Sistema Salute, 60, 1, 2016: pp. 86-95

Note di aggiornamento

Infezione da Zika virus, epidemiologia e prevenzione

Zika virus infection, epidemiology and prevention

Vincenza Gianfredi[1], Massimo Moretti[2]

[1]*School of Specialization in Hygiene and Preventive Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy. orcid.org/0000-0003-3848-981X*

[2]*Department of Pharmaceutical Sciences, Unit of Public Health, University of Perugia, Perugia, Italy*

Parole chiave: Zika virus,epidemiologia, microcefalia, Guillan Barrè

RIASSUNTO

Obiettivi: l'epidemia di Zika virus in America del Sud e Caraibi continua a evolvere rapidamente, contribuendo a creare uno stato di preoccupazione intercontinentale. La veloce diffusione del virus, la presenza in Europa dell'*Aedes albopticus*, e l'assenza di precedente immunità, determinano un rischio concreto di contagio anche tra la popolazione europea. L'obiettivo del presente lavoro è dunque quello di presentare le conoscenze ad oggi disponibili su ZIKV e il suo potenziale ruolo patogenetico su microcefalia e Guillan Barrè syndrome (GBS); nonché presentare le misure messe in atto dalla Unione Europea per fronteggiare il rischio di contagio.

Metodi: la ricerca è stata effettuata utilizzando i principali documenti prodotti dalle agenzie internazionali come CDC di Atlanta (Centre for Disease Control), ECDC (European Centre for Disease Control and prevention), OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), documenti ministeriali e articoli scientifici disponibili su *Pubmed*.

Risultati: il quadro sintomatologico dell'infezione da ZIKV decorre nell'80% dei casi in modo asintomatico, raramente si riscontra artomialgie, febbre <38°C, congiuntivite e rush cutaneo. La principale modalità di trasmissione dello ZIKV è attraverso puntura di zanzara (Aedes aegypti) seppur recenti evidenze mostrerebbero una possibile trasmissione anche attraverso liquidi biologici come sangue e sperma; pertanto l'ECDC, tra le misure precauzionale, consiglia di porre attenzione ai rapporti sessualità (utilizzo del condom per almeno 28 giorni dopo il rientro da Paesi endemici) e alle trasfusioni ematiche.

Autore per corrispondenza: Vincenza Gianfredi, Tel: 075 5857417 Fax: 075 5857428 email: vincenza.gianfredi@studenti.unipg.it. Via del Giochetto, 2. Perugia – 06126

Conclusioni: i dati a oggi disponibili non sono al momento sufficienti per confermare il nesso causale tra diffusione dell'epidemia e incremento dei casi segnalati di microcefalia e GBS. È necessario però non creare allarmismi e, allo stesso tempo non sottovalutare il rischio. Sono diverse infatti, le iniziative di protezione transfrontaliera che l'Unione Europea e gli altri enti internazionali stanno sviluppando, così come la possibilità, da parte dell'EMA (European Medicines Agency), di mettere a punto un nuovo vaccino contro ZIKV.

Key words: Zika virus, epidemiology, microcephaly, Guillan Barrè syndrome

SUMMARY
Objectives: Zika virus epidemic in South America and the Caribbean continues to evolve rapidly, contributing to create intercontinental concern. The rapid spread of the virus, the presence of Aedes albopictus in Europe and the absence of previous immunity result in a real risk of contagion in the European population. The aim of this paper is therefore to present the knowledge available today on ZIKV and its potential pathogenic role in microcephaly and Guillain-Barré syndrome (GBS) as well as the measures put in place by the European Union to address the risk of contagion.
Methods: the research was carried out using the main documents produced by international agencies such as CDC in Atlanta (Centre for Disease Control), ECDC (European Centre for Disease Control and prevention), WHO (World Health Organization) as well as ministerial documents and scientific papers available on PubMed.
Results: ZIKV infection is asymptomatic in 80% of cases, rarely are documented arthritis, myalgia, fever <38 ° C, conjunctivitis and skin rash. The primary transmission is through the mosquito bites (Aedes aegypti), although recent evidence shows a possible transmission through body fluids such as blood and semen. Therefore, precautionary measures given by the ECDC include being careful about sexual intercourses (condom use for at least 28 days after their return) and blood transfusions.
Conclusions: the current data available are not sufficient to confirm the causal link between the epidemic and the increasing reported cases of microcephaly and GBS. However, it is necessary not to create alarm and, at the same time, not to underestimate the risk. The European Union and other international bodies are currently developing different kinds of cross-border protection initiatives. Moreover, the EMA (European Medicines Agency) is trying to develop a new vaccine against ZIKV.

