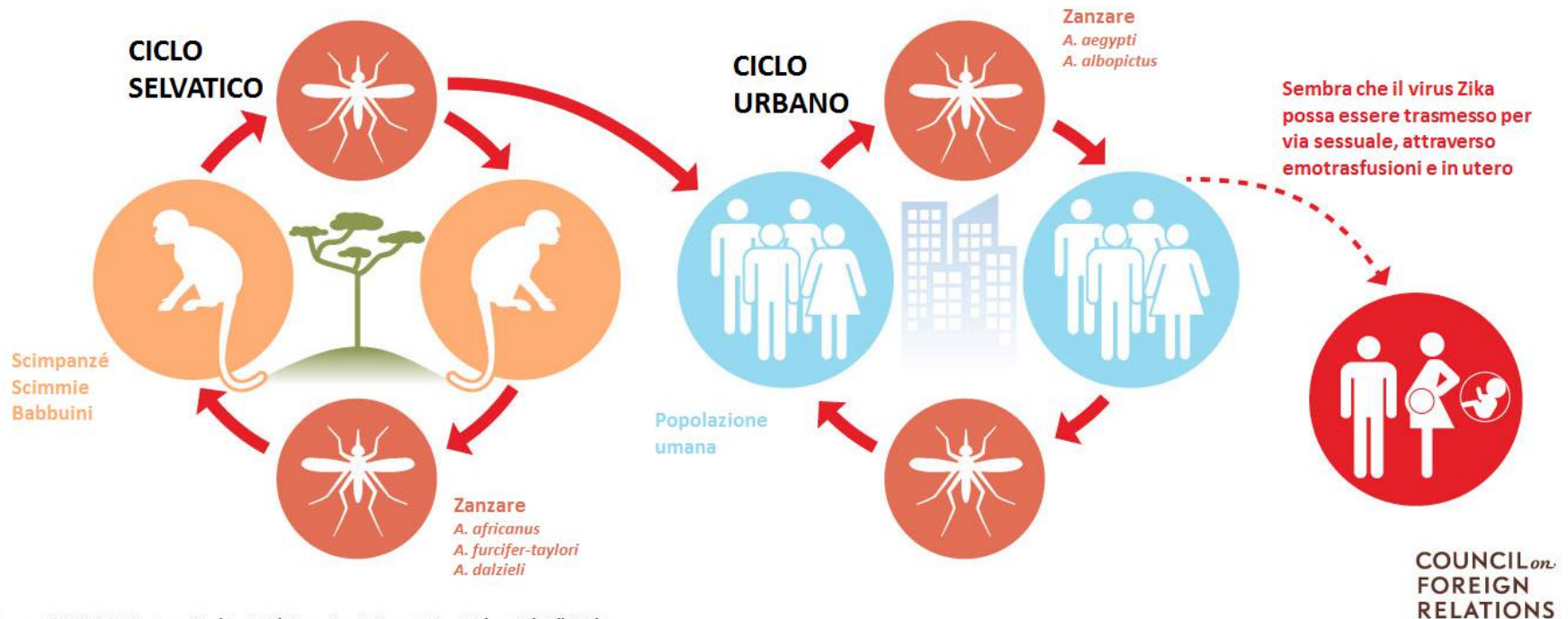
- ❏ OMS: www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/
- ❏ CDC: www.cdc.gov/zika/index.html
- ❏ PAHO: www.paho.org
- ❏ ECDC: www.ecdc.europa.eu
- ❏ Ministero della Salute: www.salute.gov.it

Le modalità di trasmissione del virus

- ▣ Trasmissione attraverso la puntura di zanzare
- ▣ Trasmissione materno-fetale durante la gravidanza o al parto
- ▣ Trasmissione per via sessuale
- ▣ Trasmissione possibile (non dimostrata) con le trasfusioni di sangue

I vettori coinvolti

- ❑ I vettori sono le zanzare del genere *Aedes*, all'interno di un ciclo selvatico o urbano



