

# Zikavirus – gammalt virus får nytt liv i nytt ekosystem

## MIKROCEFALI OCH GUILLAIN–BARRÉS SYNDROM MÖJLIGA FÖLJDER NÄR BAKGRUNDSIMMUNITET SAKNAS HOS BEFOLKNINGEN

**Historien visar** att vi måste förvänta oss det oförväntade när ett virus introduceras i en ny region eller i ett nytt ekosystem. Nya vektorer, som olika myggarter, deltar i spridningen, och virus i de nya områdena kan ha förödande effekter på de djur, inklusive människor, som ingår i spridningscyklerna. Många nyintroducerade virus har värre effekter än i de områden de ursprungligen härstammar ifrån.

Ett okänt exempel är när gula febern-viruset i samband med slavhandeln på 1600-1700-talen spreds från de centrala delarna av Afrika till Syd- och Mellanamerika och orsakade svåra epidemier med hög dödlighet.

Mer närliggande i tid är nilviruset (West Nile) som infördes från Afrika eller Europa till östra USA 1999 och som under bara några år spred sig tvärs över kontinenten till den amerikanska västkusten. Det första tecknet på virusets närvaro var kråkor som bokstavligen föll ned från skyn. Det följdes av oförklarliga och svåra hjärninflammationer, hos framför allt äldre människor.

Vi har alla ebolaepidemin i färskt minne. Ett virus som tidigare orsakat begränsade utbrott i Centralafrika bryter sig loss, okänt hur, och hamnar i Västafrikas slumområden med våldsamma effekter som följd.

Det senaste, men definitivt inte det sis-



**Björn Olsen**, professor, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
● [bjorn.olsen@medsci.uu.se](mailto:bjorn.olsen@medsci.uu.se)



**Åke Lundkvist**, professor, båda Zoonosis Science Center, institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi (IM-BIM); institutionen för medicinska vetenskaper (IMV), Uppsala universitet  
● [ake.lundkvist@imbim.uu.se](mailto:ake.lundkvist@imbim.uu.se)

ta, av nya virus eller gamla virus på nya platser är zikavirus.

### Isolerades först i Uganda

Zikavirus är ett flavivirus och är närmast släkt med de virus som orsakar denguefeber, gula febern, japansk encefalit och nilfeber. Även vårt inhemska TBE-virus är en fästingburen representant inom flavivirusfamiljen.

Zikaviruset isolerades första gången 1947 i apor som var utsatta som måltavlor för myggor i Zikaskogen i Uganda [1]. Efter det har zikavirusinfektioner hos människor påvisats i Afrika i länder som Nigeria, Egypten, Tanzania, Centralafrikanska republiken och Sierra Leone samt

i Asien i Indien, Filippinerna, Thailand och Indonesien.

Dessa områden tycks tillhöra ursprungsområdena för zikavirus, eftersom de serologiska studier som gjorts har visat hög bakgrundsimmunitet hos befolkningen. En studie från Nigeria i början av 1970-talet visade att 40 procent av befolkningen i ett zikaområde hade antikroppar mot viruset. Dessutom visade studier från Indonesien på hög bakgrundsimmunitet i områden med bekräftade fall av zikavirusinfektion [1].

Att inga regelräta utbrott eller epidemier av zikavirusinfektion rapporterats från dessa områden visar att bakgrundsimmuniteten balanserar virusets förmåga att orsaka nya sjukdomsfall i befolkningen där viruset funnits under en längre tid.

### Första utbrottet utanför kärnområdena

De första tecknen på att zikavirus avancerat ut från sina kärnområden var ett utbrott 2007 på ön Yap i Mikronesien, där 73 procent av personer över 3 år smittades [2]. I maj 2015 rapporterade WHO den första lokala myggöverföringen av zikavirus i Brasilien [3]. Under hösten 2015 exploderade spridningen, och i december 2015 rapporterade det brasilianska hälso-

vårdsministeriet hundratusentals infekterade [4].

Därefter har viruset spridits med resande till flera länder, och i januari 2016 rapporterades lokala utbrott från 19 andra länder och territorier i Syd- och Mellanamerika [4].

