

# Microcefalia: virus Zika, il condannato ... senza giudizio

Di Alessia Zurlini e Fabio Franchi (2 febbraio 2016)

## Introduzione

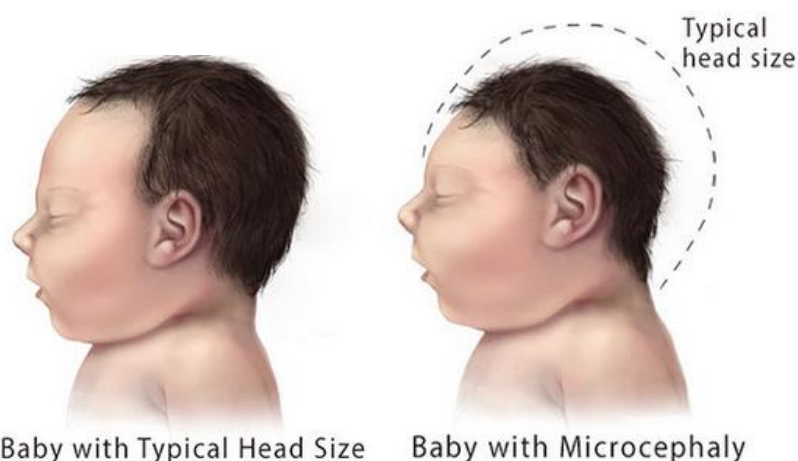
“Il virus Zika (ZIKV) si sta diffondendo in modo esplosivo, favorito dai cambiamenti climatici”, ecco la nuova preoccupazione dell’OMS. In verità il direttore generale Margaret Chan <sup>(1)</sup> afferma che è elevato anche “*il livello d’incertezza. Non è stata ancora stabilita una relazione tra l’infezione da virus Zika e i casi di malformazioni alla nascita nei bambini, ma il sospetto è molto forte*”. Nonostante questa riserva sia condivisa anche dal ECDC <sup>(2)</sup>, tale forte sospetto si è trasformato per quasi tutti gli organi d’informazione in una certezza consolidata <sup>(3, 4)</sup>.

Esamineremo perciò le prove pro e contro questa ipotesi.

- A) [Il fenomeno da spiegare](#)
- B) [Ipotesi virale per la microcefalia in Brasile](#)
- C) [Difficoltà dell’ipotesi virale all’origine della microcefalia](#)
- D) [Altre ipotesi causali](#)
- E) [Discussione](#)
- F) [Conclusioni](#)

### A) Il fenomeno da spiegare

Dall’ottobre 2015 al 23 gennaio 2016 è stato segnalato un eccesso di aborti e gravi malformazioni infantili in Brasile. I casi segnalati di microcefalia sono stati 4.180 negli ultimi 4 mesi (Saudade), mentre nel 2014 i casi furono solo 150 <sup>(5)</sup>. In verità questi numeri sono in fase di più attenta verifica ed una parte riclassificati come non microcefalie. Tuttavia l’incidenza sarebbe comunque aumentata, oltre 20 volte rispetto all’atteso.



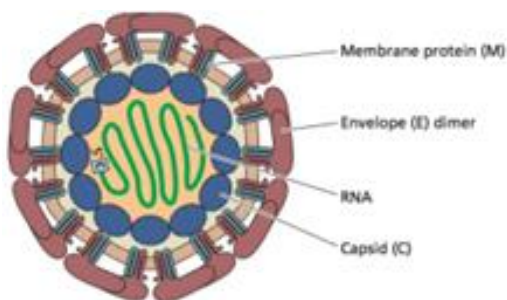
Tratto da <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>



### A) Ipotesi virale come causa di microcefalia

E' la prima ad essere stata proposta.

