

MODIFICĂRI RECENTE ÎN EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI ACUTE VIRALE TIP A RAPORTATĂ ÎN MUNICIPIUL BUCUREȘTI

Recent changes in the epidemiology of acute viral hepatitis type A reported in the Bucharest municipality

Dr. Nicolae Ion-Nedelcu¹, Dr. Corina Iordăchescu², Dr. Cristina Moculescu²,
Dr. Rodica Mihailovici², Dr. Patricia Gherasim²,
Dr. Cornelia Dragomirescu², Dr. Ruxanda Marian-Dumitrache²
¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București
²Direcția de Sănătate Publică a Municipiului București

REZUMAT

Objective: Analiza evoluției temporale a hepatitei A clinic manifeste și analiza factorilor determinanți ai acestei evoluții.

Design: Studiu descriptiv retrospectiv de tendință pe serie de timp, urmat de studiu analitic de factori de risc pe cohortă de cazuri.

Metode: Caracteristicile esențiale ale cazurilor confirmate etiologic de hepatită A în perioada 1998-2007 din București (n = 4720), au fost arhivate într-o bază de date EpiInfo. S-a utilizat regresia lineară pentru studiiul tendinței frecvenței anuale, precum și a vârstei mediane la debut ale cazurilor; apoi prevalența factorilor de risc considerați responsabili pentru fenomenele depistate în studiul de tendință a fost comparată între perioade de trei ani consecutivi (1998-2000 și respectiv 2005-2007), aflate la extremele decenalului analizat.

Rezultate: Analiza cazurilor de hepatită A raportate în perioada 1998-2007 în populația municipiului București a reliefat două tendințe discordante: (a) diminuarea cu câte 71 de unități/an a frecvenței anuale a cazurilor și (b) augmentarea cu câte 0,76 ani/an a vârstei mediane la debut a pacienților (adultizare), ambele fenomene fiind înalt corelate ($p < 0,001$) cu rangul anilor calendaristici [coeficient de corelație (r) = 81% și respectiv $r = 94\%$].

Analiza factorilor de risc identificați de ancheta epidemiologică a arătat că prevalența principalului factor de risc de îmbolnăvire (frecventarea unei colectivități educaționale), a rămas asemănătoare ($p = 0,07$) în ambele triennale comparate. În schimb, în trienalul 2005-2007, atât prevalența cazurilor provenind din familii cu mai mult de 4 membri, cât și a celor provenind din familii locuind la case cu curte, a diminuat semnificativ ($p = 0,00$ și respectiv $p = 0,03$) față de trienalul 1998-2000. Totuși, prin regresie logistică s-a identificat faptul că diminuarea semnificativă a taliei familiei bucureștene a fost independent asociată (Odds Ratio = 1,58; interval de confidență 95%: 1,29-1,96; $p = 0,00$) cu diminuarea frecvenței anuale a cazurilor și adultizării hepatitei A.

Concluzii: Cu certitudine că în București, de la un an la altul frecvența cazurilor de hepatită A scade, iar boala se adultizează. Fenomenul se constituie într-o problemă prioritară de sănătate publică, întrucât aceste tendințe este plauzibil să aibă consecințe asupra prevalenței persoanelor susceptibile.

Cuvinte cheie: hepatită A, epidemiologie, municipiul București

ABSTRACT

Objectives: Analysis of the temporal evolution of clinical hepatitis A and analysis of the risk factors which determined this evolution.

Design: Retrospective descriptive trend study on time series, followed by analytic study of risk factors on a cohort of cases.

Methods: Essential characteristics of the hepatitis A cases, etiologically confirmed in the period 1998-2007 in Bucharest (n=4720) have been archived in an EpiInfo data base. Linear regression has been used for the study of the cases' annual frequencies trend and also of the median age at onset trend; next the prevalence of the risk factors considered responsible for the phenomenon found through the trend study has been

Adresa de corespondență:

Dr. Ion Nedelcu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, Cod 030303

email: ion_nedelcu_nicolae@hotmail.com

compared between periods of three consecutive years (1998-2000 and 2005-2007 respectively) situated at the extreme edges of the considered decennium.