Normalt är zikavirusinfektion godartad. Därför var det överraskande och mycket alarmerande när Brasilien under 2015 rapporterade om över 3 500 nyfödda med mikrocefali i områden med utbrott, jämfört med mindre än 150 fall under hela 2014. Mödrarna tros ha blivit infekterade av zikavirus under graviditeten, och viruset påvisades i placenta hos två kvinnor som fick missfall och i hjärnan hos två dödfödda barn med mikrocefali [5].

Dessutom har sexuell smitta, smitta via blodtransfusion och laboratoriesmitta påvisats [5]. Det finns en teoretisk risk att vi-

»Avråder vi våra egna gravida döttrar från att resa till områden med pågående zikavirusutbrott?«

rus kan överföras via transplantation av organ eller vävnad, men även om viruset hittats i bröstmjölk har överföring till det ammande barnet inte kunnat påvisas.

### Asiatiska tigermyggan deltar i spridningen

Den viktigaste myggvektorn för zikavirus är gula febern-myggan (*Aedes aegypti*). Den trivs i människans närhet och lägger ägg i det vatten som finns tillgängligt. Dock blir bilden mer komplicerad och oroande när det visat sig att även den snabbt expanderande asiatiska tigermyggan (*Aedes albopictus*) är involverad i spridningen av zikavirus.

Till skillnad från gula febern-myggan är den asiatiska tigermyggan opportunistisk i sitt levnadssätt och återfinns i urbanise-

### HUVUDBUDSKAP

- Zikavirusepidemin i Amerika är ännu utom kontroll. Orsaken är att zikavirus kommit till en kontinent där det inte finns någon bakgrundsimmunitet i befolkningen.
- Zikavirus är släkt med de virus som orsakar gula febern, denguefeber och TBE.
- Symtomen är lindriga. Det finns inget vaccin.
- Mikrocefali hos foster är en misstänkt komplikation vid infektion under graviditet.



Foto: Fotolia/IBL

Att den snabbt expanderande asiatiska tigermyggan (*Aedes albopictus*) visat sig vara involverad i spridningen av zikavirus är oroande.

rade områden men även i skogar, planteringar, odlingsmarker och bildäcksupplag. Dessutom flyttar den gärna in i de urbana områden där man utrotat den något mer kräsna gula febern-myggan.

En återkommande fråga är om zikavirus kan introduceras till nya områden med inresande och där orsaka infektionsutbrott eller epidemier. Trots att man i USA diagnostiserat inresande personer med virus i blodet, bör risken värderas utifrån om spridningskompetenta myggvektorer finns i ett område. Eftersom flera arter av *Aedes*-myggor misstänks, eller redan visats, vara kompetenta vektorer för zikavirus kan personer med viremi orsaka att nya infektionsfokus etableras.

Detta är i huvudsak aktuellt på lägre breddgrader, som i de södra delarna av USA eller i Sydeuropa, där den asiatiska tigermyggan redan finns. Risken för att zikavirus ska etableras i Nordeuropa är med tanke på bristen på kompetenta myggvektorer tämligen låg.

### Lindriga symtom och symtomatisk terapi

Symtomen bedömdes före den pågående epidemin i Sydamerika som tämligen lindriga, vilket varit en orsak till att forsknings- och övervakningsintresset varit svagt. Zikaviruset har därför stått i skuggan av sina betydligt mer patogena släktingar, t ex denguevirus och gula febern-virus. Under utbrott av zikavirus är människan troligtvis den viktigaste reservoaren, dvs den djurvård där virus förökas. Ur virusets och myggans perspektiv är en enkel cykel med några få aktörer evolutionsnärt logiskt. Vi är många, vi är lätta att hitta, vi är blodfyllda och vi saknar päls.

Mer än 80 procent av dem som infekteras via myggbett är symptomfria [1]. De viktigaste kliniska tecknen på infektion, efter inkubationsperioden på upp till 1 vecka, är snabbt påkommen huvudvärk, feber, led-

smärtor, konjunktivit och makulopapulärt utslag i ansikte, nacke, bål och på överarmarna. Vanligen försvinner utslagen och de övriga symtomen inom några dagar.

