

Rassegna

Review

# I macrolidi nella terapia della febbre bottonosa del Mediterraneo in età pediatrica

**Macrolides in the treatment of children with Mediterranean spotted fever**

Antonio Cascio, Claudia Colomba<sup>1</sup>

Istituto di Patologia Infettiva e Virologia, Università degli Studi di Palermo

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive, Università degli Studi di Messina

La febbre bottonosa del Mediterraneo (FBM) è una malattia infettiva endemica nel nostro paese causata da *Rickettsia conorii* e trasmessa all'uomo dalla zecca del cane *Rhipicephalus sanguineus*. In Italia dopo le prime segnalazioni avutesi negli anni '20, parallelamente a quanto accadeva in Francia, Spagna e Portogallo [1-3], a partire dalla seconda metà degli anni '70 si è avuto un notevole incremento dei casi (soprattutto lungo la costa tirrenica e al sud); contemporaneamente in Nord America si è osservato l'incremento dei casi di malattia delle Montagne rocciose [4]. Attualmente in Si-

cilia vengono notificati quasi 500 casi ogni anno, un quinto dei quali si verifica in età pediatrica (Fig.1).

La FBM, nelle forme tipiche è caratterizzata dalla triade sintomatologica febbre, esantema papuloso e "tache noire" (l'escara necrotica nella sede della puntura della zecca), ha un decorso acuto e un'evoluzione generalmente benigna specie in età pediatrica. Forme atipiche di FBM osservate nel bambino sono quelle anesantematiche e con esantema di tipo papulo-vescicolare [5]. Le prime, osservate da noi in circa il 5% dei casi comprendono forme di linfoade-

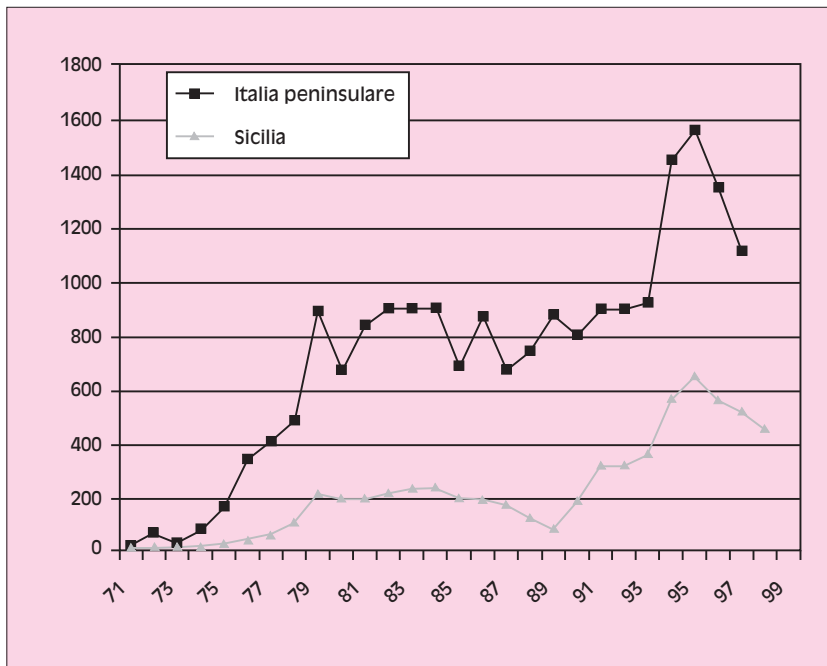
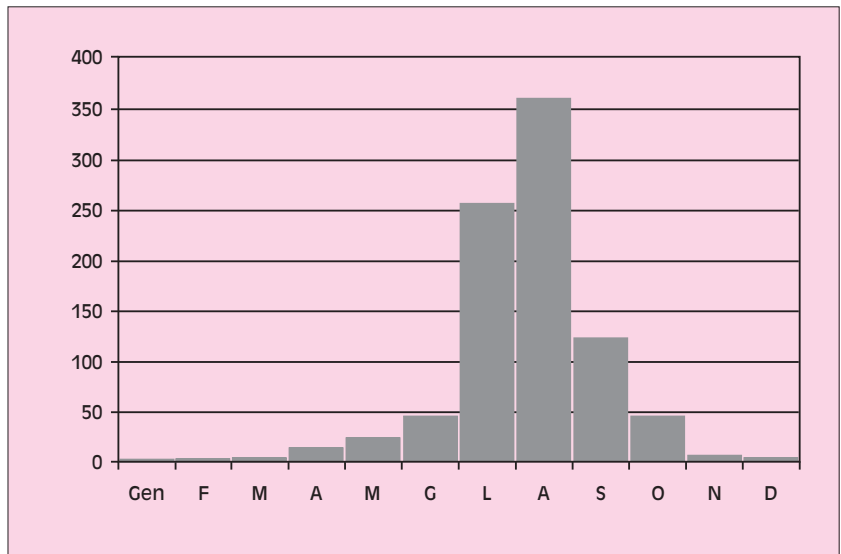


