Wirus Zika – nowe zagrożenie dla bezpieczeństwa krwi oraz przeszczepów tkanek i narządów?

Zika virus – a new risk for blood safety, and tissue and organ transplantation?

Justyna Osińska, Jolanta Korsak, Małgorzata Dorman, Agnieszka Rzeszotarska

Zakład Transfuzjologii Klinicznej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM

Streszczenie. Wirus Zika, zaliczany do rodziny *Flavivirydae*, przenoszony jest przez samice komara z rodzaju *Aedes.* Po tym, jak rozprzestrzenił się poza Afrykę i Azję, jest odpowiedzialny za nowe transmisyjne choroby zakaźne. Większość zakażeń wirusem przebiega subklinicznie lub charakteryzuje się słabo wyrażonymi objawami grypopodobnymi. Do powikłań powstałych w wyniku zakażenia wirusem Zika należą zmiany neurologiczne w postaci zespołu Guillaina i Barrego oraz mikrocefalii u noworodków urodzonych przez zakażone matki. Nie zdefiniowano ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem przez składniki krwi lub przeszczepy tkankowo-narządowe, chociaż duża liczba zakażeń przebiegających bezobjawowo, w tym u potencjalnych dawców, stwarza taką możliwość. Dlatego też w wielu krajach Europy oraz obu Ameryk wprowadzono procedury, które zarekomendowano dawcom powracającym z podróży do krajów objętych epidemią. W artykule dokonano analizy obecnego stanu wiedzy dotyczącego zagrożeń związanych z transmisją wirusa Zika oraz możliwego wpływu zakażenia na bezpieczeństwo przetoczeń i przeszczepów.
Słowa kluczowe: wirus Zika, epidemiologia, diagnostyka, bezpieczeństwo krwi, bezpieczeństwo przeszczepów

Abstract. Zika virus belongs to the *Flaviviridae* family, which is transmitted by female mosquitoes of the genus *Aedes*. Its spread out of Africa and Asia resulted in the emergence of newly vector-borne infectious diseases. Most of the Zika infections run a subclinical course or present with weakly expressed flu-like symptoms. Complications of the Zika virus infections include neurological abnormalities in Guillain-Barre syndrome and microcephaly in infants born to infected mothers. The risk of transmission through blood components or tissue/organ transplants has not been established, however a high number of asymptomatic infections, particularly among potential donors, makes it possible. Therefore, many countries in Europe and both Americas have introduced procedures for donors returning from countries gripped by the epidemic. The article analyzes the available knowledge concerning the risks posed by transmission of the Zika virus and the possible impact of infection on the safety of transfusions and transplants.
Key words: Zika virus, epidemiology, diagnostics, blood safety, transplant safety

Nadesłano: 12.01.2017. Przyjęto do druku: 13.03.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 218–224
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM
Zakład Transfuzjologii Klinicznej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44
tel./fax + 48 261 817 247
e-mail: zt@wim.mil.pl

Wstęp

Wirus Zika (ZIKV) to przenoszony przez komary flawiwirus, który skupił na sobie uwagę służb medycznych po tym, jak rozprzestrzenił się poza Afrykę i Azję oraz wpłynął na pojawienie się powikłań i śmiertelność noworodków urodzonych przez zakażone matki. Do lipca 2016 r. opisano przypadki przeniesienia wirusa w 56 krajach zaledwie w ciągu 9 miesięcy. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że do końca 2016 roku na świecie będzie około 3–4 milionów zakażonych wirusem Zika [1].

ZIKV po raz pierwszy zidentyfikowano w 1947 roku u małp Rhesus na terenie lasu Zika w Ugandzie (Afryka Wschodnia). Zakażenie wirusem Zika u człowieka po raz pierwszy opisano w 1952 roku w Ugandzie i Tanzanii, a w 1953 roku potwierdzono przypadek objawowego zakażenia w Nigerii. U ludzi ZIKV wywołuje ostrą chorobę infekcyjną, tzw. gorączkę Zika, która objawami

przypomina grypę. ZIKV należy do RNA wirusów otoczkowych, zaliczany jest do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus.* Jest spokrewniony między innymi z wirusami wywołującymi gorączkę denga, gorączkę Zachodniego Nilu, japońskie zapalenie mózgu, kleszczowe zapalenie mózgu i żółtą gorączkę [1,2].

Epidemiologia zakażeń wirusem Zika

W okresie od lat 50. do 80. XX wieku wirus krążył po Afryce i Azji, powodując sporadyczne zachorowania u ludzi. Sytuacja zmieniła się w 2007 roku, w którym to po raz pierwszy odnotowano ognisko epidemii poza terenem stałego bytowania wirusa, na wyspie Yap na Pacyfiku. Na przełomie 2013 i 2014 roku epidemię Zika raportowano w Polinezji Francuskiej, gdzie około 11% społeczeństwa wykazywało objawy choroby. Geograficzny zasięg wirusa Zika stale się powiększał [3]. Od lutego 2015 roku odnotowywano rodzime przypadki zakażenia wirusem Zika w Brazylii, gdzie obecnie ZIKV stanowi największy problem zdrowotny. Brazylijskie Ministerstwo Zdrowia szacuje, że w 2015 roku zakażeniu uległo 0,5–1,5 miliona osób [4]. Drugim krajem w obu Amerykach z największą liczbą zakażonych jest Kolumbia. Od października 2015 roku do 25 czerwca 2016 roku na świecie odnotowano 87 844 prawdopodobnych i 8850 potwierdzonych przypadków zakażeń wirusem Zika [5]. Na rycinie 1. przedstawiono obszary występowania ZIKV.

