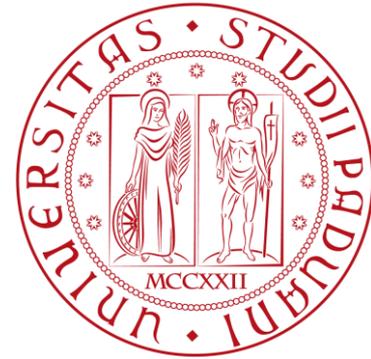




Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
U.O.C. Clinica Ginecologica Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. G.B. Nardelli



ZIKA VIRUS E GRAVIDANZA

Dott.ssa Cristina Silvestrin

OMS: EMERGENZA SANITARIA INTERNAZIONALE

2-4 milioni di individui infettati



- Aruba
- Barbados
- Bolivia
- Bonaire
- Brasile
- Capo Verde
- Colombia
- Costa Rica
- Cuba
- Curaçao
- Dominica
- Rep. Dominicana
- Ecuador
- El Salvador
- Guyana francese
- Guadalupa
- Guatemala
- Guyana
- Haiti
- Honduras
- Giamaica
- Isole Marshall
- Martinica
- Messico
- Nuova Caledonia
- Nicaragua
- Panama
- Paraguay
- Sain Martin
- Sint Maarten
- Saint Vincent
- Grenadine
- Samoa
- Suriname
- Tonga
- Trinidad e Tobago
- Venezuela

Virus Zika isolato nel 1947 da una scimmia nel bosco Zika in Uganda durante uno studio sull'infezione da virus della febbre gialla

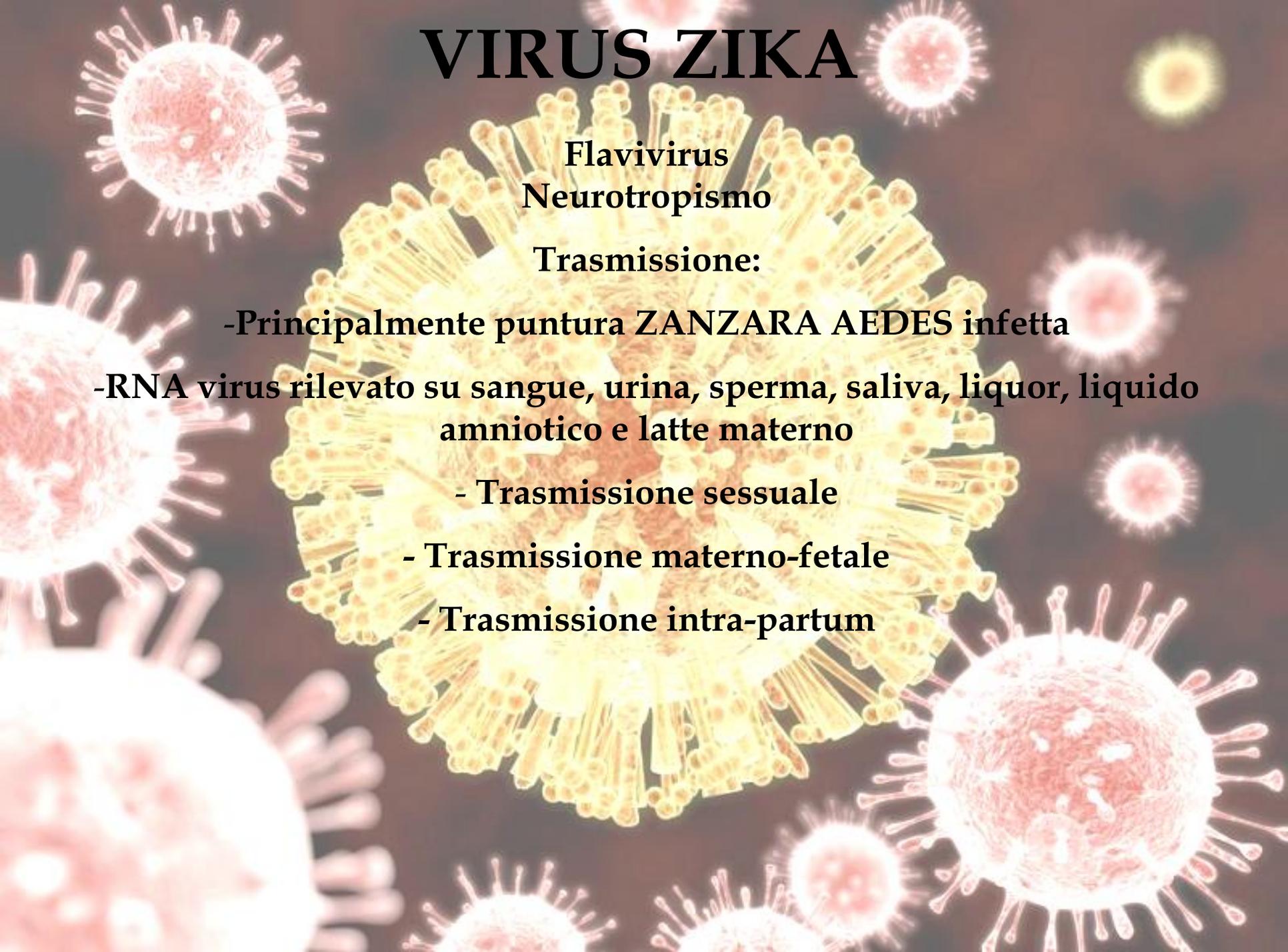
2007-2008 focolai epidemici in diversi paesi africani (Senegal) e asiatici

