

*Aktuelne teme /
Current topics*

O ZIKA VIRUSU
ABOUT ZIKA VIRUS

Correspondence to:

Dr **Danijela Đurić Petković**

Institut za mikrobiologiju,
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, Beograd, Srbija
Mob. tel. 063/440482
danijeladjuricpetkovic@gmail.com

Danijela Đurić-Petković, Nada Kuljić-Kapulica

Institut za mikrobiologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Key words

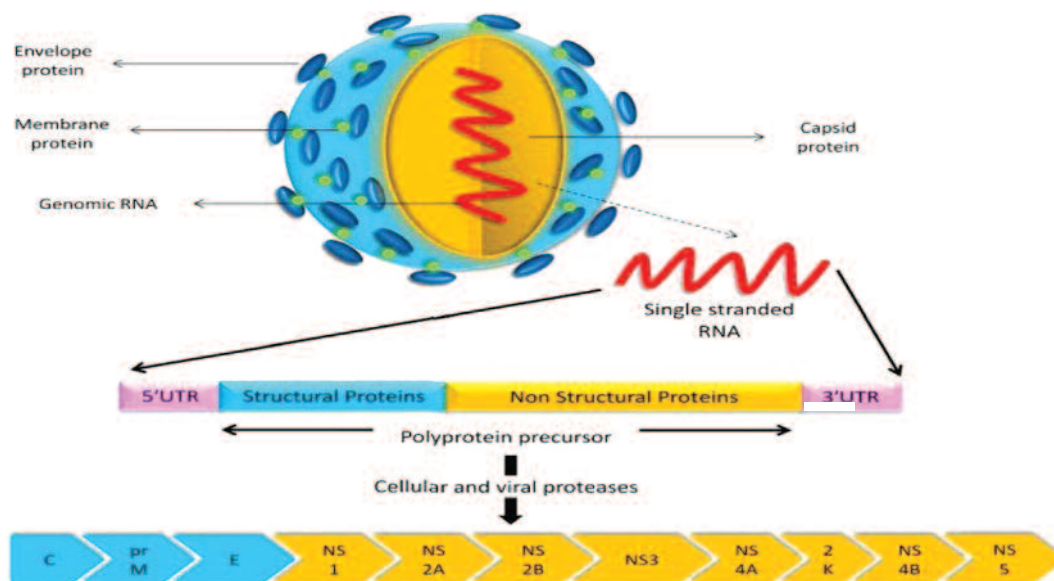
zika virus, microcephaly, diagnosis,
therapy, prevention

Ključne reči

zika virus, mikrocefalija, dijagnoza,
terapija, prevencija

Sažetak

Infekcija ZIKV poznata je kao Zika groznica ili Zika virusna bolest. Najčešći simptomi su groznica, osip, bolovi u zglobovima. Bolest je obično blaga ili slična gripu. Prvenstveno se prenosi ujedom komarca iz roda Aedes. U toku trudnoće virus može izazvati mikrocefaliju i druge deformitete mozga. Kod odraslih može biti uzrok Guillain-Barre-ovog sindroma. Nema vakcine ni specifične terapije. Osnovna mera prevencije je zaštita od ujeda komarca.



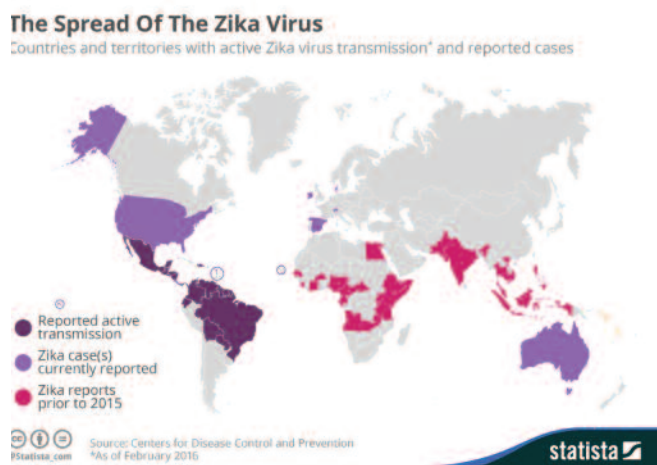
Slika 1. Struktura i genom Zika virusa

UVOD

Sa početkom 21. veka nekoliko virusnih infekcija pretilo je da dostigne panepidemijske razmere - ptičiji grip, MERS-Co virus, Ebola virus. Poslednji u seriji ovakvih događaja je i infekcija uzrokovana Zika virusom (ZIKV).