Results: Analysis of hepatitis A cases reported during the period 1998-2007 in the Bucharest municipality's population highlighted two discordant trends, as follows: (a) decreasing with 71 units/year of the cases' annual frequency and (b) augmentation with 0.76 years/year of the median age at onset (maturation), the both phenomenon being highly correlated ($p < 0,001$) to the calendar years' rank [Correlation coefficient (r) = 81% and 94%, respectively]

Analysis of the risk factors identified through case investigation revealed that the prevalence of the main risk factor of illness (i.e. attending an educational institution), remained similar ($p = 0,07$) during the both compared periods. However during the 2005-2007 triennial the prevalence of cases coming either from families with > 4 members or living in free standing houses decreased significantly ($p = 0,00$ and $p = 0,03$, respectively). However through logistic regression it was found that only the significant decreasing of the families size was independently associated (Odds Ratio = 1,58; 95% Confidence Interval: 1.29-1.96; $p = 0,00$) with the decreasing of the annual cases' frequency and maturation of hepatitis A cases.

Conclusions: In the Bucharest municipality, from year to year the frequency of clinical hepatitis A cases is decreasing and the median age at onset is increasing significantly. The phenomenon constitutes a public health priority problem because it is plausible to have consequences on the prevalence of susceptible persons.

Key words: hepatitis A, epidemiology, Bucharest municipality

INTRODUCERE

La nivel global, infecția cu virusul hepatitei virale tip A (HAV), virus hepatotrop transmis enteric, este cauza cea mai comună a hepatitei acute la copil (1). Totuși nivelul endemicității, vârsta mediană la debutul infecției și frecvența hepatitei clinic manifeste determinată de HAV variază în diferite populații. În zonele de mare endemicitate din Asia, Africa, America Latină și Orientul Mijlociu prevalența anticorpilor IgG anti-HAV la adult ajunge până la 90%, cei mai mulți copii fiind deja „trecuți prin infecție” până la vârsta de 10 ani. În zonele cu endemicitate intermediară din unele țări din Asia și Europa, numai 50%-60% dintre adulți și 20%-30% dintre copiii în vârstă de 10 ani au markeri serologici de infecție anamnetică. În zonele cu endemicitate joasă numai 30% dintre adulți posedă anticorpi IgG anti-HAV (2)

La începutul anilor 1990 Municipiul București a fost identificat ca o zonă cu o endemicitate înaltă a hepatitei A, având o seroprevalență a anticorpilor IgG anti-HAV de 67% în populația în vârstă de până la 20 de ani (3).

În lipsa unor date recente privind seroepidemiologia hepatitei A, mai jos sunt descrise și analizate modificările survenite în ultimul deceniu în epidemiologia hepatitei acute clinic manifeste determinate de HAV, în populația Municipiului București.

METODE

Cazurile

În studiu au fost înrolate toate cazurile de hepatită acută virală tip A confirmate etiologic de

către clinicile universitare de boli transmisibile din București, la pacienți cu rezidență în Municipiul București, având data debutului clinic între 01.01.1998 și 31.12.2007.

Managementul datelor

Într-o bază de date EpiInfo (Epi Info, 3.4.3 CDC, Atlanta, GA, USA) pentru fiecare caz înrolat s-au consemnat data debutului sindromului icteric, vârsta la debut, tipul gospodăriei (apartament la bloc sau casă cu curte) și talia familiei din care provenea pacientul, precum și modul de transmitere a infecției, identificat prin ancheta epidemiologică, după cum urmează: (a) contact în gospodărie cu un bolnav de hepatită A sau (b) frecventarea unei colectivități educaționale (de la grădiniță și până la universitate), în cazul în care aceste circumstanțe interveniseră într-un interval de până la 45 de zile înainte de debut.

Manipularea seriei de timp

Pentru studiul de tendință, frecvența anuală a cazurilor și vârsta mediană la debut au fost analizate prin regresie lineară în seria de 10 ani luați în studiu; pentru evitarea colinearității între anii consecutivi, prevalențele factorilor de risc considerați responsabili pentru fenomenele depistate prin studiul de tendință au fost comparate în trienale de ani consecutivi (1998-2000 și respectiv 2005-2007), aflate la extremele perioadei 1998-2007.

Definiții și convenții:

- s-a considerat familie de talie mare, familia cu cel puțin 4 membri, adică mai mare decât valoarea iterată la percentilă 75 a seriei;
- a fost exclus din analiză un număr de 88 de cazuri depistate activ prin screening de

anticorpi IgM anti-HAV, la copii instituționalizați.

REZULTATE

În perioada 1998-2007 cele două clinici universitare de boli infecțioase din Municipiul București au confirmat etiologic 4720 de cazuri de hepatită acută virală tip A la pacienți având rezidența în București la data debutului. În această perioadă nu s-au raportat focare epidemice hidrice/alimentare de hepatită A.