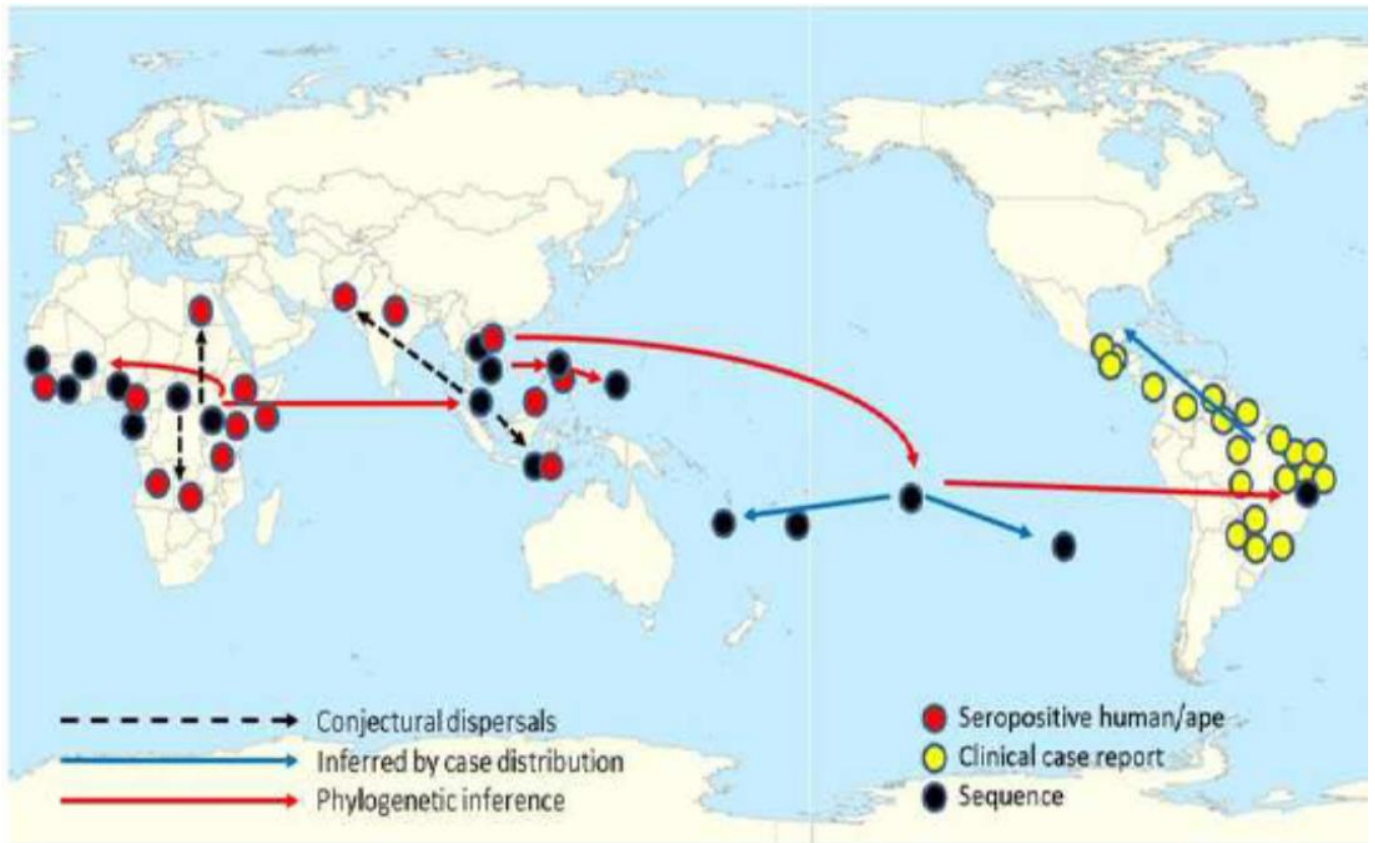
In favore dell'ipotesi di associazione tra Zika e malformazioni fetali sta il fatto che alcune infezioni durante lo sviluppo fetale possano portare ad aborto o a gravi sindromi nei bimbi che riescono a sopravvivere. Ne è un esempio la rosolia, che è temuta in gravidanza, pur essendo malattia solitamente lieve nell'adulto.



