

Stručni rad | Professional paper

Importirani slučaj hepatitisa A iz Burkinke Faso - prikaz bolesnice

Imported Case of Hepatitis A from Burkina Faso - a Case Report

Snježana Židovec Lepej¹, Ivana Grgić¹, Martina Vargović¹, Tomislava Skuhala^{1,2}

¹ Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

² Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi:

virus hepatitisa A
šećerna bolest tipa I
importirani slučaj

Keywords:

hepatitis A virus
diabetes type I
imported case

Primljeno: 13-09-2021

Received: 13-09-2021

Prihvaćeno: 18-10-2021

Accepted: 18-10-2021

✉ Dopisni autor:

izv. prof. Snježana Židovec Lepej,
Odjel za imunološku i molekularnu dijagnostiku,
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10 000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: Snjezana.Zidovec.Lepej@bfm.hr

✉ Alternativni dopisni autor:

doc. dr. sc. Tomislava Skuhala
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10 000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: tomislava.skuhala@bfm.hr

Sažetak

U radu opisujemo mladu bolesnicu sa šećernom bolesti tipa I koja se zarazila virusom hepatitisa A (HAV) genotipa IB tijekom boravka u Burkinu Faso. Prikaz bolesnice nedvojbeno potvrđuje važnost pridržavanja preporuka stručnih društava i nadležnih tijela o cijepljenju putnika.

Summary

We describe a clinical case of hepatitis A in a young woman with type I diabetes infected with genotype IB of hepatitis A virus (HAV) from Burkina Faso. The case confirms the importance of strict adherence to the recommendations by professional associations and institutions regarding vaccination of the travellers.

Uvod

Virus hepatitisa A (HAV) je RNA virus koji se taksonomski klasificira u porodicu *Picornaviridae*, rod *Hepatovirus*^[1]. Temeljem filogenetske analize gena *VP1-2A*, razlikuje se šest genotipova virusa, pri čemu genotipovi I-III zaražavaju ljude i mogu se podijeliti na podtipove A i B^[1]. Genotipovi HAV-a iskazuju karakterističnu geografsku distribuciju pri čemu je na globalnoj razini najrasprostranjeniji genotip I. Podtip IA dokazan je u Europi, Aziji, Africi te Južnoj i Sjevernoj Americi, dok je podtip IB dominantan u zemljama Bliskog istoka.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se na globalnoj razini svake godine ovim virusom zarazi oko 1.5 milijuna ljudi^[2]. Geografska rasprostranjenog virusa vrlo je raznolika, a incidencija je povezana sa socio-ekonomskim uvjetima života, posebice sa sani-

tarnim prilikama, gustoćom naseljenosti, kvalitetom vode i stupnjem ekonomske razvijenosti određenog područja^[2]. Akutni hepatitis A u Hrvatskoj rijetka je bolest (broj slučajeva prijavljenih Europskom centru za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC) iznosio je; 2016: n=5; 2019: n=9; 2020: n=5)^[3]. Porast broja prijavljenih slučajeva hepatitisa A u Hrvatskoj tijekom 2017. god. (n=96) i 2018. god. (n=46) povezan je s epidemijom u muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (engl. *men who have sex with men*, MSM) koja je opisana u 22 zemlje Europske unije i Europskog ekonomskog područja^[4]. Tijekom epidemije hepatitisa A u MSM, u razdoblju od 01.06.2016. do 07.09.2018. god., infekcija s tri soja virusa podtipa IA otkrivena je u čak 4 475 osobe^[4].

Čovjek je prirodni rezervoar virusa, a najčešće se zaražava fekooralnim putem ili putem kontaminirane

hrane i vode^[1]. Virus se replicira u jetri, izlučuje stolicom tijekom inkubacijskog perioda i tjedan dana od početka žutice. Vrijeme inkubacije u hepatitisu A u rasponu je od 14 do 28 dana, no može trajati i do 50 dana. Kod djece do 6 godina bolest je najčešće asimptomatska, dok je kod starije djece i odraslih najčešće simptomatska. Uobičajen je nagli početak bolesti uz pojavu mučnine, povraćanja, inapetencije, povišene temperature, umora i bolova u trbuhu, a potom dolazi do pojave svrbeža i žutice uz tamnu mokraću i svijetlu stolicu (40-70% bolesnika)^[2]. Žutica je najizraženija u drugom tjednu bolesti, nakon toga padaju vrijednosti bilirubina i nestaju opći simptomi. Hepatitis A je najčešće samoograničavajuća bolest, a samo u 1 % slučajeva javlja se fulminantni hepatitis. Ekstrahepatalne manifestacije su rijetke i javljaju se samo kod ljudi koji imaju protražiranu infekciju (relapsirajući ili kolestatski hepatitis)^[2]. U fizikalnom statusu je osim žutice prisutna hepatomegalija, a u laboratorijskim nalazima porast aminotransferaza i bilirubina koji se spontano normaliziraju kroz nekoliko mjeseci.

