

Dopis redakci

Je ohrožení těhotných Zika virem reálné, nebo se jedná o koincidence a fikci?

Is Zika virus threatening pregnant women, or is it a coincidence and fiction?

Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

*Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, Czech Republic, tel.: +420 224 967 273,
e-mail: pavel.calda@vfn.cz*

Publikováno: 16. 2. 2016 Přijato: 14. 2. 2016 Akceptováno: 15. 2. 2016

Actual Gyn 2016, 8, 13-17 ISSN 1803-9588 © 2016, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Calda P. Je ohrožení těhotných Zika virem reálné, nebo se jedná o koincidence a fikci? Actual Gyn. 2016;8:13-17

Abstract

In 2015 a sudden increase in the number of reported cases of microcephaly was reported in Brazil. At present, many sources suggest a connection between these cases and infection with the Zika virus. Although there have been several published case reports in which the Zika virus was found in affected women and their fetuses and newborns, the methodology used in diagnosis of many such cases is in doubt. The causal link between Zika infection and fetal anomaly has not been definitely, or even convincingly, demonstrated to date. The global campaign, aimed at improving the diagnosis, prevention, and possible treatment of Zika infection, was initiated on insubstantial evidence. Well-designed studies, and not just case reports, will be necessary to confirm and demonstrate the actual link between maternal infection and fetal anomaly. Likewise, the exact risk of vertical transmission and its fetal effects must be conclusively demonstrated. That there is a threat posed to the fetus by maternal Zika infection is certainly a possibility, but while there is so little real evidence, coincidence or too-rapid jumping to conclusions might be equally at work.

Key words: Zika virus, microcephaly, ultrasound, prenatal diagnosis, vertical transmission

Abstrakt

V Brazílii ohlásili rychlý nárůst případů mikrocefalie, které se dávají do souvislosti s infekcí virem Zika. Jsou pochybnosti o metodice diagnostiky případů mikrocefalie, na druhé straně bylo publikováno několik kazuistik s průkazem Zika viru u postižených těhotných a plodů. Příčinnou souvislost mezi infekcí Zika virem a postižením plodu se přesvědčivě prokázat dosud nepodařilo. Na základě velmi slabé evidence byla nastartována globální kampaň směřující k zlepšení diagnostiky, prevence a eventuálně i léčby Zika virové infekce. Pokud lze onemocnění virem Zika dávat do souvislosti s onemocněním plodu v děloze, potom budou potřeba dobře provedené studie (ne kazuistiky), které doloží souvislost mezi tímto onemocněním a změnami u plodu. Současně bude potřeba stanovit, v kolika procentech případů dojde k přenosu na plod v děloze a jaká je pravděpodobnost, že plod opravdu onemocní. Ohrožení těhotných Zika virem je sice reálné, ale stále se může jednat o koincidence a fikci.

Klíčová slova: Zika virus, mikrocefalie, ultrazvuk, prenatální diagnostika, vertikální přenos

Úvod

Jsme svědky masivní mediální kampaně, kde na jedné straně stojí několik, z odborně vědeckého pohledu nepříliš přesvědčivých důkazů o souvislosti Zika-virové infekce s poškozením plodu, a na straně druhé dalekosáhlé dopady na náš praktický život. Některé lokální autority doporučují ženám z oblastí, kde se virus Zika vyskytuje, aby odložily těhotenství a lidem z ostatních částí světa je nadnárodními autoritami, jako jsou světová zdravotnická organizace (WHO) či americké centrum pro kontrolu nemocí (CDC) doporučováno, jak se v konkrétních situacích chovat a zvážit cestování do oblastí s výskytem viru.

