

VIRUS ZIKA



Zika: informazioni per il personale sanitario



Introduzione

La malattia da virus Zika¹ è un'arbovirosi, cioè una malattia virale trasmessa da artropodi, che nella maggior parte dei casi (80%) decorre in maniera del tutto asintomatica; nel resto dei casi (20%) provoca una malattia febbrile lieve con sfumate lesioni cutanee maculo papulari. Il principale vettore del virus Zika è la zanzara del genere *Aedes*; è stata descritta anche la trasmissione sessuale, verticale (madre-figlio) e parenterale (anche se, per quest'ultima non ci sono dati sufficienti a supportarne l'evidenza).

Durante l'epidemia scoppiata in Polinesia francese nel 2014 e nelle Americhe a partire dal 2015 è stato segnalato un incremento inatteso di casi di microcefalia congenita, insieme ad un significativo aumento di casi di sindrome di Guillain-Barré (SGB). La relazione causale è stata attualmente dimostrata².

Non esiste profilassi, trattamento o vaccino per proteggersi contro l'infezione da virus Zika. Pertanto, è particolarmente importante il ruolo di *counselling* che può svolgere il personale sanitario raccomandando di adottare misure individuali di protezione per evitare le punture di zanzara, e di avere rapporti sessuali protetti per evitare la trasmissione per via sessuale, quando ci si reca in paesi a rischio. Maggiori dettagli sono forniti nella sezione relativa al *counselling* e alle misure di prevenzione.



L'agente eziologico

La malattia da virus Zika è causata da un virus appartenente 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*) nella stessa foresta, ed in una persona in Nigeria nel 1952. Esistono due ceppi del virus Zika: il ceppo africano e il ceppo asiatico che è emerso recentemente nel Pacifico e che si è diffuso in un secondo momento nelle Americhe. [1,2]

¹ Materiale prodotto utilizzando prevalentemente le informazioni contenute nel documento OMS "Pregnancy management in the context of Zika virus infection" Interim guidance update 13 May 2016 WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1 e aggiornato tenendo conto del documento CDC "Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure – United States (Including U.S. Territories), July 2017, MMWR, July 28, 2017, vol. 66, No. 29

² Rasmussen SA et al. Zika virus and birth defects – Reviewing the evidence for causality. N Engl J Med 2016 April 18; [Epub ahead of print].



Sintomatologia clinica e sequele

- Il periodo di incubazione non è ancora stato chiarito ma probabilmente varia fra 3 e 12 giorni.
- La maggior parte (circa l'80%) delle infezioni rimane asintomatica³.
- I sintomi della malattia sono generalmente lievi e la malattia di solito è caratterizzata da una sintomatologia febbrile di breve durata e auto-limitante che può durare 2-7 giorni, senza complicazioni gravi, senza decessi correlati e con un basso tasso di ospedalizzazione.
- I principali sintomi sono: esantema maculo-papuloso, febbre, dolori articolari, affaticamento, congiuntivite non purulenta/ipеремia congiuntivale, mialgia e cefalea. L'esantema maculo papuloso spesso inizia sul viso e successivamente si diffonde a tutto il corpo. Meno frequentemente, sono presenti dolore retro-orbitale e sintomi gastro-intestinali.

Sono state notificate malformazioni congenite del sistema nervoso centrale, quali microcefalia nei feti e nei neonati nati da madri che hanno contratto l'infezione da virus Zika durante la gravidanza in numerosi paesi (31 alla data del 10 marzo 2017). In diversi paesi delle Americhe e in Polinesia Francese è stata segnalato un aumento inusuale di casi di SGB in coincidenza con i focolai di virus Zika, mentre in altri paesi, in assenza di un aumento dei casi di SGB, è stato registrato almeno 1 caso di SGB con infezione confermata da virus Zika⁴.

In base alle ricerche attuali, esiste consenso scientifico che il virus Zika sia causa di microcefalia e SGB.