Figura 1 - Casi notificati in Italia ed in Sicilia dal 1971 al 1999 (Bollettino epidemiologico del Ministero della Sanità).

**Figura 2** - Distribuzione per mese di 868 casi consecutivi di FBM ricoverati dal 1984 al 1999 presso l'Istituto di Patologia Infettiva e Virologia di Palermo.



nopatia isolata (a carico dei linfonodi tributari il punto di inoculo della rickettsia) o associata a febbre e/o tache noire; le rarissime forme con esantema di tipo papulo-vescicolare pensiamo poter essere causate da ceppi varianti di *R. conorii* o alternativamente da un'inusuale risposta dell'ospite [5]. La malattia si presenta nella

maggior parte dei casi nel periodo fra maggio ed ottobre con un picco ad agosto (Fig. 2), periodo in cui alla nostra latitudine sono maggiormente attive le larve e le ninfe di *Rhipicephalus sanguineus* [6].

Per quanto riguarda la diagnosi al sospetto clinico (febbre, esantema, tache noire) deve af-

**Tabella 1** - Score diagnostico per la FBM, da [7]

<i>Criteri diagnostici</i>	<i>Punti</i>
<i>Criteri epidemiologici</i>	
Residenza o viaggio in zone endemiche	2
Insorgenza fra maggio e settembre	2
Contatto con zecche del cane	2
<i>Criteri clinici</i>	
Febbre > 39°C	5
"Tache noire"	5
Esantema maculopapuloso o purpurico	5
Due dei tre criteri clinici	3
Tutti e tre i criteri clinici	5
<i>Criteri biologici non specifici</i>	
Piastrine <150 x 10 <sup>9</sup> /l	1
Transaminasi (AST o ALT) >50 IU/litro	1
<i>Criteri batteriologici</i>	
Determinazione di <i>R. conorii</i> da biopsie cutanee mediante metodiche di immunofluorescenza	25
Isolamento di <i>R. conorii</i> dal sangue	25
<i>Criteri sierologici (immunofluorescenza)</i>	
Ig totali in un singolo campione di siero ≥1:128	5
IgG ≥1:128 e IgM ≥1:64 in un singolo campione di siero	10
Incremento del titolo di 4 volte in un doppio campione di siero prelevato a distanza di 15 giorni	20
Una somma >25 rende molto verosimile una diagnosi di MSF	

fiancarsi la conoscenza delle caratteristiche epidemiologiche della malattia: la stagione calda, la provenienza da aree rurali endemiche per la malattia, il contatto con cani e un'eventuale storia di morso di zecca, in genere riferito dai genitori del bambino, sono tutti fattori che aumentano la probabilità che ci si trovi di fronte ad un caso di FBM. Una "diagnosi a punteggio" della FBM è stata proposta da Raoult et al. [7] (Tabella 1). La diagnosi clinica dovrebbe essere sempre confermata dalla ricerca degli anticorpi specifici sia di classe IgM che IgG anti-*R. conorii* tramite immunofluorescenza indiretta in un doppio campione di siero, in fase acuta e di convalescenza, dato che spesso in fase acuta l'esame può dare esito negativo.