Među prvim epidemijama većih razmera uzrokovanih ovim virusom bila je epidemija na ostrvu Yap u Mikroneziji. Pretpostavlja se da je tada inficirano oko tri četvrtine populacije ovog ostrva. Od tada se polako širio i na druge zemlje. Na Zika virus skrenuta je pažnja u maju 2015. godine kada

se pojavio u Brazilu i od tada se proširio na još 27 zemalja (1). U toku 2016. godine ZIKV je prisutan na teritoriji cele Latinske i Južne Amerike i nekoliko karipskih ostrva. Zbog velikog broja asimptomatskih slučajeva, blage kliničke slike i ograničenih kapaciteta za dijagnostiku teško je proceniti broj inficiranih u zaraženim područjima. Zbog brzog širenja infekcije, moguće povezanosti virusa sa nastankom mikrocefalije kod novorođenčadi i neuroloških poremećaja kod odraslih, svetska zdravstvena organizacija je epidemiju ZIKV proglasila globalnom zdravstvenom pretnjom.



Slika 2. Širenje Zika virusa

Virus

Zika virus je arbovirus, pripada familiji *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus* u kome se nalazi i denga virus, virus žute groznice i West Nile virus. Zika virus je veličine oko 40nm, ikosaedarne simetrije. Genom mu čini pozitivna RNK molekula sa oko 10794 nukleotida sa dva nekodirajuća regiona 5' NCR i 3' NCR. Genom kodira 7 nestrukturnih (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4, NS4B, NS5) i 3 strukturalna proteina (C, M i E).

Prvi put izolovan je u aprilu 1947. godine iz makaki majmuna u Zika šumi, u blizini jezera Viktorija, na poluostrvu Entebe u Ugandi. Otkrili su ga naučnici iz Instituta za istraživanje žute groznice (2). Na istom području u januaru 1948. godine izolovan je iz komarca *Aedes africanus*, a 1952. godine kod ljudi. Od otkrivanja do 2007. godine potvrđeno je samo 14 slučajeva u Africi i Jugoistočnoj Aziji jer su domaćini virusa non-humani primati, a infekcije ljudi su bile sporadične i slučajne do 2015. godine. Endemska područja infekcije ovim virusom su Afrika i Jugoistočna Azija.

Genom virusa sekvenciran je 2006 godine (3). Postoje dva osnovna tipa virusa – afrički i azijski. Virus koji se pojavio u Brazilu odgovara azijskom tipu ZIKV. Nakon sekvenciranja utvrđeno je da ima 97%-100% genomske identičnosti sa virusom koji je izolovan u Francuskoj Polineziji (4). Ovaj nalaz isključio je pretpostavku da je virus koji je prisutan u Brazilu nastao procesom rekombinacije sa drugim virusima koje prenosi isti vektor. Prvi slučaj van ovih oblasti bio je 2007. godine na ostrvu Yap u Mikroneziji (5). Tada je od 59 suspektih slučajeva potvrđeno da je inficirano 49 osoba, međutim ovi podaci su neprecizni i nepotpuni. Na bazi seroloških testova pretpostavlja se da je oko 73% populacije ostrva inficirano.

Van endemskih područja virus se pojavio 2013. godine u Francuskoj Polineziji gde je potvrđeno 294 slučaja dokazivanjem RNK u periodu od 10 nedelja (6).

Prve infekcije na teritoriji Amerike zapažene su na Uskršnjim ostrvima 2014. godine (7). Godine 2015. opisane su infekcije ovim virusom u Brazilu i utvrđeno je da se radi o azijskom tipu virusa (8).

Zbog velikog broja subkliničkih infekcija i lake kliničke slike, broj laboratorijski potvrđenih slučajeva je mnogo

manji u odnosu na pretpostavljen broj inficiranih. Po nekim podacima procenjuje da je u epidemiji u Brazilu inficirano oko 1,5 milion ljudi (9).