2013 Polinesia francese

Marzo 2015 registrati i primi casi in Brasile

Gennaio 2016: il virus sta circolando in più di 20 Stati con una stima di 2-4 milioni di individui infettati (WHO)

VIRUS ZIKA



**Flavivirus
Neurotropismo**

Trasmissione:

- Principalmente puntura ZANZARA AEEDES infetta**
- RNA virus rilevato su sangue, urina, sperma, saliva, liquor, liquido amniotico e latte materno**
 - Trasmissione sessuale**
 - Trasmissione materno-fetale**
 - Trasmissione intra-partum**

LA ZANZARA *Aedes Aegypti*



Solo le zanzare femmine pungono

Pungono in genere durante il giorno (spt la mattina presto e al tramonto)

Vengono attratte primariamente dall'anidride carbonica

Si ritiene che gli indumenti di colori chiari siano meno attraenti per le zanzare

Non vi è rischio di trasmissione sopra i 2000 metri di altitudine

La zanzara contrae un virus (Zika, dengue o altri) quando punge una persona infetta

Il virus impiega 5-7 giorni per replicarsi nella zanzara

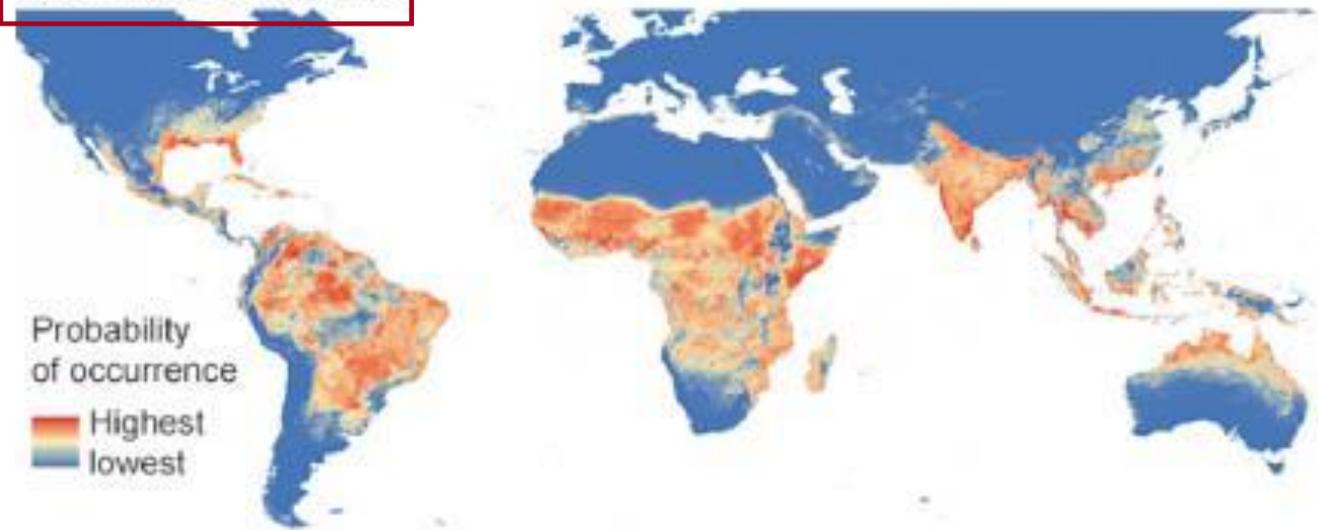
Il virus arriva nelle ghiandole salivari della zanzara: trasmesso il virus alla persona che punge

Una stessa zanzara infetta può infettare varie persone

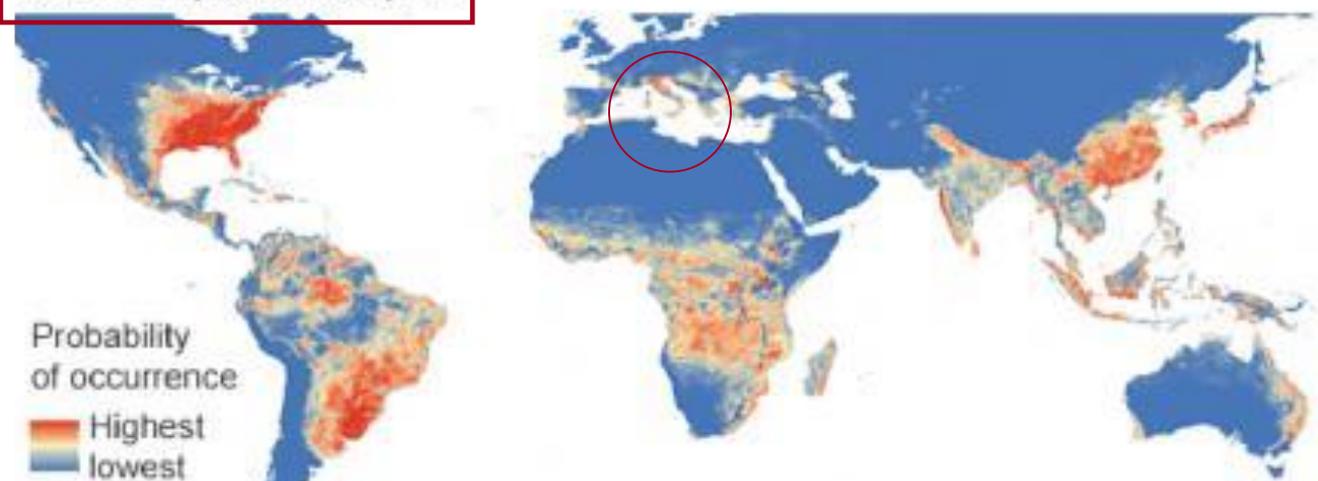
Global distribution of *Aedes* mosquitoes

Aedes aegypti and *Aedes albopictus* can spread the Zika virus if infected with it

Aedes aegypti mosquito



Aedes albopictus mosquito



Aedes aegypti (vettore principale virus Febbre gialla, virus Dengue e Chikungunya)

Aedes albopictus (“zanzara tigre asiatica”)



ZIKA VIRUS

What is Zika?