Non esiste ad oggi un "gold standard" nella terapia della FBM in età pediatrica. Cloramfenicolo (CAF) e tetracicline sono stati sino ad oggi i farmaci adoperati: il CAF alla dose 50 mg/Kg diviso in 4 somministrazioni giornaliere e la doxiciclina o la minociclina alla dose di 5 mg/Kg in 2 somministrazioni giornaliere per una settimana [5, 8].

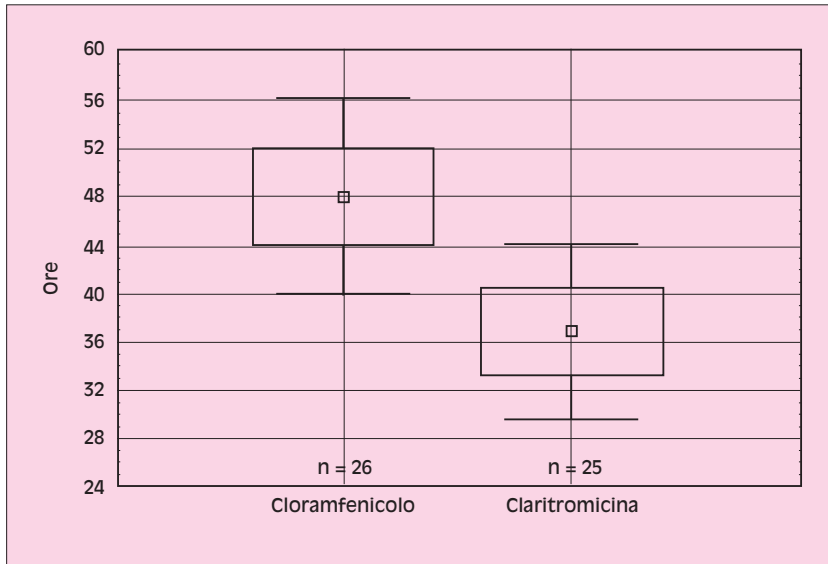
Tuttavia ricordiamo gli effetti collaterali che tali farmaci possono dare in età pediatrica: colorazione dello smalto dentario, le tetracicline [9];

anemia aplastica, anemia emolitica nei soggetti con deficit della G6PD e gray syndrome nel neonato, il CAF [10-12]. L'anemia aplastica è espressione di una rara (1/24.500 - 1/40.800 pazienti che fanno terapia in USA, ancora più rara nell'area mediterranea) ma fatale risposta idiosincrasica al farmaco; il meccanismo è ignoto, ma senza dubbio geneticamente determinato. L'anemia emolitica si manifesta nei soggetti con deficit della G6PD (variante mediterranea) che è presente nella nostra area. La gray syndrome si osserva nei neonati con meno di 2 settimane di vita, soprattutto se prematuri, dopo somministrazione di dosi elevate (50-100 mg/Kg) di CAF. È dovuta all'immaturità degli emuntori epatico e renale e si manifesta tra il 2° e il 9° giorno dall'inizio della terapia, con vomito, rifiuto della suzione, dolori addominali, diarrea, dispnea e cianosi; la letalità è del 40% [10-12]. Per tutti questi possibili effetti collaterali sarebbe auspicabile evitare l'uso routinario di CAF e tetracicline nel bambino e impiegare farmaci altrettanto efficaci, ma più sicuri.