Zika virus

Zika virus je arbovirus ze skupiny Flavivirů a je jedním ze 4 tropických virů přenášených členovci. Další tři jsou horečka dengue, západonilská horečka a chikungunya. Virus se jmenuje podle lesu Zika v Ugandě, kde byl poprvé popsán v roce 1947 u primáta makaka rhesus (1). Výskyt tohoto viru byl donedávna omezen na velmi úzké Afro-Asijské rovníkové pásmo. V posledních deseti letech se virus rozšířil od Polynésie po Velikonoční ostrovy a dále do Chile, Brazílie, Kolumbie, Surinamu, střední Ameriky, Mexika a Karibiku. Jako podpůrné, či přímo příčinné faktory související s jeho rozšířením, se diskutují změny v ekologii, klimatu, či mutace viru.

Tento tzv. RNA flavivirus je přenášen komárem *Aedes aegypti* s 3-12denní inkubační dobou. Onemocnění probíhá v 75-80 procentech asymptomaticky, ostatní vykazují jen mírné příznaky. Ty se mohou vyskytnout izolovaně či v kombinacích: zvýšená teplota, přechodná artralgie a myalgie, makulopapulózní exantém začínající na obličeji a šířící se na celé tělo, lehká konjunktivitida, bolest hlavy a slabost (2). Obdobné příznaky pozorujeme při lehkém průběhu infekce virem dengue či chikungunya. V některých oblastech, jako např. Francouzské Polynésii a Brazílii byly postinfekční stavy provázeny Guillain-Barre syndromem (vzácná autoimunní porucha, postihující nervový systém, projevuje se slabostí a brněním v končetinách, někdy celkovou slabostí). Klinická diagnostika onemocnění virem Zika je obtížná a původce nemoci nelze zatím prokázat komerčně dostupnou diagnostikou, ať už serologickou či molekulární.

Projevy onemocnění jsou mírné a nespecifické, většinou trvají méně jak týden a nevyžadují hospitalizaci. Přenos Zika viru na člověka nebyl dosud hlášen v žádné z Evropských zemí, ale WHO doporučila screenovat cestující z endemických oblastí.

Vedle komárů může k přenosu viru dojít pohlavním stykem, krevní transfuzí či vertikálním přenosem z matky na plod v těhotenství a za porodu.

Okolnosti rozšíření Zika viru v letech 2015-2016

V únoru 2015 se v severovýchodních státech Brazílie rozšířilo mírné virové onemocnění, v některých případech provázené vyrážkou a/nebo artralgiemi. Nutno poznamenat, že Brazílie je pátým nejlidnatějším státem světa, je současně největším a nejlidnatějším státem Jižní Ameriky, asi s 208 miliony obyvateli. V květnu 2015 byl jako vyvolavatel potvrzen tzv. Zika virus přenášený komáry. 11. listopadu 2015 oznámilo Brazílské ministerstvo zdravotnictví, že v oblastech s výskytem Zika viru byl nahlášen 10x vyšší výskyt fetální mikrocefalie (3). O šest dní poz-

ději, 17. listopadu 2015 brazílské ministerstvo zdravotnictví sdělilo, že pomocí PCR detekovali u dvou žen s mikrocefalickými plody přítomnost RNA Zika viru (4). Ve stejný den vydala světová zdravotnická organizace (WHO) varování informující o zvýšeném výskytu mikrocefalie v severovýchodní Brazílii.

Za několik dní poté vydaly úřady Francouzské Polynésie zprávu, že evidují nejméně 17 malformací mozku zjištěných intrauterinně u plodu či u novorozence ve spojení s onemocněním virem Zika.

V prosinci americké vládní Centrum pro kontrolu nemocí a prevenci (CDC) oznámilo výskyt jednoho případu infekce Zika virem v Portoriku a 15. ledna 2016 vydala CDC doporučení pro těhotné, aby odložily cesty do Mexika, Portorika a částí Střední a Jižní Ameriky. 22. ledna bylo toto doporučení rozšířeno o části Karibiku a Polynésie. V Salvadoru vydali oficiální zdravotní doporučení, aby ženy odložily otěhotnění až do roku 2018.