Klinička dijagnoza hepatitisa A temelji se na serološkim metodama detekcije anti-HAV protutijela klase IgM u serumu koja su najčešće pozitivna od početka kliničkih simptoma te se mogu dokazati 3-6 mjeseci nakon bolesti. Serumska IgG anti-HAV protutijela pojavljuju se rano u konvalescentnoj fazi i ostaju pozitivna desetljećima^[2]. Molekularna dijagnostika koja uključuje detekciju HAV RNA te sekvenciranje gena *VPI-2A* u svrhu genotipizacije virusa koristi se u epidemiološkom praćenju infekcije ovim virusom.

Prevenција infekcije HAV-om moguća je poboljšanjem sanitarnih uvjeta i higijenskih navika pri čemu se posebno ističe značajnost higijene ruku. Za dojenčad i imunokompromitiranu populaciju preporučuje se davanje postekspozicijske profilakse imunoglobulinima. Inaktivirano cjepivo protiv HAV može se primjenjivati kao preekspozicijska i postekspozicijska profilaksa s učinkovitošću od 95%^[5]. Savjetodavni odbor za imunizaciju (engl. Advisory Committee on Immunization Practices) CDC-a kao i druga stručna društva definirali su rizične skupine osoba kod kojih se preporučuje cijepljenje protiv HAV, pri čemu se posebno ističe važnost cijepljenja prilikom putovanja u endemska područja s nižim socioekonomskim statusom^[6]. U ovom radu, po prvi puta, prikazujemo klinička obilježja hepatitisa A importiranog iz Burkine Faso u mlade žene sa šećernom bolesti tipa I u tijeku pandemije COVID-19 s molekularnom karakterizacijom HAV.

Prikaz bolesnice

Dvadesetogodišnja bolesnica sa šećernom bolesti tip I hospitalizirana je 10.-og dana aktualne bolesti

koja se manifestirala grloboljom i temperaturom do 39°C uz zimice te bolovima u epigastriju, uz mučninu. Petoga je dana bolesti primijetila žutilo sklera i kože, praćeno svrbežom uz pojavu tamne mokraćice i svijetle stolice.

U epidemiološkoj anamnezi važno je istaknuti podatak o boravku u Zapadnoj Africi, u Burkini Faso, u gradu Ouagadougou. Tamo je boravila tijekom mjesec dana, kod sestre u kući s urednim sanitarnim prilikama. Konzumirala je uglavnom hranu pripremljenu kod kuće te vodu iz boce. Prije putovanja cijepljena je protiv žute groznice, no nije cijepljena protiv HAV te nije uzimala antimalaričnu profilaksu. S putovanja se vratila 26 dana prije početka simptoma.

Fizikalnim pregledom evidentiran je ikterus kože i sluznica (sklere, oralna sluznica) uz povećanu jetru i slezenu koje su se palpirali 1 cm ispod rebrenih lukova. Ostali klinički status je bio uredan. Laboratorijski nalazi tijekom boravka prikazani su u Tablici 1. Tijekom dijagnostičke obrade isključena je malarija kao i akutna infekcija virusima hepatitisa B i C. Hemokulture i urinokultura bili su sterilni. Ultrazvukom je verificirana blaža hepatosplenomegalija (jetra 15 cm u srednjoj klavikularnoj liniji), slezena oko 15 cm uredne građe i ehogenosti). Serološki je dokazan reaktivni IgM na HAV. U plazmi je detektirana HAV RNA metodom lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu s reverznom transkripcijom. Genotip HAV određen je metodom populacijskog sekvencioniranja gena *VPI-2A* uz primjenu bioinformatičkog algoritma „Hepatitis A virus genotyping tool“ (<https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/hav/>) te je utvrđeno da je bolesnica zaražena podtipom IB.

Liječenje je provedeno simptomatski antipireticima i infuzijama kristaloida 10 dana nakon čega je otpuštena. Bolesnica je tijekom hospitalizacije bila prvih pet dana febrilna, potom afebrilna do otpusta.

