

## FACTORI DE RISC ASOCIAȚI INFECȚIILOR OTICE CU *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Dr. Ileana Ioniuc<sup>1,2</sup>, Dr. A.G. Dimitriu<sup>1,3</sup>, Dr. Alina Murgu<sup>1,2</sup>, De. Stela Goția<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UMF „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Clinica II Pediatrie Spitalul Clinic de copii „Sf. Maria“, Iași

<sup>3</sup>Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Sf. Maria“, Iași

### REZUMAT

*Streptococcus pneumoniae*, cauză majoră a infecțiilor bacteriene, este unul dintre cei mai frecvenți agenți patogeni implicat în otita medie acută la copil.

**Obiectiv:** evaluarea sensibilității tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* și identificarea factorilor de risc asociați, cât și influența acestora asupra terapiei și evoluției bolii. S-a realizat un studiu retrospectiv, pe 147 copii diagnosticați cu otită medie (cu vârste între 4 luni și 7 ani), internați în clinica II Pediatrie.

**Rezultate:** din cei 147 copii cu otită medie, examinarea microbiologică (realizată doar în 97 cazuri) a pus în evidență prezența *Streptococcus pneumoniae* în 85 cazuri, majoritatea tulpinilor având un nivel crescut de rezistență la antibiotice. Factorii de risc, în ordinea frecvenței: antibiototerapia frecventă și prelungită, frecventarea grădinițelor, internări anterioare pentru otite, expunerea la aeroalergenii, fumat pasiv, hipogamaglobulinemia, prezența refluxului gastroesofagian, statusul socioeconomic precar. Durata terapiei a fost în medie de 10 zile, evoluția fiind mai lentă în cazurile infecțiilor cu tulpini multirezistente, la cei cu multiple antibioterapii în antecedente, disimunități sau cu expunere importantă la noxe.

**Concluzii:** Tratatamentul și evoluția otitelor pneumococice sunt influențate atât de factorii de risc asociați, cât și de gradul de sensibilitate al tulpinilor implicate. 57 de tulpini multirezistente din 97 studiate reprezintă o cifră importantă, un semnal privind consecințele administrării abuzive a antibioterapiei și subliniază importanța vaccinării specifice în special la copiii cu risc.

**Cuvinte cheie:** *Streptococcus pneumoniae*, rezistență la antibiotice, copii, factori de risc

*S. pneumoniae* reprezintă o cauză majoră de infecții în toată lumea, atât la copil cât și la adult, iar incidența crescută a tulpinilor rezistente tinde să complice evoluția și tratamentul acestor infecții. Sindroamele clinice cauzate de pneumococ sunt reprezentate în mod obișnuit de otitele medii, sinuzite, traheobronșite, pneumonii, meningite, peritonite, mai rar putând determina pericardite, endocardite, osteomielită, artrite septice, abcese peridurale și cerebrale, infecții ale pielii și țesuturilor moi. (1)

### OBIECTIVE

Analiza factorilor de risc asociați și a sensibilităților tulpinilor de *S. pneumoniae* implicați în otita medie la copil, cât și implicațiile acestora asupra terapiei și evoluției bolii.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Realizarea unui studiu retrospectiv, necontrolat placebo, pe o perioadă de 3 ani (2006-2008), a 198

copii cu vârste cuprinse între 4 luni și 7 ani, spitalizați în Clinica II Pediatrie, Iași, cu diagnosticul de otită medie. Protocolul de studiu a cuprins: anamneza completă, ancheta alergologică, evaluarea clinică, evaluarea în serviciul ORL, investigațiile paraclinice: hematologice, biochimice, imunologice, bacteriologice, în vederea unui diagnostic pozitiv și diferențial complet. Toți copiii au primit tratament antibiotic și au necesitat internare și supraveghere cel puțin 7 zile.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de 198 copii diagnosticați cu otită medie, 115 copii (58%) nu aveau instituit tratament antibiotic în ambulator. 97 prezentau otita medie cu timpan închis, la aceștia putându-se efectua aspirația lichidului auricular, cu examinare bacteriologică, culturi și antibiograme. *S. Pneumoniae* (S.Pn.) a fost izolat în 56 cazuri, asocierea (S.Pn.) și *Haemophilus influenzae* în 21 cazuri, asocierea (S.Pn.) și *Branhamella catarrhalis* în 8, iar în 12

