Legionellosi: patogenesi ed aspetti clinico-diagnostico-terapeutici

PROF. ERCOLE CONCIA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

Uncle fought in Vietnam and then he fought a war all by himself,
But whatever it was, it came out of the trees.
Oh, that Legionnaire's disease.

Bob Dylan

PHILADELPHIA luglio 1976

221 casi di polmonite con 34 decessi

Mortalità 15.4%

ECOLOGIA

Legionella **è comunemente presente nell'ambiente naturale, in particolare nei corsi d'acqua. Essa viene frequentemente isolata in impianti di condizionamento e nell'acqua potabile.**

La proliferazione di *Legionella* è favorita da un ambiente caldo (temperatura dell'acqua 25-45°C) e umido (umidità superiore al 65%), ma anche da altri fattori quali:

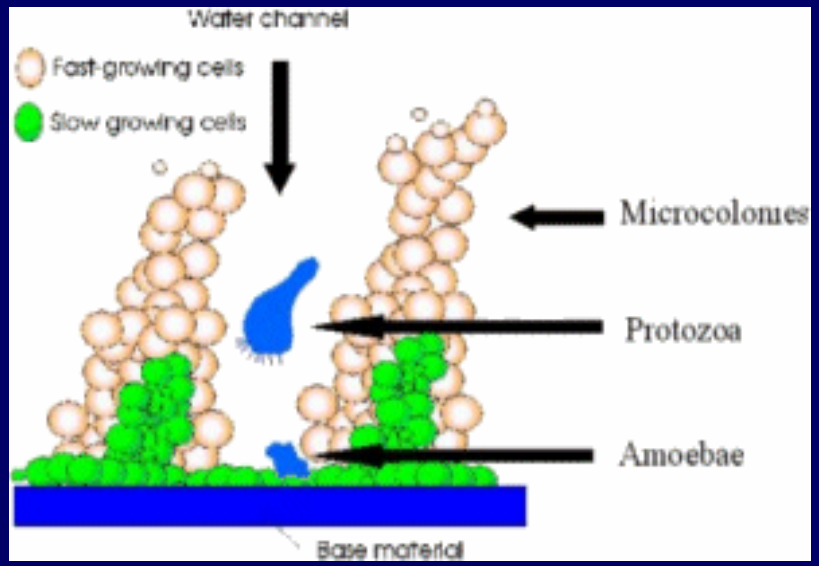
- presenza di sedimenti e biofilm;

- lentezza od interruzione del flusso idrico;

- ristagno in serbatoi (depositi, autoclavi, addolcitori);

- presenza di incrostazioni delle tubature o a livello dei filtri dei rubinetti.

Altri fattori sono: il pH, la presenza di fonti di nutrimento e di altri microrganismi (amebe e protozoi).



Sorgenti di Infezione

Ambientali

- Torri di raffreddamento
- Condensatori di vapore
- Docce
- Innaffiatori per giardini
- Vasche per idromassaggio
- Saune
- Terme
- Nebbie per effetti speciali
- Terreni per giardinaggio

Ospedaliere

- Condizionatori
- Nebulizzatori
- Apparecchi per aerosol
- Tubi per aspirazione
- Sondini nasogastrici
- Ventilatori
- Apparecchi per anestesia
- Incubatrici
- Macchine forma ghiaccio

MODALITA' DI TRASMISSIONE

La legionellosi viene normalmente acquisita mediante aspirazione o inalazione di piccole goccioline contenenti *Legionella*. Gocce di diametro inferiore a 5 micron arrivano più facilmente alle basse vie respiratorie.

Mentre la maggior parte dei primi casi di legionellosi sono stati attribuiti ad aerosol contenenti microrganismi provenienti da torri di raffreddamento o sezioni di umidificazione delle unità di trattamento dell'aria, in tempi più recenti le infezioni sono originate principalmente dalla contaminazione delle reti idriche di distribuzione dell'acqua calda, di apparecchi sanitari e di fontane.

NON È MAI STATA DIMOSTRATA LA TRASMISSIONE INTERUMANA.

Fattori di rischio per Legionellosi nosocomiale.