Le specie di Aedes

▣ Aedes aegypti



▣ Aedes albopictus



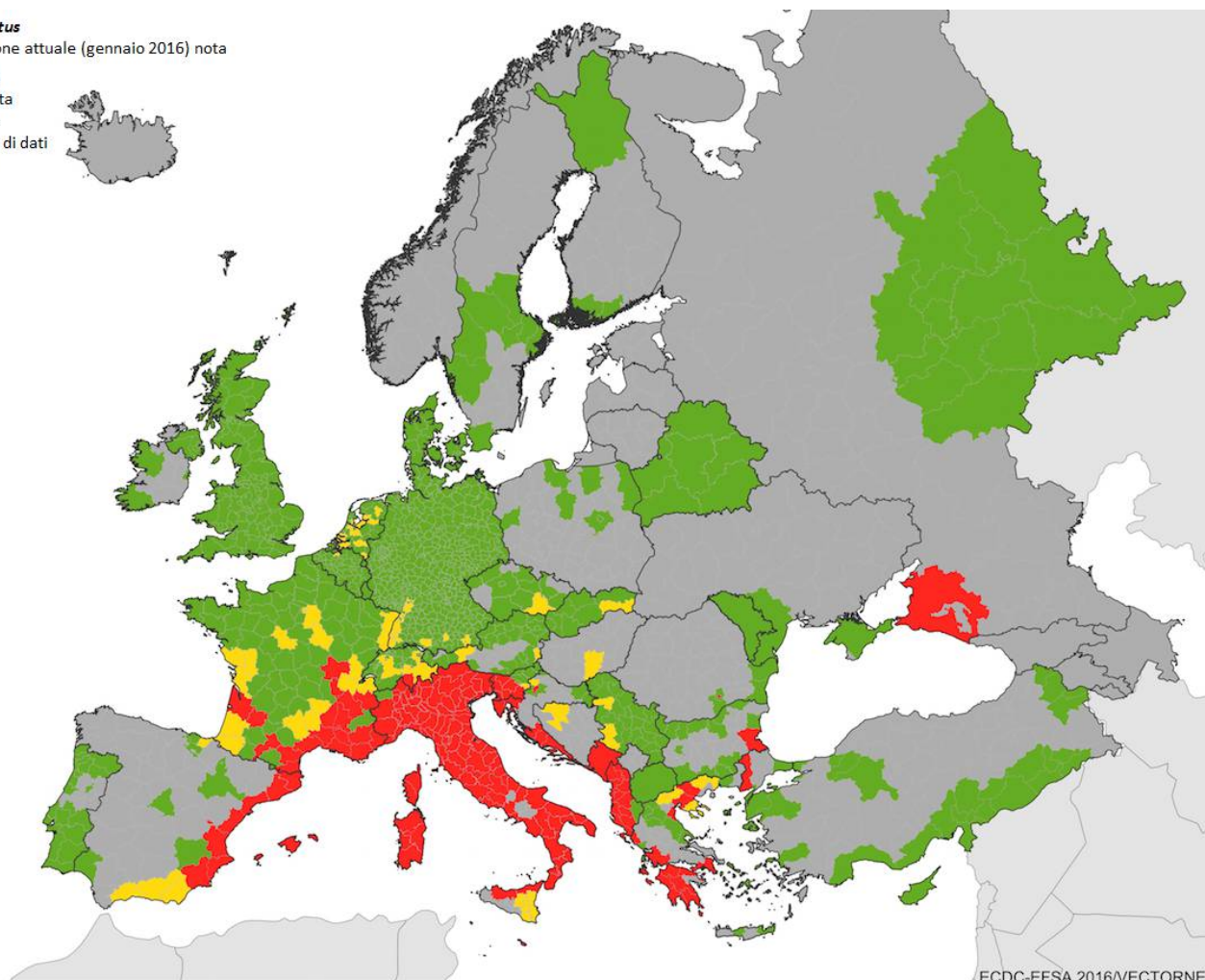
La situazione in Europa

- ▣ Le zanzare *Aedes* sono tipiche delle aree tropicali e subtropicali, ma *A. albopictus* (nota come zanzara tigre) si è diffusa anche in aree più temperate, specie in Italia

A. albopictus

Distribuzione attuale (gennaio 2016) nota

- stabilita
- introdotta
- assente
- assenza di dati
- ignota



Rischio di diffusione in Italia?