Introduzione

Lo Zika Virus (ZIKV) prende il suo nome dalla omonima foresta, in Uganda, dove venne isolato per la prima volta grazie al sistema di sorveglianza della febbre gialla. Lo ZIKV fa parte dei flavivirus (anche noti come arbovirus), indentificato per la prima volta nel 1947 in campioni ematici di macaco. L'anno successivo, venne isolato nella zanzara Aedes africanus, uno dei suoi possibili vettori, per poi riscontrarlo nel 1952 anche in campioni biologici umani (Uganda e Tanzania). Esistono due linee principali di ZIKV, quello asiatico (recentemente emergente in America e nelle isole del Pacifico) e quello africano (1).

Trasmissione della malattia

La trasmissione del virus avviene principalmente mediante vettori; l'Aedes spp gioca un ruolo importante nella trasmissione selvaggia, tra questi l'*Aedes aegypti*, è considerato il principale

vettore della malattia soprattutto nelle zone urbane dell'Asia, mentre durante l'epidemia del 2007 in Micronesia, il vettore ritenuto responsabile fu *l'Aedes hensilii* (2), inoltre l'*Aedes albopticus*, da evidenze recenti, è ritenuto vettore competente nella trasmissione della malattia (3). La veloce diffusione del virus, la presenza dell'*Aedes albopticus* in molti paesi dell'Unione Europea (EU), principalmente nel Mediterraneo, e l'assenza di una precedente immunità, determinano un rischio concreto di contagio anche per la popolazione europea (4). Le punture da Aedes si verificano principalmente nelle ore diurne e la trasmissione del virus avviene durante il "pasto" ematico da parte della zanzara femmina (5). Il virus può vivere all'interno dell'artropode senza provocare la malattia, permettendo così la trasmissione a successivi animali sani (6). Crescenti evidenze dimostrerebbero anche una possibile trasmissione interumana mediante rapporti sessuali (7, 8), per via transplacentare o mediante trapianti d'organo o trasfusioni di sangue infetto.

Epidemiologia

Dopo il primo isolato ritrovamento in Uganda nel 1952, lo ZIKV viene ritenuto responsabile di un importante epidemia solo nel 2007 in Micronesia dove vengono riportati 185 casi sospetti di cui 108 confermati di cui 49 (26%) con esami laboratoristici (31 di loro sintomatici), mentre 59 (32%) solo sulla base della clinica (9). Il tasso di incidenza risultò essere di 14.6x1000 abitanti, e il 61% dei soggetti colpiti risultava essere di sesso femminile e di età inferiore ai 36 anni.(6) Nello stesso anno, e proprio a causa della diffusione del virus, il CDC di Atlanta riesce a mettere a punto il primo test per l'identificazione delle IgM ZIKV (6). Il secondo outbreak si verifica tra ottobre 2013 e aprile 2014 in Polinesia Francese, dove le autorità sanitarie locali confermano 383 casi e stimano che 3200 soggetti abbiano ricevuto cure a seguito di infezione da Zika. Successivamente, nel febbraio 2014, viene confermato il primo caso in Cile, mentre nel maggio 2015 iniziano le prime segnalazioni di casi confermati di Zika a Bahia e Rio Grande (Brasile) (10). Si sospetta però che l'outbreak in Brasile abbia avuto inizio tra febbraio e giungo 2015, poiché sono stati confermati 10 casi nel marzo 2015 a Camaçari (11, 12). Nel settembre 2015 si hanno le prime segnalazioni anche in Colombia, raggiungendo a fine novembre 488 casi confermati. Nell'ottobre 2015 alla Federal University of Bahia viene sequenziato il genoma del ZIKV estratto da campioni di pazienti infetti, rivelando una sovrapposizione del 99% con il genoma isolato nl 2013 durante l'outbreak in Polinesia Francese (11, 13). A novembre 2015 invece si ha la conferma di 5 casi di Zika anche a Suriname. Alla data del 23 febbraio 2016, secondo fonti CDC di Atlanta sono 34 gli Stati che riportano casi di ZIKV autoctoni. (*America*: Aruba, Barbados, Bolivia, Bonaire, Brasile, Colombia, Puerto Rico, Costa Rica, Curacao, Republica Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guiana Francese, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamaica, Martinique, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Saint Martin, Suriname, Trinidad and Tobago, U.S. Virgin Islands, Venezuela. *Oceania/Isole del Pacifico*: American Samoa, Marshall Islands, Samoa, Tonga. *Africa*: Cape Verde) (14).