Epidemiologia

- Il virus Zika è stato inizialmente isolato da una scimmia in Uganda; tuttavia attualmente non sembra che gli animali, ad eccezione delle zanzare, siano coinvolti nella trasmissione del virus⁵.
- Le informazioni sulla distribuzione geografica del virus Zika si basano sui risultati di indagini sierologiche ed isolamento virale nelle zanzare e nelle persone, e sulle segnalazioni dei casi importati associati ai viaggi. Prima del 2007, l'area in cui era segnalata circolazione del virus Zika comprendeva l'Africa tropicale e l'Asia sudorientale. Inoltre, prima del 2007 il numero di focolai epidemici documentato è molto limitato.

³ WHO Zika virus. Fact sheet updated 6 September 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>

⁴ WHO Situation Report 2 February 2017 – Zika virus, Microcephaly, Guillain-Barré Syndrome <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254507/1/zikasitrep2Feb17-eng.pdf?ua=1>

⁵ CDC "Zika in animals" <https://www.cdc.gov/zika/transmission/qa-animals.html> aggiornato al 29 giugno 2017

- Il primo focolaio epidemico di virus Zika identificato al di fuori dell’Africa e dell’Asia quello è segnalato nell’Isola di Yap, Stati Federati di Micronesia nel periodo compreso fra aprile e luglio 2007. Fra il 2013 e il 2015, diversi focolai significativi sono stati segnalati in isole ed arcipelaghi del Pacifico, incluso un focolaio con numerosi casi in Polinesia Francese. Nel 2015, il virus Zika è comparso in Sud America da dove si è ulteriormente diffuso in numerosi Paesi^{1,4-5}



Trasmissione

- **Il virus Zika è trasmesso attraverso la puntura delle zanzare.** E’ stato isolato dalle zanzare delle specie *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e recenti studi di laboratorio hanno dimostrato la competenza di entrambe le specie nell’amplificazione e trasmissione del virus⁶⁻⁷.
- Altre zanzare della specie *Aedes* (in particolare *Ae. africanus*, *Ae. polynesiensis*, *Ae. unilineatus*, *Ae. vittatus* e *Ae. hensilli*) sono considerate potenziali vettori del virus Zika. Queste specie pungono prevalentemente durante le ore diurne.
- **Il virus Zika può inoltre essere trasmesso per via sessuale.**
- **Il virus Zika può essere trasmesso dalla madre infetta 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 microcefalia⁸. 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 parto⁹.
- Esiste un rischio potenziale di trasmissione del virus Zika attraverso le trasfusioni di sangue, il trapianto di cellule staminali emopoietiche ed il trapianto di organi, anche se attualmente non è stato segnalato alcun caso dovuto a tali modalità di trasmissione.
- Attualmente non è stata documentata la trasmissione del virus Zika attraverso la saliva, l’urina o l’allattamento materno, anche se il virus è stato rilevato nel latte.

⁶ Chouin-Carneiro et al, 2016

⁷ M Di Luca et al, 2016

⁸ Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374(10):951-8

⁹ Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità : Raccomandazioni Sindrome congenita da virus Zika (SCVZ) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2623_allegato.pdf



Counselling e misure di prevenzione

Informazioni che il personale sanitario dovrebbe fornire ai propri assistiti che intendono recarsi in aree o paesi endemici.

