

Virusul Zika - un an de microcefalie epidemică

The Zika virus - one year from the microcephaly outbreak

Roxana Bohilțea^{1,2},
Monica Cirstoiu^{1,2},
Simona Vlădăreanu^{1,3},
Elvira Brătilă^{1,4}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
2. Spitalul Universitar de Urgență București
3. Spitalul Clinic de Urgență „Elias” București
4. Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București

Autor de corespondență:
Dr. Simona Vlădăreanu
e-mail: simconst69@gmail.com

Abstract

Zika fever is a viral infection caused by an arthropod-borne RNA flavivirus. Zika virus may be transmitted to humans via a bite of an infected Aedes mosquito, blood product transfusion, unprotected sexual contact and by maternal-fetal vertical path. Clinical manifestations typically include maculopapular pruritic rash, low-grade fever, arthralgia and conjunctivitis. Recently demonstrated, there is a strong relationship between Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome. Zika congenital syndrome includes severe destruction of the brain parenchyma, ocular abnormalities, neurologic abnormalities and positional arthrogryposis type abnormalities. The major fetal damage justifies pregnancy termination. Diagnosis is based on immunologic and molecular tests. There is no specific prevention and treatment methods for Zika virus infection, but a vaccine is under development. Avoiding traveling to areas with mosquito transmission of Zika virus of fertile women, protection from mosquitoes and protected sexual contact are currently the only measures available to reduce the spread of the virus at this time.

Keywords: Zika virus, microcephaly, outbreak, ultrasound

Rezumat

Febra Zika este o infecție virală cauzată de un flavivirus ARN de origine artropodică. Căile de transmitere virală sunt mușcătura speciei de țânțari Aedes, transfuziile, contactul sexual neprotejat și calea verticală mamă-făt. Manifestările clinice sunt reprezentate de rash, febră, artralgie, conjunctivită. Recent a fost demonstrată o puternică relație între infecția cu virusul Zika și sindromul Guillain-Barré. Sindromul congenital Zika reunește distrucție severă a parenchimului cerebral, anomalii oculare, anomalii neurologice și anomalii de poziție de tipul artrogripozei. Gravitatea afectării fetale justifică întreruperea evoluției sarcinii. Diagnosticul este imunologic și molecular. Până în prezent nu există profilaxie și tratament specific, dar se lucrează la elaborarea vaccinului. Limitarea deplasărilor femeilor fertile în zonele de risc, protecția față de țânțari și contactul sexual protejat sunt singurele măsuri capabile să diminueze răspândirea virusului la această oră.

Cuvinte-cheie: virusul Zika, microcefalie, epidemie, ultrasonografie

Introducere

La un an de la publicarea în presa braziliană a creșterii alarmante a incidenței diagnosticului de microcefalie fetală și pediatrică și la numai 10 luni de la descrierea de către profesorul G. Malinger a aspectelor neurosonografice ale primelor două cazuri de microcefalie fetală asociată infecției materne cu virusul Zika (ZIKV)⁽¹⁾, avem raportate până în prezent 31198 de cazuri de infecție pe teritoriile americane, dintre care 4175 de cazuri în Statele Unite, Miami-Dade Country (Florida), fiind considerată zonă în care femeile însărcinate nu ar trebui să călătorească (figurile 1 și 2) (United States Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Din 2015, 20 de țări europene au raportat în The European Surveillance System 1967 de cazuri importate de ZIKV, în opt dintre aceste țări fiind depistate 95 de infecții în rândul femeilor însărcinate; până în prezent, în România s-au diagnosticat trei cazuri (European Centre for Disease Prevention and Control).