Według danych WHO do 28 października 2016 roku transmisja wirusa Zika została udokumentowana w 73 państwach i regionach świata, a w 12 krajach: Argentynie, Kanadzie, Chile, Francji, Włoszech, Niemczech, Holandii, Nowej Zelandii, Peru, Portugalii (Madera), Hiszpanii oraz USA, odnotowało pozawektorowe przeniesienie wirusa Zika z człowieka na człowieka [6,7]. Do dziś nie odnotowano tzw. zakażeń lotniskowych (transkontynentalne loty samolotów z komarami, wektorami zakażenia, na pokładzie i przypadki zachorowań w okolicach lotnisk u ludzi, którzy nie przebywali w rejonach endemicznego/epidemicznego występowania choroby), jakie zdarzają się w przypadku na przykład malarii. Ryzyko importu zakażonych wirusem Zika komarów w kabinach samolotów jest małe, mimo to WHO wprowadziła szczegółowe zalecenia dezynsekcji samolotów i hali oraz regionów wokół lotnisk [8].

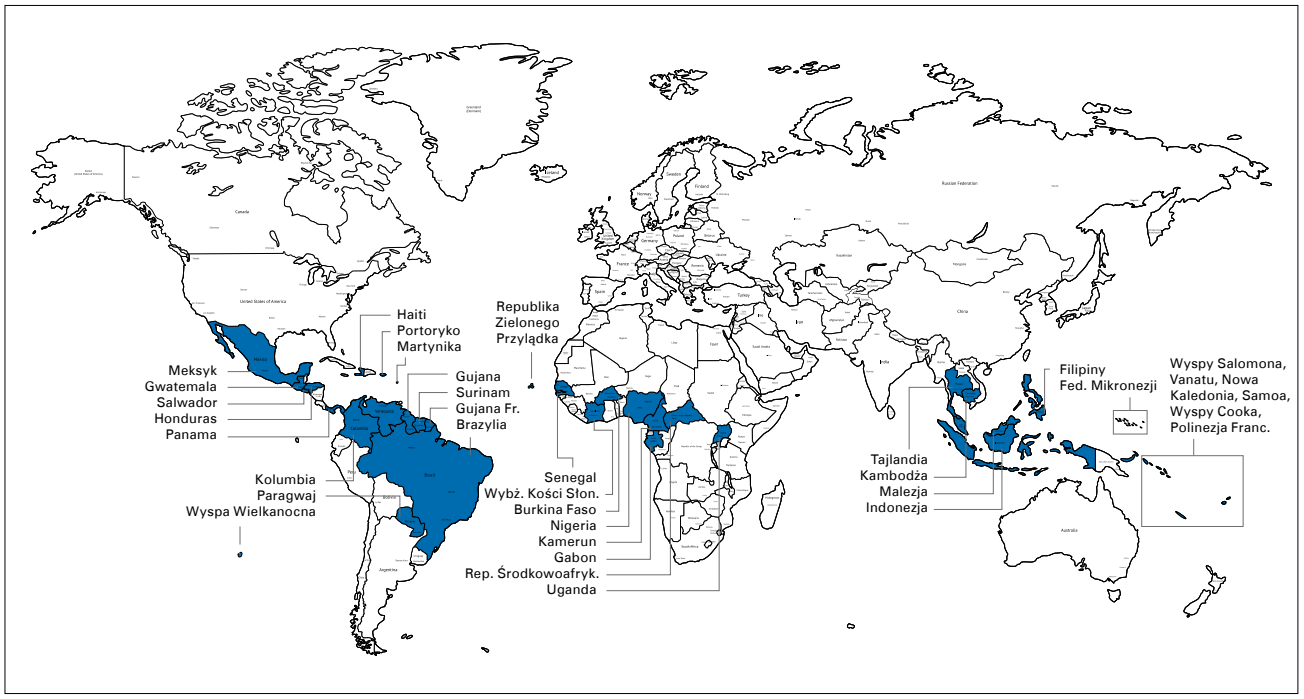
W kontynentalnych Stanach Zjednoczonych Ameryki Departament Zdrowia na Florydzie w lipcu 2016 roku potwierdził wystąpienie 4 przypadków rodzimej transmisji zakażenia wirusem Zika w wyniku ukłucia komara (w hrabstwach Miami-Dade i Broward). Następnie w ciągu siedmiu dni na przełomie lipca i sierpnia 2016 roku zarejestrowano kolejne 25 przypadków rodzimych zakażeń ZIKV [9]. Łącznie do lipca 2016 roku w USA stwierdzono 1403 przypadki zakażeń wirusem Zika, w tym 400 u kobiet w ciąży oraz 15 zakażeń drogą kontaktów seksualnych [10]. W przebiegu ww. zakażeń obserwowano powikłania w postaci zespołu Guillaina i Barrego (5 przypadków) oraz mikrocefalii (3 przypadki) [10].

