

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Polmoniti di comunità antibiotico resistenti : un problema emergente ?

Sergio Facchini, Cristina Milocco, Valentina Leone,
Roberta Ciambra, Mauro Pocecco

U.O. di Pediatria dell'ospedale M. Bufalini di Cesena

Antibiotic resistant community acquired pneumonia : a real issue ?

Key words: Parole chiave: Polmoniti, antibiotico resistenza

Summary *Community acquired pneumonia in paediatric patients are common. Often the responsible infective agent cannot be identified and etiologic diagnosis may only be done on clinical grounds. The most common pathogen involved is Streptococcus pneumoniae. The increase of S. pneumoniae beta-lactam antibiotic resistance has been documented in the last years with variable geographical distribution. Beta-lactam antibiotic resistance can be overcome by an increase in antibiotic dose. We describe five paediatric patients, observed in the last two years, with community acquired pneumonia that did not respond or partially responded to beta-lactam antibiotic therapy administered at conventional dosage. Change of antibiotic or an increase of dosage lead to complete remission in every patient.*

Introduzione

Le polmoniti contratte in comunità sono frequenti in età pediatrica. L'eziologia più comune è rappresentata dai seguenti agenti: Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae ed il Virus respiratorio sinciziale. Il più delle volte l'agente eziologico non può essere isolato e la diagnosi riposa su criteri presuntivi. Le polmoniti da pneumococco interessano tutte le età anche se sono più frequenti prima dei sei anni e sono caratterizzate da insorgenza acuta, febbre elevata ($>38,5^{\circ}\text{C}$), inizialmente poca tosse, compromissione dello stato generale, reperto obiettivo toracico di ottusità e silenzio respiratorio e quadro radiologico di addensamento strutturato ad un segmento o lobo polmonare. Le polmoniti da micoplasma colpiscono prevalentemente i bambini sopra i 6 anni, sono caratterizzate da insorgenza subdola, molta tosse, febbre non elevata, reperto toracico obiettivo diffuso, scarso impegno degli indici sierici della flogosi e quadro radiologico disomogeneo. Negli ultimi anni è stata segnalata, con diversa frequenza geografica, l'insorgenza di resistenza dello pneumococco agli antibiotici beta-lattamici e macrolidi (1). La resistenza alle penicilline può comunque essere superata da un aumento della dose di antibiotico specie nelle situazioni in cui il microbo è mal raggiungibile dal torrente circolatorio. Negli ultimi due anni abbiamo osservato cinque casi di polmonite di comunità verosimilmente pneumococcica che hanno dimostrato di non rispondere o rispondere parzialmente ai betalattamici.

CASO 1

Lattante di otto mesi che giunge alla nostra attenzione per la presenza di febbre elevata (40°C) e difficoltà respiratoria (FR 70/min). Dieci giorni prima, per la comparsa di febbre (max $38,5^{\circ}\text{C}$) e otite media acuta (OMA) destra, aveva iniziato un trattamento antibiotico con cefaclor alla dose di 50 mg/kg/die. Il lattante si era sfebbrato dopo 36 ore ed il trattamento antibiotico era stato proseguito fino a 24 ore prima del ricovero. L'obiettività all'ingresso evidenzia ottusità, silenzio respiratorio e un soffio bronchiale all'emitorace di destra. Gli esami di laboratorio mostrano un aumento degli indici di flogosi (PCR 3,9 mg/dl; VES 52 mm/1xh) con leucocitosi neutrofila (GB 36.4000/mmc; Neutrofili 60%). La radiografia del torace mostra un focolo circoscritto al lobo medio di destra. Iniziamo trattamento con amoxicillina ad alte dosi (80 mg/kg/die) che porta a sfebbramento stabile in 24 ore.

CASO 2

Bambino di 13 mesi con OMA diagnosticata dal proprio pediatra già in trattamento con cefaclor 50 mg/kg/die. Per la persistenza di febbre (39°C) dopo 24 ore di trattamento antibiotico il bambino viene ricoverato. Gli indici di flogosi all'ingresso risultano elevati con PCR 8 mg/dl, VES 49 mm/1xh e GB 12.7000/mmc con il 60% di neutrofili. Si mantiene il trattamento in atto ma il bambino non si sfebbrava. Dopo altre 36 ore gli indici di flogosi risultano in ulteriore incremento (PCR 15 mg/dl; VES 91 mm/1xh; GB 15.400/mmc con 69% di neutrofili). La radiografia del torace mostra una polmonite segmentale del lobo superiore di destra. Il bambino viene posto in trattamento con ceftriaxone 90 mg/die ev che determina un rapido miglioramento delle condizioni cliniche (Grafico 2).