- ▣ A causa della presenza della zanzara tigre in Italia e in altri paesi del Mediterraneo è possibile la trasmissione del virus Zika da casi importati durante la stagione estiva
- ▣ A oggi comunque non sono stati segnalati casi di infezione da virus Zika in Europa

Quando pungono?

- ❑ Le zanzare *Aedes* sono i vettori del virus ma non è così spiccata la loro abilità di trasmettere il virus all'uomo
- ❑ Il rischio è maggiore per *A. aegypti* perché vive nelle abitazioni, predilige pungere gli esseri umani con più punture in un singolo pasto
- ❑ Entrambe le specie sono più attive nelle ore diurne

Trasmissione da madre a feto

- ❑ E' stato dimostrato l'RNA del virus Zika nel liquido amniotico di feti con anomalie cerebrali all'ecografia
- ❑ Sono stati identificati antigeni virali e l'RNA virale nella placenta e nel tessuto cerebrale di neonati con danni cerebrali deceduti subito dopo la nascita o abortiti
- ❑ Sono stati descritti anche casi di trasmissione peri partum
- ❑ Non ci sono prove di trasmissione del virus attraverso l'allattamento, ma sono state trovate particelle virali nel latte di una donna infetta

Trasmissione per via sessuale

- ▣ Descritti casi di infezione dal partner di ritorno da aree epidemiche (uno italiano)
- ▣ Particelle virali in replicazione e l'RNA virale sono stati identificati in notevoli quantità nel liquido seminale di soggetti infetti fino a 62 giorni dopo l'inizio dei sintomi

Una malattia autolimitante

- ▣ Il virus Zika causa una malattia di solito autolimitante di breve durata, per lo più senza sequele particolari
- ▣ Non è noto il periodo di incubazione, si presume che sia inferiore alla settimana
- ▣ L'80% dei casi di infezione decorre asintomatico

I sintomi acuti

- ▣ Rash maculo-papulare (90% dei casi)
- ▣ Febbre (65% dei casi)
- ▣ Artrite o artralgie (65% dei casi)
- ▣ Congiuntivite non purulenta (55% dei casi)
- ▣ Mialgie (48% dei casi)
- ▣ Cefalea (45% dei casi)
- ▣ Dolore retro-orbitario (39% dei casi)
- ▣ Edema (19% dei casi)
- ▣ Vomito (19% dei casi)

Le sequele neurologiche

- ▣ La sindrome di Guillain-Barré
- ▣ 38 casi su 28.000 infetti nell'epidemia polinesiana
- ▣ Odds ratio di comparsa della sindrome >34 in uno studio caso-controllo
- ▣ Descritti anche casi di meningoencefalite e di mielite acuta

Le conseguenze sul feto

- ❑ L'infezione durante la gravidanza può avere conseguenze gravi sul feto, fino all'aborto precoce e alla morte fetale
- ❑ Nell'epidemia brasiliana si sono osservate anomalie fetali nel 29% delle donne che si sono infettate durante la gravidanza
- ❑ L'associazione più stretta è con la microcefalia

La microcefalia da Zika

- ▣ Il legame tra virus Zika e microcefalia sembra ormai assodato sulla base di dati biologici (la presenza dell'RNA virale nel liquido amniotico di feti con microcefalia e nel loro tessuto cerebrale) ed epidemiologici (l'alto tasso di microcefalia nei bambini nati da madri con infezione da virus Zika)
- ▣ Non è noto quale sia il periodo più a rischio per il feto durante la gravidanza, ma si pensa che l'infezione contratta nel primo trimestre si associ al maggior rischio di microcefalia

Che cos'è la microcefalia?

