

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A PNEUMOCOCULUI

Partea I: Actualități în epidemiologia infecției pneumococice

Manuela Podani*

REZUMAT

Articolul abordează problemele actuale legate de epidemiologia infecției pneumococice, în special a emergenței și răspândirii pneumococului rezistent la penicilină (PRP) și la alte antibiotice, în lume la ora actuală; se iau în discuție substratul genetic, serotipurile preferențial afectate de rezistență la antibiotice și prevalența lor în diversele localizări de infecții, precum și factorii dovediți ca fiind responsabili în emergența rezistenței la antibiotice.

Cuvinte cheie: Pneumococ rezistent la penicilină (PRP), multirezistență, rezistență la antibiotice.

ABSTRACT

Pneumococcus - antibiotics resistance

The article is a review of the recent epidemiological problems concerning the pneumococcal infections, with special emphasis on the occurrence and world wide spread of the penicillin resistant pneumococcus (PRP) and its multidrugresistance.

We are discussing the genetic background, the special serotypes involved in the antibiotic resistance (prevalence and importance in different localisation at different age) and the predisposing factors proved to be responsible of the antibiotic resistance.

Key words: penicillin resistant pneumococcus (PRP), multidrugresistance.

Supravegherea epidemiologică a infecțiilor datorate pneumococilor a devenit o necesitate din momentul depistării din ce în ce mai frecvente a tulpinilor rezistente la antibiotice și în mod deosebit la penicilină (antibioticul clasic utilizat în tratamentul infecțiilor pneumococice).

Pneumococul, descoperit și recunoscut ca principal agent etiologic al pneumoniei lobare în 1881 și denumit *Streptococcus pneumoniae* (SP) în 1974, este implicat în etiologia unor multiple infecții:

- ale căilor respiratorii superioare și inferioare (ureche medie, sinusuri, trahee, bronșii, alveole pulmonare) prin diseminare directă având ca punct de plecare colonizarea nazofaringiană;
- infecții ale SNC, valvelor cardiace, oaselor, articulațiilor, cavității peritoneale, prin diseminare hematogenă.

SP este prezent în flora comensuală nazofaringiană la adulți în 5 - 10% din cazuri, iar la copii în 20 - 40%. Colonizarea nazofaringiană începe la vârsta de 2 luni, ea durând în medie 6 luni pentru un serotip dat.

Transmiterea interumană se face prin contact direct, prin intermediul secrețiilor rino-faringiene, sub formă neepidemică. În ultimii ani au fost descrise în SUA rare cazuri de epidemii rezultat al contactului apropiat și prelungit între subiecți, ușor de realizat în colectivitățile închise de copii (creșe, grădinițe) și adulți (unități militare, închisori, adăposturi pentru săraci, case pentru bătrâni), dar nu prin contact la locul de muncă sau la școală.

Incidența infecției pneumococice este mult mai mică decât în era preantibiotică (20/100.000 față de 700/100.000 pentru pneumonie, la adulți), dar ea păstrează aceeași sezonabilitate (crescută în sezonul rece: nov. - aprilie) și predilecție pentru extremele de vârstă: sub 2 ani și peste 65 ani.

Astfel, curba morbidității prin infecții pneumococice (fig. 1) se menține neschimbată în ultimii 60 de ani deși incidența infecției severe a scăzut foarte mult.