Adresa de corespondență:

Dr. Ileana Ioniuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Str. Universității, Nr. 16, Iași

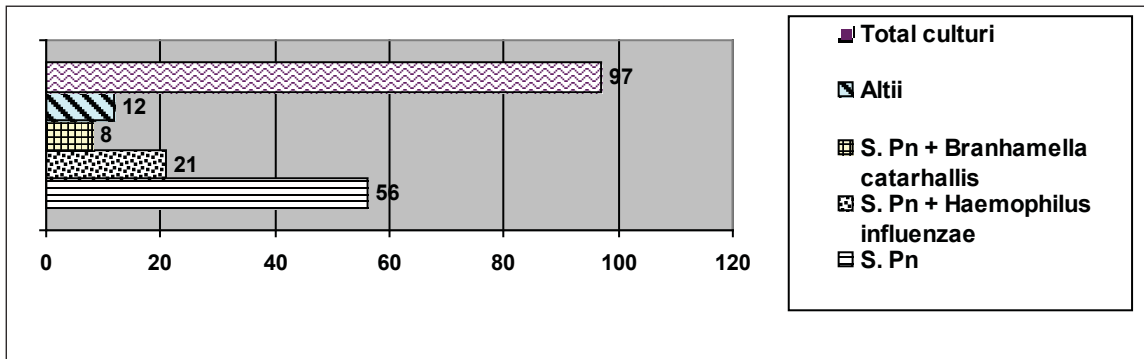


FIGURA 1. Distribuția agenților etiologici implicați în otita medie

TABELUL 1. Repartiția procentuală a agenților etiologici decelați

	Nr. cazuri	Procentaj
S. Pn	56	57,73%
S. Pn + Haemophilus Influenzae	21	21,64%
S. Pn + Branhamella Catarhallis	8	8,25%
Alți germeni	12	12,37%
Total	97	100%

culturi nu s-a decelat prezența pneumococului. (Figura 1; Tabelul 1)

Penicilina a reprezentat timp de 25 ani antibioticul de elecție al infecției pneumococice. Actualmente mai mult de 40% dintre infecțiile clinice sunt determinate de tulpini rezistente la cel puțin un antibiotic, iar peste 15% la 3 sau mai multe antibiotice. (2) Rezistența la penicilină este mediata în principal de alterări ale proteinei legătoare de penicilină (PBP) 1a, 1b, 2a, 2b, 3. (3)

Majoritatea tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate în lotul studiat au fost tulpini multirezistente 57/97 (67%), 24 cu sensibilitate păstrată doar la cloramfenicol și rifampicină, 23/97 au fost tulpini intermediar rezistente iar 5 au fost meticilinosensibile. (Figura 2)

Studiile de specialitate au demonstrat implicarea, ca și factori de risc pentru infecțiile cu tulpini rezistente, a vârstei mici (sub 24 luni), a frecventării colectivităților, a hospitalismului, în țara noastră, pe primul loc situându-se utilizarea abuzivă a antibioterapiei la copii. (4)

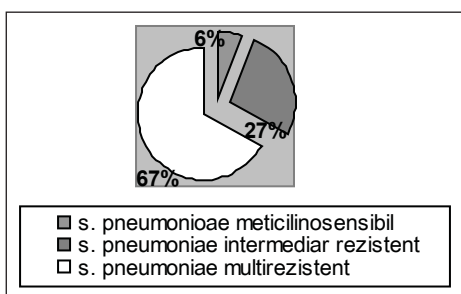


FIGURA 2. Procentajul tulpinilor multirezistente de *S. pneumoniae*, în lotul studiat