Diskuze

Hlášení výskytu v Brazílii

Mechanismus rychlého nárůstu případů mikrocefalie v Brazílii není moc jasný a o příčinách lze jen spekulovat. Na jedné straně je možnost, že dosavadní sporadický výskyt mikrocefalie v endemických oblastech byl podhodnocen díky nefungujícímu, či špatně fungujícímu systému hlášení (registr vrozených vad). Nakonec sami známe naše vlastní problémy s registry, kde se nejsme schopni dopočítat ani skutečného počtu narozených dětí za rok a rozdíly jsou ve stovkách (o registraci vrozených vad nemluvě). Takže v tak velké zemi jako je Brazílie, s obrovskými sociálními rozdíly a nerovnoměrnou úrovní zdravotní péče, lze očekávat problémy s hlášením řádově větší. Je tedy možné, že nejprve byl počet případů s mikrocefalií podhodnocen, čemuž by odpovídal nepřiměřeně nízký výskyt mikrocefalie před rokem 2015 (přibližně 0,5 případů na 10 000 živě narozených dětí, byl nižší než očekávaný odhad 1 – 2 případy na 10 000 živě narozených dětí). Ve druhé polovině roku 2015, co se ministerstvo zdravotnictví začalo více této problematice věnovat a začalo požadovat vyplňování dotazníku na celostátní úrovni, vystoupal počet zachycených případů ve velmi krátkém období na desetinásobek předchozího stavu. Za krátkou dobu bylo referováno více jak 3 000 podezření na mikrocefalii, tj. 20 případů na 10 tisíc živě narozených. Z toho lze spíše usuzovat, že do té doby byly problémy s hlášením a po jeho zlepšení a důsledném vymáhání stoupl „papírově“ počet nahlášených případů. Dalším problémem je audit nahlášených případů mikrocefalie, protože zejména u hraničních případů se vůbec o mikrocefalii jednat nemuselo (5). Před listopadem 2015 se hlavička plodu rutinně neměřila a záznamy nebyly k dispozici, takže je možné, že hraniční a lehké případy nebyly hlášeny vůbec. U nahlášených případů nelze prokázat, zda těhotné prodělaly virózu Zika. Laboratorní diagnostika není běžně k dispozici, takže pokud vůbec, informace o infekci spočívala na informaci o prodělané vyrážce či lehkém virovém infektu. Také není nic známo o dalších charakteristikách onemocnění, jako je hepatosplenomegalie, chorioretinitida či vzácně referovaných závažných důsledcích, jako je ztráta sluchu, kožní makuly či poruchy polykání.

Diagnostika mikrocefalie

Mikrocefalie, tj. hlavička pod dolní hranicí pro příslušné stáří, je velmi vzácné onemocnění a prakticky si u nás nezaslouží žádnou pozornost. Během fetálního života by mikrocefalie měla být diagnostikována pouze tehdy, když je obvod hlavy (HC) menší než 3 standardní odchylky pro příslušné gestační stáří. Není úplně jasné, jaké může mít nálezy malé hlavičky vliv na vývoj dítěte.

Primární mikrocefalie je porucha proliferace buněk, zatímco sekundární mikrocefalie je získaná (6). Oba stavy se mohou prezentovat v děloze. Čistou (nebo také se syndromy nespojenou) mikrocefalii je třeba odlišovat od syndromové mikrocefalie. Sdružení jiné anomálie může pomoci při prenatální diagnostice, zatímco izolovanou mikrocefalii může být obtížné nebo dokonce nemožné diagnostikovat před třetím trimestrem, protože u mnoha plodů jsou měření ve 2. trimestru normální (7). Dalším bodem diskuze je význam malého obvodu hlavy při stanovení růstové retardace plodu (FGR); tj. s ohledem na to, zda je prognóza lepší v porovnání s absolutní či relativní mikrocefalií. Také se může jednat o dědičnou velikost hlavičky (rodiče s malým obvodem hlavy). Je významná korelace mezi dětským obvodem hlavy (HC) při narození a mateřskou HC. Děti rodičů, kteří mají menší hlavu, se rodí také s menší hlavou (8).