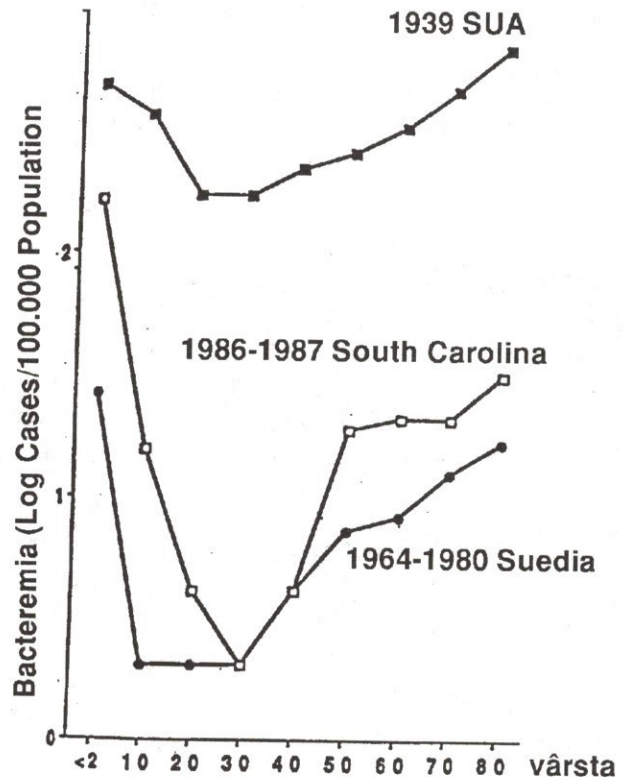


Figura 1. Curba morbidității prin infecții pneumococice

*Dr. Manuela Podani, medic specialist, Institutul de boli infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", București

Mortalitatea prin infecții pneumococice (estimată la 8% din decesele intraspitalicești, în Franța) rămâne în continuare ridicată, "incompresibilă":

- 20 - 60% pentru bacteriemii
- 30% pentru meningite
- 20% pentru pneumonii
- 50% în caz de asplenism

în ciuda posibilităților terapeutice actuale.

Deși morbiditatea infecțiilor pneumococice este în general în scădere, apariția tulpinilor de pneumococ rezistent la Penicilină (PRP) precum și la alte antibiotice ridică probleme noi în acest domeniu, necesitând o supraveghere epidemiologică susținută și constantă.

Rezistența la penicilină a pneumococului se determină prin intermediul antibiogramei difuzimetrice la oxacilină

- disc de 1 μg: I+R, d ≤ 19 mm
- disc de 5 μg: I+R, d ≤ 25 mm

și prin determinarea CMI la penicilină

- I: CMI 0,1 - 1 mg/l I - intermediar
- R: CMI > 2 mg/l R - rezistent

Specificitatea metodei difuzimetrice în raport cu cea de diluție (CMI) este estimată la ~90% în SUA și 96% în Franța.

Istoria și geografia infecției pneumococice

- 1967 - Australia - prima raportare a unui PRP
- 1974 - 1984 - tulpini de PRP izolate aproape în toată lumea, cu prioritate în anumite zone ale globului, conducând la delimitarea unor "focare" de PRP (fig. 2).

Pacificul de Sud

- Australia (1967) și Noua Guinee (1969)
- Prevalența actuală a PRP este estimată la 30%

Africa

- Africa de Sud - 1977: se descrie prima tulpină înalt rezistentă la Penicilină (CMI > 2 mg/l);
- se descrie primul PRP multirezistent (7 clase de antibiotice)
- actualmente prevalența PRP - 20 - 40%, în funcție de zonă
- Kenya (26%), Rwanda (21%) și Tunisia (10%)

America de Sud - Chile și Argentina; rapoarte recente despre PRP în creștere în Brazilia.

America de Nord

- primele rapoarte despre PRP în Alaska
- în anii 90 - incidență în creștere a PRP în statele din centrul și sudul SUA (Colorado, New Mexico, Oklahoma, Texas) ce ating la ora actuală 33%.

Orientul Mijlociu

- Israel și Arabia Saudită (15 - 30%).

Europa

- 2 "focare" majore:

● **Ungaria:** probabil primul loc de apariție a PRP - 20% în 1975, cu o creștere până la 38% în 1979, când în tot restul Europei incidența PRP era sub 7%

La ora actuală, prevalență de cca. 45% (printr-o politică adecvată de administrare a antibioticelor, s-a observat o ușoară scădere a PRP, ce atinse la un moment dat o incidență de 56%).

● **Spania:** al doilea focar în ordine cronologică, cu o creștere dinamică a incidenței PRP, de la sub 7% în 1979, la 44% în 1989.

