

## Importirani morbili u odraslog bolesnika

**Đurđica CEKINOVIĆ<sup>1,2)</sup>, dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog**  
**Ivica POLJAK<sup>1)</sup>, dr. sc., dr. med., specijalist  
infektolog**  
**Goran TEŠOVIĆ<sup>3,4)</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog**  
**Biserka TROŠELJ VUKIĆ<sup>1,2)</sup>, prof. dr. sc.,  
dr. med., specijalist infektolog**

<sup>1)</sup>Klinika za infektivne bolesti, Klinički  
bolnički centar Rijeka

<sup>2)</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>3)</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran  
Mihaljević", Zagreb

<sup>4)</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Ključne riječi

*morbili*  
*incidencija*  
*importirani slučaj*

### Key words

*morbilli*  
*incidence*  
*imported case*

**Primljeno:** 2014–06–17

**Received:** 2014–06–17

**Prihvaćeno:** 2014–09–04

**Accepted:** 2014–09–04

### Uvod

Ospice (lat. *morbilli*, engl. *measles*) su visoko infektivna osipna bolest uzrokovana RNK virusom iz porodice *Paramyxoviridae*. Iako bolest ima značajan epidemijski potencijal (prema izračunima matematičkih modela u nezaštićenoj populaciji jedan slučaj morbila rezultira s 12 do 18 sekundarnih slučajeva) morbili spadaju u preventabilne bolesti s obzirom na postojanje visokoučinkovitog cjepiva još od 1963. godine. U zemljama s visokim cjepnim obuhvatom morbili se najčešće javljaju kao importirana sporadična bolest, no u nerazvijenim zemljama svijeta još su uvijek značajan javno-zdravstveni problem

### Prikaz bolesnika

Ospice ili morbili su visoko kontagiozna virusna osipna bolest. Dugogodišnje kontinuirano cijepljenje rezultiralo je eradikacijom morbila u većini zemalja svijeta. No, unatoč visokom cjepnom obuhvatu, morbili se i dalje sporadično pojavljuju u razvijenim zemljama, najčešće kao importirane infekcije. U ovom radu prikazan je slučaj odraslog bolesnika liječenog u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka koji se prezentirao tipičnom kliničkom slikom morbila, bez komplikacija. Molekularnom dijagnostikom dokazan je virusni genom morbila u brisu nazofarinksa i urinu bolesnika dok je genotipizacija virusa pokazala da se radi o B3 genotipu morbila koji se endemski pojavljuje na Afričkom kontinentu. Epidemiološka anamneza i genotipizacija virusa dokazale su da se radi o importiranom slučaju morbila u odraslog bolesnika, pomorca, koji je akvirirao infekciju vraćajući se s radnog mjesta u Republiku Hrvatsku.

### Imported measles infection in an adult patient

#### Case report

Measles is a highly contagious viral infection mainly affecting children. Universal vaccination has significantly reduced measles incidence in developed world. However, imported cases, as well as smaller or larger epidemics still occur in highly vaccinated populations. Resurgence of measles is mainly the consequence of accumulation of susceptible subjects due to incomplete vaccination and anti-vaccinal movements. Here we present an adult patient treated at the Clinic for Infectious Diseases in Rijeka who presented with typical uncomplicated disease. Measles virus genome was detected in urine and genomic analysis has shown that the virus belongs to B3 genotype. Epidemiological and molecular analysis proved an imported case of measles in a patient who has occupationally traveled outside Croatia.

uzrokujući epidemije u dvogodišnjim do petogodišnjim periodima. Procijepljenost viša od 95 % populacije osigurava izostanak individualnih slučajeva ospica [1].

Preboljenje morbila ostavlja trajni imunitet iako je opisano nekoliko slučajeva reinfekcije morbilima [2]. U osoba s nedostatnom staničnom imunosti javljaju se teži oblici bolesti, praćeni superponiranim bakterijskim infekcijama, gigantocelularnom pneumonijom ili encefalitisom, dok u osoba s nepotpunom specifičnom imunosti protiv morbila infekcija uglavnom uzrokuje blažu kliničku sliku. Ovdje ćemo prikazati slučaj odraslog imunokompetentnog bolesnika s nejasnim cjepnim statusom i karakterističnom kliničkom slikom bolesti.