Factori de risc asociați au fost reprezentați, în ordinea frecvenței întâlnite în lotul studiat, de antibioterapia repetată – 74%, frecventarea colectivităților – 70,5%, expunerea la aeroalergeni – 52,17%, din care fumat pasiv – 43,47%, prezența refluxului gastro – esofagian – 49,56%, diagnostice anterioare de otită – 34,78%, hipogamaglobulinemie – 28,69%, condiții socioeconomice precare – 14,78%. (Figura 3)

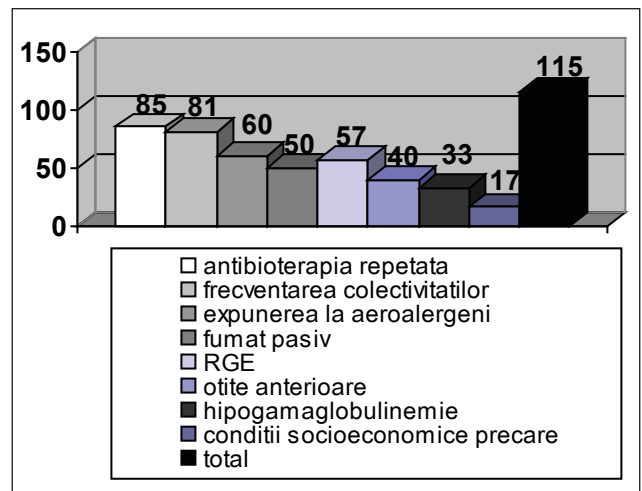


FIGURA 3. Factorii de risc asociați otitelor medii, în lotul studiat

Din studiul personal realizat pe un lot de 115 pacienți cu diagnosticul de otită medie, se observă o repartiție anuală aproximativ egală, cu o incidență crescută a îmbolnăvirilor în anotimpul rece. Evaluarea lotului în ceea ce privește sexul și mediul de proveniență nu a demonstrat existența unor diferențe semnificative. (Tabelul 2, Figura 4).

TABELUL 2. Repartiția anuală și pe sexe a cazurilor

Anul	Masculin		Feminin		Total	
	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
2006	18	15,65	16	13,91	34	29,56
2007	24	20,87	22	19,13	46	40
2008	21	18,26	14	12,18	35	30,44
Total	63	54,78	52	45,22	115	100

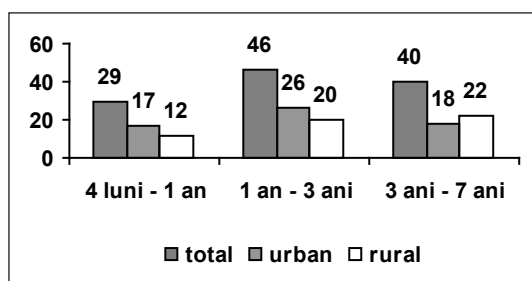


FIGURA 4. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă și mediu de proveniență

Conform ghidurilor internaționale, tratamentul infecțiilor cu tulpini rezistente poate cuprinde: cefalosporine gen III – cefotaxim, ceftriaxonă, macrolide, fluoroquinolone, vancomicină, rifampicină, linezolid. (5). Studii publicate în 2008, realizate la Institutul Matei Balș, București, subliniază faptul că nivelul rezistenței la macrolide și penicilină contraindică utilizarea acestora de primă intenție în infecțiile respiratorii din această regiune, alternative eficiente putând fi cefalosporinele de generația a 3-a, fluoroquinolonele sau antibioticele „de rezervă” pentru infecții cu coci gram-pozitivi multirezistenți. Cloramfenicolul ar putea fi util în infecțiile pneumococice, mai ales în afectarea SNC, utilizarea sa fiind însă limitată de rata efectelor adverse. (6)