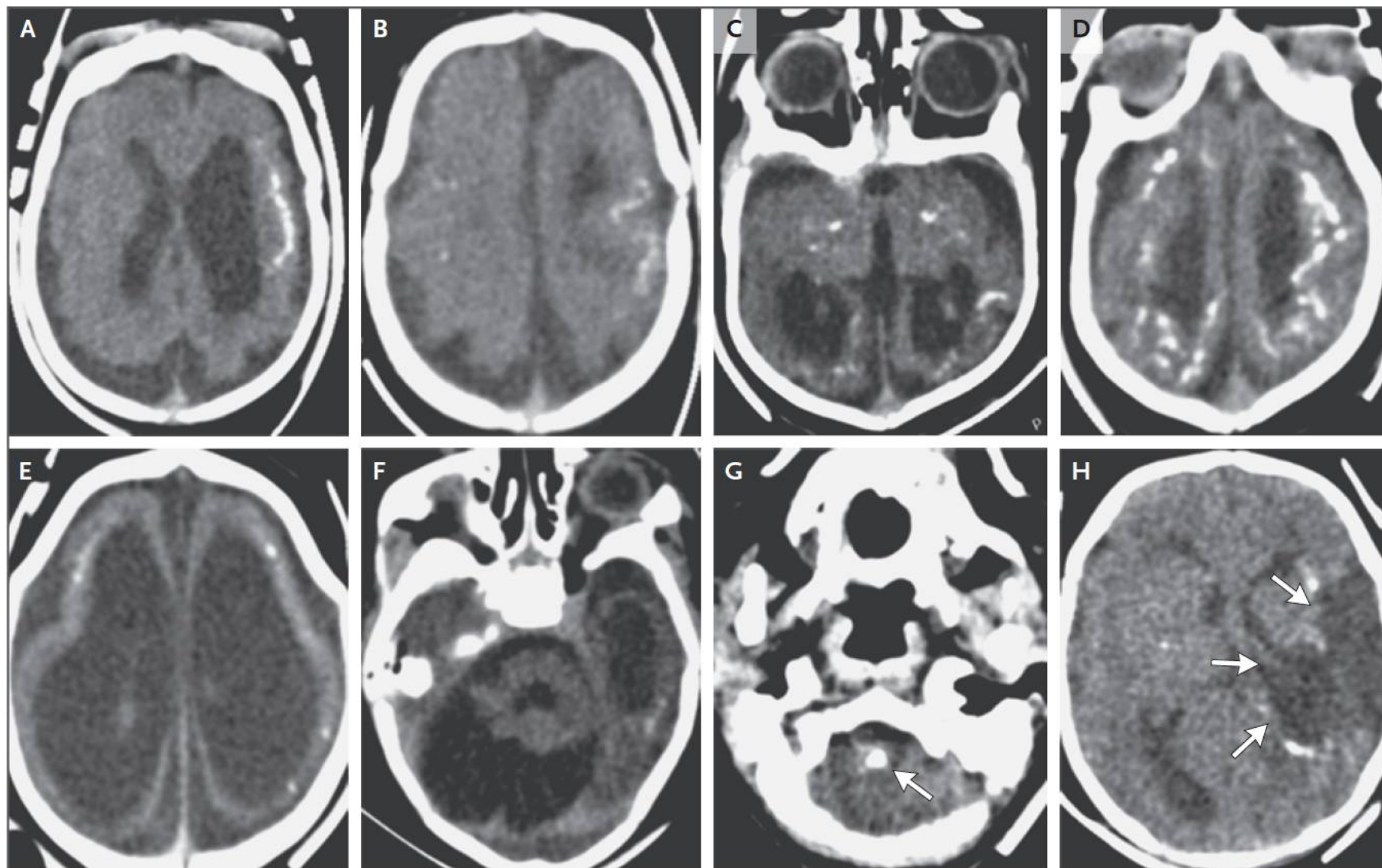
- La microcefalia è una condizione in cui la dimensione della testa del feto/neonato è piccola secondo l'età gestazionale ed è indicativa di un problema che impedisce la corretta crescita cerebrale. Nei paesi occidentali si verifica ogni 2-12 nati vivi su 10.000