Način prenošenja

Osnovni put prenošenja virusa na ljude je ujedom komaraca. Vektori ZIKV su komarci iz roda *Aedes*, *A. aegypti* koji su aktivni u toku dana, naročito rano ujutru i kasno poslepodne. Takođe, za kompetentnog vektora smatra se i *A. albopictus* kao i drugi rodovi komaraca (*Sculex*).

Ukazano je i na druge moguće puteve prenošenja virusa, kao što su: seksualni put, vertikalni, preko transfuzije krvi.

Izolacija virusa iz semene tečnosti ukazuje na mogućnost seksualne transmisije virusa. Do aprila 2016.god. seksualno prenošenje virusa prijavljeno je u šest zemalja – Argentina, Čile, Francuska, Italija, SAD i Novi Zeland (13). Metodom RT PCR virus je iz semene tečnosti izolovan u jednom slučaju 17 dana nakon pojave simptoma, a u drugom slučaju 62 dana nakon pojave simptoma (10).

Tokom epidemije u Francuskoj Polineziji prisustvo Zika virusa otkriveno je kod oko 3% asimptomatskih dobrovoljnih davalaca krvi (11). U Brazilu se u dva slučaja infekcije navodi da je mogući put prenošenja putem transfuzije (14). Postoje preporuke da se osobama sa simptomima sličnim Zika virusnoj infekciji krv uzima najmanje 28 dana nakon povlačenja simptoma.

Takođe, postoje i indicije da se virus može preneti transplacentarno i perinatalno. Zika virus je PCR metodom izolovan iz amniotske tečnosti dve bebe sa mikrocefalijom koje su rođene u Brazilu (12). U serumu i urinu majki virus nije pronađen. Serološkim metodama infekcija ZIKV potvrđena je kod bebe na Havajima koja je imala kongenitalnu mikrocefaliju, a majka tokom trudnoće boravila u Brazilu (15). U Brazilu je metodom RT PCR virus izolovan iz moždanog tkiva dva novorođenčeta sa mikrocefalijom koji su umrli u roku od 20 sati nakon rođenja i u posteljici i ostalim tkivima nakon spontanog pobačaja (16). Zika virus je izolovan i PCR metodom iz moždanog tkiva fetusa sa mikrocefalijom u Sloveniji, a majka je tokom prvog trimestra trudnoće boravila u Brazilu (17). Nema podataka da se virus prenosi dojenjem, salivom, urinom i respiratornim sekretima.



Slika 3. Transmisija Zika virusa

Klinička slika

Zika virus u oko 80% daje asimptomatske infekcije ili sliku Zika groznice koja je blagog kliničkog toka, tako da jedna od pet osoba oboli. Teški oblici bolesti nisu opisani. Inkubacija iznosi od 3-12 dana. Simptomi infekcije su povišena temperatura, artralgiya, mialgiya, glavobolja, maku-

lopapularna ospa koja može biti praćena svrabom, konjunktivitis, u pojedinim slučajevima retroorbitalni bol, periferni edemi i gastrointestinalne smetnje.

Većina obolelih ljudi se oporavi bez komplikacija i retko je potrebna hospitalizacija.

Hemoragični šok koji se viđa kod infekcije denga virusom nije opisan u slučaju infekcije ZIKV. U 10 slučajeva smrti kod osoba sa Zika groznicom i 2 smrtna slučaja kod Guillain-Barre-ov sindroma (GBS) pretpostavljalo se da je uzrok infekcija Zika virusom, međutim to nije potvrđeno (18,19). Moguća povezanost sa mikrocefalijom takođe je predmet daljih istraživanja. U Brazilu je od novembra 2015. do februara 2016. godine prijavljeno 5280 suspektih slučajeva mikrocefalije i malformacija CNS, uključujući 108 smrtnih slučajeva. Detaljnije je dalje analizirano 1345 slučajeva; od toga u 837 slučaja nisu bile mikrocefalije, kod 421 slučaja su dokazane radiološki cerebralne kalcifikacije koje idu u prilog kongenitalnoj infekciji, a kod 41. slučaja postoji potvrđena ZIKV infekcija (9).

U Francuskoj Polineziji retrospektivnom analizom je utvrđeno 18 slučajeva malformacija CNS-a kod dece rođene u periodu od marta 2014. do maja 2015. godine, 9 slučajeva mikrocefalije u poređenju sa prosekom do najviše 2 slučaja mikrocefalije prethodnih godina(9).