Il virus Zika, prima del 2015 aveva fatto poco parlare di sé. E' stato identificato per la prima volta in Uganda nel 1947 <sup>(6)</sup>. E' responsabile di malattie lievi, ma il più delle volte è asintomatico <sup>(7)</sup>. In una recente epidemia nelle Polinesie Francesi avrebbe anche causato sindromi neurologiche, come quella di Guillain-Barré <sup>(8)</sup>, tuttavia tale associazione è stata messa fortemente in discussione da un panel di esperti che se ne è occupato <sup>(9)</sup>. Zika, dopo essersi diffuso in Micronesia <sup>(10)</sup>, più recentemente ha raggiunto l'America meridionale e soprattutto il Brasile <sup>(11)</sup>, dove si è verificata una diffusione epidemica nel 2014-2015. Questa è stata immediatamente messa in relazione al grande aumento di malformazioni fetali (4.180 in 4 mesi). Del totale, 732 casi sospetti sono stati analizzati più a fondo e solo 270 confermati come microcefali, ma solo in 6 (sei!) è stato riscontrato il virus Zika <sup>(12)</sup>.

Vi è perciò attenzione massima da parte delle Autorità Sanitarie, perché ZIKV potrebbe attecchire nelle regioni in cui prolifera la zanzara vettrice, Italia inclusa <sup>(13)</sup>.

Diffusione attuale dell'infezione nel mondo:



Da Gatherer D and Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. Journal of General Virology, 2016 (ahead of print).

### **B) Difficoltà a sostenere l'ipotesi virale come origine del gran numero di casi di microcefalia**

Sebbene vi sia una plausibilità dell'ipotesi virale, è evidente la difficoltà di effettuare una diagnosi retrospettiva di infezione in gravidanze pregresse. Le ragioni sono molteplici: **a)** nell'80% circa dei casi di infezione non ci sono sintomi (<sup>14</sup>); **b)** il test con IgM non è molto affidabile per la cross reattività con IgM da infezione di altri flavivirus (in particolare il Dengue), ugualmente presenti in Brasile (<sup>15</sup>); **c)** il test con PCR dimostra un'eventuale presenza attuale del virus, ovvero in un momento in cui esso potrebbe essere già stato eliminato dopo aver compiuto il danno, **d)** l'anamnesi positiva è quanto di più inaffidabile possa esserci eppure è proprio quella più usata. Infatti nel Bollettino dei CDC si legge: “[...] il resoconto da parte di una madre di una malattia cutanea durante la gravidanza è stato utilizzato come un indicatore proxy di una potenziale infezione da ZIKV” (<sup>16</sup> <sup>17</sup>). In un lavoro pubblicato sul NEJM nel 2009, si osservava come il 19% di coloro che denunciava di aver avuto un rash, non aveva segni di infezione pregressa (<sup>18</sup>).

Le difficoltà diagnostiche sopra menzionate sono state confermate dal panel di esperti che ha stilato una importante relazione sul fenomeno, la “Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC)” (<sup>19</sup>). In essa si dimostra tra l'altro la impossibilità di collegare la maggior parte dei casi di microcefalia all'infezione con ZIKV, anche nell'ipotesi fossero state colpite tutte le gravide.

### C) Altre ipotesi causali

I CDC, nel sito dedicato alla microcefalia, citano, tra altre cause <sup>(20)</sup>: “Grave malnutrizione; esposizione a sostanze nocive, come l'alcol, alcuni farmaci, o sostanze chimiche tossiche”.

Nel documento del Panel di esperti prima menzionato <sup>(21)</sup> si rileva che “Questo alto tasso [di microcefalia] durante qualsiasi trimestre di gravidanza non è mai stato verificato nei confronti dell'esposizione di qualsiasi sostanza chimica, fisica, o agente biologico”. Eppure avrebbe dovuto essere parte essenziale dell'indagine.