Zika is a virus transmitted by the *Aedes* mosquito, which also transmits dengue and chikungunya.

Zika can cause:



Mild fever



Conjunctivitis



Headache and joint pain



Skin rash



Onset is usually 2-7 days after the mosquito bite



1 in 4 people with Zika infection develops symptoms



A very small number of people can develop complications after becoming ill with the virus

INCUBAZIONE 2-14 GG

SINTOMI SI RISOLVONO 2-7 GG

20 % SVILUPPA SINTOMI

BASSO TASSO LETALITA'



Pan American Health Organization



World Health Organization

REGIONAL OFFICE FOR THE Americas

#zika

#FightAedes

#ZikaVirus

www.paho.org/zikavirus

SINTOMI

- INSORGENZA ACUTA DI FEBBRE (37,8-38,5°C)
- RASH MACULOPAPULARE
- ARTRALGIA (MANI E PIEDI)
- CONGIUNTIVITE NON PURULENTA



INFEZIONE MATERNA

Manifestazioni cliniche simili ad adulti

Non evidenze che donne gravide abbiano manifestazioni più severe

Viremia può persistere più a lungo

INFEZIONE CONGENITA

L'infezione da Zika virus in tutti i trimestri è stata associata ad anomalie fetali, per cui il rischio di infezione congenita esiste per tutta la durata della gravidanza

Ulteriori studi sono necessari per determinare il tasso di trasmissione verticale e il tasso con cui i feti infetti manifestano complicanze

INFEZIONE CONGENITA

Marzo 2015-Marzo 2016 più di 5000 casi di microcefalia tra i neonati di madre brasiliana con infezione da Zika Virus (aumento di 20 vv casi rispetto agli anni precedenti)



Rischio di microcefalia associata a infezione da Zika virus contratta nel I trimestre è circa 1%

Il centro Europeo di Controllo delle Malattie (Ecdc) ha emanato una nota sul virus, sconsigliando alle donne incinte i viaggi nei paesi colpiti

Studio retrospettivo su 88 gravide brasiliane con rash cutaneo (5-38 sg)



72 donne (82%) test positivo per Zika virus

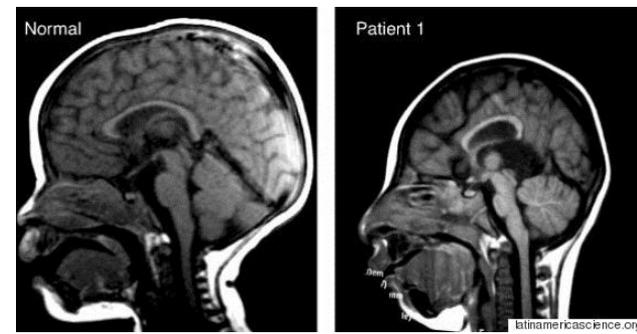


42 di queste donne sottoposte ad ecografia
in 12 casi (29%) anomalie fetali rilevate ecograficamente



- 2 feti: morte fetale a 36 e 38 sg
- 5 feti: restrizione della crescita
- 5 feti: alterazioni SNC
- 7 feti: anomalie del volume di liquido amniotico o della flussimetria fetale

CONSEGUENZE DELL'INFEZIONE FETALE



LESIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

MICROCEFALIA

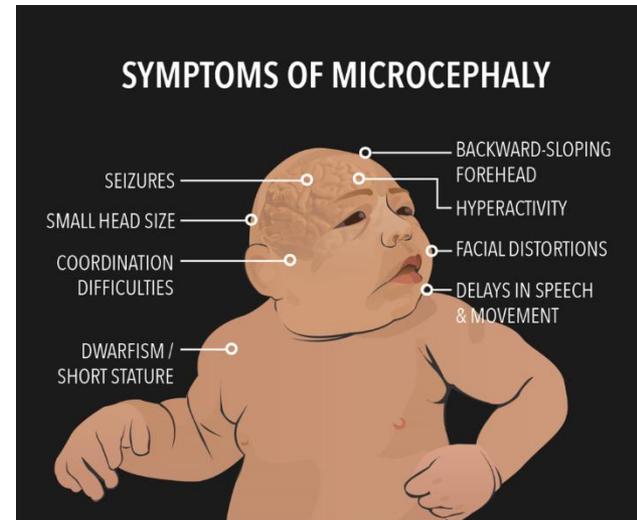
Circonferenza cranica > 2 deviazioni standard al di sotto della media per età gestazionale o < 3° centile

CALCIFICAZIONI INTRACRANICHE

Periventricolari, parenchimali, aree del talamo e dei gangli della base

VENTRICOLOMEGALIA

Secondaria ad atrofia corticale/subcorticale



LESIONI OCULARI (*anomalie del nervo ottico*)

RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE

INSUFFICIENZA PLACENTARE

IDROPE/ MORTE FETALE

CRITERI DIAGNOSTICI (WHO)



World Health Organization

CASO SOSPETTO

Rash maculo-papulare e/o febbre con almeno uno dei seguenti sintomi non spiegati da altre condizioni mediche: artralgia, artrite o congiuntivite non purulenta

CASO PROBABILE

Caso sospetto con positività ad IgM contro Zika virus (senza evidenza di infezione da altri flavivirus) ed esposizione epidemiologica rilevante (residenza o viaggio in zona a rischio e/o contatto sessuale con persona infetta)

CASO CONFERMATO

Positività RNA virale o antigene nel siero (o in altri campioni biologici)

TEST DIAGNOSTICI

INDIVIDUI ENTRO I PRIMI 7 GIORNI DALL'INSORGENZA DEI SINTOMI

- *reverse transcription-polymerase chain reaction* [RT-PCR] su siero per la rilevazione di Zika virus RNA

RT-PCR è positiva solo per una breve finestra (3-7 giorni), in corrispondenza della viremia, pertanto un risultato negativo non esclude l'infezione

INDIVIDUI DOPO 4 O PIU' GIORNI DALL'INSORGENZA DEI SINTOMI

- Test sierologici per Zika virus (IgM ELISA)

- *plaque reduction neutralization test* [PRNT] per anticorpi anti-Zika

può essere effettuato per misurare anticorpi neutralizzanti specifici per questo virus e per discriminare nell'ambito di una cross-reattività anticorpale con flavivirus 'vicini', quali i virus di dengue e febbre gialla

SENSIBILITA' E SPECIFICITA' DEI TEST DIAGNOSTICI UTILIZZATI PRESSO IL SERVIZIO DI MICROBIOLOGIA

AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA

RT-PCR (NAUSS ® -CDC-)

-sensibilità: 100%

- specificità: 98,9 %

ELISA (REUNION ®)

-sensibilità: 95%

- specificità: 98%

PRNT (NAUSS ®)

-sensibilità: 96%

- specificità: 95%



DONNE IN GRAVIDANZA

**DONNE SENZA ESPOSIZIONE
EPIDEMIOLOGICA RILEVANTE**

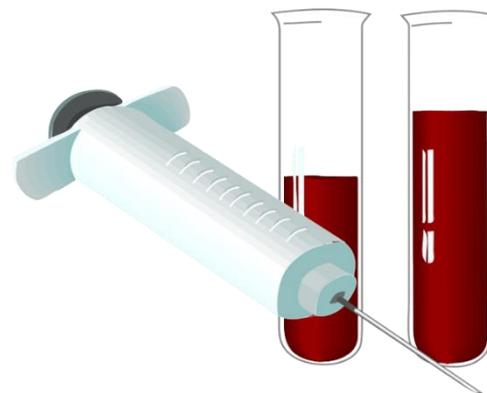
**DONNE CON ESPOSIZIONE
EPIDEMIOLOGICA RILEVANTE**

SINTOMATICHE

ASINTOMATICHE

**INDICATE PROVE DI
LABORATORIO**

**NON INDICATE PROVE DI
LABORATORIO**



DONNE IN GRAVIDANZA ASINTOMATICHE

- Esecuzione di test sierologici da 2 a 12 settimane dopo l'esposizione
- negatività delle IgM rassicurante

Campioni da raccogliere (fin da subito verranno raccolti i campioni anche per eventuali esami di secondo livello, effettuati dai microbiologi)

- 1 provetta di siero (senza anticoagulante)
- 1 provetta di sangue in EDTA (senza gel separatore)
- 1 campione di urina
- 1 campione di saliva (raccogliere saliva in contenitore sterile oppure con un tampone tipo Copan a secco)

I campioni di sangue, saliva e urina possono essere usati anche per la diagnosi differenziale di Dengue e Chikungunya

I campioni possono essere conservati a temperatura ambiente fino a 8 ore, a 4° C fino a 72 ore

DONNE IN GRAVIDANZA CON MALATTIA CLINICA COERENTE (SINTOMATICHE)

- RT-PCR se entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi
- test sierologici (IgM, IgG, PRNT)

Campioni da raccogliere (fin da subito verranno raccolti i campioni anche per eventuali esami di secondo livello, effettuati dai microbiologi)

- 1 provetta di siero (senza anticoagulante)
- 1 provetta di sangue in EDTA (senza gel separatore)
- 1 campione di urina
- 1 campione di saliva (raccogliere saliva in contenitore sterile oppure con un tampone tipo Copan a secco)

I campioni di sangue, saliva e urina possono essere usati anche per la diagnosi differenziale di Dengue e Chikungunya

I campioni possono essere conservati a temperatura ambiente fino a 8 ore, a 4° C fino a 72 ore

