

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Aprile 2009

numero 4

APPUNTI DI TERAPIA

Lo pneumococco sierotipo 19A come causa di otite media acuta

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Circa 50 anni fa il nemico pubblico numero uno, fra i batteri, era *Staphylococcus aureus*; oggi, senza ombra di dubbio, si può ritenere che il nemico pubblico numero 1 sia *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) tipo 19A.

Gli pneumococchi sono più di 90. Di questi una dozzina (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) sono capaci di dare malattie invasive (come meningite, batteriemia e polmonite batteriemiche) e malattie non invasive (come polmonite aerogena non batteriemiche e otite media acuta). Gli pneumococchi colonizzano il nasofaringe di soggetti sani, con una frequenza diversa a seconda dell'età, per cui si ritrovano di regola nel 5-10% degli adulti sani e nel 20-40% dei bambini sani. È facile che uno pneumococco persista, come batterio colonizzante per 4-6 settimane, ma può capitare che esso permanga anche fino e oltre i sei mesi, senza dare malattia: la durata è maggiore nei bambini dei primi anni e nei soggetti appartenenti alle categorie a rischio. È stato riscontrato un forte dinamismo nella presenza degli pneumococchi nel naso-faringe, per cui alla scomparsa di alcuni fa seguito la comparsa di altri. È facile il riscontro di più di un tipo di pneumococco nello stesso soggetto.

Essi passano da un soggetto all'altro con grande facilità o direttamente o attraverso le goccioline di saliva, in seguito a uno stretto contatto. Gli asili nido sono un importante centro di diffusione, specialmente di alcuni tipi come il 6B, il 14, il 19F e il 19A.

Dal naso-faringe in alcuni soggetti e in alcune condizioni favorevoli *Streptococcus pneumoniae* può superare le barriere naturali (muco, epitelio, fattori innati che inibiscono la sua moltiplicazione) e raggiungere o le aree adiacenti (orecchio medio e vie aeree inferiori) o la circolazione generale, dando una malattia invasiva. Questa evoluzione sfavorevole è caratteristica del bambino dei primi 5 anni di vita e dei soggetti al di là dei 65 anni.

Lo stato di portatore, il quadro clinico, l'invasività e la mortalità variano con il variare del sierotipo.

IL SIEROTIPO 19A

La **presenza** del sierotipo 19A è stata dimostrata già prima dell'introduzione del vaccino pneumococcico eptavalente coniugato (PCV7) sia negli isolamenti da soggetti sani portatori che in corso di malattie invasive, ma in generale un aumento progressivo di questo sierotipo è stato messo in evidenza dopo l'introduzione routinaria della vaccinazione nella popolazione. Il numero e quindi la percentuale degli isolamenti del sierotipo 19A sono andati aumentando di anno in anno, con la caratteristica che gli pneumococchi isolati, appartengono spesso allo stesso clone (Pichichero ME e Casey JR, 2008).

La più vasta **casistica** è quella riportata di recente da Moore MR e coll. (2008): durante gli anni 1998-2005 vennero studiati 22.593 isolamenti di cui 1935 (8,6%) furono del sierotipo 19A, soprattutto in soggetti di età inferiore ai 5 anni o ≥ 80 anni. Mentre nel 1998-2000, cioè in epoca prevaccinale, il sierotipo 19A venne isolato solo nel 2,5% di tutti gli isolamenti in bambini di età inferiore ai 5 anni, nel 2005 lo stesso sierotipo rappresentò il 36% di tutti gli isolamenti in bambini di età inferiore ai 5 anni.

Un'altra caratteristica degli pneumococchi 19A è quella di essere di frequente resistenti alla penicillina, sia di grado intermedio che elevato. La resistenza alla penicillina si accompagna quasi sempre alla resistenza ad altri antibiotici, soprattutto all'eritromicina e agli altri macrolidi.

Per studiare la **dinamicità** dello pneumococco 19A è particolarmente idonea la regione sud di Israele, nella quale è stato iniziato uno studio nel 1999 per determinare la relativa importanza dei sierotipi contenuti nel vaccino eptavalente coniugato e dei sierotipi non contenuti, insieme al comportamento dell'antibiotico-resistenza di *Streptococcus pneumoniae* nell'indurre otite media acuta in due distinte popolazioni di bambini, differenti l'una dall'altra per stile di vita e con minimi contatti l'una con l'altra.

Questo studio, finalmente arrivato a conclusione, ci permette di seguire prospetticamente l'importanza dell'eziologia dello pneumococco 19A delle otiti medie acute (OMA) negli otto anni precedenti all'introduzione del vaccino (Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. J Infect Dis 2009;199:776-85).