Pornind de la aceste două focare, PRP s-a extins prin contiguitate în sudul Franței (Languedoc) și prin "import" în Islanda și probabil în Marea Britanie, prin intermediul turismului de pe coastele spaniole.

Toate aceste zone "calde" pentru PRP se suprapun zonelor urbane cu mari aglomerări de populație și densitate crescută de servicii medicale și spitalicești.

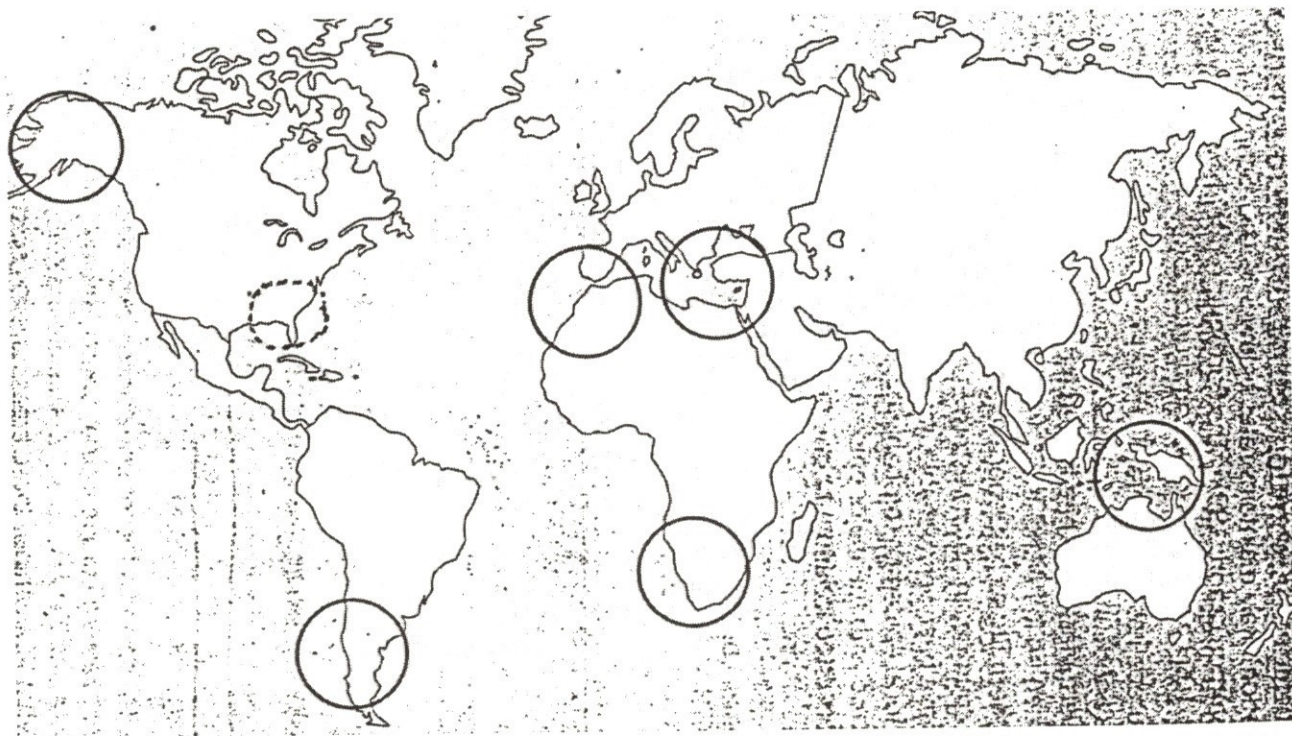


Figura 2. Distribuția geografică a focarelor de PRP

Situația PRP în România

Este necunoscută, majoritatea informațiilor provenind din studii punctuale, în cea mai mare parte referitoare la portajul PRP la copiii din diverse instituții de îngrijire.