SCHEDA UNICA DI RICHIESTA ESAMI ZIKA VIRUS, WEST NILE FEVER, CHIKUNGUNYA, DENGUE

Azienda Sanitaria _____ Ospedale/U.O. _____

COGNOME - NOME _____ F M

DATA DI NASCITA _____ nazionalità _____

CODICE FISCALE _____

COMUNE DI RESIDENZA _____ PROV _____

telefono _____

SOGGIORNO (anche altra provincia italiana) NEI 30 GG PRECEDENTI si no

Paese/Località _____ data inizio _____ data fine _____

Pregressa DENGUE si no Pregressa CHIKUNGUNYA si no

VACCINAZIONI PREGRESSE Febbre gialla Encefalite giapponese TBE

DATA INIZIO SINTOMI _____

Temperatura max. riferita _____ Temperatura max registrata _____

Artralgie

Mialgie

Cefalea

Astenia marcata

Prurito

Rash cutaneo

Linfadenopatia

Segni meningei

ESAMI DI LABORATORIO (se disponibili):

data _____ WBC _____ HCT _____ PLT _____

_____ data richiesta

_____ timbro e firma Medico richiedente

ESITI esami - Laboratorio di Microbiologia e Virologia di _____

- ICT Dengue Ig M pos neg Ig G pos neg

- Ag NS 1 Dengue pos neg

- ICT Chikungunya Ig M pos neg

- Zika virus Ig M pos neg Ig G pos neg

- West Nile ELISA Ig M pos neg Ig G pos neg

_____ data

_____ timbro e firma Medico

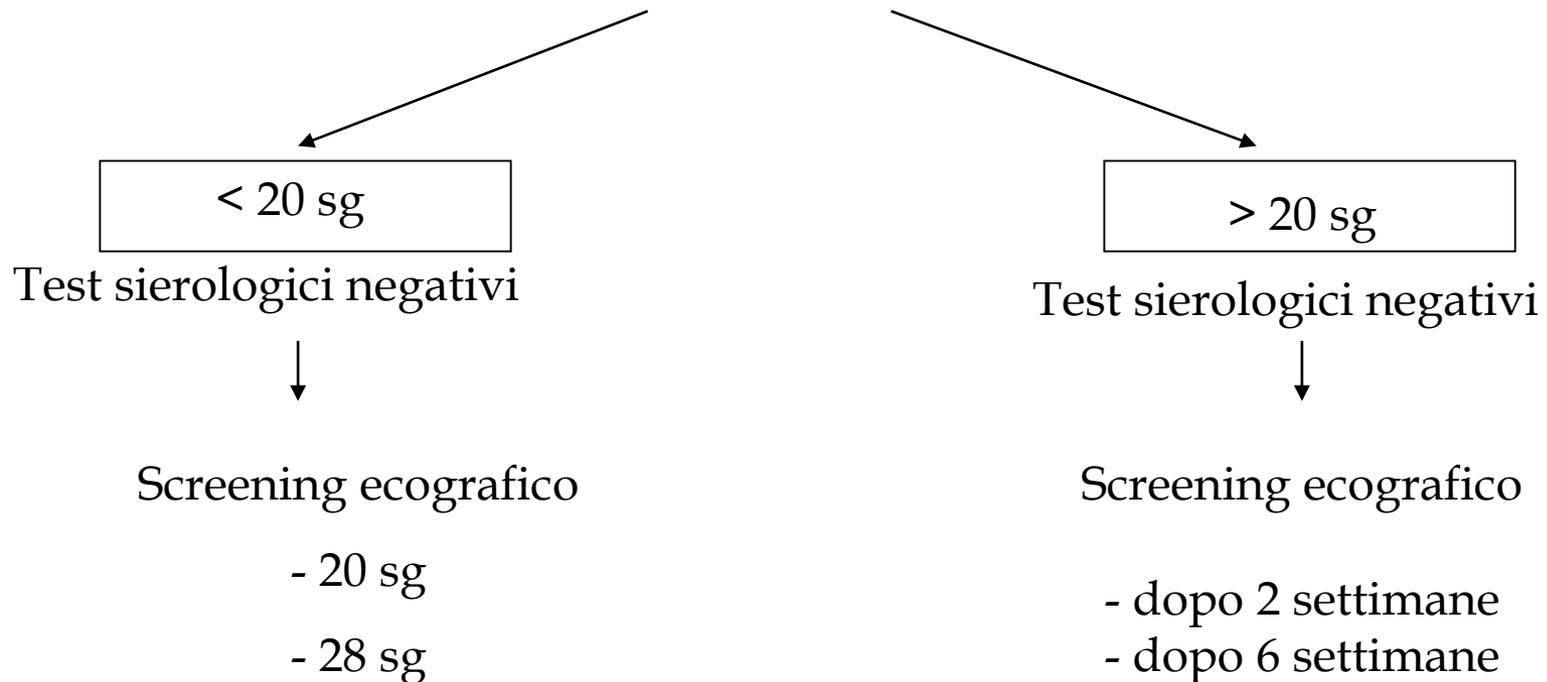
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Virus Dengue (febbre alta, non congiuntivite)
- Virus Chikungunya (artralgie intense, difficoltà movimenti, non congiuntivite)
- Parvovirus (test sierologici)
- Rosolia (eruzione maculare in faccia, poi si diffonde al tronco)
- Enterovirus, adenovirus, alphaviruses
- Morbillo (macchie di Koplik)
- Leptosirosi (ittero)
- Malaria (visualizzazione dei parassiti su striscio di sangue periferico)
- Rickettsiosi
- Streptococco gruppo A (colture positive su sangue)

VALUTAZIONE PRENATALE

ECOGRAFIA

Donne asintomatiche con esposizione epidemiologica rilevante
(sia ecografia che test sierologici)



VALUTAZIONE PRENATALE

ECOGRAFIA

Donne con esposizione epidemiologica
rilevante

Test sierologici positivi



Stretto monitoraggio
ecografico ogni 2 settimane

ECOGRAFIA

L'ecografia è la principale modalità utilizzata per lo screening per l'infezione da virus del feto Zika, ma la risonanza magnetica (RMN) è più sensibile