Considerato che *R. conorii* è un microrganismo a parassitismo intracellulare obbligato (si localizza infatti all'interno delle cellule endoteliali causando una vasculite generalizzata), la scelta

**Tabella 2 - Studi condotti sull'impiego dei macrolidi nella terapia della FBM**

<i>Voci bibliografiche</i>	<i>Farmaci studiati</i>	<i>Posologia</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>Outcome</i>
16	Eritromicina stearato vs. tetraciclina	10 gg (12.5 mg/Kg 4 volte al dì) vs. 10 gg (10 mg/Kg 4 volte al dì)	81	Defervescenza più rapida nel gruppo trattato con tetraciclina
17	azitromicina vs. doxiciclina	3 gg (10 mg/Kg/die in una somministrazione) vs. 5 gg (5mg/Kg in una somministrazione)	30	Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di defervescenza
18	doxiciclina vs. josamicina	1 giorno (2.5 mg/Kg 2 volte al dì) vs. 5 gg (25 mg/Kg 2 volte al dì)	32	Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di defervescenza
19	claritromicina vs. cloramfenicolo	7 gg (7.5 mg/kg 2 volte al dì) vs. 7 gg (12.5 mg/Kg 4 volte al dì)	46	Più rapida defervescenza nel gruppo trattato con claritromicina
20	azitromicina vs. claritromicina	3 gg (10 mg/Kg in una somministrazione) vs. 7 gg (7.5 mg/kg 2 volte al dì)	87	Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di defervescenza



**Figura 3** - Tempo di sfebbramento in bambini trattati con cloramfenicolo e con claritromicina [da 19].

dell'antibiotico deve essere fatta tra quelli che hanno la prerogativa di penetrare in ambiente intracellulare e di esplicare lì la loro azione. I macrolidi, antibiotici largamente adoperati in età pediatrica, soddisfano questa esigenza e tra essi, dai pochi studi condotti in vitro, risulta che la claritromicina, l'azitromicina, la roxitromicina e la josamicina sono attivi nei confronti di *R. conorii* [13-15]. Solo tre studi sono stati condotti in vivo sull'impiego dei macrolidi nella FBM nel bambino (Tabella 2) [16-18]; in tutti e tre la terapia veniva somministrata per via orale e la risposta clinica veniva valutata sulla base del tempo di sfebbramento dall'inizio della terapia e del miglioramento clinico. Solo lo studio che ha comparato l'eritromicina con le tetracicline [16] mostrava la superiorità di quest'ultime sull'eritromicina, tutti gli altri invece non evidenziavano differenze statisticamente significative [17-18].

Partendo da tali conoscenze nel periodo Giugno-Settembre 1998 presso il nostro Istituto è stato condotto uno studio randomizzato controllato (RCT) volto a comparare l'efficacia e la tollerabilità della claritromicina verso il CAF nel trattamento della FBM in età pediatrica [19]. Tra i macrolidi attivi su *R. conorii* la claritromicina è quella che presenta proprietà farmacologiche e farmacocinetiche superiori agli altri [14] e ciò grazie anche alla formazione di un suo metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, che mantiene una buona attività anti-batterica avendo valori di MIC bassi e un effetto post-antibiotico maggiore di quello raggiunto dalla sola claritromicina [13]. Tutti i bambini con sospetta FBM sono stati arruolati nello studio e la

diagnosi è stata fatta sulla base dei criteri proposti da Raoult et al. [7].

In tale studio 51 bambini con FBM vennero randomizzati per ricevere claritromicina (15 mg/Kg/die in due somministrazioni) o CAF (50 mg/Kg/die in 4 somministrazioni) entrambi per sette giorni. La risposta clinica, valutata in base al tempo di sfebbramento e al miglioramento della sintomatologia, è stata significativamente più rapida nel gruppo trattato con claritromicina rispetto a quello trattato con CAF; la defervescenza infatti, principale endpoint dello studio, è stata raggiunta dopo una media di  $36,7 \pm 18,1$  ore nel gruppo trattato con claritromicina e dopo  $47,1 \pm 21,9$  ore in quello trattato con CAF,  $p = 0,047$  (Figura 3). Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati e non è stato riscontrato alcun effetto collaterale di rilevanza tale da sospendere la terapia [19].

Sulla base del risultato incoraggiante ottenuto dal suddetto studio, l'anno successivo (Giugno 1999-Settembre 2000) abbiamo condotto un altro RCT che comparava l'efficacia e la tollerabilità dell'azitromicina verso la claritromicina [20]. L'azitromicina, tra i macrolidi di nuova generazione, è quello che raggiunge le più alte concentrazioni intra-cellulari [14] e, avendo anche la più lunga emivita, offre il vantaggio della monosomministrazione giornaliera.