La considerazione di cause diverse è stata effettuata da osservatori <sup>(22)</sup> i quali hanno notato come, a partire dalla fine del 2014, sia stata implementata in Brasile una estensiva vaccinazione contro la pertosse, tetano e difterite (dT e dTpa) nelle gravide, fin dai primi mesi, con sollecitazioni da parte dell'OMS <sup>(23)</sup>. Ecco le indicazioni precise del Ministero della Salute brasiliano, che tra l'altro prevede la ripetizione dello schema completo (tre dosi) per chi non avesse con sé la propria scheda vaccinale <sup>(24)</sup>.

#### Quadro 2: Recomendações de vacinação de gestantes com a vacina dTpa

**Vacinar com dTpa todas as gestantes a partir da 27ª semana, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, independente do número de doses prévias de dT ou se a mulher recebeu dTpa em outras gestação(ões).**

#### Situações e condutas para a vacinação da gestante com dTpa e dT.

Situações	Condutas
Gestantes NÃO vacinadas previamente.	Administrar três doses de vacinas contendo toxoides tetânico e diftérico com intervalo de 60 dias entre as doses. Administrar as duas primeiras doses de dT e a última dose de dTpa entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação
Gestantes vacinadas com uma dose de dT.	Administrar uma dose de dT e uma dose de dTpa, entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias
Gestantes previamente vacinadas com duas doses de dT.	Administrar uma dose de dTpa, entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias
Gestantes previamente vacinadas com três doses de dT.	Administrar uma dose de dTpa entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias
Gestantes vacinadas com três doses de dT e com dose de reforço há menos de cinco anos.	Administrar uma dose de dTpa entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias
Gestantes vacinadas com três doses de dT e com dose de reforço há mais de cinco anos.	Administrar uma dose de dTpa entre 27ª e, preferencialmente até a 36ª semana de gestação, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias

La ipotesi causale iatrogena (vaccinale) della microcefalia si basa sulla cronologia compatibile, sulla plausibilità biologica e tossica riconosciuta. Infatti le istruzioni disponibili <sup>(25, 26)</sup> sul sito dell'FDA riguardo quei vaccini precisano che per essi “non è conosciuto se possono causare danno fetale quando somministrati a una donna gravida”. Inoltre sono previsti “disordini del sistema nervoso”, relativamente modesti quelli più frequenti, gravi quelli più rari.

La composizione del vaccino è precisata nel documento messo a disposizione del Ministero della Salute Brasiliano con gli adiuvanti noti (che si sommano nei casi di somministrazioni multiple):

Forma Farmacêutica	Suspensão
Composição por dose de 0,5 mL	Toxoide diftérico.....não menos que 2 Unidades Internacionais (UI)
	Toxóide tetânico.....não menos que 20 Unidades Internacionais (UI)
	Antígeno <i>Bordetella pertussis</i>
	Toxoide pertussis.....8 mcg
	Hemaglutinina filamentosa.....8 mcg
	Pertactina.....2,5 mcg
	Adsorvidos em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH) <sub>3</sub> ) e fosfato de alumínio (AlPO <sub>4</sub> ).
Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção. Contém residuo de formaldeído, polissorbato 80 e glicina.	

Fonte: Bula do laboratório GSK/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, 2014.

## D) Discussione

Dalle notizie disponibili non risulta che le Autorità Sanitarie abbiano considerato né scartato l'ipotesi iatrogena nelle loro indagini, sebbene sia facile da verificare e verosimile. E' una carenza che dovrebbe essere al più presto colmata.

L'ipotesi virale è quanto mai fragile: solo 6 riscontri certi di ZIKV in 270 casi di microcefalia non costituiscono un buon inizio. Infatti inevitabilmente deve aver agito un'altra causa laddove il virus non c'era. E l'ipotesi che sia solo un innocuo "osservatore di passaggio" non può essere sottaciuta, a questo punto.