- ✓ verificare la presenza di epidemie in corso nelle aree di destinazione. L'elenco delle zone con trasmissione in corso è consultabile sui siti dell'ECDC e dell'OMS. Può, inoltre, essere utile consultare il sito Viaggiare Sicuri del Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale <http://www.viaggiasesicuri.it/>;
- ✓ raccomandare di proteggersi dalle punture di zanzara sia al chiuso che all'aperto, in particolare nelle ore comprese dall'alba al tramonto, quando le zanzare Aedes sono più attive e pungono di più. Queste misure includono: utilizzare repellenti, seguendo accuratamente le istruzioni riportate in etichetta; indossare abiti di colore chiaro, il più coprenti possibile come, ad esempio, indumenti a maniche lunghe e pantaloni lunghi; dormire o riposare in stanze con l'aria condizionata oppure con schermi alle finestre e alle porte, oppure utilizzare zanzariere sia durante il giorno che di notte, eliminare i siti, sia al chiuso che all'aperto, dove le zanzare si riproducono (sottovasi e altri contenitori in cui sia presente acqua, anche in piccole quantità);
- ✓ raccomandare l'utilizzo del preservativo o l'astinenza sessuale per ridurre il rischio di trasmissione del virus Zika per via sessuale, durante il viaggio e nei 6 mesi successivi al rientro a casa, a meno che non si possa escludere l'avvenuta infezione con adeguate prove di laboratorio;
- ✓ alle donne in gravidanza e alle coppie che stanno pianificando una gravidanza raccomandare di rinviare i viaggi non necessari verso aree o paesi in cui è presente trasmissione di virus Zika;
- ✓ informare le donne in età fertile del rischio posto dal virus Zika e della possibilità di causare la sindrome congenita da virus Zika in caso di gravidanza. Dovrebbe essere loro raccomandato di applicare le misure per prevenire le punture di zanzare e la trasmissione sessuale;
- ✓ valutare attentamente con i pazienti affetti da disturbi immunitari o gravi malattie croniche che intendono recarsi in paesi in cui è in corso la trasmissione del virus Zika le misure di prevenzione più efficaci;
- ✓ raccomandare di presentarsi ad un controllo medico al ritorno dal viaggio, se compaiono sintomi, anche lievi, durante il viaggio o nelle due settimane successive al rientro a casa.

Informazioni anamnestiche da acquisire e raccomandazioni che il personale sanitario dovrebbe fornire ai viaggiatori di ritorno da aree o paesi endemici

- ✓ chiedere se sono stati effettuati viaggi recentemente e verificare se questi hanno riguardato aree con epidemie in corso;
- ✓ chiedere se sono comparsi sintomi, anche lievi, compatibili con la malattia da virus Zika, durante il viaggio o nei giorni successivi al rientro a casa (esantema maculo papuloso, febbre, dolori articolari, affaticamento, congiuntivite non purulenta/ipеремia congiuntivale, mialgia e cefalea);

- ✓ chiedere se sono stati punti da zanzare e se hanno avuto rapporti sessuali non protetti durante la permanenza in aree o paesi con trasmissione del virus Zika;
- ✓ raccomandare alle persone di ritorno da aree o paesi con trasmissione del virus Zika, l'astinenza dai rapporti sessuali o rapporti sessuali protetti per 6 mesi, anche in assenza di sintomi clinici, a meno che non si possa escludere l'avvenuta infezione con adeguate prove di laboratorio;
- ✓ alle donne in gravidanza che hanno viaggiato o hanno risieduto in aree o paesi in cui è presente la trasmissione del virus Zika raccomandare di astenersi dai rapporti sessuali o di avere rapporti sessuali protetti per tutta la durata della gravidanza;
- ✓ ai partner di donne in gravidanza di ritorno da aree o paesi in cui è presente la trasmissione del virus Zika, raccomandare di astenersi da rapporti sessuali fino al termine della gravidanza stessa o, in alternativa, utilizzare il preservativo durante ogni rapporto sessuale;
- ✓ alle coppie che pianificano una gravidanza in cui uno dei membri della coppia (donna o uomo) ha avuto una possibile esposizione al virus Zika, sia che presenti sintomi di malattia o che sia asintomatico, raccomandare di attendere almeno 6 mesi prima di cercare di concepire. a meno che non si possa escludere l'avvenuta infezione con adeguate prove di laboratorio.

Informazioni per il paziente e informazioni per familiari e conviventi sulle misure di precauzione durante l'assistenza al caso

- ✓ durante la stagione di trasmissione vettoriale (solitamente aprile–novembre) raccomandare l'isolamento domiciliare fiduciario del caso probabile o confermato, fino ad esclusione della patologia, per il periodo di trasmissibilità del virus (mediamente 14 giorni dall'inizio dei sintomi), nonché l'adozione di misure protettive nei confronti delle punture di zanzara per contribuire, in tal modo, ad interrompere la trasmissione;
- ✓ raccomandare ai familiari, conviventi o persone che svolgono funzioni di assistenza nei confronti dei pazienti di utilizzare le precauzioni generali per le malattie a trasmissione parenterale, quali:
 - lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone, prima e dopo aver assistito il paziente, e, comunque, dopo aver rimosso i guanti;
 - utilizzare guanti, non sterili, qualora sia previsto il contatto con sangue del paziente;
 - non utilizzare prodotti taglienti impiegati per la cura o l'assistenza del paziente.