In questo secondo RCT sono stati arruolati 97 bambini con sospetta FBM; di questi 87 con FBM accertata (secondo i criteri di Raoult) hanno costituito la popolazione finale di studio; 45 sono stati trattati con claritromicina (15 mg/Kg/die in due somministrazioni) per 7

giorni) e 42 con azitromicina (10 mg/Kg/die in una somministrazione giornaliera per 3 giorni). Come nel precedente studio abbiamo valutato la risposta clinica sulla base del tempo di sfebbramento (principale endpoint) e del miglioramento dei segni e sintomi della malattia. Non abbiamo osservato alcuna differenza statisticamente significativa relativamente al tempo di defervescenza tra i due gruppi: la defervescenza è stata raggiunta dopo una media +/- DS di 46,2 +/- 36,4 ore nel gruppo trattato con claritromicina e dopo 39,3 +/- 31,3 ore nel gruppo trattato con azitromicina ( $p=0,34$ ). Tutti i bambini sono guariti entro 7 giorni dall'inizio della terapia. I due farmaci sono stati egualmente ben tollerati e non è stato osservato alcun effetto collaterale importante [20].

Ad oggi i due studi da noi condotti [19-20] sono i più grandi RCT sull'impiego dei nuovi macrolidi nella FBM nel bambino.

Sulla base della nostra esperienza dunque claritromicina e azitromicina grazie alla loro attività nei confronti di *R. conorii*, alla capacità di concentrarsi all'interno della cellula e alla ottima tollerabilità in età pediatrica, possono rappresentare delle valide alternative al CAF e alle tetracicline nel trattamento della FBM nel bambino. Da non sottovalutare è poi il vantaggio della migliore compliance offerta dalla azitromicina che, grazie alla sua lunga emivita, può essere somministrata una volta al giorno.

*Key words:* Mediterranean spotted fever, macrolides.

## RIASSUNTO

La terapia della Febbre bottonosa del Mediterraneo (FBM), rickettsiosi endemica nel nostro paese, non ha un gold standard in età pediatrica. Il cloramfenicolo (CAF) e le tetracicline, farmaci di cui ci si è avvalsi sino ad oggi, possono causare gravi effetti collaterali nel bambino (colorazione dello smalto dentario, le tetracicline; crisi aplastica, gray syndrome nel neonato e anemia emolitica in soggetti con deficit della G6PD, il CAF). Spinti dall'esigenza di sperimentare "nuovi" farmaci altrettanto efficaci e più sicuri nel bambino abbiamo condotto due trials clinici randomizzati; il primo che comparava la claritromicina verso il CAF ha mostrato la supe-

riorità della prima: il gruppo trattato con la claritromicina sfebbrava dopo una media di  $36,7 \pm 18,1$  ore, quello trattato con CAF dopo  $47,1 \pm 21,9$  ore ( $p=0,047$ ). Il trial che comparava azitromicina verso claritromicina ha mostrato un'uguale efficacia clinica dei due macrolidi: la defervescenza è stata raggiunta dopo una media +/- DS di  $46,2 \pm 36,4$  ore nel gruppo trattato con claritromicina e dopo  $39,3 \pm 31,3$  ore nel gruppo trattato con azitromicina ( $p=0,34$ ). Sulla base della nostra esperienza dunque claritromicina e azitromicina rappresentano delle valide alternative al CAF e alle tetracicline nel trattamento della FBM nel bambino.