## Prikaz bolesnika

Prethodno zdrav 37-godišnjak, po zanimanju pomorac na prekoceanskom brodu primljen je u Kliniku za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka 14. veljače 2014. godine, petog dana bolesti obilježene remitentnim febrilitetom praćenim kataralnim simptomima. Četvrtog dana bolesti primijetio je pojavu osipa na licu i trupu koji se do prijema proširio na ekstremitete. U anamnezi je bolesnik bez podležućih kroničnih bolesti, alergijske dijateze ili prethodnog uzimanja lijekova, ali nejasnog cjepnog statusa (nije bilo moguće dobiti cjepni karton, a prema navodima majke bolesnik je primovakciniran MoPaRu vakcinom, no nema sigurnog podatka o docjepljivanju u predškolskoj dobi). Značajna je epidemiološka anamneza bolesnika prema kojoj je u razdoblju od listopada 2013. do 5. siječnja 2014. godine plovio na relaciji Ujedinjeni Arapski Emirati – Japan – Filipini. Po dolasku na Filipine, od 5. do 30. siječnja 2014. boravio je na usidrenom brodu (more u okolici otoka Mindanao) te je letom iz grada Davao preko Manile i Amsterdama stigao u Zagreb 1. veljače 2014. godine.

Kod prijama bolesnik je febrilan, urednog stanja svijesti i urednih vitalnih parametara. Fizikalnim pregledom nalazi se izraženi konjunktivitis, gust, djelomično konfluirajući makulopapulozni osip na licu i trupu, blaže izražen na ekstremitetima, uz izuzetak tabana i dlanova te vidljive Koplikove pjege na bukalnoj sluznici. U laboratorijskim nalazima u prijemu (5. dan bolesti) CRP je iznosio 11,9 mg/L, leukociti  $5,0 \times 10^9/L$ , a zamijećena je trombocitopenija ( $Trc 90 \times 10^9/L$ ), umjereno jetreno oštećenje (ALT 159 U/L, AST 200 U/L, LDH 395 U/L) te mikrohematurija (u sedimentu urina 8–10E). U brisu nazofarinksa i u urinu bolesnika uzorkovanim petog dana bolesti molekularnom dijagnostikom (reakcija lančane polimeraze u stvarnom vremenu, engl. *real time PCR*) je dokazana RNK morbila. Genotipizacija virusa je pokazala da virus pripada genotipu B3. Serološka dijagnostika (ELISA test) je učinjena istog dana i pokazala je prisustvo IgM i IgG imunoglobulina u serumu bolesnika, pri čemu je vrijednost IgM protutijela iznosila 37,85 VE (*value ELISA*), a IgG protutijela 21,38 VE (referentne vrijednosti za obje subpopulacije imunoglobulina u serumu iznose  $>11$  VE za pozitivan rezultat, dok razina 9–11 VE predstavlja granične vrijednosti, a  $<9$  VE negativnu vrijednost).

Provedeno je simptomatsko liječenje uz izolaciju bolesnika na što dolazi do potpunog oporavka u periodu od tjedan dana te zaostaje samo sitno ("brašnasto") perutanje kože. U kontrolnim laboratorijskim nalazima (devetog dana bolesti) broj trombocita je uredan ( $Trc 246 \times 10^9/L$ ), pad vrijednosti CRP (8,3 mg/L) i jetrenih enzima (ALT 145 U/L, AST 80 U/L, LDH 337 U/L) i uredan je nalaz preglednog urina. Bolesnik je otpušten iz bolnice sedmog dana boravka (12-og dana bolesti), a u kontrolnom pregledu (tjedan dana po otpustu) je bio bez tegoba, urednog

fizikalnog statusa i urednih vrijednosti krvne slike, CRP i jetrenih enzima, bez znakova komplikacija bolesti ili postinfektivnih sekvela. U bolesnika nije praćena dinamika titra protutijela. Slučaj je već u prijemu prijavljen nadležnoj epidemiološkoj službi NZJZ Primorsko-goranske županije te je važno naglasiti da epidemiološkim nadzorom nisu registrirani sekundarni slučajevi infekcije morbiliima među osobama koje su bile u kontaktu s bolesnikom, a nije bilo niti potrebe za postekspozicijskom profilaksom bliskih kontakata jer su svi bili uredno procijepljeni MoPaRu cjepivom.