Reperti ecografici associati fetale infezione da virus Zika possono essere rilevati già a 18 - 20 sg

I due principali risultati ecografici suggestivi di infezione da virus Zika congenita sono i seguenti:

- microcefalia (circonferenza della testa più di due deviazioni standard sotto la media) - non è di solito diagnosticata prima del III trimestre
- calcificazioni intracraniche sono a volte evidenti nel II trimestre, ma più spesso nel III trimestre

RACCOMANDAZIONI ISUOG

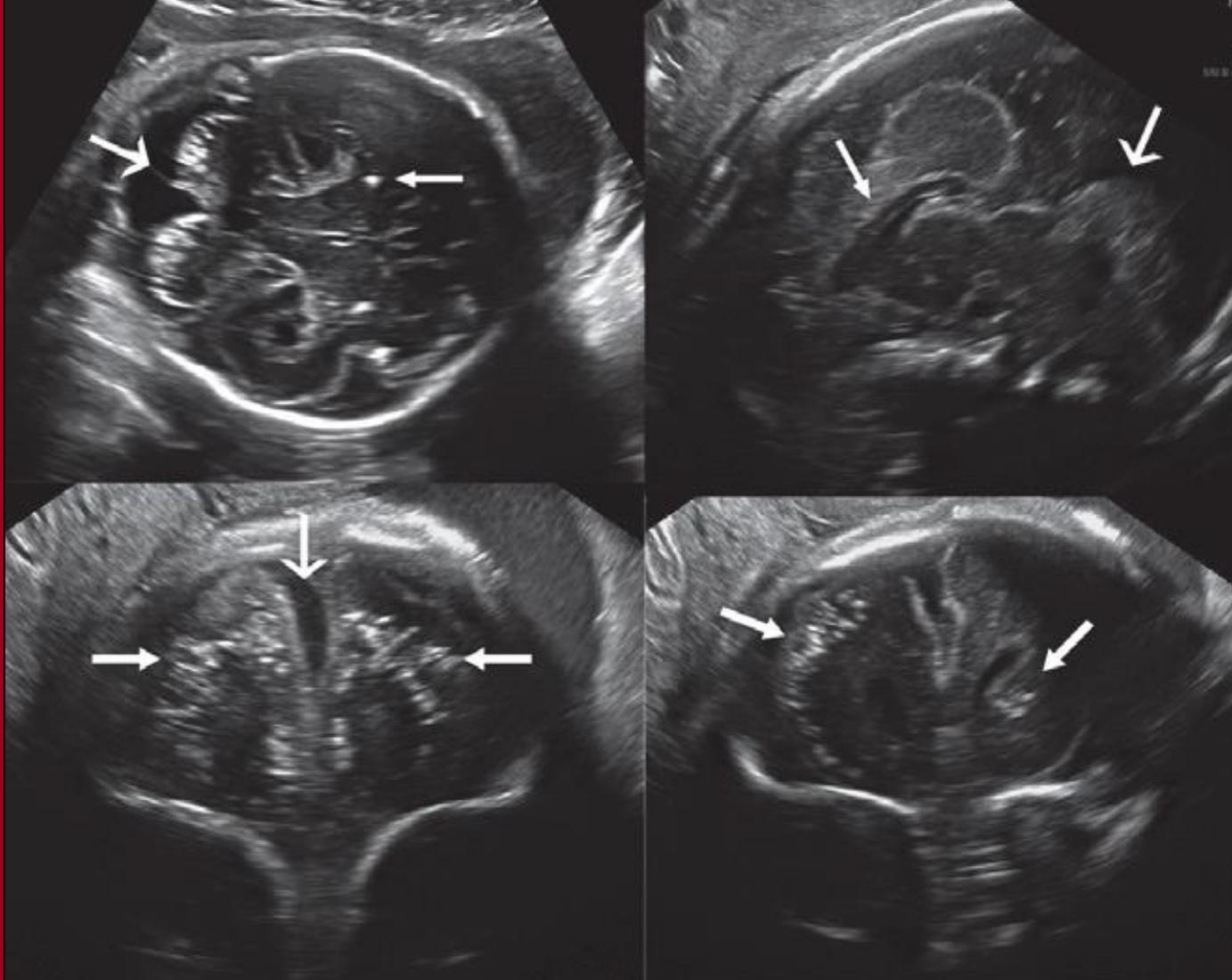
L'esame di base dovrebbe includere biometria di routine per rilevare la microcefalia e valutazione per calcificazioni intracraniche.

L'indagine anatomica dovrebbe anche cercare i segni che possono essere associati con l'infezione da virus Zika e che possono verificarsi in assenza di microcefalia e calcificazioni intracraniche, tra cui:

- margini ventricolari forma irregolare
- maggiore ecogenicità periventricolare
- lesioni cistiche
- disgenesia corpo calloso e verme
- piccolo diametro transcerebellare
- cisterna magna allargata

Se l'esame della linea di base è normale in queste donne, l' ISUOG raccomanda esami ecografici seriati ogni 4-6 settimane

Se l'esame di base è anormale, si consiglia RMN perché può rilevare anomalie non visibili agli ultrasuoni



(a) Transabdominal axial ultrasound image shows cerebral calcifications with failure of visualization of a normal vermis (large arrow). Calcifications are also present in the brain parenchyma (small arrow). (b) Transvaginal sagittal image shows dysgenesis of the corpus callosum (small arrow) and vermis (large arrow). (c) Coronal plane shows a wide interhemispheric fissure (large arrow) due to brain atrophy and bilateral parenchymatic coarse calcifications (small arrows). (d) Calcifications are visible in this more posterior coronal view and can be seen to involve the caudate (arrows).