Inoltre, a causa delle menzionate difficoltà ad indagare ed ottenere risultati certi riguardo le pregresse infezioni virali con Zika, sarebbe necessario ricorrere a studi prospettici ben disegnati. Lo afferma a chiare lettere il rapporto stilato dalla ECLAMC: "Pertanto, la determinazione degli studi epidemiologici per analizzare l'effetto della infezione prenatale con il ZIKA sarebbe fattibile solo prospetticamente a causa della difficoltà retrospettiva di determinare l'esposizione di un caso con certezza" <sup>(27)</sup>.

La stessa posizione, sulla necessità di studi epidemiologici adeguati, è tenuta sulla rivista scientifica Scientific American <sup>(28)</sup>. Il Principale Vice Direttore dei CDC, Anne Schuchat, ha detto che il Brasile ed altre nazioni pianificano di esaminare i documenti degli individui sospetti per essere certi che siano veri casi di microcefalia. Inoltre bisogna "seguire le donne in gravidanza documentando quello a cui sono esposte".

"Infine, per provare questi legami sarebbe necessario casi caso-controllo che comparino bambini microcefalici con altri nati nello stesso periodo e nelle stesse aree".

Nonostante le perplessità sulla effettiva relazione causale siano espresse dall'OMS, dai CDC americani e dall' ECDC europeo, si sta già lavorando ad un vaccino risolutivo <sup>(29)</sup> contro il ZIKV. Se risultasse vera l'ipotesi iatrogena, si creerebbe perciò una situazione paradossale: l'offerta di un nuovo vaccino contro un virus che non è la causa, al fine di evitare le conseguenze di danni da un altro vaccino.

Nel frattempo si sono concentrati sforzi nel eliminare con insetticidi le larve e le zanzare. A vedere le foto diffuse degli operatori, dalle loro tute non si deduce che possano considerarsi innocui.

Alcuni autori hanno evidenziato le possibili tossicità anche di quelli, mettendoli pure in relazione con danni fetali <sup>(30)</sup>



Se gli insetticidi vengono spruzzati (anche nelle abitazioni!) da personale che ha bisogno di proteggersi con simili tute e maschere, un dubbio sulla loro innocuità è giustificato.

## E) Conclusione

L'indagine epidemiologica è partita con il piede sbagliato. Nella fretta di accusare un nuovo virus, in base ad indizi esigui, si sono colpevolmente trascurate e non indagate altre possibilità più verosimili. Si sono adottate misure preventive, alcune potenzialmente dannose per le gravide - nei confronti di una Zanzara che trasmette un virus che probabilmente non è la causa -. Inoltre sono state destinate strutture e risorse per la ricerca di un vaccino prima di capire se possa essere utile. Il tutto alimentando una sarabanda mediatica che sembra avere più la funzione di confondere le idee che di arrivare ad un corretto chiarimento scientifico. Solo da questa potranno derivare vera comprensione e soluzioni razionali. Margaret Chan e l'OMS vorranno evitare un altro flop come quello della "pandemia suina" del 2009?

Dr.ssa Alessia Zurlini  
Dr. Fabio Franchi  
Specialista in Clinica delle malattie Infettive  
e Igiene e Medicina Preventiva