Câteva date din literatura de specialitate sunt enumerate mai jos:

1991 - Lancet - 16 copii la Sinaia: 25% PRP (I + R)

1993 - Centrul de Referință al Inst. Cantacuzino - aprox. 100 copii din creșe și grădinițe: portajul de pneumococ 61% vara (86% PRP) și 87% toamna (68% PRP).

Rezistența la eritromicină a PRP izolat în acest studiu varia între 53 și 100%.

Serotipurile dominante: 14 (37%), 6, 19, 23 (10% cu cel mai mare procent de multirezistență)

1996 - Iași - 200 copii sub 3 ani, din orfelinat, portaj 98% (99% PRP înalt rezistent în 64% din cazuri și 88% multirezistent)

1989 - 1993 - studiu retrospectiv: 44 meningite cu hemoculturi și/sau LCR pozitive din Spitalele de Boli Infecțioase "V. Babeș" și Colentina - 38,5% PRP, rezistent în 13,6% din cazuri; rezistență absentă la C3G și rifampicină redusă (4%) la cloramfenicol.

1989 - 1998 - studiu retrospectiv a 340 tulpini de pneumococ izolate de la adulți și copii (din toate produsele patologice) - proporția de PRP a fost de 33,2% (difuzimetric), concomitent rezistent la eritromicină în 16% din cazuri la rifampicină 6,5% și CTX 30,8%.

1997 - 1998 - studiu efectuat la Spitalul de Boli Infecțioase "V. Babeș" din București pe 461 de tulpini de pneumococ a arătat o prevalență de 25,8% PRP, mai marcată în cazul HIV+; 74,1% din tulpini erau rezistente la unul sau mai multe antibiotice.

Factori de risc ai infecției cu PRP

Sunt binecunoscuți factorii favorizanți ai infecției pneumococice în general (după Mandell, 1995):

- Deficite ale imunității umorale cu afectarea
 - producției de anticorpi (MM, LLC, limfoame, infecție HIV)
 - producției de complement
 - Leucopenie
 - Asplenie (congenitală, splenectomie, anemie falciformă)
 - Multifactorial - vârste extreme, tratament corticosteroid, malnutriție, ciroză, insuficiență renală, DZ, alcoolism, stress, oboseală, expunere la frig
 - Viața în comunitate închisă: creșă-grădiniță, cazarmă, închisori, adăposturi sociale, case de bătrâni
 - Infecții respiratorii precedente: gripă, altele
 - Factori debilitanți locali: tabagism, astm, BPOC
- Numeroase studii efectuate în Spania, Franța, SUA au încercat să stabilească o corelație între apariția infecțiilor cu PRP și anumite particularități ale:
- gazdei
 - agentului etiologic
 - localizării infecției

Majoritatea studiilor au arătat o asociere semnificativă statistic între rezistența la penicilină a pneumococului și:

- 1) Vârsta mică: < 15 ani (Franța)

< 5 ani (Spania)

< 4 ani (SUA)

2) Copil din creșă - grădiniță (SUA)

3) Infecție nozocomială (Franța)

4) Spitalizarea cu trei luni anterior (Spania).

5) Tratament anterior cu β lactamine (în șase luni precedente - Spania, Franța) sau cu antibiotice în general (SUA: eradicarea altor germeni din flora comensală inclusiv a pneumococilor sensibili la alte antibiotice, selectează PRP care de regulă este rezistent și la alte antibiotice)

6) Infecțiile în sfera ORL (otită, sinuzită) - toate studiile

7) Boală de fond cu imunodepresie - toate studiile

8) Infecția HIV (riscul infecțiilor cu PRP crește de 100 - 300 de ori).

Cauzele sunt multiple, la scăderea imunității umorale adăugându-se spitalizări mai frecvente și profilaxii și tratamente cu antibiotice de asemenea mai frecvente.

În Spania și SUA se recomandă testare HIV la pacienții tineri (sub 50 de ani) cu bacteriemie și/sau localizare neobișnuită (San Francisco 26% HIV+; New York 49% HIV+, Barcelona 18% HIV+).