Drogi przenoszenia wirusa Zika

Główną drogą przenoszenia wirusa na człowieka są ukłucia zakażonych samic komara z rodzaju *Aedes,* głównie gatunku *Aedes aegypti* oraz *Aedes albopictus.*

Możliwość transmisji wirusa Zika istnieje w rejonach geograficznego występowania komarów *Aedes*. Obszar występowania zakażeń Zika w dużej mierze pokrywa się z obszarem występowania innych arbowirusów [2,11]. Komar *Aedes aegypti* występuje w rejonach tropikalnych i subtropikalnych, w Europie na rosyjskim wybrzeżu Morza Czarnego. Jest wektorem wirusa Zika odpowiedzialnym za obecną epidemię w obu Amerykach [2]. Gatunek *Aedes albopictus*, nazywany komarem azjatyckim lub tygrysim, przenosi wirusa głównie w Afryce. Jest odporny na niskie temperatury (w Japonii jego obecność stwierdzano na obszarach, gdzie izoterma wynosiła +12°C). Od początku XX wieku obserwuje się ekspansję *Ae. albopictus* na całym świecie. W latach 70. komar ten pojawił się w Europie na wybrzeżu Morza Śródziemnego [2,12]. Biologiczna zdolność obu gatunków komara do przenoszenia wirusa Zika jest podobna. Jednak w obrębie samego gatunku *Aedes* istnieją różnice w podatności na zakażenie wirusem. Nie jest jasne, jak europejska populacja *Aedes* adaptuje się do wirusa Zika. Uważa się, że *Ae. albopictus* ma mniejszą skuteczność przenoszenia arbowirusów, w tym ZIKV, niż *Ae. aegypti.* Z drugiej strony, *Ae. albopictus* występuje w wielu regionach europejskich i jest zaangażowany w ostatnie infekcje arbowirusowe w Europie [2,12].

Potwierdzoną drogą przenoszenia zakażenia z człowieka na człowieka, poza ukłuciem komara, jest droga kontaktów seksualnych [2]. Pierwszy przypadek zakażenia wirusem Zika przeniesionego drogą seksualną opisano w 2008 roku w USA (kobieta zakażona przez męża powracającego z Senegalu) [13]. Udokumentowano przypadki zakażenia drogą płciową partnerek mężczyzn w USA, Argentynie, Chile, Nowej Zelandii, Peru, Kanadzie, którzy podróżowali w regiony występowania epidemii wirusa. W Europie pięć krajów odnotowało przypadki przeniesienia zakażenia ZIKV tą drogą: Francja (11 przypadków), Włochy (2 przypadki) i po jednym przypadku w Holandii, Portugalii oraz Hiszpanii [14]. Cechą charakterystyczną opublikowanych opisów zakażeń przeniesionych drogą płciową było przeniesienie wirusa od zakażonego mężczyzny na jego partnerkę lub partnera seksualnego. W lipcu 2016 roku w USA potwierdzono pierwszy przypadek zakażenia wirusem Zika mężczyzny, który miał kontakt płciowy z zakażoną kobietą



Rycina 1. Obszary występowania zakażeń wirusem Zika (oprac własne za: Centers for Disease Control and Prevention)
Figure 1. Zika virusinfection regions (oprac własne za: Centers for Disease Control and Prevention)

[15]. Obecność wirusa Zika w nasieniu utrzymuje się do 24 dni od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby. Obserwowano również dłuższe okresy wiremii, nawet do 6 miesięcy po zakażeniu [15,16]. Większość udokumentowanych przypadków przeniesienia wirusa drogą płciową wystąpiła po przeniesieniu zakażenia z osoby mającej objawy chorobowe, ale opisano także dwa przypadki przeniesienia zakażenia od bezobjawowego zakażonego [15,16]. Wirusa wykryto również w wydzielinie z pochwy. Dane na temat utrzymywania się RNA ZIKV w drogach rodnych są rozbieżne. Badania Prisant i wsp. wskazują na utrzymywanie się wirusa do 3 tygodni od wystąpienia objawów [17], natomiast badania Murray i wsp. szacują ten okres na 11, 13 lub 14 dni od wystąpienia objawów choroby [18]. Dane statystyczne wykazują, że jakkolwiek droga seksualna zwiększa ryzyko zakażenia i szerzenie epidemii, to jej nie inicjuje i nie podtrzymuje [17,18].

Inną potwierdzoną drogą przenoszenia wirusa Zika jest droga wewnątrzmaciczna i okołoporodowa od zakażonej matki na dziecko [19]. RNA wirusa wykryto w płynie owodniowym, krwi i próbkach tkanek, włącznie z tkanką nerwową. Możliwe są również zakażenia personelu medycznego podczas diagnostyki materiału skażonego wirusem oraz przeniesienie wirusa z dawcy na biorcę podczas przetoczenia krwi [5,20,21]. Analiza czterech zawleczonych przypadków zakażenia wirusem Zika z Wenezueli do Chin wykazała, iż wiremia Zika u jednego bezobjawowego zakażonego była na porównywalnym poziomie (10 000 kopii/ml) z przypadkami pełnoobjawowymi w okresie od 7. do 9. dnia po możliwej ekspozycji na ukłucia komara. Obserwacje te wskazują, że przypadki bezobjawowe mogą mieć porównywalny ładunek wirusa do przypadków objawowych [5].