Guillain-Barre-ov sindrom (GBS) je akutna, imunski posredovana poliradikuloneuropatija koja se obično javlja nakon virusnih ili bakterijskih infekcija. Patofiziološki mehanizam nije potpuno jasan. Globalna incidenca iznosi 1-4/100000 godišnje. U Francuskoj Polineziji od 42 pacijenta sa GBS kod 93% detektovano je prisustvo antitela, a 88% pacijenta je dalo anamnestičke podatke o infekciji sličnoj ZIKV(20).

Nekoliko zemalja Srednje i Južne Amerike prijavilo je porast broja obolelih od GBS uporedo sa porastom oboljevanja od ZIKV- Brazil, El Salvador, Kolumbija, Surinam i Venecuela (9). U Brazilu su od 76 pacijenta sa neurološkim simptomima 42 su klasifikovana kao GBS, a njih 26 (62%), opisali su da su imali simptome slične Zika groznici. U El Salvadoru je do 2015.godine broj obolelih od GBS iznosio je prosečno 169 po godini, a od 01.12.2015. godine do 06.01.2016. godine opisano je već 46 slučajeva GBS, a dva pacijenta su umrla. Od tih 46 slučajeva za mesec dana za 22 pacijenta podaci su bili dostupni i njih 12 (54%) su imali simptome slična Zika virusnoj infekciji (18). Na Martiniku su opisana dva slučaja GBS, a ZIKV je potvrđen metodom PCR u urinu(21). Tačna povezanost GBS i infekcije ZIKV nije još uvek dokazana.

Dijagnoza

Dijagnoza infekcije ZIKV se može pretpostaviti na osnovu anamnestičkih podataka – putovanje u rizična endemska područja, seksualni kontakti sa osobama suspektim na ZIKV infekciju itd. Diferencijalno dijagnostički osim drugih flavirusa i chikungunya virusa, treba isključiti HIV, morbile, šarlah, riketsijske infekcije, leptospirozu, parvovirus, enteroviruse, rubelu i sekundarni sifilis.

Za postavljanje definitivne dijagnoze infekcije ZIKV potrebna je laboratorijska potvrda virusološkim testovima. Koristi se više metoda: detekcija virusne nukleinske kise-

line, izolacija virusa i serološki testovi. Virusna nukleinska kiselina se može dokazati metodom RT-PCR. Najbolji uzorak je saliva i urin u prvih 3 do 5 dana, ili serum u prvih 1-3 dana. Za dokazivanje virusa iz semene tečnosti postoji malo podataka. Pretpostavlja se da je mnogo duže prisutan nego u krvi. Kao što je ranije navedeno u jednom slučaju virus je dokazan u semenoj tečnosti 62 dana nakon početka simptoma (10).

U dijagnostici infekcije ZIKV mogu se koristiti serološke metode, najčešće imunofluorescencija ili ELISA testovi za detekciju specifičnih IgM i IgG antitela u serumu. Antitela IgM klase, kao marker primarne infekcije su prisutna od 4-7 dana od početka simptoma i održavaju se 2-12 nedelja. Nakon akutne faze detekcija antitela nije pouzdana zbog ukrštene reaktivnosti sa drugim flavivirusima. U serološkoj dijagnostici mogu se dobiti lažno negativni rezultati nakon infekcije denga virusom ili nakon vakcinacije protiv žute groznice (21).

Terapija

Za infekciju ZIKV trenutno ne postoji vakcina niti specifična antivirusna terapija. Lečenje je simptomatsko. U slučaju da nije isključena denga, ne bi trebalo koristiti nesteroidne antiinflamatorne lekove zbog opasnosti od krvarenja.

Kod ove infekcije naročito su značajne preventivne mere, koje obuhvataju suzbijanje populacije komaraca u ugroženim područjima, zaštita od ujeda komaraca (adekvatna odeća, primena repelenata, insekticidnih mreža i dr.), zaštita putnika u međunarodnom saobraćaju, kao i preporuke za trudnice i one koji planiraju trudnoću ukoliko putuju u rizične oblasti. Pojedine zemlje Južne Amerike savetuju odlaganje trudnoće.