Serotipurile pneumococice și rezistența la penicilină

Structura antigenică diferită a polizaharidelor capsulei SP permite diferențierea mai multor serotipuri pneumococice - la ora actuală fiind cunoscute 84.

Din punct de vedere al rezistenței la penicilină se pot defini două mari categorii de SP, regrupând mai multe serotipuri.

I. Serotipurile 6, 14, 19 și 23

- sunt cele mai rezistente la penicilină și antibiotice în general
- corespund serotipurilor de portaj întâlnite la copii
- au imunogenicitate redusă și adezivitate crescută la mucoasa respiratorie
- au persistență îndelungată în nazofaringele copiilor, unde sunt supuse presiunii de selecție a antibioterapiilor iterative primite de aceștia
- studiul Centrului Național de Referință din Franța efectuat în 1993 (Geslin et al.) arată frecvența izolării acestora ca fiind direct proporțională cu:
 - vârsta sub 15 ani - incidență de 70%, scăzând la adult la 40%
 - produsul patologic studiat - secreții sinuzale și otice 25%
 - floră nazofaringiană 15%
 - LCR 10%
 - hemocultură 6%

85% din PRP izolați în acest studiu sunt reprezentați de aceste serotipuri (la care se adaugă și serotipul 9).

Numai serotipul 23 reprezintă 54% din PRP!

II. Serotipurile 1, 3, 4, 7, 11, 15, 18

- capacitate de portaj redusă și rezistență crescută la fagocitoză sistemică
- frecvent implicate în patologia invazivă (în special în pneumonia bacteriemică a adultului)
- doar 9% din totalul PRP izolați în studiul de mai sus aparțin acestor serotipuri

Serotiparea pneumococilor a fost prima metodă

epidemiologică de urmărire a evoluției geografice și în timp a PRP provenind din primele focare descrise. De exemplu, în Ungaria serotipul 19A, în Spania 23F și 6B etc. Din păcate însă, studiile actuale de epidemiologie moleculară care identifică fidel prezența genelor de rezistență proprii PRP, au arătat că serotiparea nu mai este o metodă fiabilă.

Marea capacitate de transformare genetică a pneumococilor a permis apariția în ultimii ani a unor serotipuri noi, cu totul neobișnuite pentru PRP, ca urmare a includerii genelor de rezistență existente în serotipurile clasice, în genomul altor serotipuri. De exemplu, în Spania se consideră că noul serotip de PRP, 9V s-ar fi format prin acceptarea de material genetic de la serotipul 23F. Iar serotipul 19F din SUA s-ar fi creat printr-un mecanism similar.

Serotiparea pneumococilor permite totuși urmărirea destul de fidelă a rezistenței la penicilină la un moment dat, într-un teritoriu dat, oferind date epidemiologice importante mai ales pentru conduita profilactică reprezentată de vaccinare, știut fiind că vaccinurile actualmente în uz utilizează polizaharidele capsulare specifice de serotip.

Genetica PRP

Tulpinile de PRP sunt rezultatul mutațiilor genetice ce stau la baza apariției PBP (Penicilin Binding Protein) cu afinitate redusă pentru penicilină (modificare a 3 din cele 5 PBP din structura pneumococului: PBP 1A, 2B, 2X).

● PBP cu afinitate redusă la Penicilină sunt codate de gene "mozaicate", secvența acestora fiind modificată prin introducerea în genele codante ale PBP a unor secvențe străine (prin fenomenul de transformare genetică) provenind de la alte specii streptococice (ex. *Streptococcus mitis*, *oralis*) aflate în flora nazofaringiană sau, excepțional, prin mutații spontane.