Modalità	*Fonte*
Inalazione di aerosol	**Contaminazione dell'impianto idrico** **Torri di raffreddamento degli impianti di condizionamento** **Umidificazione centralizzata degli impianti** **Apparecchi per aerosol e ossigenoterapia**
Aspirazione	**Sonda nasogastrica** **Colonizzazione dell'orofaringe**
Respirazione assistita	**Contaminazione delle apparecchiature per la respirazione assistita**

LE INFEZIONI NOSOCOMIALI

- **Si definisce caso accertato di legionellosi nosocomiale un caso confermato mediante indagini di laboratorio verificatosi in un paziente che è stato ospedalizzato continuativamente per almeno 10 giorni prima dell'inizio dei sintomi.**

("Linee-guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi", G.U. 5/5/2000)

- **I casi di infezione nosocomiale rappresentano circa il 20% del totale dei casi segnalati.**

- **La letalità della legionellosi è maggiore per le infezioni nosocomiali che per quelle comunitarie. La letalità totale è del 5-15%, mentre nei casi nosocomiali è compresa tra il 30% e il 50% e in pazienti in condizioni cliniche scadenti può arrivare al 70-80%.**

- **Secondo alcuni Autori *Legionella* spp. è responsabile del 3-20% di tutte le polmoniti nosocomiali.**

Nel periodo 1993-2006 in Europa sono stati notificati in totale 42.627 casi di legionellosi e di questi 12.000 nel biennio 2005-2006, 5700 nel 2005 e 6280 nel 2006.

- Si ritiene tuttavia che la frequenza della malattia sia ancora largamente sottostimata e che l'incidenza più probabile in Europa sia superiore ai 20 casi per milione di abitanti.

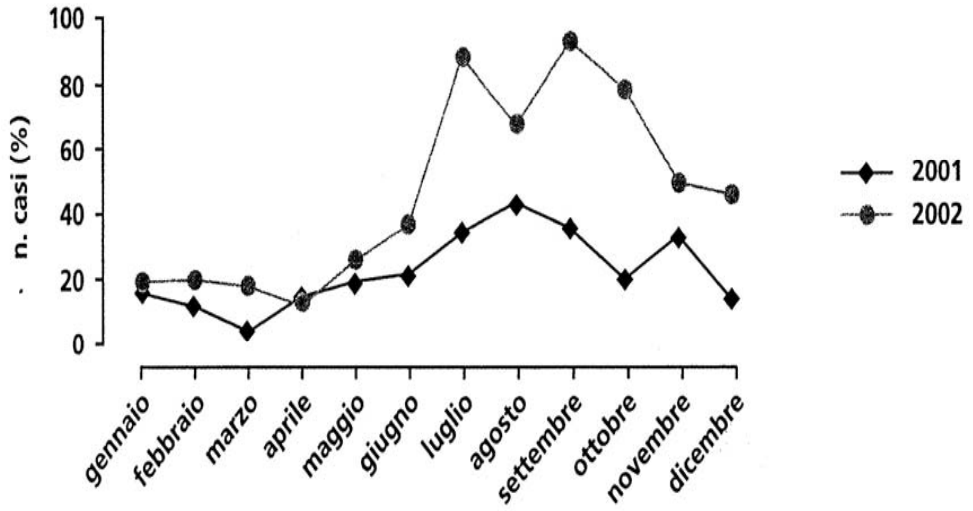
Infezioni nosocomiali da Legionella nel periodo 1983-2001 (tot. 261 casi)
Distribuzione per Regione (fonte ISS)

Anno	n° casi
1983	2
1984	1
1985	0
1986	3
1987	2
1988	4
1989	2
1990	3
1991	3
1992	4
1993	10
1994	19
1995	16
1996	8
1997	18
1998	37
1999	42
2000	36

Casi di legionellosi notificati per regione in ordine geografico da Nord a Sud nel 2001 e nel 2002 l'incremento percentuale delle notifiche

Regione	Casi notificati 2001	2002	Incremento %
Piemonte	61	96	57
Valle D'Aosta	4	8	100
Lombardia	122	244	100
Provincia Autonoma di Bolzano	0	1	-
Provincia Autonoma di Trento	4	6	50
Veneto	10	67	570
Friuli-Venezia Giulia	4	5	25
Liguria	9	17	89
Emilia-Romagna	38	42	10
Toscana	22	57	159
Umbria	1	2	100
Marche	4	1	- 75
Lazio	29	65	124
Abruzzo	1	0	-
Molise	0	0	-
Campania	2	4	100
Puglia	9	17	89
Basilicata	0	3	300
Calabria	0	1	-
Sicilia	3	0	-
Sardegna	2	3	50
Totale	**325**	**639**	**96,6**

Confronto tra il numero di casi di legionellosi notificati per mese di inizio dei sintomi nel 2001 e nel 2002