RISULTATI

Durante un periodo di 8 anni sono stati osservati 12.793 episodi di OMA: di cui 5436 fra i bambini ebrei e 7.357 fra i bambini beduini. In tutti venne eseguita la timpanocentesi. *Streptococcus pneumoniae* è stato isolato in 4449 episodi di otite: nel 34,2% dei bambini ebrei e nel 35,2% nei bambini beduini.

In 438 isolamenti (9,8% di tutti gli isolamenti di pneumococchi) venne isolato lo pneumococco 19A: 10% fra i bambini ebrei e 9,7% fra i bambini beduini. Mentre fra i bambini ebrei durante gli 8 anni di studio non vi furono variazioni significative nel numero e nella penicillino-resistenza, fra i bambini beduini la proporzione del 19A aumentò dall'8,4% al 13,7% insieme a un brusco aumento dei tipi penicillino- e multidroghe-resistenti, passando da meno del 10% al 50% e più. Inoltre fra i bambini ebrei è stato riscontrato un singolo clone particolarmente resistente alla penicillina (69,4% degli isolamenti di pneumococchi), mentre fra i bambini beduini erano presenti più cloni. Complessivamente la prescrizione di antibiotici (amoxicillina con o senza clavulanato, cefalosporine per bocca e soprattutto azitromicina) fu più alta fra i bambini beduini che fra i bambini ebrei.

DISCUSSIONE

Questo studio, eseguito in un Paese nel quale il PCV7 non era stato introdotto, ha dimostrato che lo pneumococco 19A era già importante in precedenza ed era in grado di aumentare numericamente, in assenza di PCV7.

Come sopra riportato, il consumo di antibiotici è molto diffuso nella popolazione beduina, tanto che due ceppi di pneumococco 19A, introdotti in Israele, si sono diffusi rapidamente nella popolazione dal 2001. Questa diffusione è stata attribuita prevalentemente all'azitromicina.

Se ne ricava che in una popolazione non vaccinata la proliferazione massiccia e rapida dello pneumococco 19A può avvenire indipendentemente dall'introduzione del PCV7. Ciò non significa che anche la vaccinazione con PCV7 possa avere in qualche Paese (Stati Uniti in primo luogo, nei quali il vaccino è stato usato prima che in altri) un certo ruolo, accanto all'uso di alcuni antibiotici (soprattutto azitromicina e cefalosporine per bocca).

Ovviamente il prossimo uso di un PCV 13 valente, contenente il sierotipo 19A, dovrebbe ridurre la diffusione dei cloni di 19A, anche se dotati di antibiotico-resistenza.

CONSIDERAZIONI PERSONALI E DI LETTERATURA

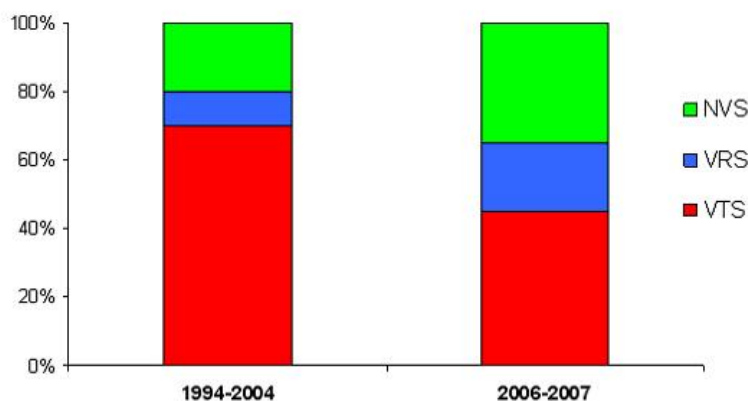
La massa delle prove, portate a sostegno delle affermazioni di Dagan e collaboratori, non rende necessario esporre ulteriori considerazioni.

Mi sembra invece opportuno riportare quanto comunicato di recente dalla dottoressa A. Pantosti, al Congresso della SITI, a Bari nell'ottobre 2008.

La dott.ssa A. Pantosti, dirigente di ricerca del Dipartimento di malattie infettive dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, raccoglie dal 1994 i campioni, inviati dalle diverse Regioni italiane, prelevati inizialmente solo da soggetti, affetti da meningite acuta e più di recente (dal 1° giugno 2007) da tutti i casi di malattia invasiva.

Dal 1994 sono stati così raccolti, al 6 marzo 2009, oltre 4.000 pneumococchi, che sono stati suddivisi per età e per Regione: l'accesso a questi dati è possibile per tutti (www.simi.iss.it). In molti isolati è stata eseguita la tipizzazione.