● Studiile de genetică moleculară au arătat asemănarea din punct de vedere genetic a tulpinilor de PRP izolate din aceleași regiuni ale lumii, sugerând existența simultană multicentrică a unor "focare" de mutații desfășurate independent pentru fiecare familie de PRP și specifice fiecărui loc. De ex. deși în Spania la ora actuală există o mare divergență între sușele rezistente, 60% din PRP fac parte din 4 clone majore. Două dintre acestea au fost studiate în detaliu:

23F - multirezistentă (tetracilină, cloramfenicol, penicilină) difuzată în întreaga lume

6 B - multirezistentă (tetracilină, cloramfenicol, penicilină) "importată" și predominând în Marea Britanie și Islanda.

În fiecare țară în care au pătruns aceste clone, ele au câștigat determinantii de rezistență proprie presiunii antibiotice la care au fost supuse local: eritromicină în SUA și Africa și C3G în SUA pentru 23F.

Studiile de epidemiologie moleculară ce determină secvența exactă a genelor codante ale PRP permit astfel urmărirea răspândirii și evoluției rezistenței clonelor inițiale, precum și apariția altora noi prin mutații deosebite.

PRP și rezistența la alte antibiotice

Studiul afinității penicilinei pentru PBP ale pneumococului a arătat că din cele cinci PBP proprii SP, aceasta se fixează doar la nivelul PBP 1A, 2B și 2X, deducându-se astfel că modificările acestor PBP stau la baza apariției rezistenței la penicilină.

De fapt toate β-lactaminele prezintă afinitate pentru PBP (variabilă în funcție de tipul de β-lactamină pentru un PBP dat), ceea ce explică de ce rezistența la penicilină este adesea însoțită de rezistența și la alte β-lactamine.

Diversele β-lactamine au afinități deosebite pentru același PBP, ceea ce explică păstrarea efectului unora din aminopeniciline asupra PRP de rezistență intermediară la penicilină; același lucru este reflectat de paralela dar nu identitatea absolută între sensibilitatea la oxacilină și penicilină.

Rezistența "incrușată" la penicilină și alte β-lactamine este reflectată în cazul C3G în valorile CMI la acestea, de regulă 1/2 din CMI la penicilină.

La nivel molecular C3G se leagă doar de PBP 1A și 2X, modificarea acestora conducând la apariția rezistenței. Astfel se explică existența tulpinilor de pneumococ rezistent la C3G, dar cu rezistență păstrată la penicilină, căreia îi rămâne posibilă acțiunea asupra PBP 2B dacă acesta nu este modificat.

Faptul că rezistența la C3G necesită doar modificarea genelor corespunzătoare PBP 1A și 2X face previzibilă o răspândire mai rapidă a fenotipului de rezistență la C3G decât la penicilină, ce necesită transformarea substratului genetic al 2PBP (inclusiv 2B).

Rezistența pneumococului la alte antibiotice este documentată de mulți ani, respectiv:

- 1943 rezistența la sulfamide
- 1963 rezistența la tetracilină
- 1967 rezistența la eritromicină
- 1970 rezistența la cloramfenicol
- 1977 rezistența la penicilină și cloramfenicol în Africa de Sud și în același an la Johannesburg este documentată multirezistența pneumococului.

Multirezistența este definită ca rezistență concomitentă la trei antibiotice și s-a observat creșterea ei în paralel cu creșterea rezistenței la penicilină.

Principalele antibiotice implicate în multirezistență sunt eritromicina, tetracilina, cloramfenicolul și CTX la care se adaugă mai recent și fluorquinolonele precum și macrolidele de generație nouă (claritromicina, azitromicina). În Franța și Ungaria multirezistența, afectează circa 70% din PRP. În ultimii ani datele din literatură indicau:

% PRP rezistent la	Țara			
	Ungaria	Franța	Spania	URSS
Eritromicină	46	27	40	?
CTX	30 - 40	36	60 - 70	~45
Tetracilină	70	24	65	~40
Cloramfenicol	30	30	15	?

Rezistența la rifampicină rareori întâlnită la începutul anilor '90 este acum și ea în creștere.

Până acum nu a fost înregistrată rezistența la sinergistine și glicopeptide.

Fluorquinolonele de generație recentă (levofloxacin, temofloxacin, grepafloxacin) sunt active pe PRP, putând deveni în viitor quinolonele de elecție în tratamentul infecțiilor cu PRP.