Diagnosi

Il Ministero della Salute, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni, attua un Piano nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare invasive (*Aedes* sp.) con particolare riferimento ai virus Chikungunya, Dengue e Zika, che prevede l'invio tempestivo dei

campioni per la diagnosi, secondo uno specifico algoritmo, al laboratorio regionale di riferimento e/o al laboratorio di riferimento nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità¹⁰.

La diagnosi di infezione da virus Zika continua tuttavia a presentare criticità che non consentono, in alcuni casi, una risposta certa. Quando si sospetta l'infezione da virus Zika in una donna in gravidanza, queste limitazioni diagnostiche dovrebbero essere attentamente considerate nel valutare i rischi e i benefici dell'esecuzione dei test. Si raccomanda pertanto di inviare la paziente per consulenza in centri specializzati, in modo che possa condividere la scelta relativa all'esecuzione dei test e alla pianificazione degli eventuali futuri controlli e assistenza con personale medico specializzato, coinvolgendo eventualmente il partner e la famiglia. Si raccomanda di tener conto delle preferenze e dei valori della paziente, del giudizio medico e di una valutazione bilanciata dei rischi e dei risultati attesi.

- La diagnosi della malattia da virus Zika è principalmente basata sull'identificazione dell'RNA virale da campioni clinici in pazienti nella fase acuta della malattia.
- Il periodo viremico è di breve durata, permettendo l'identificazione diretta del virus nei primi giorni successivi all'insorgenza dei sintomi. Un recente studio¹¹ ha trovato che il valore mediano di persistenza del virus nel siero è di 14 giorni (95% IC, 11-17) con un valore massimo fino a 64 giorni, mentre nelle urine il valore mediano di persistenza del virus è di 8 giorni (95% IC, 6-10) con valori massimi fino a 47 giorni.
- Dal quinto giorno successivo all'insorgenza della sintomatologia, possono essere effettuate indagini sierologiche per identificare gli anticorpi IgM specifici per Zika confermate con test di neutralizzazione, sierconversione o aumento di almeno quattro volte del titolo anticorpale di anticorpi specifici per Zika in campioni di siero appaiati.
- I risultati sierologici devono essere interpretati tenendo conto dello stato vaccinale (per febbre gialla, encefalite giapponese ed encefalite da zecche ed eventuali altri flavivirus) e dell'eventuale pregressa esposizione ad altre infezioni causate da flavivirus: le aree di circolazione del virus Zika e di altri flavivirus, così come i possibili sintomi dell'infezione, sono in gran parte sovrapponibili: per questo si consiglia di eseguire i test – nei laboratori di riferimento per le malattie trasmesse da artropodi - non solo per Zika, ma anche per Dengue, e per altri flavivirus cui il/la paziente potrebbe essere stata esposto/a.
- L'identificazione del virus Zika può anche essere effettuata su altre matrici, quali urine, fluido amniotico, liquido cerebrospinale, placenta, secrezioni genitali e sperma, o biopsia, utilizzando il test PCR o i test immunoistochimici.
- Seguendo un principio di precauzione ed in attesa di un aggiornamento ufficiale dell'elenco, è raccomandato ai Laboratori diagnostici, per le attività che richiedano la coltivazione del virus, quali i tentativi di isolamento e il test di neutralizzazione, di considerare il virus Zika come un virus di livello BSL3 così come già previsto per i virus Chikungunya, Dengue e West Nile. Tale criterio non si applica per gli esami diagnostici di routine (test molecolari e sierologici).