Prin regresie lineară s-a găsit o corelație negativă semnificativă [coeficient de corelație (r) = 81%; $p < 0,001$] între frecvența anuală a cazurilor raportate și rangul anului calendaristic, tendință dedusă din ecuația treptei de regresie fiind de diminuare a frecvenței cazurilor cu 71 de unități pe an (figura 1).

Tot prin regresie lineară s-a depistat o corelație semnificativă ($r = 94\%$; $p < 0,001$) între vârsta mediană la debut și rangul anului calendaristic, tendința fiind de augmentare, în fiecare an, a valorii indicatorului cu 0,76 ani (figura 2).

Compararea prevalențelor factorilor de risc considerați relevanți pentru explicarea rezultatelor studiului de tendință din trienalul 1998-2000 cu prevalențele acestora din trienalul 2005-2007 a arătat următoarele (tabelul 1):

- prevalența pacienților care frecventaseră o colectivitate educațională organizată, în perioada de până la 45 de zile înainte de debutul sindromului icteric a fost asemănătoare (45,0% și respectiv 41,2%) ($p = 0,07$) în ambele perioade comparate;
- atât prevalența pacienților provenind din familii cu mai mult de 4 membri, cât și a celor provenind din familii locuind la case

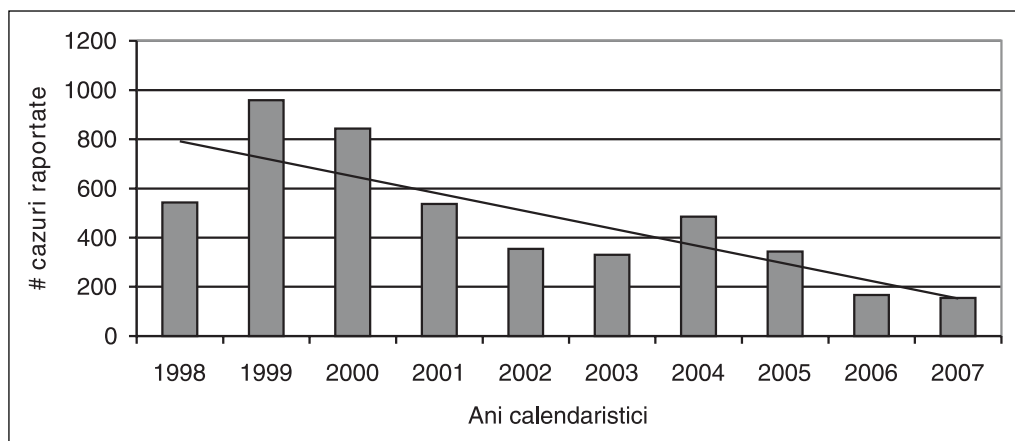


Figura 1. Tendința* frecvenței anuale a cazurilor clinice raportate de hepatită acută tip A, raportate în Municipiul București, 1998-2007
* $y = 863 - 71x$ ($r = 0,81$; $p < 0,001$)

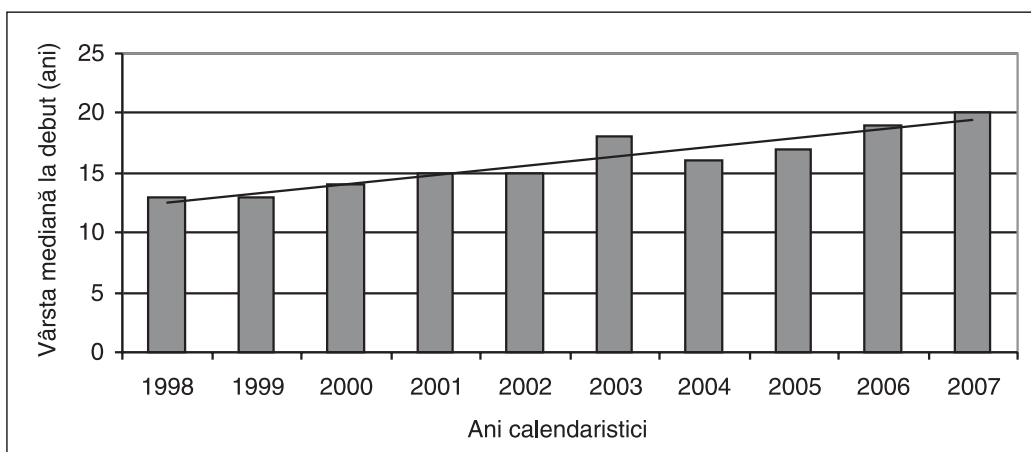


Figura 2. Tendința* vârstei mediane la debut a cazurilor clinice de hepatită acută tip A raportate în Municipiul București, 1998-2007
* $y = 11,8 + 0,76x$ ($r = 0,94$; $p < 0,001$)