Objawy zakażenia wirusem Zika

Zakażenia wirusem Zika w około 80% przypadków przebiegają bezobjawowo lub w postaci łagodnych objawów klinicznych. Okres inkubacji choroby wynosi 3–12 dni. Objawy zakażenia wirusem Zika, tak jak w przypadku zakażeń innymi arbowirusami, są podobne do infekcji grypopodobnych. Występuje umiarkowana gorączka (zazwyczaj <38°C), wysypka plamisto-grudkowa na kończynach dolnych i górnych (w 1.–2. dniu choroby w 90% przypadków), bóle głowy i mięśni, bóle zagałkowe, zapalenie spojówek, obrzęk i ból stawów, głównie drobnych stawów dłoni i stóp. Objawy ustępują po 2–7 dniach. Choroba ma charakter samoograniczający. Ze względu na mało charakterystyczne objawy może zostać nierozpoznana lub omyłkowo zdiagnozowana jako inna choroba, np. denga czy chikungunya, które mają podobny obraz kliniczny i zasięg geograficzny [22]. W różnicowaniu może pomóc występowanie określonych objawów, np. hepatomegalia w denga, niewystępująca

w zakażeniach ZIKV, czy zapalenie spojówek występujące rzadko w denga i chikungunya, natomiast często w zakażeniach ZIKV (50–90% przypadków) [22].

Powikłania zakażenia wirusem Zika

Pojawienie się wirusa Zika w Brazylii w 2015 roku czasowo i geograficznie korelowało z nagłym zwiększeniem częstotliwości występowania mikrocefalii u noworodków, jak również zespołu Guillaina i Barrégo (*Guillain-Barre syndrom* – GBS). W marcu 2016 roku WHO ogłosiło, iż istnieją niepodważalne dowody na związek zakażenia wirusem Zika z wystąpieniem zespołu Guillaina i Barrégo oraz mikrocefalii lub innych chorób neurologicznych u noworodków urodzonych przez zakażone matki [23,24]. Częstość występowania GBS oszacowano na 0,24 na 1000 zakażeń wirusem, a ryzyko mikrocefalii występowało w 95 przypadkach na 10 000 stwierdzonych zakażeń [2]. Wyniki badań opublikowane w piśmiennictwie wskazują, że wirus Zika ma zdolność do namnażania się w ludzkich nerwowych komórkach progenitorowych, wywołując efekt cytopatyczny [23,24]. Replikacja wirusa w tych komórkach może trwać wiele tygodni, a badania przeprowadzone na zwierzętach potwierdzają szkodliwy wpływ wirusa, polegający na hamowaniu proliferacji i różnicowania komórek, co prowadzi do apoptozy. Wyniki badań są zgodne z wynikami badań histopatologicznych prowadzonych w próbkach tkanki nerwowej pobranej od zmarłych noworodków oraz tkanek łożyska pobranych w przypadkach samoistnego poronienia. Pozwala to na sformułowanie wniosku, iż wirus Zika wpływa destrukcyjnie na rozwijający się mózg płodu.

We wszystkich badanych przypadkach ciężarne kobiety zgłaszały wysypkę i gorączkę w trakcie I trymestru ciąży. W próbkach krwi pobranych od pacjentek stwierdzono RNA ZIKV. Ponadto antygeny wirusa obecne były w cytoplazmie zdegenerowanych i martwiczych neuronów oraz komórkach glejowych mózgów zmarłych noworodków z mikrocefalią [23,24]. Wydaje się, że największe ryzyko rozwoju malformacji ośrodkowego układu nerwowego występuje, gdy do zakażenia dojdzie w I i II trymestrze ciąży. Wpływ zakażenia wirusem Zika na ryzyko powikłań neurologicznych w III trymestrze nadal jest niedostatecznie poznany.

Według danych WHO z 20 października 2016 roku przypadki wrodzonej malformacji ośrodkowego układu nerwowego u noworodków powiązanej z zakażeniem wirusem Zika u matek odnotowano w 23 państwach na terenie Ameryki Środkowej i Ameryki Południowej oraz Oceanii. Najwięcej przypadków mikrocefalii zgłoszono w Brazylii i Kolumbii. W Europie potwierdzono 15 przypadków małogłowia u dzieci, których matki w trakcie ciąży podróżowały do Brazylii, Kolumbii, Wenezueli, Meksyku, Belize i Gwatemali. Przypadki zakażeń wirusem Zika przebiegające z zespołem Guillaina i Barrégo udokumentowano w 19 krajach Ameryki Środkowej i Południowej [25].