Terapia cu ATB a constat în: cefalosporine – 55 cazuri, macrolide – 13, amoxiciline potențate – 20, fluoroquinolone – 17, cloramfenicol – 1, rifampicina – 9, în 3 cazuri asociindu-se un aminoglicozid. Durata terapiei a fost în medie de 10 zile, evoluția fiind mai lentă în cazurile infecțiilor cu tulpini multirezistente, la cei cu multiple antibioterapii în antecedente, disimunități sau cu expunere importantă la noxe. (Figura 5)

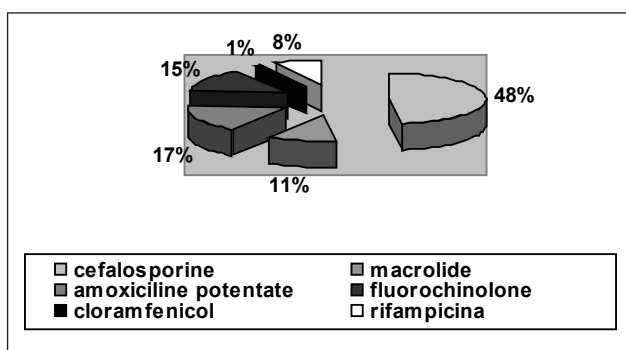


FIGURA 5. Tratamentul antibiotic administrat în lotul de studiu

## CONCLUZII

Tratamentul și evoluția otitelor pneumococice sunt influențate atât de factorii de risc asociați, cât și de gradul de sensibilitate a tulpinilor implicate. 57 de tulpini multirezistente din 97 studiate reprezintă o cifră importantă, un semnal privind consecințele administrării abuzive a antibioterapiei și subliniază importanța vaccinării, specifice în special la copii cu risc.

Vaccinarea antipneumococică a copiilor, mai ales a celor cu factori de risc ar reprezenta o strategie de viitor atât pentru managementul infecțiilor cu *S. Pneumoniae* rezistent la antibiotice cât și pentru descreșterea mortalității și morbidității asociate acestor infecții.

Incidența infecțiilor pneumococice ar putea fi diminuată și prin promovarea unei vieți sănătoase și sigure, mai ales în perioada de sugar, prin reducerea expunerii la fumul de țigară, sau la alți poluanți atmosferici, descurajarea automedicației de tip antibiotic și prin monitorizarea copiilor din colectivități.

## *Risk factors associated with Streptococcus pneumoniae otic infections*

**Ileana Ioniuc<sup>1,2</sup>, A.G. Dimitriu<sup>1,3</sup>, Alina Murgu<sup>1,2</sup>, Stela Gotia<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*“Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania*

<sup>2</sup>*II<sup>nd</sup> Clinic of Pediatrics, “St. Mary” Clinic Hospital for children, Iasi, Romania*

<sup>3</sup>*I<sup>th</sup> Clinic of Pediatrics, “St. Mary” Clinic Hospital for children, Iasi, Romania*

### ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae, major cause of bacterial infections, represents one of the most frequent pathogen associated with acute otitis media in childhood.

**Aim:** To evaluate the pneumococcal sensitivity and to identify the associated risk factors and there influences on the therapy and the disease evolution was performed a retrospective study of 148 children with otitis media (with ages between 4 mo and 7 years), admitted to II Pediatric Clinic.

**Results:** from all 147 children with otitis media, the microbiological examination, performed only in 97 cases, reveal the presence of Streptococcus pneumoniae in 85 patients, most of the stains with high antibiotic resistance. The risk factors, in and order of frequency: frequent and prolonged antibiotic therapy anterior the admission, kindergarten attendance, prior admission for otitis media, exposure to enviromental allergens, passive smoke, hipogamaglobulinemia, the presence of gastro-esophageal reflux, poor socio economic status. The therapy last in average 10 days; the evolution was delayed in case with multiresistant strain infections, with multiple antibiotic therapies, low immunities or with a great exposure to noxious factors.