Při měření obvodu hlavy v děloze neexistuje žádný nepříznivý neuropsychologický výsledek u dětí s fetální HC v rozmezí -2 SD -3 SD. Kromě toho je zde vysoká pravděpodobnost, že postnatální HC bude v normálním rozmezí. Proto bylo navrženo, aby mikrocefalie nebyla diagnostikována v děloze v tomto rozsahu HC a že v průběhu poradenství rodičům by mělo být řečeno, že vývojová prognóza je dobrá. Bylo navrženo, aby definice plodu s mikrocefalií byla omezena na plody s HC menší než -3 SD. Prognózu ani v těchto případech nelze předvídat přesně a z dostupných studií zůstává riziko prenatálních komplikací a postnatální mentální retardace neznámé (9,10).

Údaje o Zika infekci v těhotenství jsou velmi omezené. Nejsou důkazy o tom, že těhotenství by bylo predisponované k onemocnění Zika virem, či že by infekce probíhala závažněji než u netěhotných. Vertikální infekce, tj. z matky na plod, probíhat může. V současnosti byly publikovány kazuistiky dokumentující výskyt mikrocefalie u dětí infikovaných matek (11,12,13).

U těhotných, které cestovaly do pandemických oblastí a u kterých by byl diagnostikován plod s mikrocefalií, kalcifikacemi v mozku či očními anomáliemi a/nebo cerebelární hypoplazií, by měla být vyloučena infekce viru Zika pomocí amnio-PCR. Pravděpodobnost této kombinace v ČR je velmi malá.

Souvislost mezi virovým onemocněním a postižením CNS

Dosud publikované údaje nedávají odpověď na souvislosti mezi infekcí těhotné virem Zika a možným vertikálním přenosem z matky na plod: jak často k přenosu dochází a pokud k němu dojde, jak často se projeví onemocnění plodu, pokud infekci in utero získá (14). Je jen několik sporadických kazuistik, kde u plodů s mikrocefalií byla prokázána přítomnost viru (15). To však nic neříká o kauzalitě tohoto nálezu, tj. například zda existují plody, které mají prokazatelnou infekci virem Zika a nemají známky one-

mocnění. Další otázkou je, zda mikrocefalii lze vůbec do souvislosti se Zika virovou infekcí postavit, protože objektivně je k dispozici jen několik kazuistik. Současně by měly být publikovány informace o vlivu onemocnění na jiné orgány než je mozek plodu.

Jaké mohou být další souvislosti globální mediální kampaně

Do souvislosti se zprávami o výskytu Zika virové infekce se dostávají informace, týkající se:

- 1) Zavedení rutinní klinické diagnostiky
- 2) Preventivní vakcinace proti Zika viru
- 3) Opatření k prevenci onemocnění
 - a) doporučení necestovat do endemických oblastí
 - b) odložit těhotenství do doby, než bude situace zvládnuta, tj. o několik let
- 4) Letních Olympijských her v Rio de Janeiru v srpnu 2016

Současná kampaň je jistě významnou motivací k výrobě testu, který by v běžné klinické praxi umožňoval detekci Zika virové infekce. Zatím k dispozici není.

Nejméně o třech farmaceutických společnostech se ví, že buď uvažují, nebo aktivně pracují na výrobě vakcíny, včetně nadnárodních firem Glaxo Smith Kline a Sanofi. Ale společnost, která se zdá být nejdále je relativně malá biotechnologická firma s názvem Inovio Pharmaceuticals. Je vcelku pochopitelné, že národní i nadnárodní organizace, které mají v popisu práce ochranu obyvatel před nakažlivými chorobami, berou podobné hrozby velmi vážně a ihned se jimi zabývají. Očekával bych, že dostupné informace podrobí velmi detailní kritické analýze, tak jak jsem se o to pokusil před napsáním tohoto článku. Tyto organizace bohužel bez dostatečné evidence reagují a vydávají složitá a závažná doporučení, která nemají žádný racionální podklad (například varování před cestováním do endemických oblastí, kde hrozí dlouhá řada jiných onemocnění, ale i dalších rizik, jako např. relativně vysoká kriminalita).