Clinica

Il periodo di incubazione va dai 3 ai 12 giorni, segue poi la comparsa dei sintomi, della durata di 4-7 giorni, con successiva viremia che dura dai 3 ai 5 giorni. Il quadro sintomatologico è piuttosto sfumato, e risulta sovrapponibile ad altre infezioni da arbovirus (Dengue, febbre gialla, ecc.), inoltre in circa l'80% dei casi la malattia decorre in maniera asintomatica. I sintomi, quando presenti sono: artralgie, artro-mialgie, rush con o senza febbre che di solito non supera i 38°C, può essere presente congiuntivite, sensazione di stanchezza e cefalea. Non sembra avere carattere fatale, è stato infatti registrato un solo caso di exitus in una ragazza colombiana di 15 anni affetta da anemia falciforme, aprendo il dibattito scientifico sull'eventuale fattore di rischio rappresentato dalla malattia stessa (15). L'interesse internazionale sull'infezione da ZIKV nasce dunque dalla presunta associazione tra l'infezione e le malformazioni (microcefalia) al Sistema Nervoso Centrale (SNC) in feti di donne che contraggono la malattia durante il I o II trimestre di gravidanza. Inoltre nel corso dell'epidemia iniziata nel 2015 in Brasile, si è registrato un aumento dei casi segnalati di Guillan-Barrè syndrome (GBS). I dati ad oggi disponibili determinati dall'associazione temporale (evidenze di tipo ecologico) tra diffusione dell'epidemia e incremento di microcefalia o GBS non sono al momento sufficienti per confermare il nesso causale (1).

ZIKV e rischio di microcefalia

La microcefalia è una malformazione congenita del SNC, che si caratterizza per un anomalo sviluppo del cervello e conseguentemente della scatola cranica che risulta dunque di dimensioni ridotte. Il mancato sviluppo della scatola cranica induce una precoce saldatura delle suture che compongono la volta cranica stessa comportando una circonferenza occipito-frontale ridotta e problemi cognitivi. La microcefalia può essere diagnosticata precocemente durante lo sviluppo fetale, o in alternativa al momento della nascita. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce microcefalia una circonferenza minore alle 2 deviazioni standard in riferimento all'età, etnia, età gestazionale, e sesso, o inferiore al secondo percentile (16). Il primo febbraio 2016 l'OMS, dichiara l'emergenza sanitaria internazionale a seguito dell'allarme lanciato dal Ministero della Salute brasiliano nel novembre 2015 e conseguente all'insolito aumento del numero di nati con microcefalia. Il Brasile, infatti, dal 2010 riporta ogni anno circa 200 casi di microcefalia tra i nuovi nati, mentre nel periodo tra ottobre 2015 e gennaio 2016 le autorità sanitarie brasiliane riportano 3530 casi di microcefalia, di cui 404 suggestivi di microcefalia da ZIKV (17). La confermata presenza di ZIKV nel liquido amniotico di due gestanti con sintomi compatibili con infezione da ZIKV avvalora l'ipotesi di trasmissione transplacentare già nota per gli altri flavivirus (18). Inoltre nel periodo tra agosto e ottobre 2015, si sono riscontrati 35 casi di microcefalia di cui 26 madri sintomatiche durante il I e II trimestre di gravidanza; 27 bambini sono stati sottoposti a test di neuroimaging risultando tutti positivi (17).
A seguito dell'allarme lanciato dalle autorità brasiliane, nel novembre 2015 anche la Polinesia