**Conclusions:** The associated risk factors and the degree of strain sensitivity play an important role in the treatment and the evolution of pneumococcal otitis media. 57 multiresistant strains from 97, represent a great number, a real warning sign about the consequences of abusive antibiotic administration and underline the importance of specific prophylaxis (vaccination), especially in children with risk factors.

**Key words:** Streptococcus pneumoniae, antibiotic resistance, children, risk factors

Streptococcus pneumoniae is a major cause of illness worldwide, among both children and adults, and the emergence of drug – resistant strains thretens to complicate the evolution and the treatment of these infections. The most important clinical syndroms caused by pneumococci are usually otitis media, sinusitis, trachebronchitis, pneumonia, meningitis, peritonitis and more rarely pericarditis, endocarditis, osteomyelitis, septic arthritis, epidural and brain abscess, skin and soft tissue infections. (1)

### OBJECTIVE

To identify the associated risk factors and the pneumococcal strains sensitivity associated with otitis media in early childhood and there influences on the therapy and the disease evolution.

### METHOD

Retrospective study, without placebo control, made on 3 year periode (2006-2008), on 198 children between 4 mo and 7 year of age, admited in II Pediatric Clinic, Iasi with otttis media. The study protocol involves: complete patient history, allergic questionnaire, clinical evaluation, otic examination and laboratory tests: hematologic, biochemical, immunological, bacteriologic, to underline the diagnosis. The antibiotic therapy and surveilance last at least 7 days for each patient.

### RESULTS

From all 198 children admited in our study, 115 (58%) did not receive antibiotic treatment at home before. We performed ear effusion aspiration with bacteriologic examination, cultures and antibiogramme, only in 97 cases. S. Pneumoniae (S.Pn.) was isolated in 56 cases, the association with Haemophilus influenzae in 21 cases and with Branhamella catarrhalis in 8; in 12 cases we have not found S. Pneumoniae. (Figure 1; Table 1)

**TABLE 1.** Percentage distribution of etiologic agents

	Number of cases	Percentage
S. Pn	56	57.73%
S. Pn + <i>Haemophilus Influenzae</i>	21	21.64%
S. Pn + <i>Branhamella Catarhallis</i>	8	8.25%
Other germs	12	12.37%
Total	97	100%

Penicillin represented for 25 years the prior antibiotic in pneumococcal infections treatment. Currently, up 40% of clinical infections are caused by a pneumococcal strain resistant to at least 1 drug and 15% are due to multiple resitant strains (to 3 ore more drugs).(2) Penicillin resistance is mediated by alterations in penicillin bindings proteins, mainly 1a,1b,2a,2b and 3. (3)

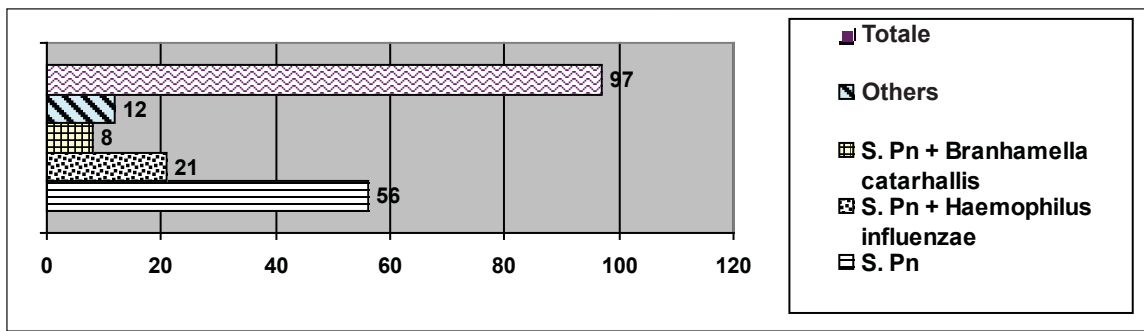


FIGURE 1. Distribution of etiological agents involved in otitis media

Most *S. pneumoniae* strain isolated in our study group, presented a multiple antibiotic resistance 57 cases from 97 (67%), in 24 with sensitivity only for chloramphenicol or rifampicin; 23 cases were strains with an intermediate resistance and 5 strain preserved the penicillin sensitivity. (Figure 2)