Zaključak

Zika virus se i dalje širi i teško je predvideti u kom smeru će se epidemija razvijati i sa kakvim posledicama na globalnom nivou. Teško je uticati i na populaciju komaraca koja zavisi od klimatskih promena. Kompetentnim vektorom smatra se i *Aedes albopictus* koji je prisutan na Mediteranu i Južnoj Evropi, gde bi moglo doći do nastanka epidemije u toku letnjih meseci. Na ovaj način bi oblast sa importovanim slučajevima postala zaraženo područje. Iako se za ovaj virus zna decenijama moguće posledice po ljudsko zdravlje su velika nepoznanica.

S obzirom na pojavu infekcije ZIKV u više geografskih područja i dosta nejasnoća u vezi sa ovom infekcijom ostaju brojne dileme koje će se tokom daljih istraživanja razjasniti.

Neka od pitanja koja traže odgovor su sledeća:

- Da li infekcija ovim virusom u toku trudnoće dovodi do mikrocefalije i u kom procentu? – Da li asimptomatska infekcija može uzrokovati fetalne abnormalnosti? – Kakav je optimalni pristup u prenatalnoj dijagnostici? – Koliko dugo je virus prisutan u semenoj tečnosti? – Da li infekcija znači i doživotnu otpornost? – Da li postoji uzročna veza između infekcije i GBS?

Abstract

ZIKV infection is known as Zika fever or Zika virus disease. Most common symptoms are fever, rash, joint pain. Illness is usually mild or flu-like. Primarily transmitted to people through the bite of *Aedes* mosquitoes. During pregnancy ZIKV infection may cause microcephaly and other brain defects. In adults may cause Guillain-Barre syndrome. There is no vaccine to and specific treatment. Key measure to prevent infection is protection against mosquito bites.

LITERATURA

1. ECDC. Countries and territories with local Zika transmission. Last updated 19 February 2016. Accessed 20 February 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx.
2. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509-20.
3. G. Kuno et G.J. J. Chang, Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses, *Arch Virol* 2007;152: 4, 687-696.
4. Guilherme Calvet, Renato S. Aguiar, Adriana S.O Melo, Simone A. Sampaio, Ivano de Filippis, Allison Fabri, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. Published online: February 17, 2016., *The Lancet Infectious Diseases* [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)00095-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)00095-5/abstract).
5. Duffi Mr, Chen et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of medicine* 2009; 360:2536-43.
6. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6. doi:10.3201/eid2011.141380. 24856001.
7. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of zika virus on EasterIsland, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2015. .26611910.
8. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885-6. doi:10.3201/eid2110.150847. 26401719.
9. World Health Organization. Zika situation report 19 February 2016. Accessed 20 February 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/zikasitrep_19Feb2016_eng.pdf?ua=1.
10. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61. doi:10.3201/eid2102.141363. 25625872.
11. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;:20761. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761. 24739982.
12. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. Published online 17 February 2016.
13. „Zika Virus Microcephaly And Guillain-Barré Syndrome Situation Report”. World Health Organization. 7 April 2016. Retrieved 8 April 20.
14. Vasquez, Amber M.; Sapiano, Mathew R.P.; Basavaraju, Sridhar V.; et al. (2016). „Survey of Blood Collection Centers and Implementation of Guidance for Prevention of Transfusion-Transmitted Zika Virus Infection — Puerto Rico, 2016”. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 65 (14): 375–378.
15. Hawaiian Department of Health. DOH news release: Hawaii Department of Health receives confirmation of Zika infection in baby born with microcephaly. Accessed 10 February 2016. <http://governor.hawaii.gov/newsroom/doh-news-release-hawaii-department-of-health-receives-confirmation-of-zika-infection-in-baby-born-with-microcephaly>.
16. 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- 160.
17. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016. doi:10.1056/NEJMoa1600651. 26862926.
18. World Health Organization. Zika virus: news and updates. Accessed 19 February 2016. www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline-update/en/.
19. Pan American Health Organization. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 1 December 2015. www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
20. Van-Mai Cao-Lormeau, Alexandre Blake, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen, et al. The Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Published online: February 29, 2016. *The Lancet* [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00562-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00562-6/abstract).
21. World Health Organization. Disease outbreak news. Guillain-Barre syndrome—France—Martinique. Released 8 February 2016. www.who.int/csr/don/8-february-2016-gbs-france-martinique/en/.
22. Charrel RN, Leparç-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response. *Bull World Health Organ* 2016