## Rasprava

U radu smo prikazali slučaj importiranih morbila u prethodno zdravog 37-godišnjaka s nejasnom anamnezom cijepjenja. Republika Hrvatska spada u zemlje s visokim cjepnim obuhvatom, a morbili se posljednjih godina najčešće javljaju kao sporadična importirana bolest. Naime, u populaciji s visokim postotkom procijepljenosti individualni slučajevi ove bolesti su rijetki, a posljedica su nepotpunog cijepjenja te rastuće negativne svijesti o cijepjenju što rezultira smanjenjem cjepnog obuhvata [5, 6]. Stoga je i pojava morbila u razvijenim zemljama najčešća u osoba srednje životne dobi i dojenčadi [5, 6], no opisani su i slučajevi morbila među školskom djecom [7]. Prijenos ospica najčešće se događa u avionima [8], zdravstvenim ustanovama [9], na sportskim događanjima, u školama, religijskim objektima, izbjegličkim azilima [10]. Upravo zbog izostanka cjepnog sveobuhvata eradikacija morbila do sada nije u potpunosti dostignuta. Tako su prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije Sjedinjene Američke Države proglašene zemljom slobodnom od endemske infekcije morbila 2000. godine (godišnja incidencija 0,1 slučaj/100 000 stanovnika), dok je Strategija Svjetske zdravstvene organizacije cilj eradikacije morbila u Europi te zemljama istočnog Mediterana sa 2010. godine pomaknula na 2015. godinu [11]. Štoviše, ostvarenje ovog cilja se dovodi u pitanje s obzirom na kontinuirano prijavljivanje slučajeva morbila u različitim europskim zemljama [12]. Zahvaljujući visokom cjepnom obuhvatu, u Republici Hrvatskoj morbili se javljaju sporadično kao posljedica importirane infekcije, no izostanak cijepjenja određenih populacija u RH dokazano je rezultirao pojavom manjih epidemija bolesti unutar domicilnog stanovništva [13, 14].

Epidemiološke studije proširenosti infekcije morbiliima baziraju se na genetskoj karakterizaciji cirkulirajućih virusa morbila koja se provodi u 183 zemlje pod nadzorom Svjetske zdravstvene organizacije [15]. Do sada su poznata 24 genotipa virusa svrstana u 8 grupa (engl. *clades*) imenovana abecednim redom (A, B, C, D, E, F, G i H), a opisana su tri obrasca genotipske proširenosti morbila [15, 16]. U zemljama s endemskom pojavnošću morbila većina

slučajeva uzrokovana je jednim od endemskih genotipova, no učestala je ko-cirkulacija genotipova ili njihovih podvrsta na istom području. Primjer jest afrički kontinent gdje je endemski prisutan genotip B3 pri čemu je cluster 1 ovog genotipa većinom prisutan u Kamerunu, Gani i zemljama istočne Afrike, ali i Nigeriji, dok je cluster 2 dominantno prisutan u zemljama zapadne Afrike [15]. Nadalje, u istočnoj i južnoj Africi endemski su prisutni genotipovi D2, D4 i D10 dok je genotip B2 povremeno izoliran u Južnoafričkoj Republici [15]. U zemljama u kojima su morbili eradikirani broj slučajeva infekcije je mali, a uzrokovane su različitim genotipovima virusa koji predstavljaju importirane slučajeve infekcije. Primjer je manja epidemija morbila za vrijeme zimskih olimpijskih igara u Kanadi 2010. godine uzrokovana genotipovima H1 i D8 kao i epidemija morbila u Sao Paulu u Brazilu 2014. godine uzrokovana genotipom D8 [15, 17]. Treći obrazac genotipske proširenosti morbila prisutan je u zemljama u kojima periodično dolazi do porasta incidencije infekcije morbilima zbog neodržavanja visoke stope procijepljenosti stanovništva. U ovakvim slučajevima javljaju se manje epidemije među nepotpuno procijepljenim ili necijepljenim osobama uzrokovane jednim genotipom. Primjer su zemlje istočnog Sredozemlja gdje je cilj eradikacije morbila pomaknut sa 2010. na 2015. godinu, a zadnjih godina povremene epidemije morbila uzrokovane su dominantno genotipom D4. U našeg bolesnika radi se o genotipu B3 morbila koji se često navodi kao uzročnik importiranih morbila iz Afričkih zemalja u ostale regije svijeta [18], no navedeni genotip jedini je detektirani genotip virusa morbila na Filipinima u 2013. godini [19]. Štoviše, rastući je broj zemalja koje su prijavile slučajeve infekcije genotipom B3 morbila u osoba koje su boravile na Filipinima u 2013. godini [19]. Molekularne tehnike genotipizacije virusa morbila su u najvećem broju slučajeva jedini mehanizam otkrivanja izvora infekcije u pojavama epidemija morbila [18]. Nadalje, s obzirom da sva dosadašnja cjepiva protiv virusa morbila pripadaju genotipu A jedino se genotipizacijom može razlučiti infekcija divljim tipom virusa od mogućih nuspojava cijepjenja.