CASO 3

Bambino di 12 anni viene ricoverato dopo 3 giorni di febbre elevata. La radiografia del torace mostra una polmonite con versamento. Gli indici di flogosi sono molto aumentati PCR 33 mg/dl. Il bambino viene posto in trattamento con ceftriaxone alla dose di 40 mg/kg/die ev. Vi è un rapido sfebbramento ma dopo quattro giorni di benessere ricompare febbre elevata ($38,5^{\circ}\text{C}$). Al settimo giorno di trattamento il bambino è ancora febbrile, la radiografia del torace mostra un peggioramento, gli indici di infiammazione sono ancora alterati (PCR 15,1 mg/dl). Dal liquido pleurico aspirato sotto guida ecografia che risulta essere di tipo infiammatorio e non purulento non cresce alcun microrganismo. Si decide quindi di sospendere il ceftriaxone e di sostituirlo con ceftazidime 90 mg/kg/die e tobramicina 6 mg/kg/die. Nell'arco di 36 ore il bambino si sfebbrava con concomitante riduzione degli indici di infiammazione.

CASO 4

Bambina di 6 anni che viene ricoverata per il riscontro di una polmonite al lobo inferiore del polmone sinistro con consensuale versamento pleurico. Trattata con ceftriaxone 75 mg/kg/die la bambina si sfebbra in 48. Dopo 5 giorni di trattamento gli indici di flogosi si normalizzano (PCR da 16 mg/dl a 0,5 mg/dl) e la bambina viene inviata a casa con cefaclor 50 mg/kg/die. A quattro giorni dalla dimissione, mentre è ancora in trattamento con cefaclor, per la ricomparsa della febbre (38,5 °C) la bambina si ripresenta in ospedale. Gli indici di flogosi si sono nuovamente elevati (PCR 5,3 mg/dl) e la radiografia del torace mostra una estensione dell'addensamento (figura 3). Iniziamo un trattamento con amoxicillina 100 mg/kg/die che porta ad un rapido sfebbramento ed alla stabile normalizzazione degli indici di flogosi.

CASO 5

Bambino di 12 anni che per la comparsa di febbre elevata, tosse e reperto auscultatorio di soffio bronchiale al torace sinistro viene posta in trattamento antibiotico con Amoxicillina 50 mg/kg/die dal pediatra di base. Dopo 8 giorni di sfebbramento ed a 4 giorni dalla sospensione dell'antibiotico ricompare la febbre con tosse. La radiografia del torace mostra un focolaio alla base polmonare di sinistra. La somministrazione di amoxicillina alla dose di 100 mg/kg/die (proseguita per 7 giorni) porta alla rapida e permanente soluzione del quadro.

COMMENTO

L'eziologia delle polmoniti acquisite in comunità è per metà batterica e per metà virale o mista (1).

L'agente eziologico batterico in causa è raramente identificabile nella pratica clinica, ma può essere fortemente sospettato in base al contesto clinico ed al reperto radiografico. Nella maggior parte delle polmoniti batteriche gravi l'agente responsabile è lo *Streptococcus pneumoniae* (2).

Le polmoniti severe da emofilo causate dalle forme capsulate (*Haemophilus influenzae* tipo b) dopo l'avvento generalizzato della vaccinazione sono praticamente scomparse (3).

Lo Stafilococco interessa una esigua minoranza dei casi e comunque interessa quasi esclusivamente le prime età della vita ed è facilmente sospettabile in base alle caratteristiche del reperto radiografico per la presenza di pneumatoceli (4).

La resistenza dello pneumococco a numerosi antibiotici è stata studiata recentemente anche in Italia (5).

La percentuale di resistenza alla penicillina ed alle cefalosporine si attesta sul 10% e non sembrerebbe rappresentare un problema clinico rilevante. Il meccanismo di resistenza è dovuto ad una modificazione genetica delle Penicillin Binding Proteins a cui i farmaci hanno maggiore difficoltà a legarsi per poi inibire la sintesi della parete batterica (6).