Febra Zika este o infecție virală cauzată de un flavivirus ARN de origine artropodică, care are drept vector speciile

de țânțari *Aedes*. Virusul neurotrop, înrudit cu denga, cu virusul febrei galbene și cu virusul West Nile, a fost identificat prima dată în 1947 la o maimuță rhesus din pădurile Ugandei al căror nume îl poartă, primul caz de infecție umană datând din 1952⁽²⁾. Zonele afectate până în 2015 au fost Africa, Asia de Sud-Est și insulele Pacificului; în mai 2015 este raportat primul caz din America Latină, apărut în Brazilia⁽³⁾. Pe 11 noiembrie 2015, Pan American Health Organization și World Health Organization lansează o alertă epidemiologică privind creșterea incidenței cazurilor de microcefalie în state din nord-estul Braziliei, de la 5-12 cazuri/an în perioada 2011-2014 la 58 de cazuri în 2015. De atunci, conform WHO/SEEG/CDC/Ecdc.Europe.eu/BrazilHealth, până la 19 ianuarie 2016 erau afectate 27 de țări, două cazuri importate fiind raportate în America de Nord și nouă cazuri în Europa. Este interesant faptul că, deși au fost cunoscute două mari epidemii virale (Yap Islands, Micronezia, 2007 și Polinezia Franceză, 2013-2014), care au afectat peste 60% din populație, ele nu s-au asociat cu particularități

Primit: 15.12.2016
Acceptat: 20.01.2017



Figura 1. Harta țărilor și teritoriilor cu transmitere activă a virusului Zika (CDC)

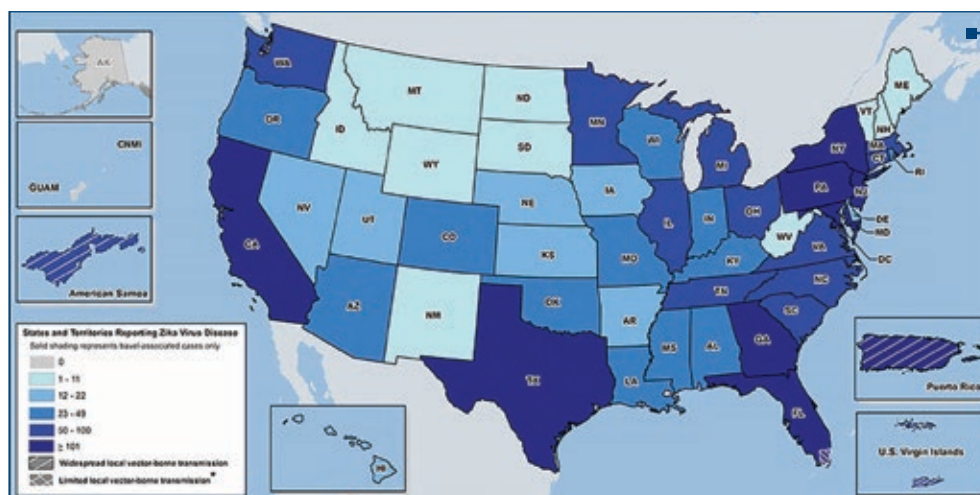


Figura 2. Cazurile de infecție cu ZIKV confirmate și raportate către ArboNET de Statele Unite ale Americii (CDC, 9 noiembrie 2016)

reproductibile ale afectării neurologice fetale datorate transmiterii verticale. Lipsa raportării cazurilor sau câștigarea unei imunități precoce în zonele endemice par mai puțin plauzibile în comparație cu posibilitatea modificărilor genomice virale recent dobândite care au crescut agresivitatea virală⁽⁴⁾. În afară de mușcătura țânțarului, alte căi de transmitere virală sunt transfuziile, contactul sexual neprotejat și calea verticală mamă-făt.

Afectarea maternă

Perioada de incubație este de 3-14 zile. Manifestările clinice apar la 20% dintre persoanele infectate, durează 2-7 zile și constau în febră moderată, eritem care are, în majoritatea cazurilor, formă maculopapulară, cefalee, artralгии, mialgii, astenie și conjunctivită non-purulentă. Recent a fost demonstrată o puternică relație între infecția cu ZIKV și sindromul Guillain-Barré, ale cărui manifestări dominate de scăderea forței musculare pot dura săptămâni sau luni, urmate de recuperare integrală sau de sechele

persistente, foarte rar letale; de la debutul epidemiei de Zika au fost înregistrate pe teritoriile americane 46 cazuri de sindrom Guillain-Barré.

Virusul persistă în serul matern 10 săptămâni de la instalarea simptomelor, infecția congenitală fiind posibilă și în cazurile asimptomatice^(5,6). Imunizarea pare a fi protectoare și de durată, sarcinile survenite după negativarea viremiei reprezentând riscul infecției congenitale.