În concluzie, creșterea constantă a proporției de PRP din totalul infecțiilor pneumococice, a nivelului de rezistență la penicilină a PRP (tot mai multe tulpini cu rezistență înaltă la penicilină), precum și a multirezistenței la antibiotice în contextul proliferării condițiilor de răspândire a PRP: viața în comunități închise prin instituționalizarea frecventă a

bătrânilor și copiilor, ca și creșterea mobilității omului modern necesită supravegherea epidemiologică susținută și constantă a infecțiilor pneumococice pentru a asigura strategiile terapeutice cele mai adecvate și profilaxia vaccinală optimă prin includerea în vaccin a serotipurilor de rezistență prezente la un moment dat. Tratamentul infecțiilor cu PRP va fi prezentat pe larg, în partea a II-a a articolului ce va apărea în numărul viitor al revistei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Angelescu M.:** - Terapia cu antibiotice, *Ed. medicală, București*, 1998
2. **Bodey G., Milatovic D., Bravney T.:** The Antimicrobial Pocket Book, *Fridr. Wiewag & Sohn Verlagsgesellschaft, Wiesbaden*, 1995
3. **Căruntu F., Căruntu F. jr.:** Vademecum de antibioticoterapie, *Ed. Infomedica, București*, 1998
4. *** **Le Popi:** Guide de traitement, *Maladies infectieuses, APPIT, Paris*, 1998
5. **Sanford J.P. and all.:** Guide to antimicrobial therapy, *Ed. Central Expway, Dallas, USA*, 1997

FIZIO-KINETOTERAPIA ȘI RECUPERAREA MEDICALĂ ÎN AFECȚIUNILE APARATULUI LOCOMOTOR

Iaroslav Kiss, Editura Medicală, 1999

Reamintind faptul cunoscut că afecțiunile aparatului locomotor sunt caracterizate de o mare diversitate etiologică și morfopatogenetică, autorul subliniază de la început faptul că, deși "tratamentul etiopatogenic poate fi atribuit în mare parte ortopediei, reumatologiei sau neurologiei, prevenirea, corectarea și recuperarea unor deficite funcționale ce se pot dezvolta în toate stadiile de evoluție a bolii revin medicinei fizice și, în mare măsură, kinetoterapiei". După două necesare capitole introductive (privind examenul clinic și investigațiile paraclinice stabilirii diagnosticului și a conduitei terapeuțico-recuperatorii și mijloacele terapeutice specifice medicinei fizice și recuperării medicale), sunt expuse în mod sistematizat modalitățile terapeutice fizical-kinetice și de recuperare în sindroamele algo-funcționale ale pumnului, mâinii, cotului, umărului, ale coloanei vertebrale în sectoarele cervical, dorsal și lombosacrat, ale șoldului, genunchiului, piciorului. Capitolele finale ale monografiei tratează despre tratamentul fizical-kinetic și recuperator medical al leziunilor nervilor periferici, ca și în hemipareza spastică, sindromul paraplegic, scleroza multiplă și boala Parkinson. Adresându-și lucrarea tuturor "cadrelor medico-sanitare implicate în tratamentul și recuperarea afecțiunilor aparatului locomotor", autorul își exprimă speranța - îndreptățită - că din ea pot fi reținute "o serie de elemente utile prin a căror aplicare în practică", acestea "să reducă în mod semnificativ suferința bolnavilor".

Într-un moment în care constatăm înflorirea fără precedent a unei vaste literaturi pseudoștiințifice exaltând felurite terapii "naturale" sau proceduri ce se pot lipsi de orice fel de substanțe cu veleități terapeutice, când asistăm la afirmarea zgomotoasă a tot soiul de "vindecători" care pot pune în pericol sănătatea și chiar viața bolnavilor, o asemenea reconfortantă carte - exemplară - de medicină complementară și nu "alternativă", nu poate fi decât bine venită.

Dr. Valeriu Mihăilă