Diagnostyka laboratoryjna ZIKV

Diagnostyka zakażenia wirusem Zika w połączeniu z objawami klinicznymi powinna uwzględniać historię podróży pacjenta, co może być utrudnione ze względu na nakładający się obszar endemicznego występowania innych arbowirusów. Diagnostyka laboratoryjna w kierunku ZIKV obejmuje metodę serologiczną, genetyczną, test neutralizacji oraz hodowlę wirusa. Metoda genetyczna oparta na technice RT-PCR umożliwia wykrycie RNA ZIKV w surowicy krwi u pacjentów będących w aktywnej fazie choroby do 7. dnia od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych. Istnieje możliwość diagnostyki RNA ZIKV metodą PCR w próbkach moczu i śliny. W moczu wirus utrzymuje się dłużej i można go wykryć 10–20 dni od pojawienia się choroby [26].

Bingham i wsp. porównali wyniki badań testów RT-PCR wykonanych u 53 osób, u których materiałem do badań były próbki moczu, śliny i surowicy, pobranych tego samego dnia i od tych samych pacjentów [27]. Wyniki dodatnie otrzymano w 49 próbkach moczu (92%), 43 próbkach śliny (81%) i 27 próbkach surowicy (51%). Autorzy sugerują, że próbki moczu mogą być preferowanym materiałem do badań, z kolei Centers for Disease Control and Prevention w Atlancie zaleca równoległe wykonywanie badań z surowicy i moczu u osób podejrzanych o zakażenie Zika w 7. i więcej dniu od pojawienia się objawów choroby [2,27]. Dla osób z podejrzeniem aktywnej choroby wirusowej dodatni wynik RT-PCR potwierdza zakażenie wirusem, ale wynik ujemny go nie wyklucza [27].

Metoda serologiczna pozwala na wykrycie specyficznych przeciwciał klasy IgM i IgG we krwi pacjenta metodą ELISA. Przeciwciała klasy IgM pojawiają się powyżej 4 dnia od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Dane na temat czasu utrzymywania się przeciwciał klasy IgM w przebiegu zakażenia ZIKV są ograniczone. Przeciwciała neutralizujące wirusa w klasie IgG pojawiają się krótko po przeciwciałach IgM i możliwe jest, że podobnie jak w przypadku innych flawiwirusów utrzymują się długo po zakażeniu, prawdopodobnie do końca życia. Metoda ELISA obarczona jest ryzykiem reakcji krzyżowych z przeciwciałami skierowanymi do innych flawiwirusów, przede wszystkim do wirusa denga. Test neutralizacji (*plaque-reduction neutralisation test* – PRNT), polegający na wykrywaniu specyficznych dla ZIKV przeciwciał neutralizujących, wydaje się bardziej specyficzną metodą wykrywania przeciwciał skierowanych przeciw ZIKV niż technika ELISA. Może być stosowany w celu

wykluczenia fałszywie dodatnich wyników ELISA oraz do identyfikacji gatunku wirusa u osoby zakażonej flawiwirusem po raz pierwszy. Materiałem badanym może być surowica lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Osoby, które wcześniej przechorowały lub były szczepione przeciw żółtej gorączce czy japońskiemu zapaleniu mózgu, po ekspozycji na innego flawiwirusa mogą reagować nagłym i dużym zwiększeniem miana przeciwciał neutralizujących skierowanych do flawiwirusa ze wcześniejszej ekspozycji. Może to doprowadzić do braku możliwości określenia jednoznacznego wyniku, który z flawiwirusów odpowiada za obecną infekcję u pacjenta [27].

W próbkach surowicy pobranych powyżej 7. dnia od wystąpienia objawów ujemny wynik RT-PCR i ujemny wynik testów na obecność przeciwciał IgM wyklucza niedawno przebyte zakażenie. Ujemny wynik testu wykrywającego przeciwciała IgM, przy braku badań RT-PCR, może być również spowodowany pobraniem próbki przed rozwojem wykrywalnych przeciwciał i nie wyklucza zakażenia ZIKV. Dla próbek surowicy pobranych od 7 dni do 12 tygodni od wystąpienia objawów ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał ZIKV IgM wyklucza niedawne zakażenie [27].

Kobiety ciężarne, które podróżowały w rejony objęte epidemią wirusa Zika, należy przebadać na obecność zakażenia i wykonać badanie USG płodu, aby wykluczyć mikrocefalię.

U dzieci urodzonych przez matki zakażone ZIKV należy wykonać diagnostykę w kierunku zakażenia wirusem. Diagnostyka różnicowa przyczyn nieprawidłowości neurologicznych u płodów i noworodków powinna uwzględniać inne wrodzone zakażenia, takie jak toksoplasmoza, różyczka, zakażenie cytomegalowirusem oraz wirusem *Herpes simplex* (zespół TROCH) [28].

W diagnostyce różnicowej zakażeń arbowirusami należy uwzględnić fakt, iż w przypadku zakażenia wirusem Zika liczba leukocytów i płytek krwi w podstawowych badaniach laboratoryjnych pozostaje prawidłowa, podczas gdy w zakażeniach wirusem denga i chikungunya występuje leukopenia i małopłytkowość [28].