Infecția congenitală

Sindromul congenital Zika reunește următoarele entități:

- microcefalie severă, cu colabarea parțială a cutiei craniene datorată scăderii masei de țesut cerebral cu un pattern specific al distrucției tisulare;
- anomalii oculare;
- limitarea mobilității articulare, anomalii de poziție a membrilor;
- hipertonie musculară postnatală;

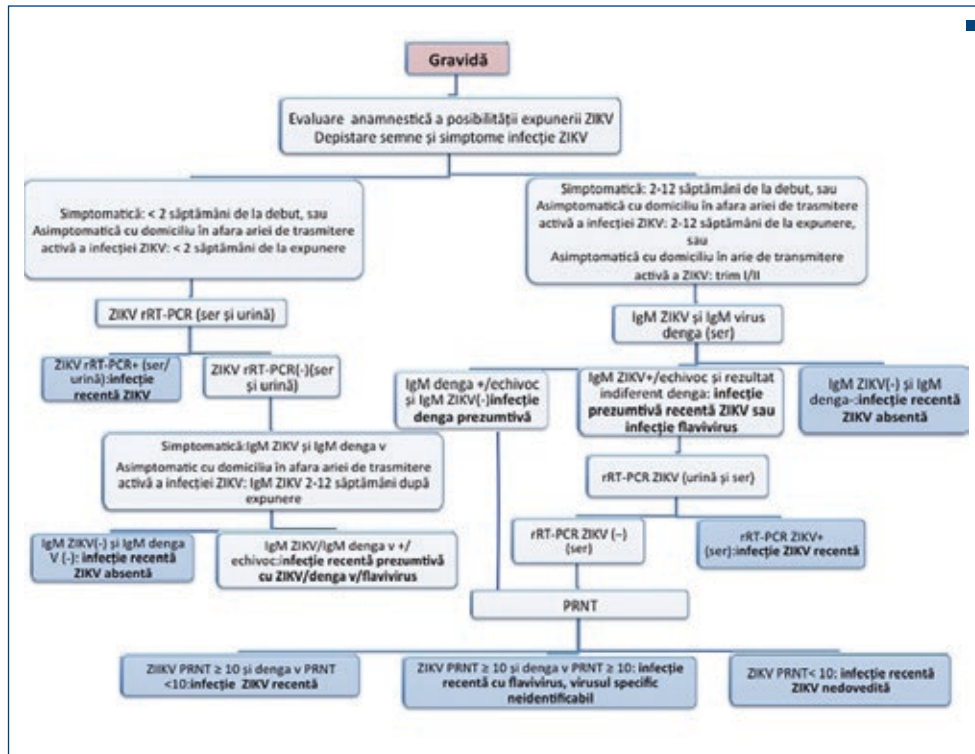


Figura 3. Algoritm de testare și interpretare pentru o femeie însărcinată potențial expusă ZIKV (CDC) (adaptat după Oduyebo T. et al.⁽¹⁴⁾)

Majoritatea cazurilor de microcefalie, cu debut precoce sau tardiv, apar prin proliferare glială și neuronală anormală, prin tulburări ale migrației și postmigraționale de cauză genetică: trisomii 13, 18, 21, microdeleții, boli monogenice, un procent redus de cazuri datorându-se afectării congenitale a glicozilării sau altor tulburări metabolice, în timp ce cazuri rare de microcefalie dobândită sunt rezultatul injuriilor disruptive datorate infecțiilor, teratogenilor sau toxinelor, carențelor ori bolilor metabolice. Afectarea cerebrală intrauterină fetală de cauză infecțioasă este relativ rară, citomegalovirusul, toxoplasmoza, rubeola, herpesul și sifilisul fiind agenți etiologici bine cunoscuți, la care au fost adăugate cazuri sporadice de encefalită cu virus West Nile. Organizația Mondială a Sănătății, alături de alte grupări științifice atestă implicarea etiopatogenică a virusului Zika în apariția microcefaliei, definită de scăderea circumferinței occipitofrontale cu peste două deviații standard față de valoarea medie sau sub a treia percentilă pe curba de creștere⁽⁷⁾. Într-o recenzie a 14 studii imagistice, microcefalia a fost prezentă în 24% dintre cazuri, ventriculomegalia în 33%, iar calcificările intracraniene atipice, la joncțiunea substanțelor gri și albă, s-au depistat la 27% dintre feții infectați⁽⁸⁾. Riscul estimat de microcefalie al infecției de prim trimestru cu virusul Zika este de 0,88-13,2%⁽⁹⁾.