## SUMMARY

As yet there is no standard therapy for Mediterranean spotted fever (MSF) in children. Standard treatment for MSF is the administration of tetracycline or chloramphenicol; however both these drugs can cause significant adverse effects in children (tetracyclines can cause staining of teeth, chloramphenicol severe hematological adverse events such as aplastic anemia, gray baby syndrome and hemolytic anemia in patients with the Mediterranean form of G6PD deficiency). We conducted two randomized clinical trials; the first compared clarithromycin versus chloramphenicol:

mean time to defervescence was  $36.7 \pm 18.1$  h in the clarithromycin group and  $47.1 \pm 21.9$  h in the chloramphenicol group ( $p=0.047$ ). The second trial compared clarithromycin versus azithromycin and did not show any statistically significant difference: mean time to defervescence was  $46.2 \pm 36.4$  h in the clarithromycin group and  $39.3 \pm 31.3$  h in the azithromycin group ( $P=0.34$ ). Our results suggest that clarithromycin and azithromycin could constitute an acceptable alternative to chloramphenicol and tetracyclines for the treatment of MSF in children.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Gross Ellis M., Yagupsky P., Toroh V., et al. Resurgence of Mediterranean Spotted Fever. *Lancet* 2,1107, 1981.
- [2] Segura-Porta F., Fonte-Cruces B. Resurgence of Mediterranean spotted fever in Spain. *Lancet* 2, 280, 1982.
- [3] Segura-Porta F., Font-Creus B., Espejo-Arenas E., et al. New trends in Mediterranean spotted fever. *Eur. J. Epidemiol.* 5, 438-443, 1989.
- [4] Mansueto S., Tringali G., Walker DH. Widespread simultaneous increase in the incidence of Spotted Fever Group Rickettsioses. *Journal. Infect. Dis.* 154, 539-540, 1986.
- [5] Cascio A., Dones P., Romano A., et al. Clinical and laboratory findings of boutonneuse fever in Sicilian children. *Eur. J. Pediatr.* 157, 482-486, 1998.
- [6] Gilot B., Laforge ML., Pichot J., et al. Relationships between the Rhipicephalus sanguineus complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Europ. J. Epidemiol.* 6, 357-362, 1990.
- [7] La Scola B., Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of *Rickettsia conorii* from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and by detection of *R. conorii* in circulating endothelial cells: a 6-year follow-up. *J. Clin. Microbiol.* 34, 2722-2727, 1996.
- [8] Feigin R.D., Snider R.L., Edwards M.S. Rickettsioses, In: *Textbook of pediatric infectious diseases* (Philadelphia Saunders, 3d ed.) 1992, pp 1853-1855.
- [9] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Requiem for tetracycline. *Pediatrics.* 55, 142-143, 1975.
- [10] Luzzato L. G6PD deficiency and haemolytic anemia, In: *Hematology of infancy and childhood* (Nathan G., Oski F.A., Eds). 674-731, 1993.
- [11] Craft A.W., Brockleband J.T., Hey E.N., et al. The "gray toddler": chloramphenicol toxicity. *Arch. Dis. Child.* 49, 235-237, 1974.
- [12] Wallerstein R.O., Condit P.K., Kasper C.K., et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 208, 2045-2050, 1969.
- [13] Ives T.J., Marston E.L., Regnery R.L., et al. In vitro susceptibilities of *Rickettsia* and *Bartonella* spp. to 14-hydroxy-clarithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 305-310, 2000.
- [14] Ives T.J., Manzwetsch P., Regnery R.L., et al. In vitro susceptibilities of *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*, *R. conorii*, *R. akari*, and *R. prowazekii* to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 578-582, 1997.
- [15] Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., et al. In vitro susceptibilities of 27 *Rickettsiae* to 13 antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1537-1541, 1998.
- [16] Munoz-Espin T., Lopez-Pares P., Espejo-Arenas E., et al. Erythromycin versus tetracycline for treatment of Mediterranean spotted fever. *Arch. Dis. Child.* 61, 1027-1029, 1986.
- [17] Meloni G., Meloni T. Azithromycin vs doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15, 1042-1044, 1996.
- [18] Bella F., Font B., Uriz S., et al. Randomized trial of doxycycline versus josamycin for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34, 937-938, 1990.
- [19] Cascio A., Colomba C., Di Rosa D., Salsa L., Di Martino L., Titone L. Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children. A randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 33, 409-411, 2001.
- [20] Cascio A., Colomba C., Antinori S., Paterson D., Titone L. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children. A randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 34,154-158, 2002.