Ocena ryzyka zakażenia ZIKV w Europie

W Europie WHO nie odnotowała dotychczas rodzimych zakażeń wirusem Zika. Od 2015 roku do 22.07.2016 roku w 18 państwach Unii Europejskiej odnotowano łącznie 1048 przypadków zawleczonych z regionów endemicznych. Dwa kraje odnotowały największą liczbę zakażeń – Francja (534) i Hiszpania (154); 46 przypadków dotyczyło kobiet w ciąży. Osoby zakażone wirusem, przemieszczając się z krajów epidemicznych, mogą inicjować lokalną transmisję wirusa w krajach nieobjętych epidemią, w których występuje kompetentny wektor zdolny przenosić ZIKV. Cyrkulacja wirusa na terenach epidemicznych pokrywa się z letnimi wakacjami w Europie i jest możliwe, że powroty z urlopów mogą stwarzać ryzyko następczych transmisji wirusa na klimatycznie sprzyjających obszarach [29].

Ryzyko związane z rozprzestrzenianiem się wirusa na rejony wolne od transmisji ZIKV w Unii Europejskiej jest znaczące, ponieważ populacja na tych terenach pozostaje immunologicznie naiwna, obecne są kompetentne wektory i obserwowano w przeszłości epidemie arbowirusowe przenoszone przez gatunki komara z rodzaju *Aedes*, panuje sprzyjający klimat oraz istnieje duża migracja ludności między krajami i regionami [2].

Ryzyko epidemii wirusem Zika w Europie waha się w zależności od kraju oraz regionu i zależy od wielu czynników, z których najważniejsze są prawdopodobieństwo lokalnej transmisji wirusa oraz zdolność danego kraju do ograniczenia transmisji na wczesnym etapie [6,11].

Według komunikatu Głównego Inspektoratu Sanitarnego Polska jest krajem, w którym brak jest warunków środowiskowo-klimatycznych sprzyjających występowaniu komarów *Aedes.* Niskie temperatury ograniczają ich rozmnażanie. Dlatego też ryzyko wystąpienia przypadków zakażeń wirusem Zika u osób zamieszkujących w Polsce związane jest głównie z wyjazdami turystycznymi do rejonów występowania wektorów zakażenia ZIKV [30].

Zakażenie ZIKV a bezpieczeństwo krwi i jej składników

Zika może przenosić się przez przetoczenie krwi i jej składników. FDA (Food and Drug Administration) uznała wirus Zika za zagrożenie dla bezpieczeństwa krwiolecznictwa. W Polinezji Francuskiej 2,8% donacji pobranych od bezobjawowych dawców w trakcie trwania epidemii w latach 2013–2014 zawierało ZIKV RNA. Wskazuje to na potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa przez krew [2]. W badaniach przeprowadzonych w 2016 roku w Puerto Rico około 1% donacji pobranych od bezobjawowych dawców było dodatnich w badaniach przesiewowych w kierunku wirusa Zika [2]. Pomimo skali epidemii w Brazylii opisano tylko cztery prawdopodobne przypadki przeniesienia zakażenia ZIKV poprzez przetoczenie składników krwi od trzech objawowych dawców. Nie manifestowali oni objawów wskazujących na zakażenie w dniu donacji, ale wyniki testów na obecność RNA ZIKV we krwi okazały się dodatnie [21,31]. Podobnie biorcy, u których wykryto poprzetoczeniowe zakażenie wirusem, nie manifestowali żadnych objawów. W związku z powyższym zakażenie wirusem Zika u biorców może zostać nierozpoznane. Ryzyko transmisji wirusa Zika drogą przetoczenia krwi jest duże z wielu powodów.

- Duża skala epidemii sprawia, że dawcy i biorcy są w podobny sposób narażeni na zakażenie

przenoszone przez komary (biorcy mogą już mieć wytworzone przeciwciała).
- Epidemie zlokalizowane są głównie w krajach słabo rozwiniętych, w których nie istnieją systemy czuwania nad bezpieczeństwem krwi i jej składników (*haemovigilance*), nawet jeżeli rozpoznano czynnik przenoszący i dobrze opisano objawy. Nie przeprowadza się również testów różnicujących zakażenia arbowirusami.
- Około 80% zakażeń przebiega bezobjawowo i może być przekazywane drogą seksualną prawdopodobnie nawet do 6 miesięcy od zakażenia [14].
- Okres wylęgania choroby trwa średnio 3–12 dni, podczas których wirus obecny jest we krwi.
- Wiremia z reguły jest bardzo duża, nawet do 8 milionów kopii wirusa w mililitrze surowicy, w dniach występowania objawów. Natomiast w okresie przed objawami i po ich ustąpieniu jest mała, co wpływa na liczbę bezobjawowych zakażonych i trudności diagnostyczne [14,24].
- Udokumentowano przeniesienie innych flawiwirusów, takich jak wirus Zachodniego Nilu, wirus denga czy też wirus żółtej gorączki, poprzez przetoczenie krwi [2].