Tabelul 1. Rezultatele comparării statistice a prevalenței factorilor de risc responsabili pentru diminuarea frecvenței anuale a cazurilor și adultizarea hepatitei A în București, 1998-2000.

Factori de risc	Prevalențe		Abatere prevalență	Risc relativ (IC95%)	Valoare p
	1998-2000 N = 2.347	2005-2007 N = 665			
Frecvențează școala	45,0 %	41,2 %	- 3,8 %	1,03(1,00-1,07)	0,07
Din familie mare	29,0 %	21,5 %	- 6,5 %	1,09(1,04-1,13)	0,00
Stă la casă cu curte	68,2 %	63,7 %	- 4,5 %	1,05(1,00-1,09)	0,03

cu curte au fost statistic semnificativ ($p = 0,00$ și respectiv $p = 0,03$) mai mici în perioada 2005-2007 față de perioada 1998-2000.

Totuși când acești doi factori de risc depistați prin analiza univariată au fost analizați prin regresie logistică, numai proveniența din familie de talie mare a rămas independent asociată semnificativ ($OR = 2.58$; $IC95\% = 1,29-1,96$; $p = 0,00$) cu fenomenele depistate prin studiul de tendință.

DISCUȚII

Peste 40% dintre cazurile raportate în perioadele comparate (tabelul 1) au fost pacienți care frecvențează o colectivitate educațională și 3/4 dintre cazuri debutaseră în timpul anului universitar (cu vârf de frecvență la 45-60 de zile de la constituirea colectivităților școlare). În lipsa raportării/recunoașterii de epidemii hidrice/alimentare, unica ipoteză care poate fi susținută pe baza evidențelor de care dispunem este că, prioritar, contactul infectant s-a consumat în colectivitatea educațională, ceea ce explică modelul temporal de frecvență maximă lunară intervenită după constituirea, la mijlocul lunii septembrie, a colectivităților școlare (figura 3). Același mecanism de infecție, „prin contact interpersonal“ (și nu prin expunere la apa de băut contaminată) este

sugerat și de autorii din Minsk (4), metropolă cu igienă și sanitație asemănătoare Bucureștiului.

Mai departe, diminuarea frecvenței anuale a cazurilor și glisarea frecvenței maxime către grupele de vârstă adulte pot fie explicate prin diminuarea în timp a taliei familiei bucureștene, prin scăderea fratriciei (numărului de copii), adică a grupului care alcătuiește majoritatea masei susceptibile. În acest context, scenariul pe care noi îl postulăm este acela în care individul infectat în colectivitatea educațională, în trienalul 2005-2007, a expus acasă mai puțini copii (frați), dar aceiași număr de adulți susceptibili ca și în trienalul 1998-2000, rezultatul fiind adultizarea bolii (figura 4). Suplimentar, diminuarea numărului de cazuri (și evident de infecții) la copii, subpopulație care prin formele asimptomatice (5,6) asigură tradițional lanțul de transmitere (7,8), a avut un efect protector asupra altor grupe de vârstă, așa cum au demonstrat autorii din SUA și Israel după introducerea, fără campanie catch-up premergătoare, a vaccinării universale împotriva hepatitei A a copiilor (9,10).

În ultimii 30 de ani, numeroși autori din zonele cu endemicitate medie sau înaltă au raportat, concomitent cu adultizarea hepatitei A, diminuarea incidenței generale a bolii sau mai ales diminuarea seroprevalenței infecției HAV anamnestice la copii, asociate cu îmbunătățirea condițiilor de igienă și sanitație (11-18). Interesul acestora (19)