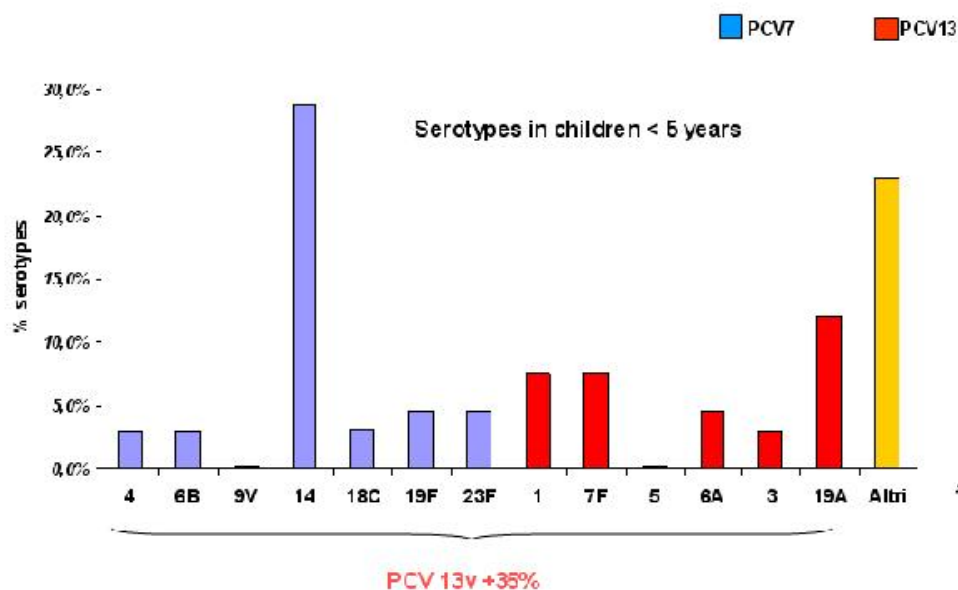
Negli anni precedenti l'introduzione del vaccino (1999-2000) circa il 70% dei ceppi isolati in bambini in età inferiore ai 5 anni, apparteneva ai ceppi contenuti nel PCV7. Anche in Italia, dopo l'introduzione del vaccino, in alcune Regioni, in cui viene applicata la vaccinazione universale, si è osservato, soprattutto in bambini di età inferiore ai 5 anni, una diminuzione della quota di infezioni dovute ai ceppi contenuti nel vaccino e un aumento della quota dovuta ai ceppi non contenuti nel vaccino o correlati con questi (vedi Figura 1). E' inoltre aumentata la proporzione d'infezioni appartenenti al sierotipo 19A, passato dal 6 al 10%, frequentemente resistenti alla penicillina e ad altri antibiotici (vedi Figura 2).



NVS: non vaccine serotypes
 VRS: vaccine related serotypes
 VTS: vaccine type serotype

Figura 1. Riduzione dei sierotipi PCV7 dopo l'introduzione del vaccino (Pantosti A, 2008)

Figura 2. Frequenza dei sierotipi in Italia, contenuti nel PCV7 e nel PCV13 (Pantosti A, 2008)



I fattori da considerare per comprendere appieno l'aumento nel numero del sierotipo 19A sono quindi numerosi:

- Modalità e dimensione dell'introduzione del sierotipo nella popolazione
- Numero iniziale dei soggetti portatori
- Frequenza e intensità della trasmissione
- Uso di antibiotici
- Copertura vaccinale con PCV7

Il clone incontrato più di frequente è il CC320, che si caratterizza di frequente per un'elevata penicillino-resistenza. Mol-

to minore la frequenza del CC199, che presenta una normale sensibilità alla penicillina o una sensibilità intermedia. In Danimarca hanno prevalso gli pneumococchi con complesso clonale (CC)199, più 3 altri cloni minori (Konradsen HZ, 2008).

Durante questi studi sono stati messi in evidenza trasferimenti del polisaccaride della capsula da uno pneumococco a un altro (**fenomeno dello switch**).

Maggiori saranno la sorveglianza clinica e diagnostica, la sierotipizzazione, lo studio della sensibilità agli antibiotici e la

caratterizzazione genotipica (clone) e migliore sarà l'allestimento e l'efficacia dei futuri vaccini, che necessariamente dovranno contenere il sierotipo 19A.

Bibliografia di riferimento

Moore MR, Gertz RE, Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* 19A in the United States 2005. *J Infect Dis* 2008;197:1016-27.

Pantosti A. Le infezioni invasive da pneumococco e il sistema di sorveglianza: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità/Ministero della Salute (CCM). 43° Congresso Nazionale Siti. Bari, ottobre 2008.

Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an othopatogen in children. *JAMA* 2007;298:1772-8.