Francese dichiara di aver registrato un ingiustificato aumento di microcefalia passando da 1 caso/anno a 17 casi/anno nel periodo tra il 2014-2015. Dei 17 casi, gestanti tutte asintomatiche, le analisi laboratoristiche hanno riscontrato in 4 gravide IgG per flavivirus, ad indicare una possibile infezione da ZIKV asintomatica.(18) Inoltre le autorità francesi hanno retrospettivamente riscontrato 5 nati con disfunzione del tronco encefalico o difetti di mielinizzazione, e 12 con anomalie del SNC come microcefalia, agenesia del corpo calloso, severa dilatazione ventricolare (>10 mm) destrutturazione delle strutture cerebrali, e ipoplasia cerebellare. Di queste 12 gestazioni, 9 si sono concluse con aborto spontaneo, mentre 3 feti sono nati con polimalformazioni.(1) Nel gennaio 2016 in Polinesia Francese 23 gestanti risultavano positive per ZIKV non riportando però anomalie fetali (18).
Diverse sono le motivazioni che rendono difficoltosa l'attribuzione allo ZIKV di un ruolo patogenetico nelle malformazioni del SNC dei neonati. Infatti il decorso asintomatico in oltre l'80% dei casi, l'assenza di test gold standard per la diagnosi dell'avvenuta infezione, lo scarso valore predittivo della microcefalia nello sviluppo successivo di ritardo mentale, la mancata standardizzazione della definizione di microcefalia e la variabilità della circonferenza occipito-frontale in relazione all'età, età gestazionale, sesso, ed etnia rendono complicato il ruolo delle autorità sanitarie internazionali. D'altra parte però in 14 casi riportati in Brasile, è stato possibile confermare la presenza dello ZIKV in campioni biologici fetali. Inoltre in nessuno degli altri Paesi in cui lo ZIKV è epidemico sono stati riportati casi di malformazione del SNC. È pur vero però, che la diffusione in questi ultimi ha avuto inizio nell'ultimo trimestre del 2015, per cui solo la sorveglianza e il monitoraggio dei casi congeniti potrà avere un ruolo determinante. La nota associazione tra complicanze neurologiche e Dengue e Chikungunya rafforza però il sospetto del ruolo patogenetico dello ZIKV nella genesi delle malformazioni fetali. Ulteriori studi epidemiologici sono necessari per confermare tale associazione.

GBS e ZIKV

La sindrome di Guillain-Barré è una malattia neurologica acuta che produce un deficit sensomotorio distale, bilaterale e simmetrico. In molti casi lo sviluppo della GBS fa seguito ad una precedente malattia infettiva. L'incidenza annuale della GBS è stimata tra 0,4 e 4,0 casi ogni 100.000 abitanti/anno. In Nord America e in Europa GBS è più comune negli adulti (maschi) e aumenta progressivamente con l'età (19). A seguito di un'amentata segnalazione di casi di GBS nel sud e nel centro America, la PAHO (Pan American Health Organization) e la OMS hanno lanciato, il 1 dicembre 2015, l'allerta circa la possibile associazione tra ZIKV e insorgenza di GBS. I primi casi a essere stati segnalati risalgono a luglio 2015 a Bahia dove 42 pazienti (su 76) hanno avuto diagnosi di GBS, e di questi il 62% aveva riportato in anamnesi sintomi compatibili con infezione da ZIKV. Inoltre, nel Novembre 2015, 7 pazienti con sindromi neurologiche hanno ricevuto diagnosi confermata di Zika (19). In totale, per tutto il 2015, in Brasile è stato riportato un aumento del 19% di casi diagnosticati di GBS rispetto al