Większość krajów, w których funkcjonują systemy czuwania nad bezpieczeństwem krwi i jej składników, w tym Polska, wprowadziła sposoby postępowania z dawcami i składnikami krwi, głównie w celu profilaktyki zakażeń importowanych. Są to: selekcja dawców, karencja składników krwi, badania laboratoryjne i inaktywacja patogenów. Dawcy powracający z regionów, w których stwierdzano przenoszenie wirusa Zika, powinni zostać czasowo odroczeni.

Istnieją następujące kryteria dyskwalifikujące dawcę na okres 28 dni:
- zdiagnozowane zakażenie wirusem Zika,
- powrót z regionu o szerokim rozpowszechnieniu wirusa,
- kontakt seksualny z osobą, u której zdiagnozowano zakażenie ZIKV, lub z osobą, która powróciła z regionu o szerokim rozpowszechnieniu wirusa; rejony nowych epidemii powinny być ciągle monitorowane.

Karencja wszystkich składników krwi jest trudna do przeprowadzenia ze względu na różny czas ich przechowywania. Okres karencji jest determinowany przez długość okresu wiremii oraz termin ważności składnika krwi. Dla wirusa Zika wynosi 7–14 dni. Ograniczeniem takiego postępowania jest duża liczba zakażeń bezobjawowych i krótki czas przechowywania koncentratów krwinek płytkowych. Wirus Zika prawdopodobnie jest neutralizowany w osoczu i produktach osoczopochodnych przy wykorzystaniu istniejących metod inaktywacji i usuwania wirusów w trakcie preparatyki produktów osoczopochodnych, takich jak inaktywacja wysoką temperaturą, metoda solwent/detergent (S/D) oraz inkubacja w niskim pH [2]. Metody te są wysoce efektywne w usuwaniu wirusów otoczkowych w produktach pochodzenia osoczowego, lecz nie są wykorzystywane w inaktywacji składników komórkowych. Metoda inaktywacji solwent/detergent jest jednak metodą zatwierdzoną przez FDA i powszechnie stosowaną do inaktywacji w pulach osocza.

FDA zatwierdziła ostatnio metodę redukcji patogenów w osoczu i krwinkach płytkowych z użyciem amotosalenu w połączeniu ze światłem UV (INTERCEPT). Wykazuje ona dużą skuteczność redukcji panelu wirusów, m.in. w stosunku do flawiwirusów, takich jak wirus denga czy Zachodniego Nilu, a tym samym również w stosunku do wirusa Zika. Podobną skuteczność wykazuje metoda inaktywacji patogenów, powszechnie stosowana w Polsce, z użyciem witaminy B_2 (Mirasol) [2].

Zakażenie ZIKV a bezpieczeństwo transplantacji tkanek i narządów

Ryzyko przeniesienia ZIKV poprzez transplantację tkanek i narządów nadal pozostaje niejasne. W Brazylii opisano cztery przypadki zakażenia ZIKV u pacjentów z immunosupresją. Dwa z nich dotyczyły biorców nerek, kolejne dwa biorców wątroby. Pacjenci ci mieli objawy infekcji bakteryjnej i wymagali hospitalizacji. Ponadto wystąpiła u nich małopłytkowość i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. Nie stwierdzono u nich natomiast objawów charakterystycznych dla zakażenia wirusem Zika, tj. wysypki, zapalenia spojówek czy objawów neurologicznych [32]. Mała liczba opisanych przypadków przeniesienia wirusa Zika poprzez transplantację jest nadal niewystarczająca, by można było dokonać oceny wpływu zakażenia ZIKV na stan kliniczny pacjentów będących w immunosupresji.

Podsumowanie

Wirus Zika wywołuje zakażenia w rejonach tropikalnych, głównie w Brazylii i Kolumbii oraz na Karaibach. Wzmożony ruch turystyczny i migracje ludności spowodowały, że zakażenie wirusem zostało zakwalifikowane do nowych chorób, które mogą być przenoszone przez przetoczenia krwi i jej składników. Dodatkowo ryzyko to urealniła liczba zakażeń pozawektorowych i zwiększający się zasięg geograficzny wirusa. Rejony pojawiania się ZIKV oraz przypadki zachorowań lub jego przeniesienia są ściśle monitorowane. Wśród gromadzonych danych jest jednak wiele niepewności. Musso i wsp. zwrócili uwagę na rozbieżności pomiędzy światowymi organizacjami (WHO, CDC, ECDC, FDA) w kwalifikacji poszczególnych rejonów do objętych lub nieobjętych epidemią [33]. ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) uznało Nową Kaledonię i Papuę Nową Gwineę