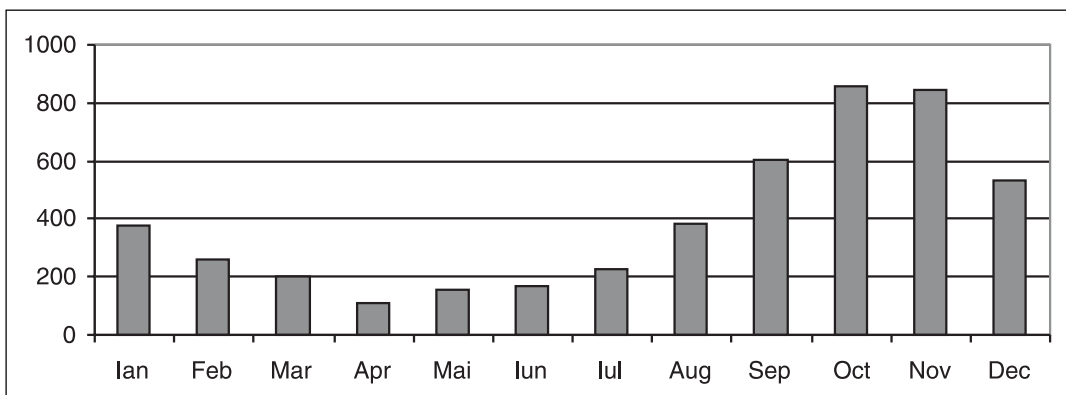


Figura 3. Frecvența cumulată pe lună calendaristică de debut a cazurilor raportate de hepatită acută virală tip A în perioada 1998-2007, Municipiul București

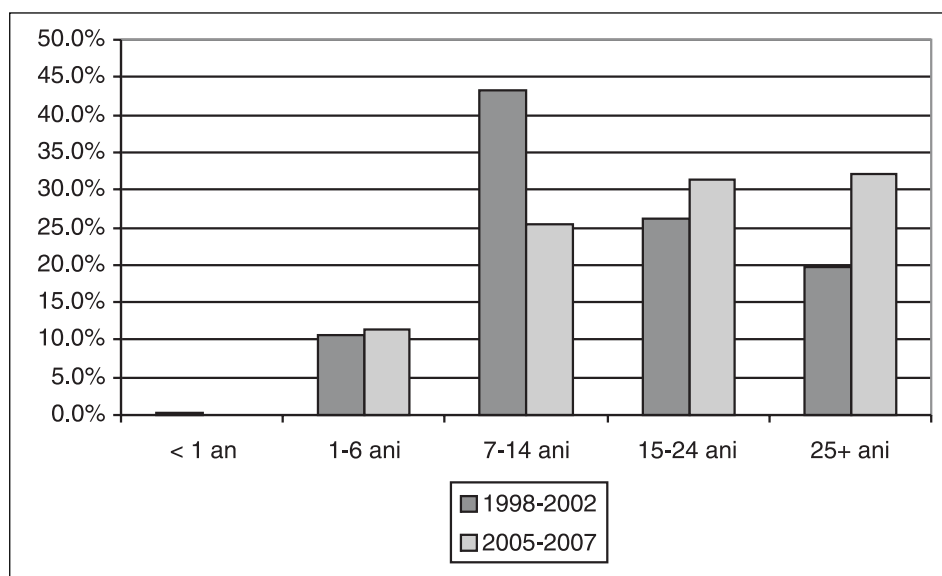


Figura 4. Structura (%) pe grupe de vârstă a cazurilor raportate de hepatită acută virală tip A în București: 1998-2002 vs. 2005-2007

este legat de faptul că adultizarea hepatitei A este asociată cu severitate clinică, rată de cronicizare și costuri sanitare elevate (20-23) fenomene care se recomandă a fi prevenite prin vaccinare (24, 25) atunci când scade seroprevalența infecției HAV anamnestice la copii (9)

Noi nu avem argumente credibile care să susțină că în București s-a ameliorat starea de igienă și sanitație; ba dimpotrivă, transmiterea susținută a enterovirusului ECHO4 în 2007 (26) reprezintă un argument care nu poate fi ignorat, că în București igiena și sanitația comunitară sunt precare. Totuși, diminuarea numărului de cazuri și adultizarea hepatitei A (iarăși evidențe care nu pot fi ignorate), sugerează, fără doar și poate, că susceptibilitatea la copii este în creștere, ceea ce impune schimbarea strategiei actuale de control prin vaccinare, de la utilizarea selectivă a vaccinului pentru limitarea sau prevenirea focarelor, la introducerea imediată a vaccinării universale împotriva hepatitei A a preșcolărilor.

CONCLUZII

- în București frecvența anuală a cazurilor clinic manifeste de hepatită A scade, iar boala se adultizează;
- aceste tendințe se datorează cel mai probabil dinamicii demografice și mai puțin îmbunătățirii stării de igienă și sanitație;
- diminuarea numărului de cazuri clinic manifeste este cu certitudine asociată cu creșterea prevalenței copiilor susceptibili, ceea ce impune reacții imediate din partea policy maker-ilor de sănătate publică.

RECUNOAȘTERE

Autorii recunosc contribuția esențială a personalului din cele două clinici universitare de boli infecțioase din Municipiul București, care prin diagnosticarea acurată a etiologiei cazurilor de hepatită acută pe care le îngrijesc au făcut posibilă elaborarea acestui studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. Sjogren MH Hepatitis A In: Schiff ER, Sorrell, Maddery WC, editors – Schiff's diseases of the liver 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1999; p.745-756
2. CDC – Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; 48 (RR-12):1-37
3. Paquet C, Babes VT, Drucker J, Snemaud B, Dobrescu A – Viral hepatitis in Bucharest. *Bull World Health Organ* 1993; 71:781-786
4. Orlova SV, Petkevich AS, Kretova SF, et al. – Dynamics of viral hepatitis A morbidity in Minsk. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2005; 4:77-80
5. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE – Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment. *New Engl J Med* 1980; 302:1222-1227
6. Kaw HW, Aschcavai M, Redekar AG – The persistence of IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984; 4:933-936
7. Centers for Disease Control and Prevention – Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recom Rep* 1999; 48(RR-12):1-37
8. States C, Schlenker T, Risk I, et al. – Source of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000; 106:e 54

9. **Centers for Disease Control and Prevention** – Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recom Rep* 1996; 45(RR-15):1-30
10. **Dagan R, Leventhal A, Anis E et al.** – Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005; 294:202-210
11. **Gdolvich M, Grotto I, Mandel Y, Mimouni D, Sherman J, Ashkenzi I** – Hepatitis A antibody prevalence among young adults in Israel, the decline continues. *Epidemiol Infect* 1998; 122:477-479
12. **Barzaga BN** – Hepatitis A, shifting epidemiology in South-East Asia and in China. *Vaccine* 2000; 18 Suppl 1:S61-64
13. **Tanaka J** – Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; Suppl 1:S57-60
14. **Dal-Re R, Garcia-Corbeira P, Garcia-de-Lomas J.** – A large percentage of the Spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *Journal of Medical Virology* 2000; 60:363-366
15. **Nelson KE.** – Global changes in the epidemiology of hepatitis A virus infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1151-1152
16. **Zakaria S, Fouad R, Shaker O, et al.** – Changing patterns of acute viral hepatitis at a major urban referral center in Egypt. *Clin Infect Dis* 2007; 44:e30-36
17. **Park C-H, Cho Y-K, Park J-H, et al.** – Changes in age-specific prevalence of hepatitis A virus antibodies: a 10-year cohort study in Jinju, Korea. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1148-1150
18. **Cilla G, Perez-Trallero E, Artieda J et al.** – Marked decrease in the incidence and prevalence of hepatitis A in the Basque Country, Spain, 1986-2004. *Epidemiol Infect* 2007; 135:402-408
19. **Batra Y, Bhatkal B, Ojha B, et al.** – Vaccination against hepatitis A virus may not be required for schoolchildren in northern India: results of a seroepidemiology survey. *Bull World Hlth Organ* 2002; 80:727-731
20. **Xu ZY, Li ZH, Wang JX, Xiao ZP, Dong DX.** – Ecology and prevention of a shellfish-associated epidemic in Shanghai. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S67-68
21. **Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT, et al.** – Multistate, foodborn, foodborn outbreak of hepatitis A. *New Engl J Med* 1999; 340:595-602
22. **Wilner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Reiley CA, Waters D, et al.** – Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128:111-114
23. **Vento S, Garafano T, Rezini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al.** – Fulminant hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; 338:286-90
24. **Innis BL, Snitbhan R, Kunsol P, Laorakponse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al.** – Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271:1328-1334
25. **Werzberger A, Mensch B, Kutter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al.** – A controlled trial of formalin inactivated vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine* 1992; 327:453-457
26. **Ion-Nedelcu N, Târdei G, Ceaușu E** – Evoluția și managementul epidemiei de meningită virală cu ECHO 4 din București. *Revista Română de Boli Infecțioase* 2007; X; 149-154