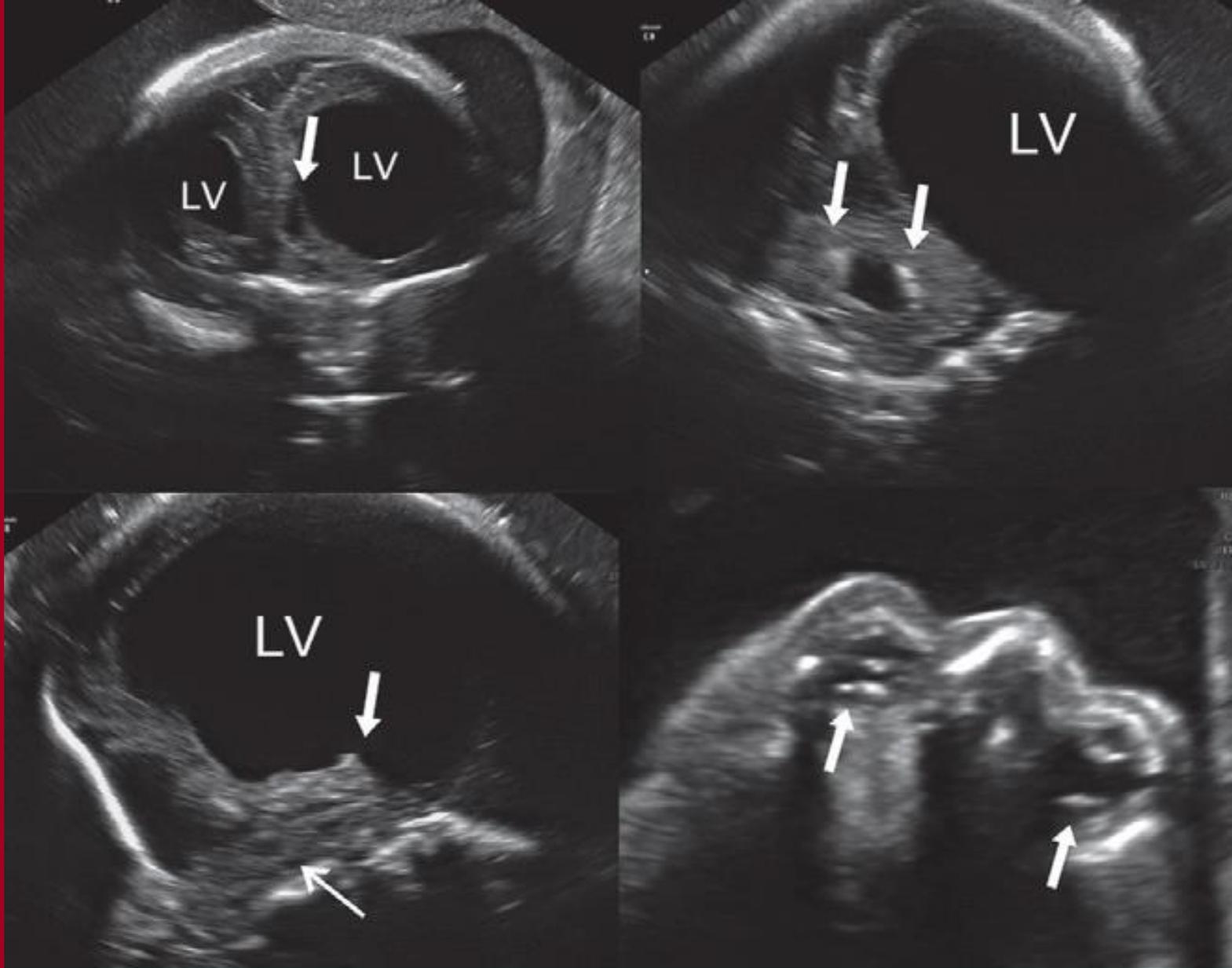


Figure 2 Case 2: (a) Anterior coronal view shows severe asymmetric ventriculomegaly with cystic formation (arrow). (b) Posterior horn of the lateral ventricle (LV) in coronal view is dilated. Note calcifications in the fourth ventricle (arrows). (c) The thalamus is absent (arrow) and the brainstem and pons are thin and difficult to visualize (sagittal view). (d) Axial view shows calcifications in both eyes (arrows). Note that the proximal eye is very small and lacks normal anatomic landmarks.

VALUTAZIONE PRENATALE

AMNIOCENTESI

Segni ecografici di microcefalia,
calcificazioni cerebrali,
ventricolomegalia

E/O

Test sierologici materni positivi
o dubbi

Tempistica ottimale è 6-8 settimane dopo l'infezione materna

Sensibilità dell'amniocentesi per la diagnosi di infezione congenita è migliore > 21 sg ma è ragionevole proporla 15-16 settimane per permettere eventuale interruzione di gravidanza

La durata della positività PCR nel liquido amniotico è sconosciuta

TRATTAMENTO

Non esiste un trattamento specifico

- riposo
- trattamento sintomatico (assunzione di liquidi per evitare la disidratazione)
- paracetamolo per alleviare febbre e dolore

Se NST patologico valutare induzione del parto (feti a rischio di morte intrauterina)

VALUTAZIONE POST-NATALE

La RT-PCR per Zika virus andrebbe effettuata su campioni di siero raccolti dal cordone ombelicale o dal neonato entro 2 giorni dalla nascita.