za obszar objęty epidemią w ostatnich 9 miesiącach. Według WHO kraje te nie znalazły się na liście rejonów z nowymi przypadkami zakażeń w 2016 roku. Z kolei CDC uznało te kraje za obszary z aktywną transmisją wirusa. Tajlandia jest według CDC krajem o dużej prewalencji wirusa, podczas gdy sąsiedni Wietnam już nie. WHO umieściła Wietnam na liście krajów o dużym ryzyku epidemii (w grudniu 2015 r. odnotowano importowany przypadek Zika w tym kraju) [1,10]. Opublikowane wyniki nielicznych badań wskazują na małe ryzyko klinicznych skutków po przeniesieniu wirusa przez przetoczenie składników krwi, większość zakażeń jest bezobjawowych lub przebiega łagodnie. Najmocniejszym dowodem na zagrożenie ze strony ZIKV pozostają ciężkie powikłania u noworodków urodzonych z matek zakażonych wirusem Zika i jego udowodnione działanie teratogenne. Wiele dyskusji budzi również diagnostyka ZIKV. Dlatego do czasu opracowania testów diagnostycznych o odpowiedniej czułości i swoistości, które umożliwią dokładną ocenę sytuacji epidemiologicznej na obszarach endemicznych i epidemicznych, selekcja dawców i prewencyjne ograniczanie donacji oraz diagnostyka każdego dawcy powracającego z krajów Azji Południowo-Wschodniej oraz wysp Pacyfiku wydają się uzasadnione [1,10].

Piśmiennictwo

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. N Engl J Med, 2016; 374 (16): 1552–1563
2. Jimenez A, Shaz BH, Bloch EM. Zika virus and the blood supply: what do we know? Transfus Med Rev, 2016. www.dx.dot.org/10.1016/j.tmrv.2016.08.001
3. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med, 2009; 360: 2536–2543
4. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015; 110: 569–572
5. ECDC. Rapid risk assessment – Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 25 May 2015. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk assessment -Zika%20virus-south-americaBrazil-2015.pdf
6. ECDC. Zika: epidemiological situation. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2016. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zikaoutbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx
7. WHO. Situation report Zika virus microcephaly, Guillain-Barré Syndrome. 27 October 2016. www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/250633/1/zikasitrep27oct16-eng.pdf?ua=1
8. Lessler JT, Ott CT, Carcelen AC, et al. Times to key events in the course of Zika infection and their implications: a systemic review and pooled analysis. Bull World Health Organ, 2016 (doi: http//dx.doi.org/10.2471/BLT.16.174540)
9. Likos A, Griffin I, Bingham AM. Local mosquito-borne transmission of Zika virus — Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June–August 2016. Morb Mortal Wkly Rep, 2016; 65 (38): 10321038. www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6538e1.htm?s_cid=mm6538e1_w
10. CDC. Zika virus. Zika virus disease in the United States 2015–2016. Centers for Disease Control and Prevention, 2016
11. European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC). Zika virus infection. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx (dostęp: 31 sierpnia 2016)
12. Aedes Albopictus. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2016. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/mosquitoes/pages/aedes-albopictus.aspx
13. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JL, et al. Probable nonvector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis, 2011; 17 (5): 880–882
14. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic. Ninth update, 28 October 2016. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2016. www.ecdc.europa.eu/en/publications/layouts/forms/PublicationDispForm.aspx
15. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, et al. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus – New York City, 2016. Morb Mortal Wkly Rep, 2016; 65 (28): 716–717
16. Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. Euro Surveill, 2016; 21 (32). www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554#aff1
17. Prisant N, Bujan L, Benichou H, et al. Zika virus in the female genital tract. Lancet Infect Dis, 2016; 16 (9): 1000–1001
18. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR, et al. Prolonged detection of Zika virus in vaginal secretions and whole blood. Emerg Infect Dis, 2016; 23 (1)
19. Brasil P, Pereira JP, Raja Gabaglia C, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – preliminary report. N Engl J Med, 2016; 375: 2321–2334
20. 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; 19 (14): pii: 20761
21. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. Transfusion, 2016; 56: 1684–1688
22. Zika virus and complications. World Health Organization, Geneva 2016. www.who.int/emergencies/zika-virus/en/
23. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. N Engl J Med, 2016; 374 (20): 1981–1987
24. Broutet N, Krauer.F, Riesen M, et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. N Engl J Med, 2016; 374 (16): 1506–1509
25. ECDC. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome –21 Jan 2016. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 2016. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-firstupdate-jan-2016.pdf
26. Gourinat AC, Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. Emerg Infect Dis, 2015; 21: 84–86
27. Bingham AM, Cone M, Mock VM, et al. Comparison of test result for Zika virus RNA in urine, serum and saliva specimens from persons with travel-associated Zika virus disease – Florida, 2016. Morb Mortal Wkly Rep, 2016; 65: 475–478
28. Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6505e2er.htm
29. Zika virus vectors and risk of spread in the WHO European Region. World Health Organization, Copenhagen 2016. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/304211/Zika-virus-and-risk-of-spread-inEuropean-Region.pdf?ua=1
30. Główny Inspektorat Sanitarny. Informacja dotycząca zakażeń wirusem Zika. gis.gov.pl/zdrowie/informacje-dla-podrozujacych/320-informacja-dla-osob-podrozujacych-do-ameryki-poludniowej-w-region-pacyfiku-do-afryki-oraz-indonezji
31. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, et al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. N Engl J Med, 2016; D375: 1101–1103
32. Nogueira ML, Estofolete CF, Terzian AC, et al. Zika virus infection and solid organ transplantation: a new challenge. Am J Transplant, 2016; XX: 1–5
33. Musso D, Baud D, Freedman DO. Should testing of donors be restricted to active Zika virus areas? Lancet Infect Dis, 2016; 16: 1108–1109