Rasprava

U Hrvatskoj je akutni hepatitis A rijetka bolest s varijabilnom incidencijom (otprilike 5-10 slučajeva godišnje) uz već navedene epidemije u MSM populaciji.

Burkina Faso je zapadnoafrička zemlja s populacijom od oko 21.5 milijuna ljudi te gustoćom naseljenosti od 64 osobe po km² te bruto domaćim proizvodom (po glavi stanovnika) od 2.207 USD. Prosječna očekivana životna dob u muškaraca iznosi 60 god. a u žena 61. god. Hepatitis A je u Burkini Faso učestala bolest zbog socioekonomskih uvjeta života, loših higijenskih standarda, ali i životnog stila koji uključuje konzumaciju hrane od uličnih prodavača^[7].

TABLICA 1. LABORATORIJSKI NALAZI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE BOLESNICE S HEPATITISOM A

TABLE 1. LABORATORY RESULTS DURING HOSPITALIZATION OF A FEMALE PATIENT WITH HEPATITIS A

Dan bolesti/ dan hospitalizacije	10/1	11/2	13/4	15/6	20/11
CRP mmol/L	7,3	-	-	-	4,8
Leukociti x10 ⁹ /L	3,8	4,4	4,9	4,5	4,4
Neutrofili %	43	38	19	34	42
Limfociti %	28	39	57	53	44
Limfociti reaktivni %	9	-	11	-	-
Monociti %	14	18	10	10	11
Eozinofili %	1	0	1	1	3
Eritrociti x10 ¹² /L	4,96	4,97	5,10	5,14	4,84
Hemoglobin g/L	128	126	132	132	124
Hematokrit L/L	0,387	0,387	0,4	0,398	0,384
MCV fL	78	77	78	77	79
Trombociti x10 ⁹ /L	268	234	235	227	275
Bilirubin ukupni/ konjugirani umol/L	126/79	123/75	157/95	202/116	70/29
AST U/L	3513	4276	925	528	169
ALT U/L	3147	3796	2332	1406	435
GGT U/L	232	195	159	198	225
ALP U/L	208	179	186	211	201
LDH U/L	851		231	213	133
PV udjel/INR	0,73/1,18	0,74/1,14	0,83/1,12	0,82/1,1	1,01/0,97
Fibrinogen g/L	2,9	2,6	2,3	2,5	3,5
D-dimeri mg/L	4.16	-	-	-	1,02
Albumin	-	28,8	-	-	-

CRP- C- reaktivni protein

MCV- prosječni volumen eritrocita (engl. mean corpuscular volume)

AST- aspartate- aminotransferaza

ALT- alanin aminotransferaza

GGT- gama- glutamil transferaza

ALP- alkalna fosfataza

LDH- laktat-dehidrogenaza

PV- protrombinsko vrijeme

INR- international normalized ratio

“-“ nije određivano

Traoré i sur. analizirali su seroprevalenciju hepatitisa A u populaciji dobrovoljnih darivatelja krvi (178 darivatelja- 131 muškarac i 47 žena) te među trudnicama (189 trudnica) u razdoblju od studenog 2010. do ožujka 2012. god.^[7]. Seroprevalencija anti-HAV IgG iznosila je 14.3% među darivateljima krvi te 23% među trudnicama. Anti-HAV IgM protutijela nađena su u 3,3% dobrovoljnih darivatelja krvi te u 2% trudnica. To su ujedno i jedni dostupni podaci o seroprevalenciji hepatitisa A u Burkini Faso^[7]. Literaturni podatci o molekularnoj epidemiologiji HAV u Burkini Faso nisu dostupni, te je

ovaj prikaz slučaja ujedno i prvi dostupni literaturni podatak o genotipizaciji HAV u toj zemlji.

Atabek i sur. analizirali su seroprevalenciju hepatitisa A u adolescenata sa šećernom bolesti tipa I te nije zamijećena značajna razlika u odnosu na zdravu populaciju^[8]. No, šećerna bolest predispozicijski je faktor za teže oblike hepatitisa, pa tako i hepatitisa A te se u tih bolesnika češće javlja zatajenje jetre uz smrtni ishod^[9]. Stoga je važno bolesnike sa šećernom bolesti i akutnim hepatitisom intenzivnije nadzirati tijekom bolesti pa je indicirana hospitalizacija.

Prema Međunarodnoj udruzi za medicinsku pomoć putnicima (engl. International Association for Medical Assistance to Travelers), cijepljenje protiv žute groznice obvezno je za sve putnike u Burkinu Faso, dok je cijepljenje protiv hepatitisa A, meningokokne bolesti, polia i tifusa preporučeno^[10]. Usprkos navedenim preporukama, bolesnica nije bila cijepljena protiv hepatitisa A.