Samostatnou kapitolou je otázka plánování rodičovství. Ve většině zemí s výskytem Zika viru je nedostupná či špatně dostupná antikoncepce (převažuje silně katolicky smýšlející obyvatelstvo), nedostatečná sexuální výchova a velmi přísné interrupční zákony. V celé střední a jižní Americe jsou jen tři země, kde je interrupce v zásadě legální (Uruguay, Guyana a Francouzská Guyana). Všude jinde v regionu je potrat povolen pouze v případech znásilnění nebo incestu, nebo v případě ohrožení života matky. Jen Mexiko, Kolumbie a Panama umožňuje matkám ukončení těhotenství z důvodu vrozené vady plodu. V zemích, jako je Salvador, jsou potraty zakázány ve všech případech, a to i v případě, že matka byla znásilněna nebo je její život ohrožen. A konkrétně v Salvadoru vydala vláda doporučení, aby ženy odložily těhotenství nejméně do roku 2018. Jak to mají efektivně učinit, jasné není. Nejen, že antikoncepce je špatně dostupná, ale postkoitální kontracepce je často i nezákonná. 18 % dětí v Latinské Americe se rodí mladistvým matkám a Amnesty International odhaduje, že více než 50 % těhotenství v regionu jsou neplánovaná.

V srpnu 2016 se budou v Rio de Janeiru konat letní Olympijské hry (16). Součástí varování národních a nadnárodních autorit jsou doporučení o zvážení cesty na olympiádu z důvodů Zika virové infekce. Jsem přesvědčen, na zá-

kladě dostupných informací, že rizika návštěvníků olympiády budou zcela jiná, než je onemocnění Zika virem (kriminalita, běžné infekce, včetně alimentárních).

Ať už jsou okolnosti Zika virové mediální epidemie jakékoliv, mohou mít i svůj pozitivní vliv. Podaří se snáze alokovat prostředky na výrobu vakcíny a na klinicky využitelné diagnostické testy. Vyvolají diskuzi o možnostech efektivního plánování rodičovství v zemích, kde je tato otázka víceméně tabu. Pro pořadatele olympijských her může současná nepříznivá medializace znamenat komplikaci, kterou se zřejmě podaří překonat.

Co lze dnes odpovědět těhotným na jejich dotazy o ohrožení Zika virem (17)

Komáři přenášející toto onemocnění se v endemických oblastech vyskytují převážně ve dne, ochrana před nimi je možná pomocí repelentů obsahujících DEET (diethyltoluamid), picaridin a IR3535. Tyto látky by měly být bezpečné pro použití během těhotenství.

Lékaři by se v rámci anamnézy měli ptát těhotných žen, zda v těhotenství necestovaly do endemických oblastí. Vyšetření by mělo být nabídnuto pouze symptomatickým těhotným během 2 týdnů od návratu z cesty do míst s infekcí virem Zika. Tyto ženy by měly být také vyšetřeny na dengue a virus chikungunya (18).

Komerční testy na virovou infekci Zika zatím nejsou dostupné. Laboratoře používají technologii RT-PCR, stejně jako vyšetření protilátek. Interpretace testů může být nelehká a vyžadovat konzultaci specialistů (např. SZÚ či referenční laboratoř).