Serološka dijagnostika petog dana bolesti pokazala je prisustvo IgM protutijela te zaštitnih IgG protutijela u serumu našeg bolesnika. Ovakav serološki odgovor uz prezentiranu karakterističnu kliničku sliku ukazuje da se radi o primoinfekciji morbilima u necijepljene osobe. Manje je vjerojatno da se radi o infekciji u osobe koja nije potpuno procijepljena, a što je češći slučaj u većini razvijenih zemalja gdje se sporadično pojavljuju morbili. Ovu tezu podržava nalaz vrijednosti 37,85 VE IgM protutijela u serumu bolesnika uzorkovanome petog dana bolesti. Naime, IgM protutijela javljaju se u akutnoj infekciji (u vrijeme izbijanja osipa) te nestaju unutar 4 do 8 tjedana od nestanka osipa. Suprotno, u osoba inficiranim virusom morbila, a koji su prethodno vakcinirani, razina IgM protutijela u serumu je niska, pa gotovo i nedetektabilna [20].

Izostanak sekundarnih slučajeva morbila u osoba koje su bile u kontaktu s bolesnikom je rezultat pravilne procijepljenosti istih.

## Zaključak

Iako u razvijenim zemljama svijeta morbili predstavljaju sporadično oboljenje, u ovim populacijama izostanak cjepnog sveobuhvata rezultira periodičnom pojavnošću morbila s potencijalom razvoja epidemije. Stoga su rano prepoznavanje simptoma bolesti i pravovremena izolacija bolesnika uz održavanje visokog cjepnog obuhvata populacije ključni za sprječavanje širenja infekcije.

## Zahvala

Izolacija virusa morbila učinjena je u Službi za mikrobiologiju HZJZ u Zagrebu, a genotipizacija u Centru za istraživanje i prijenos znanja u biotehnologiji Sveučilišta u Zagrebu. Zahvaljujemo se dr. sc. Jeleni Ivančić Jelečki na kritičkom čitanju rada i konstruktivnim sugestijama.

## Literatura

- [1] Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet* 2012; 379: 153–64.
- [2] Hamkar R, Mahmoodi M, Nategh R, Jelyani KN, Eslami MB, Mohktari-Azad T. Distinguishing between primary measles infection and vaccine failure reinfection by IgG avidity assay. *East Mediterr Health J* 2006; 6: 775–82.
- [3] Hungerford D, Cleary P, Ghebrehewet S, Keenan A, Vivancos R. Risk factors for transmission of measles during an outbreak: matched case-control study. *J Hosp Infect* 2014; 86: 138–43.
- [4] Cortese MM, Barskey AE, Tegtmeier GE i sur. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 2011; 204: 1413–22.
- [5] Carrillo-Santistev P, Lopalco PL. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(suppl5): 50–6.
- [6] Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudon C i sur. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. *Emerg Infect Dis* 2013; 3: 357–64.
- [7] Ong G, Rasidah N, Wan S, Cutter J. Outbreak of measles in primary school students with high first dose MMR vaccination coverage. *Singapore Med J* 2007; 7: 656–61.
- [8] Edelson PJ. Patterns of measles transmission among airplane travelers. *Travel Med Infect Dis* 2012; 10: 230–5.
- [9] Hope K, Boyd R, Conaty S, Maywood P. Measles transmission in helath care waiting rooms: implications for public health response. *Western Pac Surveill Response J* 2012; 3: 33–8.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles outbreak associated with an arriving refugee – Los Angeles County, California, August–September 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 385–9.

- [11] WHO. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and Sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Resolution: Regional Committee for Europe 2010. Copenhagen, Denmark: WHO; 2010.
- [12] Muscat M, Shefer A, Ben Mamou M i sur. The state of measles and rubella in the WHO European Region, 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(suppl5): 12–8.
- [13] Kaic B, Gjenero-Margan I, Kurecic-Filipovic S, Muscat M. A measles outbreak in Croatia, 2008. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19083.
- [14] Forcic D, Ivancic J, Baricevic M i sur. Genetic characterization of wild type measles virus isolated in Croatia during the 2003–2004 outbreak. *J Med Virol* 2005; 75: 307–12.
- [15] Rota PA, Brown K, Mankertz A i sur. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis* 2011; 204(suppl1): 514–23.
- [16] WHO. Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73: 265–72.
- [17] Oliveira MI, Afonso AM, Adelaide CF i sur. Genetic diversity of measles virus-resurgence of new genotype D8 in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014; 56: 366.
- [18] Rota J, Lowe L, Rota P i sur. Identical genotype B3 sequences from measles patients in 4 countries, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006; 11: 1779–81.
- [19] Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H i sur. Ongoing increase in measles cases following importations, Japan, March 2014: times of challenge and opportunity. *Western Pac Surveill Response J* 2014; 5: 31–3.
- [20] Hickman CJ, Hyde TB, Sowers SB i sur. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J Infect Dis* 2011; 204(suppl1): S549–58.