10

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4574&area=Malattie%20infettive&menu=altremalattie

¹¹ Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. The New England Journal of Medicine. 2017

Di seguito si riporta una tabella di riepilogo dei test che possono essere utilizzati per diagnosticare l'infezione da virus Zika

Matrice	Metodo	Minimo (giorni)	Massimo (giorni)
Siero	Diagnostica molecolare	Primo giorno della sintomatologia	14-16
	Isolamento virale		4
Sangue intero	Diagnostica molecolare	Primo giorno della sintomatologia	58
Urina	Diagnostica molecolare	Primo giorno della sintomatologia	15-29
	Isolamento virale		4
Saliva	Diagnostica molecolare	Primo giorno della sintomatologia	29
	Isolamento virale		6
Fluido seminale	Diagnostica molecolare	10	58-62 fino a 92 (e oltre)
	Isolamento virale	Non noto	21-24
Latte materno	Diagnostica molecolare	3 (dopo il parto)	8 (dopo il parto)
	Isolamento virale	Non noto	4 (dopo il parto)

Fonte: ECDC Rapid Risk Assessment, Zika virus disease epidemic, Seventh update, 8 July 2016, modificato



Gestione dei casi e trattamento

- Non esiste alcun vaccino o trattamento profilattico specifico.
- Deve essere presa in considerazione la diagnosi clinica differenziale come pure una possibile co-infezione con altre malattie trasmesse da vettori, quali dengue, chikungunya e malaria.
- Il trattamento è sintomatico e basato principalmente sulla terapia antidolorifica, antipiretica e antistaminica per ridurre il prurito causato dall'eritema cutaneo.
- È sconsigliato il trattamento con acido acetil-salicilico e antinfiammatori non steroidei a causa di un possibile aumento del rischio di sindrome emorragica segnalata in altri flavivirus e del rischio di sindrome di Reye successivo all'infezione virale in bambini ed adolescenti.
- Il personale sanitario deve raccomandare alle pazienti infette da virus Zika di evitare le punture di zanzara durante la prima settimana di malattia, soprattutto nel periodo da maggio a ottobre,

applicando misure di prevenzione quali uso di zanzariere, applicazione di repellenti, utilizzo di abiti coprenti, schermi a porte e finestre (vedi paragrafi successivi) e di avere rapporti sessuali protetti.

- Inoltre, il personale sanitario dovrebbe fare attenzione alla possibile comparsa di sindromi neurologiche (SGB e altre sindromi neurologiche quali paralisi flaccida acuta, mielite, meningite, meningoencefalite) ed altre possibili complicazioni causate dall'infezione da virus Zika che attualmente non sono ancora state descritte in letteratura scientifica, così come a presentazioni cliniche atipiche fra gruppi a rischio (es. bambini, anziani, pazienti immunocompromessi e pazienti con anemia falciforme).



Gestione della gravidanza¹²

Le misure di prevenzione per le donne in gravidanza sono le stesse che si raccomandano alla popolazione in generale. Tuttavia, data la loro importanza, si raccomanda al personale sanitario di ripetere tali raccomandazioni sull'applicazione delle misure di prevenzione in occasione di ogni visita di controllo alla futura mamma.

L'infezione da virus Zika può essere sintomatica o asintomatica. La maggior parte delle donne sintomatiche durante la gravidanza presenterà un eritema cutaneo, spesso di tipo maculopapuloso e pruriginoso. In altri casi si avrà febbre, congiuntivite, dolori articolari, cefalea, dolori muscolari e astenia. Questi sintomi durano generalmente 2-7 giorni e sono di lieve entità e si risolvono spontaneamente. In alcuni casi, l'eritema cutaneo può persistere per 14 giorni. È inoltre importante accertare l'eventuale infezione da virus Zika in ogni donna in gravidanza affetta da sindrome di Guillain-Barré o altre complicazioni neurologiche.

Gli accertamenti diagnostici raccomandati per le donne in gravidanza sono gli stessi di quelli raccomandati per la popolazione in generale. Nelle donne in gravidanza il virus rimane rilevabile molto più a lungo nel sangue. Se una donna in gravidanza che è stata esposta all'infezione, in presenza o assenza di sintomatologia, decide di sottoporsi ai test diagnostici, si raccomanda di effettuare il test molecolare, senza limiti di tempistica rispetto ad esposizione/sintomi, insieme ai test sierologici e di neutralizzazione PRNT^{13, 14}. Il test ELISA o l'immunofluorescenza possono essere utilizzati per identificare anticorpi anti IgM a partire dal settimo giorno dopo l'insorgenza dei sintomi. Gli anticorpi IgM possono perdurare per diversi mesi dopo l'infezione da virus Zika, quindi un risultato positivo del test per le IgM non è in grado di indicare se l'infezione sia effettivamente avvenuta durante la gravidanza o prima dell'inizio della gravidanza.