Il meccanismo patogenetico

- ❑ **Il virus agirebbe interferendo con il processo di sviluppo cerebrale, tanto che alla TAC sono visibili calcificazioni, difetti di mielinizzazione e ipoplasia cerebellare.**
- ❑ **Il virus è in grado di infettare direttamente i progenitori dei neuroni corticali**

Le immagini alla TAC



Altre anomalie fetali

- ▣ Sono frequenti (35% dei casi) le anomalie oculari nei neonati da madri infette: atrofia corio-retinica, chiazze focali pigmentate, anomalie del nervo ottico
- ▣ Segnalato anche un possibile ritardo di crescita fetale intrauterina

Come fare la diagnosi

▣ Sono due i capisaldi per porre la diagnosi di infezione da virus Zika:

1. ritrovamento dell'RNA nel sangue con la RT-PCR
2. presenza di anticorpi IgM contro il virus Zika con il MAC-ELISA

L'RNA virale nel siero

- ▣ Il ritrovamento dell'RNA virale nel siero consente la diagnosi certa di infezione
- ▣ La viremia, però, è transitoria, per cui la RT-PCR ha le maggiori probabilità di successo se effettuata entro una settimana dall'inizio dei sintomi
- ▣ Inoltre la viremia è spesso bassa e quindi a volte è difficile riuscire a isolare l'RNA virale

Gli anticorpi IgM anti Zika

- ❑ Non è ancora noto dopo quanto tempo compaiano dopo l'infezione, si ipotizza ciò accada appena si ha il declino della viremia, cioè entro la prima settimana dall'inizio dei sintomi
- ❑ Gli anticorpi IgM persisterebbero per alcuni mesi

Le tappe della diagnosi (CDC)

- ❑ Nel caso in cui il paziente si presenti entro una settimana dalla comparsa dei sintomi: eseguire la ricerca dell'RNA virale. In caso di positività la diagnosi è certa
- ❑ In caso di negatività dell'RNA virale o se il paziente si presenta dopo 7 giorni dai primi sintomi, si fa la ricerca degli anticorpi IgM anti Zika: se positivi si presume trattarsi di un'avvenuta infezione da virus Zika
- ❑ In questo caso per avere conferma occorre fare il Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) perché la positività anticorpale non è altamente specifica per il virus Zika e potrebbe invece essere dovuta a un'infezione da virus Dengue o chikungunya