2014. In Colombia, a febbraio 2016, l'International Health Regulations (IHR) ha riportato un aumento dei casi di GBS (19), così come in El Salvador, dove si sono avuti anche due decessi (20), e in Venezuela dove per 55 pazienti è stato fatto ricorso alla terapia intensiva (21). In Suriname l'incidenza annua di GBS è di 4 casi/anno, nel 2015 però ne sono stati diagnosticati 10 e 8 solo nel gennaio 2016 (19). Il sospetto che esista una correlazione tra GBS e ZIKV viene avvalorato dal ritrovamento dello ZIKV in tessuti neuronali di animali infettati in laboratorio (17). A Martinique le autorità sanitarie hanno confermato 2 casi di GBS in pazienti affetti da ZIKV (22). Nella Polinesia Francese invece di 76 pazienti con disturbi neurologici 42 hanno ricevuto diagnosi di GBS, analisi retrospettive hanno dimostrato la positività di questi pazienti per Dengue e ZIKV (19). In Nuova Zelanda e in Francia, rispettivamente il 29 gennaio e il 4 febbraio, hanno confermato entrambi 1 caso di GBS in un paziente con infezione importata da ZIKV (22, 23). Nonostante le crescenti segnalazioni, però i dati a disposizione non sono ancora sufficienti a stabile in maniera univoca il nesso causale tra ZIKV e GBS.

La situazione in Europa

In Europa a oggi non c'è segnalazione di casi autoctoni, ma solo di soggetti rientrati dai paesi coinvolti dalla epidemia. I Paesi che hanno registrato già dei casi importati di infezione da ZIKV sono: Italia, Francia, Danimarca, Finlandia, Germania, Portogallo, Olanda, Spagna e Svezia. Il primo caso italiano risale al maggio 2014 ed è stato diagnosticato in un paziente di 60 anni di ritorno da Salvador de Baia in Brasile (24). Il genoma del virus isolato in Finlandia nel giungo 2015 risulta essere molto simile alla linea asiatica (25). Iniziali studi di sequenziamento del genoma della linea asiatica ha evidenziato un possibile adattamento nel codone NS1, che potrebbe essere responsabile dell'aumentato tasso replicativo del virus nonché una somiglianza antigenica tra ZIKV e Dengue (26). Nel 2013 il Parlamento Europeo e i 28 Stati membri hanno concordato un riferimento legislativo relativo alle minacce alla salute a carattere transfrontaliero, denominata decisione 1082: Gestione delle crisi determinate dalle gravi minacce per la salute a carattere transfontaliero nell'EU. La decisione 1082/2013/UE é un importante passo avanti per migliorare la sicurezza sanitaria nell'Unione Europea al fine di tutelare i cittadini da una vasta gamma di minacce transfrontaliere causate da malattie trasmissibili, chimiche, biologiche o eventi ambientali. La decisione prevede quattro importanti vantaggi:

- Il rafforzamento della pianificazione della preparazione
- Il miglioramento delle valutazioni e la gestione di gravi minacce per la salute di tipo transfrontaliere
- La creazione e condivisioni di strategie efficaci e coerenti
- Istituire e assegnare valore legale al Comitato per la Sicurezza Sanitaria (CSS), composto dai rappresentati dei 28 Stati membri (27). La UE in data 15 febbraio 2016 ha istituito il Corpo Medico Europeo per facilitare la mobilizzazione di medici ed esperti di Sanità Pubblica così come attrezzature per fronteggiare situazioni di emergenze all'interno e all'esterno dell'UE (28).

Diffusione per via sessuale e ematica

A seguito dei numerosi casi di malattia riscontrati, è in aumento anche la segnalazione di infezioni trasmesse per via sessuale o ematica. L'ultimo caso confermato di infezione sessuale risale al 2 febbraio 2016 in Texas (7). Sospetto risulta invece essere il caso, diagnosticato retrospettivamente, di una donna di 29 anni italiana che aveva avuto rapporti non protetti con l'unico caso non autoctono identificato nel maggio 2015 in Italia (29,30). La conferma del possibile contagio attraverso lo sperma è determinato dal ritrovamento, 3 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi, di RNA virale nello sperma di un uomo di 44 anni, anche Hearn et al. Sono riusciti a isolare tramite PCR l'RNA virale in un campione di sperma dopo 28 giorni dalla comparsa dei sintomi. In entrambi i casi però non si è stati in grado di valutare la vitalità del virus e dunque il reale rischio di trasmissione di malattia. Questi dati però hanno confermato che ZIKV è isolabile da campioni biologici come sangue, urine, e saliva principalmente nella fase di acuzie, mentre nello sperma nella fase successiva. Come conseguenza di queste recenti scoperte, i Paesi dell'EU consigliano agli uomini che ritornando da un viaggio nei paesi epidemici, di utilizzare il condom per almeno 28 giorni successivi al rientro, mentre di prolungare la profilassi a 6 mesi, qualora si sviluppino sintomi compatibili con la malattia. Per le donne rientrate da tali Paesi, invece, l'ECDC consiglia di evitare gravidanze per almeno 28 giorni dopo il ritorno in patria. Per quanto riguarda le donazioni di sangue, anche qui il rischio è possibile ma non ancora confermato. Solo due casi sospettati in Brasile a seguito di trasfusione, sebbene 42 dei 1505 (3%) dei donatori scrinati in Polinesia Francese risultavano positivi alla PCR-RNA-ZIKV pur essendo asintomatici. Per cui i Paesi europei consigliano ai viaggiatori di ritorno dai paesi epidemici di evitare donazioni di sangue nei 28 giorni successivi al rientro, e di segnalare al personale sanitario l'eventuale comparsa di sintomi compatibili, nei 14 giorni successivi alla donazione.