¹² Sintesi non ufficiale del documento OMS "Pregnancy management in the context of Zika virus infection" – Interim guidance updated 13 May 2016 https://cbsmiami.files.wordpress.com/2016/05/who_zikv_moc_16-2_eng.pdf

¹³ Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, Ehite JL, Bingham AM, Slavinski SA et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstetrics and Gynecology* 2016; 128:724-30

¹⁴ Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavattoni M, Del Bravo P, et al. Virus and Antibody Dynamics in Travellers With Acute Zika Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017 <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/cix967/4782288?redirectedFrom=fulltext>

Specialmente in donne esposte in precedenza ad altri flavivirus, sono stati segnalati casi di assenza di comparsa delle IgM. Sono possibili reazioni crociate e falsi positivi.

Il trattamento sintomatico delle donne in gravidanza con presenza di sintomatologia prevede il riposo e l'utilizzo delle misure di protezione personale descritte precedentemente, per ridurre la possibilità di trasmissione dell'infezione ad altre persone, soprattutto nella fase viremica, durante la prima settimana della malattia. La febbre e la cefalea possono essere gestite con misure di raffreddamento fisico (es. panni umidi, abiti leggeri, bagni o docce) e acetaminofene (paracetamolo). Si raccomanda di evitare l'uso di aspirina o altri farmaci antinfiammatori non-steroidi (NSAID) finché non sia stata esclusa l'infezione da virus dengue. La cefalea dovrebbe essere trattata con paracetamolo (acetaminofene) col dosaggio prescritto per la gestione della febbre. L'eritema cutaneo pruriginoso può essere trattato con applicazioni topiche di soluzioni acquose a base di mentolo. Nel caso in cui una donna in gravidanza con infezione da virus Zika chieda insistentemente di utilizzare prodotti antistaminici per calmare il prurito dovuto all'eritema cutaneo, si raccomanda la prescrizione di un antistaminico orale di prima generazione generalmente la clorfenamina. Dopo il primo trimestre di gravidanza, possono essere utilizzati, in alternativa, la loratadina e la cetirizina.



Test prenatali per le donne in gravidanza che vivono in aree in cui è in corso la trasmissione del virus Zika o di ritorno da un viaggio in tali aree

Nel caso di donne residenti o di ritorno da un viaggio in aree con infezione da virus Zika in corso, l'ecografia durante il primo trimestre di gravidanza serve per confermare la settimana di gravidanza ed effettuare una valutazione morfologica di base del feto. È importante ricordare alle donne in gravidanza di presentarsi ai successivi controlli prenatali. In occasione di ogni visita, dovrebbe essere chiesto alle donne se sono comparsi sintomi relativi alla malattia da virus Zika nel periodo intercorrente fra le visite. Dovrebbe inoltre essere loro suggerito di effettuare la visita anticipatamente se compaiono sintomi legati a questa malattia e ricordate le misure preventive individuali ed ambientali. Maggiori informazioni sono disponibili nelle Raccomandazioni Sindrome Congenita da Virus Zika (SCVZ) ⁷.

Indipendentemente dalla comparsa della malattia, tutte le donne in gravidanza residenti in aree in cui è in corso la trasmissione da virus Zika, dovrebbero fare un'ecografia per evidenziare eventuali anomalie fetali fra la 18a e la 20a settimana di gestazione o al più presto, nel caso che si presentino alla prima visita dopo la 20a settimana. Durante l'ecografia dovrà essere esaminato con cura il sistema nervoso centrale per evidenziare qualsiasi anomalia, incluso microcefalia e altre deformità strutturali intracraniche. Si raccomanda di ripetere l'ecografia alla fine del secondo o all'inizio del terzo trimestre, preferibilmente fra la 28a e la 30a settimana di gravidanza, per identificare l'eventuale microcefalia fetale e/o altre anomalie cerebrali, che a questo stadio di gravidanza, sono molto più facili da diagnosticare. È infatti possibile che la madre sia infetta e il feto mostri lesioni dopo un test per virus Zika iniziale negativo e un'ecografia iniziale normale. L'ecografia definisce più accuratamente l'assenza di microcefalia che la sua presenza.