Questo tipo di resistenza determina un aumento della MIC (minimal inhibitory concentration) ed è in genere superabile con un aumento della dose di farmaco somministrato specie

in quelle situazioni in cui il microbo è difficilmente raggiungibile dal torrente circolatorio. La resistenza ai macrolidi rappresenta invece un reale problema clinico (7). In Italia infatti si attesta sul 40% e rappresenta una delle percentuali più elevate in Europa. Questa è dovuta principalmente ad un meccanismo enzimatico (metilasi ribosomiale) che non può essere vinto da un aumento del dosaggio antibiotico (8).

E' difficile definire con sicurezza l'eziologia pneumococcica delle polmoniti osservate nei nostri casi, ma la tipicità del quadro radiologico (9), l'elevazione degli indici di flogosi e la negatività del titolo anticorpale per micoplasma e del test di Krugman in tutti i nostri casi, suggerisce fortemente questa eziologia.

Tutti i casi sono stati vaccinati per l'emofilo tipo b ed in nessun caso il reperto radiologico suggeriva una polmonite del stafilococco. Nei primi due casi si può ritenere che l'otite, presuntivamente sostenuta dal pneumococco, abbia risposto parzialmente nel primo caso e non risposto nel secondo alle dosi convenzionali di cefalosporina. Il microrganismo che ha determinato la polmonite, e che verosimilmente è stato lo stesso che ha causato l'otite, ha risposto prontamente all'amoxicillina o a una cefalosporina di terza generazione per via endovenosa a dosi elevate. Nel terzo caso la polmonite è primitiva, risponde parzialmente a basse dosi di ceftriaxone per poi ricadere. In questo caso la gravità delle condizioni ha giustificato un trattamento con più antibiotici e quindi non possiamo essere certi che si sia trattato effettivamente di un pneumococco resistente ai betalattamici. Inoltre in questo caso non possiamo essere certi che la mancata risposta all'antibiotico non sia legata alla coesistenza di un versamento ancorché sterile. Il quarto caso dimostra in modo chiaro una risposta parziale della polmonite lobare al ceftriaxone prima ed al cefaclor poi. La polmonite ricade e guarisce in amoxicillina ad alte dosi. Il quinto caso mostra una ricaduta della polmonite secondaria all'uso di dosi convenzionali di amoxicillina seguita da una risposta efficace ad alte dosi dello stesso antibiotico. I casi descritti, più che affermare che ci troviamo di fronte ad un fenomeno emergente di pneumococco resistente, indicano che le nostre abitudini devono cambiare e cioè di fronte alla presentazione di una infezione anche solo presuntivamente pneumococcica (sia essa una otite che una polmonite) deve essere somministrato un betalattamico in prima battuta. Questo deve essere somministrato a dosi maggiori delle convenzionali è cioè ad un dosaggio almeno di 70 mg / Kg /die (10). Il trattamento deve essere mantenuto a queste dosi fino a guarigione ottenuta poiché il rischio di ricaduta non è trascurabile. Il trattamento con un macrolide in prima battuta deve essere attentamente ponderato poiché la quasi metà delle polmoniti da pneumococco sono resistenti a questi antibiotici. Il macrolide deve quindi essere riservato solo a quelle condizioni in cui l'eziologia da micoplasma è fortemente sospettabile ossia in bambini sopra i 6 anni con poca febbre, molta tosse, reperto toracico obiettivo diffuso, scarsa elevazione degli indici di flogosi e quadro radiologico disomogeneo.

Bibliografia

1) Juven T, Mertsola J, Waris M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr*

Infect Dis J 2000;19(4):293-298

2) Dowell SF, Kupronis BA, Zell ER et al. Mortality from pneumonia in children in the United States, 1939 through 1996. *N Engl J Med* 2000;342(19):1399-1407

3) Perdue DG, Bulkow LR, Gellin BG et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan resident aged 10 years and older before and after infant vaccination programs. *JAMA* 2000;283(23):3089-3094

4) Gillet Y, Issartel B, Vanhems et al. Severe staphylococcal pneumonia in children. *Arch Pediatr* 2001;Suppl 4:742s-746s

5) Schito G, Mennelli S, Marches A et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy (1999). *GIMMOC* 2000; VOL.IV n°1:13-30

6) Heffelfinger J, Dowell S, Jorgensen J et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160:1399-1408

7) Gay K, Baughman W, Miller Y et al. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents : a 6-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000;182:1417-1424

8) Gay K, Baughman W, Miller Y et al. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agent: a 6-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000;182(5):1417-1424

9) Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001;18(1):196-208

10) Woodnutt G and Berry V. Efficacy of high-dose amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):35-40