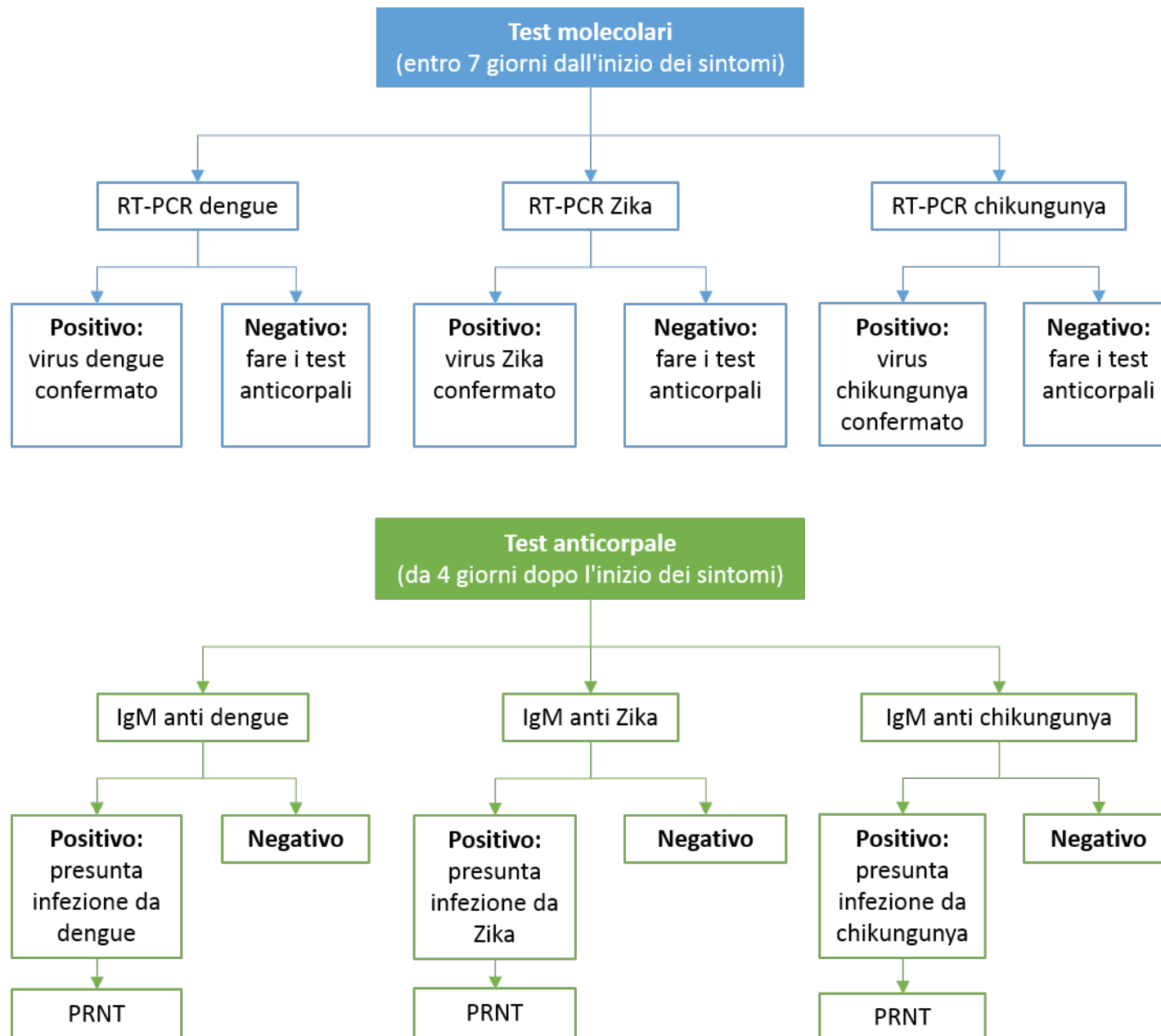
Il test PRNT

- ❑ Consente di distinguere tra gli anticorpi e definire quindi se si tratta veramente di un'infezione da virus Zika
- ❑ E' un test costoso e impegnativo in termini di tempo, per cui non è di solito disponibile nei paesi in cui è ora in corso l'epidemia
- ❑ Se un paziente ha già anticorpi contro virus simili neppure il PRNT è in grado di dare certezza di infezione da Zika