L'ecografia deve essere mirata ad identificare anomalie fetali cerebrali o di altro tipo, incluso microcefalia, ventricolomegalia, calcificazioni intracraniche, solchi e circonvoluzioni cerebrali anomali, atrofia cerebrale, anomalie del corpo calloso, microftalmia e calcificazione oculare. Esiti all'ecografia di anomalie del fluido amniotico, restrizioni della crescita intrauterina o morte fetale in una donna in gravidanza con un'anamnesi di infezione da virus Zika devono far sospettare l'infezione anche nel feto. I feti infetti possono presentare un più ampio spettro di malattia, che va dalla completa assenza di sintomi ad un grave interessamento cerebrale e di altri organi fino alla morte fetale intrauterina. Pertanto la ricerca di lievi segnali precoci di anomalie cerebrali nel feto in associazione con un test positivo o inconclusivo per virus Zika può facilitare una diagnosi precoce e un'assistenza adeguata. Un risultato normale dell'esame anatomico del feto all'ecografia può essere rassicurante per la futura mamma, ma non può predire un esito normale ed è preferibile effettuarne un'altra successivamente. La microcefalia dovrebbe essere sospettata nei feti con circonferenza cranica inferiore di due deviazioni standard alla media per quell'età gestazionale. Una circonferenza cranica inferiore di 5 deviazioni standard alla media per quell'età gestazionale è un indicatore di grave riduzione delle dimensioni intracraniche, ed è possibile effettuare una diagnosi di microcefalia con un livello di confidenza ragionevole.

L'amniocentesi può essere presa in considerazione per le donne con risultati negativi al test per virus Zika ma con ecografia che evidenzia anomalie cerebrali nel feto, per effettuare uno screening delle anomalie genetiche ed infezioni congenite, incluse quelle associate con l'infezione da virus Zika. Se considerata, essa va comunque effettuata dopo la 20a settimana di gestazione.



Istogramma per gli accertamenti diagnostici e l'assistenza alle donne in gravidanza che si sono recate in zone infette da virus Zika durante la gravidanza

Le raccomandazioni sono sovrapponibili a quelle per le donne in gravidanza residenti in aree con infezione in corso da virus Zika.

Donne che si sono recate durante la gravidanza in un paese con trasmissione di virus Zika in corso durante la gravidanza

Durante la prima visita prenatale:

- Verificare l'anamnesi di viaggi recenti
- Valutare l'eventuale sintomatologia da malattia da virus Zika durante il viaggio o le prime due settimane dopo il ritorno
- Informare sui possibili sintomi causati dalla malattia da virus Zika e sulla necessità di segnalarli immediatamente se e quando dovessero manifestarsi
- Informare sulla attuale mancanza di certezze relativamente all'infezione da virus Zika e sul possibile impatto sulla gravidanza

La donna in gravidanza NON riferisce sintomatologia collegata a malattia da virus Zika

La donna in gravidanza riferisce sintomatologia collegata a malattia da virus Zika

- Valutare con la paziente l'effettuazione del test per l'infezione da virus Zika (la Circolare ministeriale 20957 del 10 luglio 2017 prevede l'effettuazione del test per l'infezione da virus Zika anche nelle donne in gravidanza asintomatiche)
- Test di routine prenatali incluse le ecografie
- Se la prima visita prenatale avviene prima della 18a settimana, valutare la possibilità di effettuare in quell'occasione l'ecografia per la morfologia fetale e la valutazione della settimana di gestazione
- Effettuare l'ecografia per la valutazione morfologica alla 18a-20a settimana oppure durante la prima visita ginecologica se avviene dopo la 20a settimana