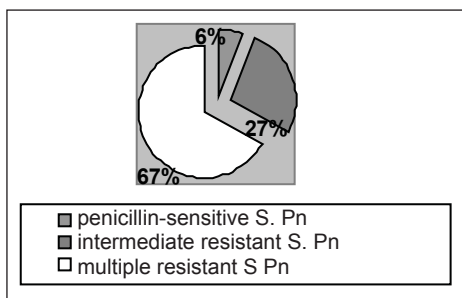


FIGURE 2. Percentage of resistant strains of *S. pneumoniae*, in the study group

Specialized studies demonstrated the involvement, as risk factors for the infection with a resistant strain, the following things: young ages (under 24 month), kindergarten attendance, prior hospitalisations for otitis media; in our country, first being placed the misuse of antibiotic in children. (3) Penicillin resistance is mediated, mainly, by alterations in penicillin bindings proteins 1a,1b,2a,2b and 3. (4)

The risk factors, in and order of frequency were represented by: frequent antibiotic therapy – 74%, kindergarten attendance – 70,5%, exposure to environmental allergens – 52,17%, from which passive smoke – 43,47%, the presence of gastro-esophageal reflux – 49,56%, hypogammaglobulinemia – 28,69%, prior admission for otitis media – 34,78%, poor socio economic status -14,78%. ( Figure 3)

Of personal study conducted on a group of 115 patients with diagnosis of otitis media, there is an annual allocation roughly equal, with an increased incidence of illness in the cold season. Assessment of the lot in terms of gender and environment, has not demonstrated the existence of significant differences. (Table 2, Figure 4)

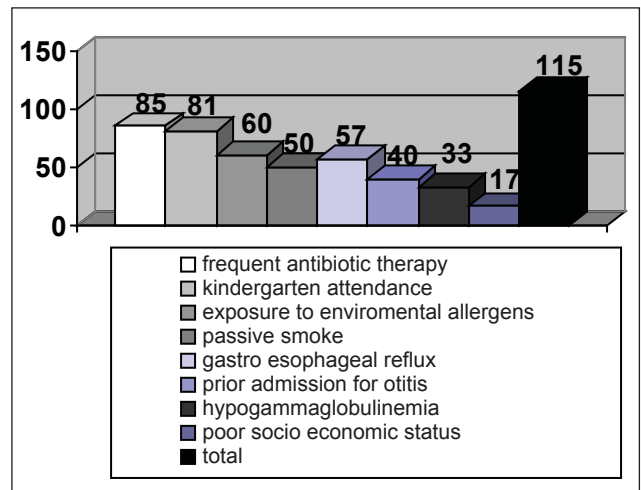


FIGURE 3. Risk factors associated with otitis media, in study group

TABLE 2. Annual and sex distribution of cases

Year	Male		Female		Total	
	Number of cases	%	Number of cases	%	Number of cases	%
2006	18	15.65	16	13.91	34	29.56
2007	24	20.87	22	19.13	46	40
2008	21	18.26	14	12.18	35	30.44
Total	63	54.78	52	45.22	115	100