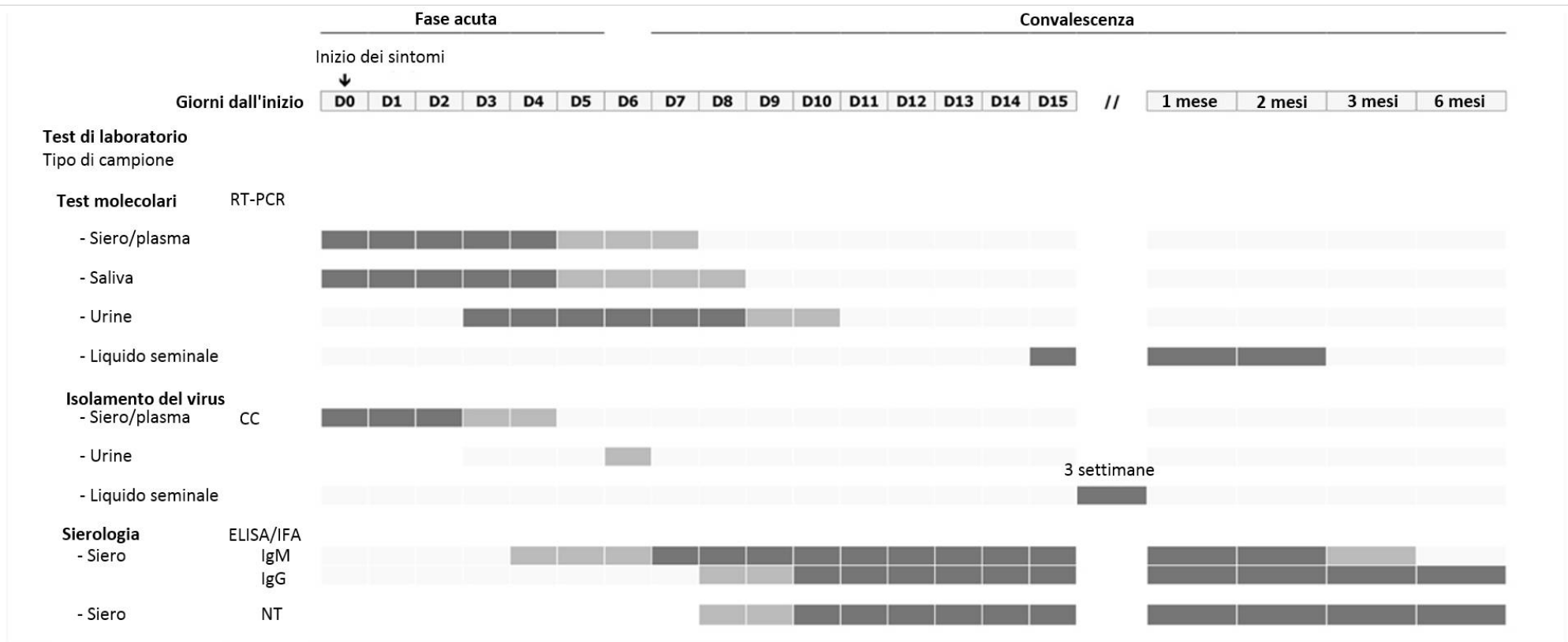
La ricerca dell'RNA in altri liquidi biologici

- ▣ Nelle urine il virus Zika è presente più a lungo che nel siero e quindi si allungherebbe il periodo in cui poter usare la RT-PCR
- ▣ Nella saliva è pure presente il virus Zika e la RT-PCR avrebbe in questo caso una maggiore sensibilità
- ▣ Sono comunque esami non ancora codificati

L'algoritmo della diagnosi (CDC)



Quando fare i vari test (ECDC)



La diagnosi prenatale di infezione

- ❑ Le indicazioni sono a oggi poco chiare
- ❑ Ci sono dati sull'uso della RT-PCR sul liquido amniotico, ma la sensibilità dell'esame non è nota
- ❑ Al parto si può fare la ricerca del virus o il dosaggio degli anticorpi anti Zika nel sangue del cordone ombelicale, ma non è nota la sensibilità

L'utilità dell'ecografia fetale

- ❑ Consente di rilevare eventuali anomalie cerebrali
- ❑ La presenza di microcefalia viene però per lo più riconosciuta solo nelle fasi avanzate della gravidanza
- ❑ Le anomalie potrebbero essere già identificate alla 18°-20° settimana di gestazione
- ❑ L'ecografia non è un esame altamente sensibile per la microcefalia

La terapia

- ▣ Il trattamento dell'infezione da Zika si limita al controllo dei sintomi
- ▣ Si mira a ridurre l'eventuale dolore (sconsigliati i FANS), abbassare la febbre (paracetamolo) e contrastare il prurito (antistaminici)
- ▣ Non ci sono farmaci attivi contro il virus Zika

I consigli per la prevenzione

- ❑ Evitare viaggi non strettamente necessari in aree dove è presente il virus Zika
- ❑ Usare le zanzariere alle finestre e le reti sui letti, i repellenti per le zanzare, la permetrina per gli abiti e usare l'aria condizionata
- ❑ evitare rapporti sessuali non protetti con partner a rischio di infezione da virus Zika, oppure usare sempre il preservativo