- Test per l'infezione da virus Zika nella madre
- Trattamento sintomatico (se necessario) e counselling
- Se la prima visita prenatale avviene prima della 18a settimana, valutare la possibilità di effettuare in quell'occasione l'ecografia per la morfologia fetale e la valutazione della settimana di gestazione
- Effettuare l'ecografia per la valutazione morfologica alla 18a-20a settimana oppure durante la prima visita ginecologica se avviene dopo la 20a settimana

Assenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Presenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Test positivo o inconclusivo per infezione materna da virus Zika

Test negativo per infezione materna da virus Zika

- Controlli prenatali di routine
- Valutare la ripetizione dell'ecografia a 28^a-30^a settimane di gestazione

Test per infezione materna da virus Zika

Test negativo per infezione materna da virus Zika

Test positivo o inconclusivo per infezione materna da virus Zika

Assenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Presenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Assenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Presenza di malformazioni cerebrali o di altro tipo nel feto

Effettuare test sierologici per infezioni congenite TORCH
Eventuale amniocentesi dopo la 20a settimana di gestazione

- Controlli prenatali di routine
- Ripetere l'ecografia (ogni 4 settimane fino alla nascita)

- Controlli prenatali di routine
- Valutare la ripetizione dell'ecografia alla 28^a-30^a settimana

Effettuare test sierologici per infezioni congenite TORCH
Eventuale amniocentesi dopo la 20a settimana di gestazione

Sospette anomalie cerebrali o di altro tipo correlate alla malattia da virus Zika

- Ecografia dettagliata dell'anatomia fetale per confermare i precedenti riscontri ecografici
- Valutare la possibilità di amniocentesi per anomalie genetiche e infezioni congenite, incluso il virus Zika
- Investigare altre possibili cause

- Prendere in considerazione il rinvio ad assistenza specializzata
- Assistenza individualizzata e counselling

- Prendere in considerazione il rinvio ad assistenza specializzata
- Assistenza individualizzata e counselling

Anomalie cerebrali o di altro tipo correlate alla malattia da virus Zika

Anomalie cerebrali o di altro tipo non correlate alla malattia da virus Zika (es. sindromi genetiche, altre infezioni congenite)

- Prendere in considerazione il rinvio ad assistenza specializzata
- Assistenza individualizzata e counselling secondo la gravità e la prognosi delle anomalie cerebrali associate



Misure di controllo di sanità pubblica

- Non è disponibile alcun vaccino o trattamento profilattico.
- Una misura di primaria importanza consiste nella gestione integrata dei vettori volta a ridurre la densità delle zanzare in maniera sostenibile. È necessario rafforzare la collaborazione intersettoriale e strategie di comunicazione efficaci per ottenere la collaborazione della popolazione nei programmi di controllo dei vettori.
- Le attività per ridurre i siti dove le zanzare si riproducono all'aperto o al chiuso attraverso lo svuotamento o l'eliminazione delle fonti di acqua stagnante, che possono essere effettuate a livello comunitario, includono:
 - rimozione dei contenitori aperti che contengono acqua stagnante all'interno delle abitazioni e nelle aree circostanti, regolarmente (sottovasi e vasi da fiori, pneumatici usati, cavità presenti nei tronchi d'albero, pozze naturali), o, se non è possibile, applicazione di trattamenti con prodotti larvicidi),
 - copertura ermetica dei contenitori d'acqua, barili, pozzi e serbatoi di stoccaggio dell'acqua,
 - utilizzo di schermi alle porte/finestre da parte della popolazione.
- Ulteriori misure relative alla sorveglianza entomologica sono disponibili nel Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes* sp.) con particolare riferimento a virus Chikungunya, Dengue e virus Zika – 2018, pubblicato sul sito del Ministero della Salute www.salute.gov.it

Bibliografia non esaustiva

- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1347-50.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20(th) Century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2636.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2536-43.
- Cristiane WC, Igor ADP, Mariana K, Moreno SR, Monaise MOS, Gubio SC, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Disease journal*. 2015;21(12):2274.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):O595-6.
- Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoS One*. 2014;9(10):e109442.
- Li MI, Wong PS, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):e1792.
- Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Aug;7(8):e2348.



Ministero della Salute

A cura di

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Ufficio 5 - Prevenzione delle malattie trasmissibili
e profilassi internazionale

www.salute.gov.it