Tropismul cerebral al virusului Zika, ce străbate placenta și se replică la nivelul celulelor Hofbauer, țintind progenitorii neuronali și celulele neuronale în toate stadiile de maturitate, este elementul dominant al afectării fetale, microcefalia nereprezentând boala, ci un semn al ei, apărut asemeni calcificărilor în stadiul final, ca repercusiune

a distrucției cerebrale primare masive. Alte anomalii ale sistemului nervos central includ patternuri girale anormale, fluid extraaxial, scăderea volumului parenchimal, atrofie corticală și malformații, hipoplazie cerebeloasă, vermiană sau pontină, întârzierea mielinizării, subțierea sau hipoplazia corpului calos⁽¹⁰⁾.

Sechelele sunt cu atât mai grave, cu cât infecția survine mai precoce în sarcină, consecințele viremiei din trimestrul al III-lea fiind încă incomplet studiate, până la acest moment fiind raportat un singur caz de moarte fetală intrauterină consecutiv unui diagnostic confirmat la 32 de săptămâni de gestație⁽¹¹⁾. Insuficiența placentară este mecanismul prin care virusul pare să determine avort spontan, restricție de creștere, hidrops și moarte fetală *in utero*.

Postnatal, anomaliile oculare sunt frecvente, incluzând maculopatie pigmentară, atrofie corioretiniană circumscrisă, anomalii de nerv optic, microcornee, microftalmie, cataractă, displazie retiniană, vascularizație fetală persistentă, atenuare vasculară sau nistagmus. Surditatea neurosenzorială este prezentă în diverse grade la 7,1% dintre copiii infectați intrauterin⁽¹²⁾. Manifestările de tip artrogripoză, deformații akinetice, hipo- sau hipertonia, spasticitatea, hiperreflexia, iritabilitatea severă și convulsiile completează tabloul sindromului congenital Zika.

Afectarea fetală este atât de severă, încât autoritățile din Israel recomandă întreruperea sarcinilor cu afectare fetală și transmitere verticală dovedită a virusului indiferent de vârsta gestațională la momentul confirmării diagnosticului.

Diagnostic

Statele Unite ale Americii au inclus în cadrul tuturor vizitelor prenatale screeningul constând în depistarea anamnestică a posibilei expunerii și a semnelor sau simptomelor infecției cu ZIKV (rush, artralgii, conjunctivită sau febră de dată recentă). Sunt considerate expuse persoanele cu rezidență sau care au călătorit recent într-o zonă cu transmitere activă a virusului, precum și cele care au întreținut orice fel de relație sexuală neprotejată cu o persoană expusă. Distribuția geografică a virusului Zika este dinamică și poate fi permanent accesată pe website-urile United States Centers for Disease Control and Prevention și Pan American Health Organization/World Health Organization (figura 1).

Diagnosticul de laborator constă în rRT-PCR (real time revers-transcription polymerase chain reaction) din plasmă/ser, urină, lichid amniotic sau țesut, determinarea IgM (imunoglobulina M) și PRNT (plaque reduction neutralization test), efectuate etapizat, în funcție de timpul scurs de la instalarea simptomatologiei sau momentul expunerii: <2 săptămâni, 2-12 săptămâni sau >12 săptămâni (figura 3). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomandă efectuarea tuturor testelor în același laborator și păstrarea serului adițional pentru eventuale determinări ulterioare. Pacientelor la >12 săptămâni de la expunere sau de la apariția simptomelor le este indicată testarea IgM și evaluarea ecografică. Rezidente în zone cu risc sunt testate repetat în primul trimestru, la 16 și 24 de săptămâni și optim în intervalul 28-30 de săptămâni de gestație. Dat fiind faptul că nu s-a dovedit o acuratețe diagnostică superioară a infecției congenitale prin rRT-PCR din lichidul amniotic, riscurile datorate invazivității și lipsa predictibilității gradului de afectare fetală nu recomandă efectuarea de rutină a amniocentezei în scop diagnostic, cu excepția determinărilor serice și urinare echivoce al căror management depinde de certificarea diagnosticului.