Najučinkovitija profilaksa HAV infekcije je primjena cjepiva koje sadrži inaktivirani HAV antigen, a registrirano je za starije od 12 mjeseci života. Primovakcinacija se sastoji od dvije doze cjepiva od kojih se druga doza primjenjuje 6 do 12 mjeseci nakon prve. U imunokompetentnih odraslih osoba i djece serokonverzija se postiže kod gotovo svih cijepljenih, zaštita traje najmanje 20 godina, a kontraindicirano je samo ako postoji alergija na neku njegovu komponentu^[11-14]. Cijepljenje se preporučuje prije mogućeg izlaganja HAV-u, posebice u osoba koje putuju u endemske krajeve, MSM populaciji, korisnicima droga i onima koji boluju od kroničnih jetrenih bolesti^[6]. U Europi je cijepljenje protiv hepatitisa A obavezno jedino u Austriji u dječjoj dobi te u Češkoj u osoba starijih od 60 godina, a preporučeno svima u Grčkoj. U Belgiji, Cipru, Češkoj i Italiji cjepivo je preporučeno samo za rizične skupine, u endemskim područjima te u posebnim indikacijama^[16].

Obzirom na nisku seroprevalenciju infekcije HAV u Hrvatskoj (40,5%), osobito u mlađih od 60 godina^[15], veliki dio populacije može akvirirati infekciju. Stoga se ne bi smjelo propustiti cijepljenje onih koji imaju povećan rizik za bolest ili za razvoj težih oblika bolesti, uključujući i putnike.

Zaključak

Hepatitis A nije česta bolest u Hrvatskoj, ali o nje-mu treba uvijek razmišljati u diferencijalnoj dijagnozi akutnog hepatitisa u putnika povratnika iz zemalja gdje je bolest češća, osobito kod onih koji su u tim područjima boravili duže vrijeme. S obzirom da osobe koje boluju od dijabetesa imaju sklonost težim oblicima bolesti, njih treba intenzivnije pratiti tijekom akutnog hepatitisa.

Ovaj prikaz bolesnice nedvojbeno potvrđuje i važnost pridržavanja preporuka stručnih društava i nadležnih tijela o cijepljenju putnika.

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA:

- [1] Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*. 2017; S0168-8278(17)32278-X.
- [2] World Health Organisation. WHO Position paper on hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:15.
- [3] European Centers for Disease Control and Prevention. Diseases data from ECDC Surveillance Atlas- hepatitis A. Dostupno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?DataSet=27&HealthTopic=25> (pristupljeno 2. prosinca 2021.)
- [4] European Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>. (pristupljeno 2. prosinca 2021.)
- [5] Zhang L. Hepatitis A vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:1565-73.
- [6] Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69:1-38.
- [7] Traoré KA, Rouamba H, Nébié Y, et al. Seroprevalence of fecal-oral transmitted hepatitis A and E virus antibodies in Burkina Faso. *PLoS One*. 2012;7:e48125.
- [8] Atabek ME, Kart H, Erkul I. Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus in adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Int J Adolesc Med Health*. 2003;15:133-7.
- [9] Singh KK, Panda SK, Shalimar, Acharya SK. Patients with Diabetes Mellitus are Prone to Develop Severe Hepatitis and Liver Failure due to Hepatitis Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:275-280.
- [10] Burkina Faso. International Association for Medical Assistance to Travelers (IAMAT), Dostupno na: <https://www.iamat.org/country/burkina-faso/risk/hepatitis-a>. (pristupljeno 3. prosinca 2021.)
- [11] André FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine*. 1992;10(Suppl1): S160-8.
- [12] Balcarek KB, Bagley MR, Pass RE, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis*. 1995;171(Suppl 1):S70-S72.
- [13] Bell BP, Negus S, Fiore AE, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:116-22.
- [14] Theeten H, Van Herck K, Van Der Meeren O, et al. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine*. 2015;33:5723-7.
- [15] Vilibić-Čavlek T, Kučinar J, Ljubić-Sternak S, Kaić B, Lazarić-Stefanović L, Kolarić B. Prevalence of Viral Hepatitis in Croatian Adult Population Undergoing Routine Check-up, 2010-2011. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22:29-33.
- [16] European Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A: recommended vaccinations. Dostupno na: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=16&SelectedCountryIdByDisease=-1> (pristupljeno 14. veljače 2022.)