E' possibile effettuare il test anche su liquor (raccolto per altri motivi) o sulla placenta congelata e fissata al momento del parto.

I neonati con risultati positivi o incerti per infezione da virus Zika, con o senza la microcefalia dovrebbero essere sottoposti a valutazione per possibili sequele a lungo termine

- screening uditivo neonatale alla nascita e a 6 mesi di vita
- valutazione della circonferenza cranica e tappe dello sviluppo per tutto il primo anno di vita

PREVENZIONE

Non esiste un vaccino per la prevenzione delle infezioni da virus Zika

Le donne in gravidanza dovrebbero:

- evitare di viaggiare in aree a rischio di trasmissione del virus Zika
- utilizzare repellenti per insetti approvati EPA (*Environmental Protection Agency*) in gravidanza (non si conoscono effetti nocivi se utilizzati secondo le istruzioni)
- prestare attenzione alla trasmissione sessuale

Inoltre, le donne in gravidanza e i medici devono essere consapevoli che il virus Zika è trasmissibile attraverso i prodotti del sangue e trapianto di organi o tessuti

PREVENZIONE

controllo dei vettori



Nei Paesi colpiti dall'epidemia di Zika virus è stato mobilitato l'esercito per la lotta con gli insetticidi (campagne di fumigazione estensive).

In Colombia: sistemi di lotta biologica con l'immissione nell'ambiente di altre zanzare 'trattate' con un batterio particolare (*Wolbachia*) che ne riduce la vitalità, per impedire la trasmissione di malattie quali *Dengue* e *Zika*.

In Italia è attivo da diversi anni un **sistema di monitoraggio entomologico** (soprattutto in Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto e Lombardia) per studiare la dinamica di popolazione delle zanzare e creare una **mappa di rischio** dove, nel caso di problemi sanitari, far scattare le immediate contromisure

È necessario, però, che tutti si adoperino per la riduzione degli habitat favorevoli allo sviluppo delle zanzare (eliminazione dei contenitori e dei ristagni d'acqua)



MALATTIA DA VIRUS ZIKA

Consigli ai viaggiatori internazionali diretti o provenienti dai Paesi affetti

La Malattia da Virus Zika è trasmessa all'uomo da zanzare del genere *Aedes*, in particolare *Aedes Aegypti*; in questo momento sono in corso epidemie, o è presente la trasmissione del virus, in molti Paesi dell'America Centrale, dell'America del Sud e dell'area Caraibica

L'elenco aggiornato delle aree affette può essere consultato alla pagina web:
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx

Le donne in gravidanza, o che stanno programmandone una, dovrebbero rimandare i viaggi verso le zone affette, fino a parto avvenuto; in presenza di disturbi del sistema immunitario o gravi malattie croniche si consiglia di consultare il proprio medico curante prima di partire.

AL VOSTRO ARRIVO IN QUESTE AREE GEOGRAFICHE

In tutti i casi si prega di rispettare le raccomandazioni delle autorità locali e:

- avvalersi di misure di protezione individuale contro le punture di zanzara al chiuso e all'aperto, soprattutto dall'alba al tramonto;
- In caso di gravidanza prestare particolare attenzione e rinforzare le misure di protezione individuale

**per qualsiasi necessità contattare
la Vostra Ambasciata o il Vostro Consolato**

AL VOSTRO RITORNO IN ITALIA

se nei **21** giorni che seguono il Vostro ritorno si dovessero presentare sintomi compatibili con la malattia da virus Zika quali: febbre, dolori articolari e muscolari, eruzioni cutanee, congiuntivite

a scopo precauzionale
contattate il vostro medico di fiducia riferendo del vostro recente viaggio

Le donne in gravidanza che hanno viaggiato in aree in cui è stata riportata trasmissione locale del virus Zika, devono dar notizia del loro viaggio durante le visite prenatali al fine di essere valutate e monitorate in modo appropriato.

Aggiornamenti e FAQ sono disponibili alla pagina web
http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=237&area=Malattie_trasmesse_da_vettori

Ministero della Salute: www.salute.gov.it

BIBLIOGRAFIA

- Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:6.
- Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* 2016.
- Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome, fourth update, 9 March 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-9-march-2016.pdf> (Accessed on March 10, 2016).
- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Interim Guidance for Care of Obstetric Patients During a Zika Virus Outbreak. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak> (Accessed on February 12, 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Preparedness and Response: Recognizing, Managing, and Reporting Zika Virus Infections in Travelers Returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp> (Accessed on January 18, 2016).
- Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:30.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951.
- Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:159.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016.
- Hazin AN, Poretti A, Cruz DD, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med* 2016.
- de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 353:i1901.
- World Health Organization. Zika virus and complications: Questions and answers. <http://www.who.int/features/qa/zika/en/> (Accessed on April 19, 2016).
- Pan American Health Organization. Zika Virus Infection. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484 (Accessed on January 18, 2016).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Zika virus epidemic in the Americas: Potential associations with microcephaly and Guillain-Barre syndrome. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf> (Accessed on January 13, 2016).
- Pan American Health Organization. Question and Answers: Zika and pregnancy. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552&Itemid=41672&lang=en (Accessed on January 13, 2016).