U symptomatických těhotných by měl být plod vyšetřen ultrazvukem bez ohledu na výsledek testu na přítomnost viru Zika. Sonografie by měla být rovněž provedena u asymptomatických žen, které udávají cestu do endemických oblastí v průběhu těhotenství. Pokud se u nich prokáže mikrocefalus nebo intrakraniální kalcifikace, lze učinit pokus o diagnostiku z vody plodové pomocí PCR. Senzitivita a specificita tohoto vyšetření není známa. Pokud je u těhotných s pozitivním výsledkem testu na virus Zika vyšetření plodu ultrazvukem normální, mělo by se ultrazvukové vyšetření opakovat každé 3 až 4 týdny. Pozitivní výsledek testu na virus Zika by měl být důvodem konzultace specialistou. Po porodu by měl být učiněn pokus o průkaz viru v placentě, pupečníku a krvi z pupečníku. Také u novorozenců by měla být vyloučena či potvrzena infekce virem Zika a měli by dostat adekvátní péči (19). Prevence ani léčba infekce virem Zika zatím neexistuje.

Závěr

Pokud lze onemocnění virem Zika dávat do souvislosti s onemocněním plodu v děloze, potom budou potřeba dobře provedené studie (ne kazuistiky), které doloží souvislost mezi tímto onemocněním a změnami u plodu. Současně bude potřeba stanovit, v kolika procentech případů dojde k přenosu na plod v děloze a jaká je pravděpodobnost, že plod opravdu onemocní.

Současnou mediální hysterii, opřenou o hypotetické zprávy nepodložené evidencí, je nutno odmítnout, minimálně do doby, než se podaří získat kvalitní informace opravňující ať už k jakémukoliv závěru. Ohrožení těhotných Zika virem je sice reálné, ale stále se může jednat o koincidenci a fikci.

Literatura

- Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):521-534, doi: 10.1016/0035-9203(52)90043-6
- Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol.* 2015;89:8880e96, [http://refhub.elsevier.com/S1286-4579\(16\)00008-3/sref9](http://refhub.elsevier.com/S1286-4579(16)00008-3/sref9)
- Agencia Saude. MICROCEFALIA Ministerio da Saude divulga boletim epidemiologico. 2015. <http://portal-saude.saude.gov.br/index.php/%20cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulgaboletim-epidemiologico>
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroo CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Jan 29;65(3):59-62, doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2
- Avery GB, Meneses L, Lodge A. The clinical significance of "measurement microcephaly." *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1972;123:214–217
- Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet.* 2009;25:501e10. [http://refhub.elsevier.com/S1286-4579\(16\)00008-3/sref10](http://refhub.elsevier.com/S1286-4579(16)00008-3/sref10)
- Marthiens V, Rujano MA, Pennetier C, Tessier S, Paul-Gilloteaux P, Basto R. Centrosome amplification causes microcephaly. *Nat Cell Biol.* 2013;15:731e40, [http://refhub.elsevier.com/S1286-4579\(16\)00008-3/sref11](http://refhub.elsevier.com/S1286-4579(16)00008-3/sref11)
- Bromley B, Benacerraf BR. Difficulties in the prenatal diagnosis of microcephaly. *J Ultrasound Med.* 1995;14:303–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602690>
- Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes and Infection.* Available online 14 January 2016, doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010
- Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:154–158, doi: 10.1002/uog.7556
- Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis, AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:6–7, doi: 10.1002/uog.15831
- Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature.* 2016;530:13–14, doi:10.1038/nature.2016.19259
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Županc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Feb 10. [Epub ahead of print] doi: 10.1056/NEJMoa1600651

14. Hayden EC. Proving Zika link to birth defects poses huge challenge. *Nature*. 2016;530:142–143, doi:10.1038/530142a
15. Ventura CV, et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet*. 2016;387(10015):228, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00006-4
16. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, Dar O, Mattes F, Kidd M, Ippolito G, Azhar EI, Zumla A. Unexpected and Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis*. 2016 Feb 4. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.001 [Epub ahead of print]
17. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:122–127, doi: 10.15585/mmwr.mm6505e2
18. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:63–67, doi: 10.15585/mmwr.mm6503e3
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.