Trieste, 1 febbraio 2016

- 1 [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=35742&fr=n](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=35742&fr=n)
- 2 "Alla luce della corrente supposizione riguardo un collegamento non ancora stabilito tra ZIKA e microcefalia, ..." in: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>
- 3 [http://www.corriere.it/notizie-ultima-ora/Sport/Rio-2016-Zika-misure-siti-olimpici/25-01-2016/1-A\\_022195527.shtml](http://www.corriere.it/notizie-ultima-ora/Sport/Rio-2016-Zika-misure-siti-olimpici/25-01-2016/1-A_022195527.shtml)
- 4 [https://www.ansa.it/salutebenessere/notizie/rubriche/salute/2016/01/27/ansa-focus-rezzain-estate-rischi-focolai-zika-anche-in-italia\\_fc4d79c5-496c-4d85-be4c-d87c2cf91238.html](https://www.ansa.it/salutebenessere/notizie/rubriche/salute/2016/01/27/ansa-focus-rezzain-estate-rischi-focolai-zika-anche-in-italia_fc4d79c5-496c-4d85-be4c-d87c2cf91238.html)
- 5 <http://www.nature.com/news/zika-virus-brazil-s-surge-in-small-headed-babies-questioned-by-report-1.19259> .
- 6 Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1347–50.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.090442>.
- 7 Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43.
- 8 Oehler E, Watrin L, Leparc-Goffart I et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;
- 9 ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) FINAL DOCUMENT December 30th, 2015 - V.3
- 10 Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43.
- 11 *MMWR*. January 2016;65(3):55-8.
- 12 Ministério da Saúde Brasil. BOLETIM 27 gennaio 2016.  
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21890-ministerio-da-saude-investiga-3-448-casos-suspeitos-de-microcefalia>
- 13 L'esperto (pregliasco): "Ma la zanzara tigre può veicolare il virus"  
[.http://www.repubblica.it/salute/2016/01/24/news/virus\\_zika\\_primi\\_casi\\_in\\_gb\\_3\\_viaggiatori\\_infettati\\_non\\_si\\_trasmette\\_direttamente\\_da\\_persona\\_a\\_persona-131934234/](http://www.repubblica.it/salute/2016/01/24/news/virus_zika_primi_casi_in_gb_3_viaggiatori_infettati_non_si_trasmette_direttamente_da_persona_a_persona-131934234/)
- 14 Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43.
- 15 *MMWR* / US Department of Health and Human Services/CDC January 29, 2016 / Vol. 65 / No. 3:59-62.
- 16 *MMWR* / US Department of Health and Human Services/CDC January 29, 2016 / Vol. 65 / No. 3:59-62.

- 
- <sup>17</sup> <http://www.theguardian.com/world/2016/jan/20/microcephaly-babies-brain-defect-brazil-zika-virus>
- <sup>18</sup> Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43.
- <sup>19</sup> ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) FINAL DOCUMENT December 30th, 2015 - V.3
- <sup>20</sup> <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>
- <sup>21</sup> ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) FINAL DOCUMENT December 30th, 2015 - V.3
- <sup>22</sup> <https://brazilianshrunkenheadbabies.wordpress.com/about/> ; <http://yournewswire.com/is-zika-virus-or-the-dtap-vaccine-causing-birth-defects-in-brazil/>
- <sup>23</sup> WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014  
[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf).
- <sup>24</sup> SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE INFORME TÉCNICO – VACINA DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE (dTpa) -outubro de 2014.  
[http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/IF14\\_VAC\\_DTpa.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/IF14_VAC_DTpa.pdf)
- <sup>25</sup> <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>
- <sup>26</sup> Sanofi Pasteur Adacel (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed )Suspension for Intramuscular Injection HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION revision 3/2014.
- <sup>27</sup> ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) FINAL DOCUMENT December 30th, 2015 - V.3
- <sup>28</sup> Dina Fine Maron. What Would It Take to Prove the Zika–Microcephaly Link. January 28, 2016. Public health officials are not yet ready to say the connection is causal. *Scientific American*.  
<http://www.scientificamerican.com/article/what-would-it-take-to-prove-the-zika-microcephaly-link1/>
- <sup>29</sup> <http://www.dailymail.co.uk/health/article-3422951/Zika-vaccine-ready-OCTOBER-Researchers-claim-experimental-vaccine-easy-produce-given-ahead-public-health-emergency.html>
- <sup>30</sup> Marília Teixeira de Siqueira et al. Correlation Between Pesticide Use in Agriculture and Adverse Birth Outcomes in Brazil: An Ecological Study *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2010; Volume 84, Issue 6, pp 647-651. Marco Cáceres. Hello? Pesticides can cause congenital abnormalities...  
<https://vaccinesbytheoutliers.wordpress.com/2016/01/28/hello-pesticides-can-cause-congenital-abnormalities/>

[Pubblicato sul sito di AsSIS](#) il 2 febbraio 2016