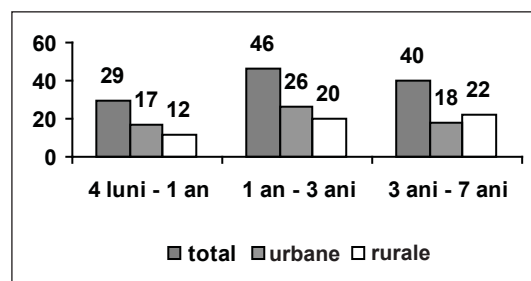


FIGURE 4. Distribution of cases by age and environment

Under international guidelines, for treatment of infections with resistant strains could be used: III generation cephalosporines (cefotaxime, ceftriaxone), macrolids, fluoroquinolones, vancomycin, rifampicin, linezolid. (5). Studies published in 2008, made from the Matei Bals Institute, Bucharest, underline that the macrolide and penicillin

resistance level, not recommend their use of first intention in respiratory infections, in this region; as an effective alternative we could use III generation cephalosporines, fluoroquinolons or the “reserve” antibiotics for gram positive bacterial infections. Cloramphenicol may be useful in pneumococcal infections more als in CNS damage, but its use is limited by the rate of adverse effects. (6)

The antibiotic therapy was represented by: cephalosporines – 55 cases, macrolids – 13 cases, amoxicillin and clavulanate potassium – 20 cases, fluoroquinolones – 17 cases, cloramphenicol – 1 case, rifampicinum – 9 cases. (in 3 cases an aminoglycosid was associated). The therapy last in average 10 days; the evolution was delayed in case with multiresistant strain infections, with multiple antibiotic therapies, low immunities or with a great exposure to noxious factors. (Figure 5)

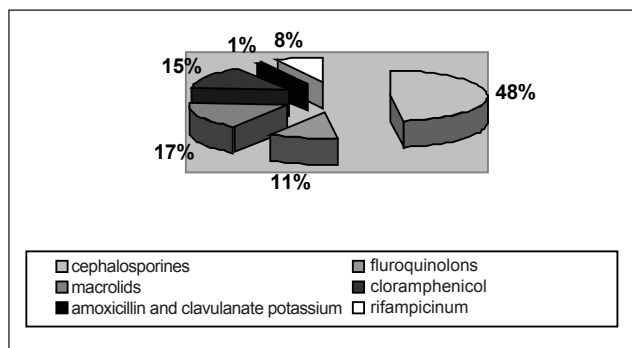


FIGURE 5. Antibiotic treatment in study group

## CONCLUSIONS

The associated risk factors and the degree of strain sensitivity play an important role in the treatment and the evolution of pneumococcal otitis media. 57 multiresistant strains from 97, represent a significant number, a real fearful sign about the consequences of abusive antibiotic administration and underlines the importance of specific prophylaxis (vaccination), especially in children with associated risk factors. Pneumococcal vaccination of children, especially those with risk factors, could represent a future strategy for both the management infection with a penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and the decrease of mortality and morbidity associated with these kind of infection, as well.

The incidence of pneumococcal infection could be decreased by promoting a natural and safe alimentation, especially in early life, by reducing smoke exposure, or other noxious factors, by discouraging the antibiotic use without special recommendations and by monitoring the children collectivities.

## REFERENCES

1. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR – Pneumococcal Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 1. 5th. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders (Elsevier Science); 2004:1204-1258/90.
2. Samore MH, Magill MK, Alder SC, et al – High rates of multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living in isolated rural communities: association with cephalosporin and intrafamilial transmission. *Pediatrics*. 2001; 108 :856 –865
3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al – Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000; 343 :1917 –1924
4. Peter G, Klein JO – *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases. 2nd. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone (Elsevier); 2002:739-746/131.
5. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM – Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*. 2002; 287 :3096 –3102
6. Adrian Streinu-Cercel, Cristina Popescu, Mona Popoiu – Sensibilitatea la antibiotice a *Streptococcus pneumoniae* in Institutul National de Boli Infectioase „Matei Bals” Revista Infectio.ro, An IV Nr. 3, XI 2008, PulsMedia.ro / Infectio.ro