Raccomandazioni generali

Non essendo disponibili farmaci per il trattamento, né vaccini per la prevenzione, le uniche alternative utili ad evitare il contagio sono di tipo individuali. L'ECDC invita i viaggiatori, che si recano in zone a rischio ZIKV, di informarsi circa la diffusione del virus e di utilizzare dispositivi personali di protezione contro eventuali punture di zanzara. Tali misure preventive si basano sull'utilizzo di repellenti da applicare durante tutta la giornata e soprattutto nelle ore diurne, periodo di maggiore attività delle zanzare. Inoltre si consiglia di adoperare repellenti specifici ed adatti per Aedes spp, utili anche per gestanti, mentre se ne sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni. Si consiglia di indossare indumenti a manica lunga, e di utilizzare zanzariere. Inoltre, alla luce delle crescenti evidenze, si invitano tutte le gestanti a rimandare i viaggi nelle zone affette, così come per i pazienti con disordini del sistema immunitario. In fine si invitano i soggetti rientrati da un viaggio in queste zone a posticipare eventuali gravidanze e a utilizzare condom per almeno 28 giorni. A queste raccomandazioni per i viaggiatori si aggiungono quelle alla popolazione locale che fanno riferimento principalmente al controllo delle acque stagnanti,

e alla protezione delle acque conservate in serbatoi di raccolta.

Conclusioni

L'ampia e veloce diffusione a cui abbiamo assistito in questi ultimi mesi è dovuta all'alto numero di soggetti *naïve*, alla grande presenza di vettori competenti, a condizioni climatiche favorevoli, all'alta densità abitativa, nonché agli intensi movimenti migratori da e verso i Paesi epidemici. Allo stato attuale l'ECDC non mostra preoccupazione verso lo svolgimento dei giochi Olimpici di Rio 2016 e questo perché i giochi si svolgeranno durante il periodo invernale (5-21 agosto 2016). Le condizioni climatiche e di bassa umidità dell'aria inducono condizioni sfavorevoli per la sopravvivenza stessa dell'Aedes. Il rischio però di diffusione del virus nei Paesi di origine rimane essendo questo determinato dalla presenza, in EU, del vettore competente. È necessario però non creare allarmismi, e allo stesso tempo non sottovalutare il rischio. E proprio per questo motivo, oltre al già citato intervento della Commissione per la Sicurezza Sanitaria, e all'istituzione del Corpo Medico Europeo, anche l'European Medicines Agency (EMA) ha attivato una task force di esperti in grado di dare consigli su tutte le questioni scientifiche e normative per la ricerca e lo sviluppo di farmaci o vaccini contro il virus (31).