Zikavirusinfektion är i de flesta fall en lindrig sjukdom med få resttillstånd, och dödligheten hos vuxna är i stort sett obefintlig. Eftersom dengue- och chikungunyavirus förekommer i samma geografiska områden som zikavirus, måste patienter med misstänkt zikavirusinfektion även utredas för dengue- och chikungunyafeber.

Behandlingen av den enskilda patienten är symtomatisk, och med tanke på att det kan vara svårt att i epidemiska områden skilja zikavirusinfektion från denguefeber bör man avstå från salicylpreparat eller NSAID för att undvika de blödningskomplikationer som är vanliga vid denguefeber.

### Neutralisationstest ger säker diagnos

Zikaviruset kan påvisas med PCR i blod under 7-10 dagar efter insjuknandet [1]. Där efter baseras diagnostiken på serologier som är ospecifika, eftersom det föreligger hög korsreaktivitet mellan antikroppar mot olika flavivirus. Det enda serologiska test som säkert kan skilja antikroppsvaren mot olika flavivirus är neutralisationstest, ett test som nu finns vid Zoonosis Science Center i Uppsala.

Anamnestiska uppgifter med information om tidigare genomgången flavivirusinfektion, eventuella vaccinationer mot närbesläktade flavivirusinfektioner (såsom denguefeber, japansk encefalit, gula febern och TBE), reseanamnes och tidpunkt för insjuknande är viktiga för att en bedömning ska kunna göras även med enklare serologisk snabbdiagnostik.

### Svårt att ge tvärsäkra råd

Förutom den troliga kopplingen till mikrocefali har flera länder rapporterat ett ökat antal fall av Guillain-Barrés syndrom

efter infektion [5]. Det pågår studier för att värdera risken av infektion under graviditet, komplikationer efter kongenitala infektioner och även den eventuella kopplingen till Guillain-Barrés syndrom.

En fråga i anslutning till detta är om vi bör avråda gravida eller dem som planerar att bli gravida att resa till de drabbade områdena. Hälsovårdsmyndigheten i USA har avrått från resa, medan liknande myndigheter i Sverige, Storbritannien och Frankrike haft en mindre restriktiv hållning. Eftersom kunskapsläget nu är tämligen begränsat anser vi att mer och säker information behövs innan tvärsäkra rekommendationer kan göras.

Vi menar dock att frågan kokar ner till hur vi själva skulle agera: Avråder vi våra egna gravida döttrar från att resa till områden med pågående zikavirusutbrott?

### Prevention bättre än brandkärsuttryckning

Ebola-, nilfeber-, SARS- (svår akut respiratorisk sjukdom), MERS- (Mellanöstern-respiratoriskt syndrom), influensa-, denguefeber- och zikavirus (och andra virus) orsakar och kommer i framtiden att orsaka större eller mindre utbrott. Trots att det inte är en fråga om »om«, utan »nära« nästa epidemiska eller pandemiska virus dyker upp, drar vi hellre i nödbromsen än ägnar tankemöda åt preventiva åtgärder.

Därför behövs för vår egen och kommande generationer i en alltmer urbaniserad värld en grundläggande insikt i att övervakning och prevention är bättre och billigare än brandkärsuttryckningar. Tvärt emot vad många tycks tro startar nästa pandemi inte i en djungel, den bryter ut i utkanten av en stad. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DX9X

### REFERENSER

- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1347-50.
- 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.
- Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110:569-72.
- Pan American Health Organization/World Health Organization, Regional office for the Americas. Zika virus infection. 2016. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=en)
- Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the ice berg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:6-7.

## SUMMARY

Zika virus is a mosquito-borne flavivirus transmitted by *Aedes* mosquitoes. The virus was discovered in 1947 in the Zika forest in Uganda. Symptomatic disease is usually mild and is characterized by maculopapular rash, headache, fever, arthralgia and conjunctivitis. Fatalities are rare. There is neither vaccine nor curative treatment available. In May 2015, the first observation of local virus transmission was reported from Brazil. During the expanding outbreak in the Americas, Zika virus infection has been associated with microcephaly in newborn and fetal losses in women infected with Zika virus during pregnancy. The main reason for the current epidemic in the Americas is the introduction of an Old World virus into a new ecosystem, with no background herd immunity in the population. It is likely that the spread of Zika virus will continue, affecting all countries in the Americas except for Chile and Canada.