Come ridurre il rischio di essere punti dalle zanzare Aedes

- ▣ **Uso di prodotti repellenti per insetti, con frequenti riapplicazioni nelle ore di maggiore attività degli insetti (dall'alba al tramonto)**
- ▣ **Uso di indumenti di colore chiaro che coprano la maggior parte del corpo, soprattutto durante le ore di maggiore attività delle zanzare**
- ▣ **Alloggio in luoghi protetti da zanzariere, impregnate o meno da insetticidi, essenziali se le stanze non siano dotate di schermi a porte e finestre o siano prive di aria condizionata**

Raccomandazioni per i rapporti sessuali (CDC)

- Agli uomini che risiedono o hanno viaggiato in aree in cui è attivo il virus Zika e che hanno una partner gravida: astenersi dall'attività sessuale oppure usare correttamente il preservativo in qualunque tipo di rapporto per tutta la durata della gravidanza
- Agli uomini che risiedono o hanno viaggiato in aree in cui è attivo il virus Zika e che non hanno una partner gravida in età fertile: usare il preservativo o astenersi dai rapporti per almeno sei mesi, considerato che la maggior parte delle infezioni da Zika sono asintomatiche e quindi il non avere avuto sintomi non garantisce di non essere stati infettati dal virus

Le misure di sanità pubblica

- ❑ Evitare l'accumulo di acqua in contenitori esterni (vasi da fiori, bottiglie e altri contenitori che possono contenere l'acqua) per impedire che diventino terreno fertile per le zanzare
- ❑ Coprire i serbatoi di stoccaggio dell'acqua per uso domestico in modo che le zanzare non possano entrarci
- ❑ Non lasciare accumulare i rifiuti e buttarli via in sacchetti di plastica chiusi conservati in bidoni della spazzatura coperti
- ❑ Sbloccare scarichi che possono causare ristagni d'acqua
- ❑ Utilizzare zanzariere e schermi su porte e finestre per ridurre il contatto tra le zanzare e le persone
- ❑ Considerare la necessità di disinfestazioni nell'ambiente con spray di insetticidi

Gli obiettivi della sorveglianza (Ministero della Salute)

- ☑ Monitorare i casi importati in Italia**
- ☑ Monitorare i casi importati in Italia, nelle aree in cui sono presenti zanzare potenziali vettori della malattia, per la valutazione del rischio di eventuale trasmissione autoctona del virus**
- ☑ Identificazione precoce di epidemie in Italia e monitoraggio della trasmissione locale del virus Zika al fine di adeguare le misure di sanità pubblica e indirizzare le attività intersettoriali di controllo del vettore**
- ☑ Identificare e notificare le eventuali complicanze gravi (sindrome di Guillain-Barré), altre complicanze neurologiche e malformazioni neurologiche congenite/microcefalia**

Le informazioni da dare a chi va nei paesi con epidemia

- ❑ Informare di adottare le misure di protezione individuale per prevenire le punture di zanzara
- ❑ Consigliare alle donne in gravidanza, e a quelle che stanno cercando una gravidanza, il differimento di viaggi non essenziali verso tali aree. Qualora il viaggio non possa essere evitato, raccomandare l'adozione di rigide misure di protezione individuale
- ❑ Consigliare ai soggetti affetti da malattie del sistema immunitario o con gravi patologie croniche una attenta valutazione con il proprio medico curante prima di intraprendere il viaggio
- ❑ Informare sul rischio di trasmissione per via sessuale e la possibilità di ridurre tale rischio utilizzando il preservativo

Le informazioni da dare a chi torna dai paesi con epidemia

- ❑ I viaggiatori che presentino sintomi compatibili con l'infezione da virus Zika entro 3 settimane dal ritorno da una zona affetta devono contattare il proprio medico e informarlo del recente viaggio. Le donne in gravidanza che siano state in aree con trasmissione del virus Zika dovrebbero informare del loro viaggio il medico curante, al fine di essere valutate e monitorate appropriatamente
- ❑ Agli uomini si consiglia l'uso del preservativo, per sei mesi dall'ultima esposizione, durante i rapporti con partner che siano già in gravidanza o che possono essere a rischio di gravidanza
- ❑ Ai donatori di sangue si raccomanda di attenersi al criterio di cautela, con sospensione temporanea, per 28 giorni, alla donazione