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention Control (ECDC). Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm: European Centre for Disease Prevention Control: 2015 Contract No.: 24 November 2015.
2. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. The New England journal of medicine. 2009 Jun 11; 360(24):2536-43. PubMed PMID: 19516034.
3. Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. PLoS neglected tropical diseases. 2013;7(8):e2348. PubMed PMID: 23936579. Pubmed Central PMCID: 3731215.
4. Lucey DR. Time for global action on Zika virus epidemic. Bmj. 2016;352:i781. PubMed PMID: 26856896.
5. European Centre for Disease Prevention Control (ECDC). Frequently Asked Questions. Questions and answers: Zika virus disease. 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Frequently-Asked-Questions.aspx.
6. Ioos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Medecine et maladies infectieuses. 2014 Jul;44(7):302-7. PubMed PMID: 25001879.
7. Dallas County Health and Human Services (DCHHS). DCHHS reports first Zika virus case in Dallas county acquired through sexual transmission. Dallas: 2016. Report 2 February 2016.
8. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerging infectious diseases. 2011 May;17(5):880-2. PubMed PMID: 21529401. Pubmed Central PMCID: 3321795.
9. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European commu-

nicable disease bulletin. 2014;19(41). PubMed PMID: 25345518.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Confirmação do Zika vírus no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde (Brasil)2015 [2015 May 14]. Available from: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17701-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil.
11. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. Emerging infectious diseases. 2015 Oct;21(10):1885-6. PubMed PMID: 26401719. Pubmed Central PMCID: 4593454.
12. Cardoso CW, Paploski IA, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MM, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. Emerging infectious diseases. 2015 Dec;21(12):2274-6. PubMed PMID: 26584464. Pubmed Central PMCID: 4672408.
13. Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparc-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. Genome announcements. 2014;2(3). PubMed PMID: 24903869. Pubmed Central PMCID: 4047448.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). All Countries and Territories with Active Zika Virus Transmission Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention [cited 2016 February 23, 2016]. Available from: http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html.
15. Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC. Fatal Zika virus infection in girl with sickle cell disease, Colombia. Emerging infectious diseases. 2016;22(5).
16. PAHO/WHO. Epidemiological Alert: Increase of microcephaly in the northeast of Brazil. 2015. Report 17 November 2015
17. European Centre for Disease Prevention Control (ECDC). Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome. Second updat. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control: 2016 Report 8 February 2016.
18. European Centre for Disease Prevention Control (ECDC). Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control: 2016 Contract No.: 21 January 2016.
19. Word Health Organization (WHO). Zika situation report neurological sydrom and congenital anomalies. zika situation report neurological syndrome and congenital anomalies 5 february 2016. 2016 5 february 2016. Report No.
20. Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (SIEI). Zika - el salvador: síndrome de guillain-barré, aumento marcado, alerta sanitaria. Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas 2016 [8 gennaio 2016]. Available from: http://www.promedmail.org/post/3924202.
21. Ministerio del Poder Popular para la Salud. ZULIA: Secretaria de Salud afirma que es muy pronto para saber si el Zika se relaciona con el Guillain– Barré Ministerio del Poder Popular para la Salud 2016 [13 gennaio 2016]. Available from: http://www.mpps.gob.ve/.
22. Cire antilles guyane. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane Situation épidémiologique Point épidémio. 2016;5 1-6.
23. Ministry of Health (New Zealand). Media release: Zika virus update. 2016 [29 January 2016]. Available from: http://www.health.govt.nz/news-media/media-releases/zika-virus-update.
24. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Gunther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2015;20(23). PubMed PMID: 26084316.
25. Korhonen E, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H, Raassina M, Vapalahti O. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. Eurosurveillance. 2015;21(2).
26. Freire CC, Iamarino A, Neto D, Sall AA, PM. Z. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. . bioRxiv. 2015 15 Nov

27. European Commission. Crisis Management for health threats in the EU. European Commission 2016 [updated 13/01/2016]. Available from: http://ec.europa.eu/avservices/video/player.cfm?ref=I115268&sitelang=en&videolang=IT.
28. European Commission. EU launches new European Medical Corps to respond faster to emergencies Brussels, European Commission2016 [updated 15 February 2016]. Available from: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-263_en.htm.
29. G Venturi, L Zammarchi, C Fortuna, ME Remoli, E Benedetti, C Fiorentini, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. Eurosurveillance. 2016;21(8). Epub 25 February 2016.
30. Epicentro. Infezione da Zika virus. Ultimi aggiornamenti Istituo Sueriore di Sanità, Roma 2016. Available from: http://www.epicentro.iss.it/1/argomenti/zika/aggiornamenti.asp.
31. European Medicines Agency (EMA). EMA sets up task force on Zika virus European Medicines Agency 2016 [8 febbraio 2016]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002466.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno