

Spectrul epidemiologic, clinic și evolutiv al cazurilor de rujeolă internate în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București în cursul epidemiei actuale

Geta Vancea^{1,2}, Andreea Stoenescu¹, Irina Ianache¹, Cristina Iordache¹, Eugenia Ungureanu¹, Carmen Apostol¹, Gh. Enache¹, Dana Ispas¹, Nicoleta Voicu-Pârvu¹, D. Șerban^{1,2}, Roxana Cebuc¹, Alexandra Malciolu-Nica¹, Ana-Maria Dascălu^{1,2}, Emanoil Ceaușu^{1,2}, Petre Calistru^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Introducere. Începând cu anul 2016, România se confruntă cu o epidemie importantă de rujeolă apărută pe fondul unui procent tot mai scăzut de vaccinare. Evoluția epidemiei a fost marcată și de o creștere alarmantă a numărului de complicații și decese.

Materiale și metode. Am evaluat retrospectiv 632 pacienți diagnosticați cu rujeolă, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, în perioada ianuarie 2016 – decembrie 2017. Datele epidemiologice, caracteristicile clinice și rezultatele probelor biologice au fost obținute din fișele medicale ale pacienților.

Rezultate. Din cei 632 de pacienți, 341 (53,9%) au fost de sex masculin. Grupa de vârstă cea mai afectată a fost 1-4 ani (39,2%), urmată de cea a sugarilor cu un procent de 19,6%.

O treime din cazuri (31,3%) au avut contactul infectant în cadrul familiei. În ceea ce privește statusul vaccinal, aproape jumătate din pacienți (47,1%) nu au fost vaccinați, iar 44,3% nu cunoșteau istoricul de vaccinare (probabil nevaccinați sau incomplet vaccinați).

Complicațiile virale au fost prezente la majoritatea pacienților (84,1%) sub forma unei pneumonii interstițiale. Pneumonia bacteriană a fost prezentă la 15% dintre pacienți, iar dintre aceștia 45,2% au asociat și insuficiență respiratorie. Șase pacienți au necesitat transfer în secția de terapie intensivă pediatrie pentru suport respirator, înregistrându-se 2 decese.

Laringita a fost prezentă în 8,2% cazuri, otita în 12% cazuri, în timp ce 61,7% dintre pacienți au avut afectare gastrointestinală.

Paraclinic, a fost evidențiată citoliza hepatică la 101 (15,9%) pacienți și diselectrolitemia a fost prezentă la 94 (14,8%) din cazuri.

Concluzii. Studiul prezent arată creșterea alarmantă a incidenței bolii și a complicațiilor sale în ultimii 3 ani, mai ales la vârstele mici. Considerăm imperios necesară aplicarea programului de vaccinare pentru a asigura o acoperire vaccinală optimă, utilă atât în stoparea epidemiei actuale, cât și în prevenirea unor viitoare epidemii.

Cuvinte cheie: rujeolă, epidemie, complicații, deces, vaccinare

INTRODUCERE

Rujeola este o boală acută, extrem de contagioasă (indice de contagiozitate peste 95%), determinată de infecția cu virusul rujeolic (Morbillivirus, familia *Paramyxoviridae*). Transmiterea se face pe

cale aeriană, prin picături respiratorii, boala răspândindu-se cu ușurință de la o persoană la alta prin tuse sau strănut.

Principalele simptome sunt reprezentate de febră și exantem maculo-papulo-eritematos, însoțite

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Geta Vancea

E-mail: geta.vancea@gmail.com

Article History:

Received: 9 September 2018

Accepted: 14 September 2018

de tuse, coriză și afectare oculară. Primele simptome apar la aproximativ 10-11 zile după contactul cu o persoană bolnavă și se manifestă prin febră, catar ocular și respirator, iar ulterior, după 3-4 zile de la debutul acestora, apare rash-ul caracteristic cu distribuție cranio-caudală.

Virusul rujeolic determină imunosupresie importantă, iar complicațiile rujeolei afectează mai ales copiii cu vârstă până la 5 ani, persoanele imunodeprimite și adulții. Dintre complicații se remarcă pneumonia, encefalita, otita, gastroenterocolita și laringo-traheo-bronșita. Panencefalita sclerozantă subacută este o complicație rară, dar foarte severă, ce apare la distanță de episodul acut (cu o medie de 7 ani), cu degradare progresivă a sistemului nervos central, fiind letală în proporție de 100%.

În ultimii 3 ani, Europa și implicit România s-au confruntat cu o epidemie de rujeolă, apărută pe fondul unui procent tot mai scăzut de vaccinare.

În anul 2016 au fost raportate 5.273 de cazuri de rujeolă în 53 de țări europene. Numărul de cazuri a crescut de aproximativ 4 ori în anul 2017, când au existat 23.927 persoane din Europa infectate cu virusul rujeolic. Peste 75% dintre cazuri au fost înregistrate în prima jumătate a anului 2017, preponderent în lunile martie (2.802 cazuri), aprilie (2.472 cazuri) și mai (2.244 cazuri) (1). România a fost cea mai afectată țară din anul 2017 cu un total de 9.076 de cazuri raportate (2). Alte țări care au raportat un număr alarmant de cazuri au fost Italia (peste 5.000 de cazuri), Grecia (967 cazuri), Germania (929 cazuri) și Franța (518 cazuri). Tot în anul 2017 au existat 37 de decese ale pacienților diagnosticați cu rujeolă, cele mai multe fiind în România (26 cazuri), urmată de Italia (4 cazuri) și Grecia (2 cazuri).

Epidemia a continuat și în anul 2018. Astfel, peste 41.000 de cazuri de rujeolă și 37 de decese au fost raportate în prima jumătate a acestui an, fiind afectate 43 de țări din Europa. Franța, Georgia, Italia, Rusia, Grecia, Ucraina și Serbia s-au confruntat fiecare cu peste 1.000 de cazuri. În Germania au fost raportate 328 de cazuri, iar în Belgia, Bosnia și Herțegovina au existat aproximativ câte 100 de cazuri. Cele mai multe cazuri de rujeolă au fost în Ucraina (peste 23.000), în timp ce în Serbia s-au înregistrat cele mai multe decese (14 cazuri) (3,4).

Conform ultimului raport publicat de Institutul Național de Sănătate Publică, în România până

octombrie 2018, numărul total de cazuri cu rujeolă raportate a fost de 15.395, dintre care 59 de decese. Vârful epidemiei de rujeolă a fost atins în luna martie 2017, când au fost înregistrate 1.338 cazuri. Ulterior, s-a observat o scădere a numărului de cazuri înregistrate săptămânal, de la 300, în perioada aprilie-iunie, la 50, în perioada septembrie-octombrie (2). Chiar și în acest context, România încă se află în plină epidemie de rujeolă, din cauza acoperirii vaccinale insuficiente.

Obiectivul studiului de față a fost să evalueze cazurile de rujeolă internate într-un spital de boli infecțioase din București și să identifice caracteristicile socio-demografice, epidemiologice și evoluția clinică a acestor pacienți.

MATERIALE ȘI METODE

A fost realizat un studiu retrospectiv pe un lot de pacienți diagnosticați cu rujeolă, în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București, în perioada ianuarie 2016 – decembrie 2017.

Datele epidemiologice, caracteristicile clinice și rezultatele probelor biologice au fost obținute din fișele medicale ale pacienților și din baza de date electronică a spitalului. Diagnosticul de rujeolă s-a stabilit pe baza datelor clinice și a testelor serologice (anticorpi Ig M antirujeolă în plasmă) și moleculare (PCR virus rujeolic din exsudatul nazo-faringian), respectiv în funcție de caracteristicile epidemiologice (contact familial/colectivitate, status vaccinal).

REZULTATE

Numărul total de pacienți diagnosticați cu rujeolă în perioada analizată a fost de 632, semnificativ mai mare în anul 2017 comparativ cu 2016 (604 vs. 28) (Fig 1). Incidența totală a fost 1,8% (632/34.691), cu numeroase variații de-a lungul celor doi ani de studiu, de la 0,0% în perioada iulie-septembrie 2016 la 5,8% în același interval al anului 2017 (Tabelul 1).

Din totalul de 632 pacienți, 341 (53,9%) au fost de sex masculin, iar 330 de pacienți (52,2%) proveneau din mediul urban. Mediana vârstei la momentul diagnosticului rujeolei a fost de 4 ani, cu un minim de 9 zile și maxim 49 de ani. Cei mai mulți

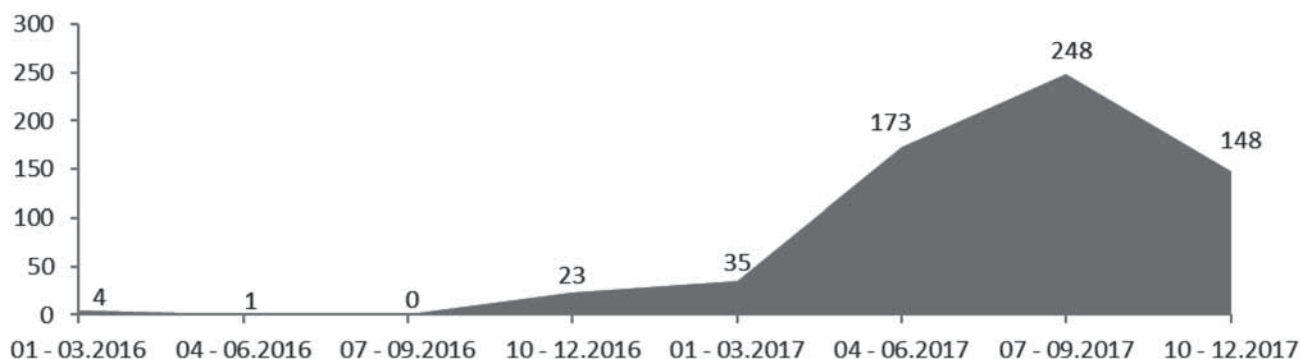


FIGURA 1. Distribuția temporală a numărului de cazuri de rujeolă

TABELUL 1. Distribuția temporală a incidenței rujeolei

| Luna | 2016 | | | | 2017 | | | |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 01 - 03 | 04 - 06 | 07 - 09 | 10 - 12 | 01 - 03 | 04 - 06 | 07 - 09 | 10 - 12 |
| Nr. total bolnavi (n) | 4.729 | 5.799 | 4.372 | 4.105 | 4.438 | 4.429 | 4.260 | 4.014 |
| Nr. total cazuri rujeolă (n) | 4 | 1 | 0 | 23 | 35 | 173 | 248 | 148 |
| Incidența (%) | 0,08 | 0,01 | 0,00 | 0,56 | 0,78 | 3,9 | 5,8 | 3,6 |

pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani (39,2%), iar 124 (19,6%) erau sugari (tabelul 2).

TABELUL 2. Caracteristici socio-demografice ale pacienților diagnosticați cu rujeolă

| Caracteristici | | Nr. total cazuri rujeolă N = 632 |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Sex masculin | n (%) | 341 (53,9) |
| Mediul urban | n (%) | 330 (52,2) |
| Vârsta la diagnostic (ani) | Mediana (interval) | 4 (9 zile, 49 ani) |
| Distribuția pe grupe de vârstă | n (%) | |
| < 1 an | | 124 (19,6) |
| 1 – 4 ani | | 248 (39,2) |
| 5 – 10 ani | | 113 (17,8) |
| 11 – 15 ani | | 60 (9,4) |
| 16 – 25 ani | | 35 (5,5) |
| 25 – 35 ani | | 21 (3,3) |
| >35 ani | | 33 (5,2) |

În ceea ce privește caracteristicile epidemiologice, aproximativ jumătate dintre pacienți, 317/632 (50,1%), nu au avut un contact de rujeolă cunoscut, aproximativ o treime dintre pacienți, 197/632 (31,3%), au avut contact în familie, iar 70 (11%) au contactat virusul în colectivități, dintre care 48/632 (7,5%) în mediul spitalicesc.

În privința statusului vaccinal, 54/632 (8,5%) pacienți au declarat vaccinare incompletă, iar 298 pacienți (47,1%) nu au fost vaccinați. 280 pacienți (44,3%) nu cunoșteau istoricul de vaccinare (Tabelul 3).

TABELUL 3. Date epidemiologice ale pacienților diagnosticați cu rujeolă

| Caracteristici | | Nr. total cazuri rujeolă n=632 |
|-----------------------|-------|-----------------------------------|
| Contact rujeolă | n (%) | |
| Mediu familial | | 197 (31,3) |
| Mediu spitalicesc | | 48 (7,5) |
| Colectivitate | | 70 (11,0) |
| Necunoscut | | 317 (50,1) |
| Status vaccinare ROR* | n (%) | |
| Vaccinat incomplet | | 54 (8,5) |
| Nevaccinat | | 298 (47,1) |
| Necunoscut | | 280 (44,3) |

*ROR= vaccin rujeolă, oreion, rujeolă

Diagnosticul paraclinic s-a stabilit cu ajutorul testelor serologice (IgM rujeolă), care au fost pozitive în cazul a 422 dintre pacienți (66,7%), în timp ce 72 (11,3%) au avut test PCR din exsudatul nazofaringian pozitiv pentru virusul rujeolic.

Au fost 41 de pacienți cu comorbidități (paraplegie flască, tetrapareză spastică, epilepsie, malformații cardiace, sindrom West, sindrom Down, boală pulmonară interstițială cronică, insuficiență cardiacă, glicogenoză tip IB, colită ulcerativă).

Pe parcursul evoluției bolii, au fost diagnosticate o serie de complicații asociate rujeolei. Marea majoritate a pacienților a asociat pneumonie interstițială (84,1%).

Suprainfecția bacteriană a fost diagnosticată sub formă de pneumonie bacteriană în cazul a 95 (15%) pacienți. Dintre aceștia, 43/95 (45,2%) au asociat și

insuficiență respiratorie acută, majoritatea cu evoluție favorabilă sub oxigenoterapie, corticoterapie și antibioterapie cu spectru larg. Șase pacienți au necesitat transfer în secția de terapie intensivă pediatrie pentru intubare și ventilație mecanică, dintre care 2 au avut evoluție nefavorabilă cu deces (Tabelul 4).

Alte complicații infecțioase au fost: bronșiolita (13, 2%), laringita (52, 8,2%), otita (76, 12,0%), în timp ce 390 (61,7%) au avut afectare digestivă (enterocolită).

Nu au fost diagnosticate cazuri de complicații neurologice la pacienții evaluați.

Citoliza hepatică a fost prezentă la 101 (15,9%) pacienți. Diselectrolitemia în context intrainfecțios a fost identificată la 94 (14,8%) dintre cazuri (Tabelul 5).

TABELUL 4. Evoluția pacienților cu insuficiență acută respiratorie asociată pneumoniei bacteriene apărute în cursul evoluției rujeolei

| Complicații | | Nr. total cazuri pneumonie bacteriană n=95 |
|--|-------|--|
| Insuficiență respiratorie | n (%) | 43 (45,2) |
| Transfer în secția ATI cu IOT și ventilație mecanică | n (%) | 6 (6,3) |
| Deces* | | 2 (2,1) |
| *În secția ATI pediatrie | | |

TABELUL 5. Complicații asociate rujeolei

| Complicații | | Nr. total cazuri rujeolă n=632 |
|-------------------------|-------|--------------------------------|
| Pneumonie interstițială | n (%) | 532 (84,1) |
| Pneumonie bacteriană | n (%) | 95 (15,0) |
| Bronșiolită | n (%) | 13 (2,0) |
| Laringită | n (%) | 52 (8,2) |
| Otită | n (%) | 76 (12,0) |
| Enterocolită | n (%) | 390 (61,7) |
| Citoliză hepatică | n (%) | 101 (15,9) |
| Diselectrolitemie | n (%) | 94 (14,8) |

DISCUȚII

Studiul prezent a fost efectuat pe un lot semnificativ de pacienți diagnosticați cu rujeolă într-un spital de boli infecțioase din București, România. Începând cu anul 2016, țara noastră s-a confruntat cu o epidemie de rujeolă care s-a extins alarmant pe fondul acoperirii vaccinale suboptimale din ultima decadă. Conform Institutului Național de Sănătate Publică, numărul cazurilor declarate de rujeolă din România a crescut de la 2.435 în 2016 la 9.076 în

2017. Similar, rezultatele studiului de față au evidențiat același trend ascendent, cu o diferență semnificativă între numărul cazurilor raportate în 2017 față de anul precedent (2). Incidența rujeolei la pacienții din spitalul nostru a crescut alarmant începând de la finalul anului 2016, atingând un maxim în perioada iulie-septembrie 2017 și apoi urmând un trend ușor descendent.

Similar raportărilor din alte țări, incidența bolii a variat în funcție de grupele de vârstă, rujeola fiind diagnosticată predominant la copiii cu vârsta sub 10 ani, mediana vârstei la diagnostic fiind de 4 ani. Grupa de vârstă cel mai frecvent afectată a fost 1-4 ani, sugarii fiind infectați în proporție mai mică, probabil datorită imunității restante de la mamă. Conform raportărilor Institutului Național de Sănătate Publică, grupa de vârstă 1-4 ani a fost cea mai afectată la nivel național, fiind urmată de grupa de vârstă sub 1 an. Astfel, de la începutul epidemiei, numărul copiilor cu vârsta în acest interval a fost semnificativ mai mare comparativ cu alte grupe de vârstă.

În Grecia, în perioada mai 2017-martie 2018, a fost raportat un total de 2.099 cazuri de rujeolă. Dintre acestea, 69% au fost diagnosticate la copiii cu vârsta sub 14 ani (6). În Italia, din totalul celor 5.098 de cazuri diagnosticate cu rujeolă în anul 2017, 68% au avut vârsta peste 20 de ani. Ucraina s-a confruntat în primele luni ale acestui an cu o epidemie majoră de rujeolă, 66% dintre cazuri fiind diagnosticate la copii și 34% la adulți (12). Regatul Unit al Marii Britanii a înregistrat 760 de cazuri de rujeolă în primele 7 luni ale anului 2018 la adolescenți și adulți tineri, cel mai probabil ca o consecință a lipsei vaccinării (4).

Epidemia de rujeolă s-a răspândit pe fondul imunității precare împotriva virusului rujeolic. Apariția acestei situații a fost favorizată de implementarea ineficientă a programelor de vaccinare. Un procent important din totalul pacienților lotului studiat au recunoscut vaccinare incompletă sau absentă. Aproximativ o treime dintre pacienții noștri au avut contact în familie cu virusul rujeolic. Conform Organizației Mondiale a Sănătății este necesar ca 95% dintre persoanele eligibile să fie vaccinate cu 2 doze de vaccin anti-rujeolic pentru a preveni epidemia (5,11). În 2016, în România, au fost înregistrate procente de 86% și 76% în ceea ce privește rata vaccinării cu prima și respectiv a doua

doză (10). Ratele de vaccinare pentru cele două doze au variat de la o țară la alta. Astfel, Italia a raportat rate de 87%, respectiv 82%, Franța 90%, respectiv 79%, Grecia 97% și 83%. În Ucraina a fost înregistrată una dintre cele mai mici rate de imunizare la nivel mondial în anul 2016, doar 4% dintre copii fiind vaccinați cu prima doză. Situația s-a îmbunătățit în 2017, când 93,3% dintre copii au primit prima doză de vaccin (9). Cu toate acestea, Ucraina s-a confruntat la începutul anului 2018 cu cea mai mare epidemie de rujeolă raportată în Europa. Deși Portugalia a înregistrat în anul 2016 rate ale vaccinării de 98% și 95% pentru cele 2 doze, au fost raportate 34 de cazuri de rujeolă în perioada februarie-mai 2017 (8).

Virusul rujeolic are tropism respirator și, în consecință, pacienții asociază complicații atât la nivelul căilor respiratorii superioare, cât și al celor inferioare, cel mai frecvent întâlnite fiind pneumoniile. Pneumoniile bacteriene diagnosticate la pacienții noștri au avut în general evoluție favorabilă, dar au fost înregistrate și cazuri complicate cu insuficiență respiratorie. Majoritatea acestor pacienți erau tărâți, fiind diagnosticați și tratați anterior pentru diverse malformații și afecțiuni: sindrom West, boală pulmonară interstițială cronică, tetrapareză spastică, epilepsie, colită ulcerativă, malformație cardiacă, sindrom Down, paraplegie flască, glicogenoză tip IB. Dintre aceștia, 6 pacienți au necesitat transfer în secția de terapie intensivă pediatrie pentru suport respirator și IOT cu ventilație mecanică. 2 copii au avut evoluție nefavorabilă spre deces.

La nivel național, numărul deceselor înregistrate în context de rujeolă a fost de 13 în 2016, respectiv 26 în 2017, în prezent fiind raportate un total de 59 decese.

Cel mai mare număr de decese a fost raportat de Serbia în 2018 (14/1.778 cazuri) (13), în timp ce Ucraina a raportat în 2017 7/4.782 decese (12). În Italia, în perioada 2017-2018, au fost declarate 6/5.266 decese. 2 decese au fost înregistrate în Franța, unul în prima jumătate a anului 2017, dintre cele 518 cazuri raportate, iar cel de-al doilea în februarie 2018 (7). În perioada mai 2017-martie

2018, dintre cele 2.099 de cazuri raportate în Grecia, 3 s-au finalizat cu deces.

La nivelul lotului analizat nu au fost identificate cazuri cu complicații neurologice, nefiind evidențiat niciun caz de encefalită.

Deși virusul rujeolic este serologic monotipic, în caracterizarea genetică a virusurilor tip sălbatic au fost identificate 8 clase (A-H). Acestea, la rândul lor, au fost divizate în 24 de genotipuri, clasele B, C, D, G, H conținând multiple genotipuri. Nu au fost identificate diferențe biologice între diferitele genotipuri. De asemenea, nu a fost găsită o asocieră între un genotip specific, tipul de severitate al bolii și probabilitatea de a dezvolta panencefalită sclerozantă subacută.

Teste moleculare pentru identificarea genotipului circulant nu se efectuează de rutină în țara noastră. S-a realizat un număr foarte mic de genotipări la nivelul lotului studiat, rezultatele demonstrând apartenența acestora la genotipul B3. Aceasta confirmă datele din literatură, genotipul B3 fiind prevalent în România, similar Italiei sau Greciei, în timp ce genotipul D8 a fost identificat în Franța sau Italia.

CONCLUZII

Incidența rujeolei a crescut alarmant în ultimii ani în România, afectând în special copiii cu vârstă între 1 și 4 ani. Evoluția clinică poate fi complicată de suprainfecții bacteriene ce necesită uneori management în secții de terapie intensivă, mai ales în cazul copiilor cu comorbidități asociate. În contextul globalizării actuale, cu mișcări mari de populații, eliminarea rujeolei este dificil de realizat în absența unui program riguros de vaccinare.

Implementarea programelor de vaccinare eficiente și adoptarea de măsuri adecvate – pentru a crește conștientizarea populației asupra importanței vaccinării copiilor și a riscurilor la care sunt expuși prin nerespectarea acestora – au o maximă importanță în lupta pentru stoparea actualei epidemii de rujeolă și prevenirea unei viitoare epidemii.