Ghidul Societății Internaționale de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (ISUOG) recomandă efectuarea de rutină a biometriei în scopul detectării microcefaliei în condițiile unei datări corecte precoce a sarcinii și screeningul calcificărilor intracraniene⁽¹³⁾. Markerii ultrasonografici care trebuie căutați la examinarea fetală a unei gravide expuse, prezentând sau nu simptome, sunt următorii:

- forma neregulată a craniului, cu frunte înclinată
- ventriculomegalie
- calcificări parenchimotoase

- leziuni chistice
- forma neregulată a pereților ventriculilor laterali
- ecogenități liniare intraventriculare
- grade variate de disgenezie sau agenezie a corpului calos
- hipoplazie cerebelară sau disgenezie vermiană
- mega cisterna magna
- dezvoltare corticală anormală, cu reducerea cantitativă a parenchimului cerebral și creșterea acumulării de lichid cefalorahidian periemisferic
- artrogripoză
- microflamie.

Rezonanța magnetică nucleară clarifică suspiciunile diagnostice ale ultrasonografiei.

Recomandări

1. Limitarea călătoriilor în zone expuse a femeilor gravide sau a cuplurilor care își planifică o sarcină.
2. Testarea și diagnosticarea femeilor gravide simptomatice sau expuse transmiterii active a infecției cu virusul Zika.
3. Scăderea riscului mușcăturii de țânțar prin utilizarea loțiunilor protectoare, a hainelor lungi, impregnate cu permethrin sau utilizarea plaselor de țânțari.
4. Obținerea unei sarcini trebuie planificată să aibă loc la cel puțin opt săptămâni de la instalarea simptomatologiei, de la potențiala expunere sau de la data la care a avut loc un contact sexual neprotejat cu un partener expus. Bărbații infectați sau expuși trebuie să aștepte cel puțin șase luni înainte de a-și lăsa partenera însărcinată.
5. Tratamentul matern constă în repaus, hidratare și paracetamol, pentru reducerea febrei și a durerilor; până la excluderea febrei dengă se va evita administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, în scopul reducerii riscului de hemoragie.
6. Monitorizare antepartum prin test nonstres și profil biofizic, din cauza riscului crescut de moarte fetală intrauterină; rolul Dopplerului arterei ombilicale în monitorizarea restricției de creștere fetală este incert.
7. Deși ZIKV a fost detectat în laptele matern, transmiterea pe această cale nu a fost raportată, alăptarea fiind recomandată.

Dată fiind extinderea rapidă a virusului și lipsa tratamentului afecțiunii până la această oră, infecția cu virusul Zika reprezintă o amenințare reală și o severă problemă de sănătate publică mondială. ■

Bibliografie

1. Melo ASO, Malinger G, Ximenes R. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;(47):16-7.
2. World Health Organization. Emergencies: The history of Zika virus. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/> (Accessed on February 25, 2016).
3. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:1885-6.
4. Faye O, Freire CC, Iamarino A et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2636.
5. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2142.
6. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):724-30.
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects—Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1981.
8. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn*. 2016;36(9):799.
9. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;375(1):1.
10. McCabe E, Lockwood CJ, Romero S. Zika virus infection: Evaluation and management of pregnant women, UpToDate, Topic last updated Nov 07, 2016.
11. Nogueira RM, Carvalho de Sequeira P, Machado Siqueira A et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2321-34.
12. Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA, Araújo TV, Rocha MA, Ramos RC, Dhalaria R, França RF, Marques Júnior ET, Rodrigues LC. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health*. 2016;106(4):598-600.
13. PapaGeorgeiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(4):530.
14. Oduyebo T, Igbinsola I, Petersen EE, et al. Update: Interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure - United States, July 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(29):739-44.