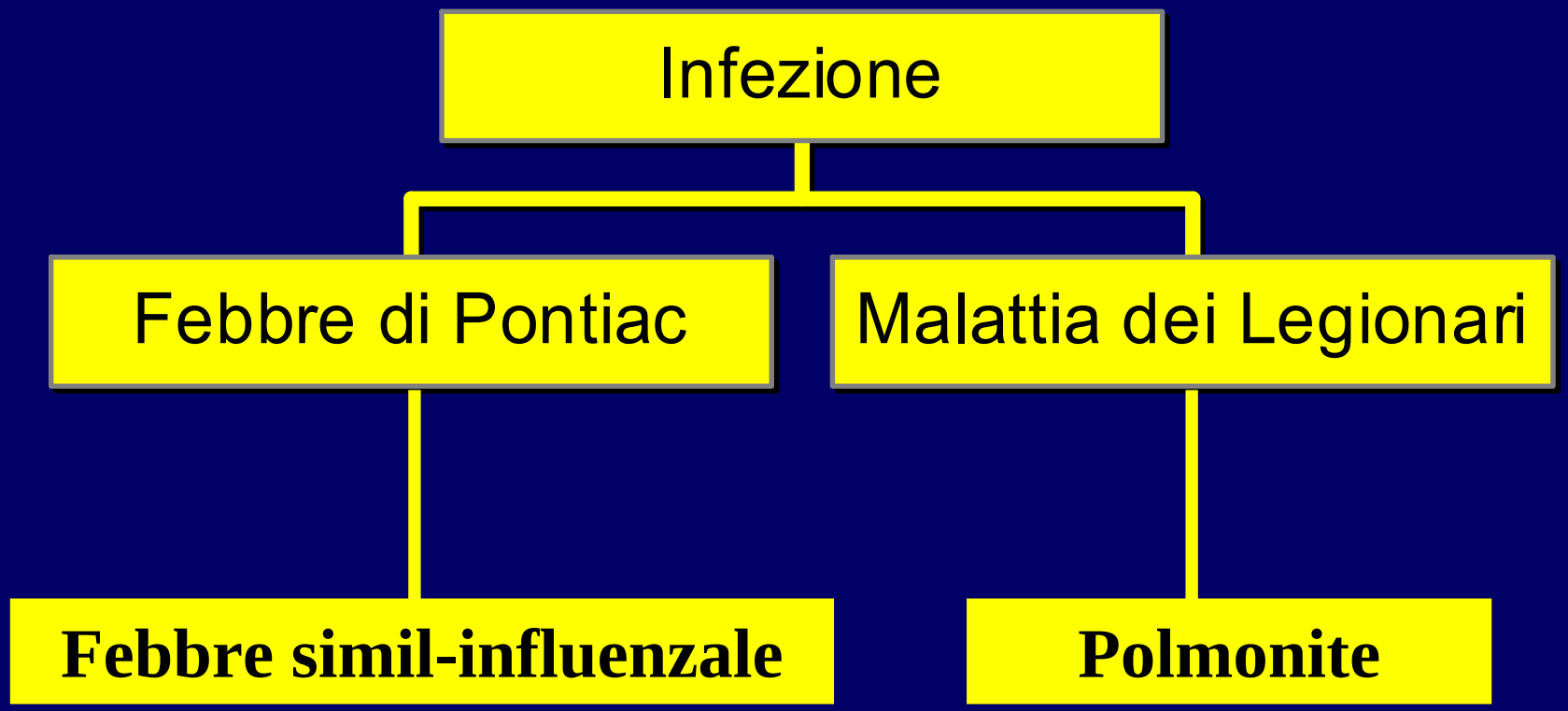


M.C. Rota, M. Castellani Pastoris, M.L. Ricci et al. – Notiziario ISS

Regione	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Piemonte	61	96	72	93	64	
Valle d'Aosta	4	8	3	5	2	
Lombardia	122	244	288	204	304	
Bolzano	0	1	1	1	1	
Trento	4	6	4	21	28	
Veneto	10	67	35	37	52	
Friuli-Venezia Giulia	4	5	4	7	9	
Liguria	9	17	11	14	44	
Emilia-Romagna	38	42	30	61	64	
Toscana	22	57	48	59	92	
Umbria	1	2	6	11	21	
Marche	4	1	4	3	22	
Lazio	29	65	83	61	102	
Abruzzo	1	0	0	0	4	
Molise	0	0	0	0	0	
Campania	2	4	4	5	38	
Puglia	9	17	6	13	7	
Basilicata	0	3	7	7	8	
Calabria	0	1	2	0	0	
Sicilia	3	0	5	2	5	
Sardegna	2	3	4	0	2	
Totale	**325**	**639**	**617**	**604**	**869**	**923**

ISS 2006

Malattie da Legionella



LEGIONELLOSI

Polmonite Comunitaria

Forma epidemica: hotel, uffici, navi da crociera, terme, saune

Forma sporadica

Polmonite Nosocomiale

Forma epidemica: reparti ORL, neurochirurgie, centri trapianti, UTI, ospedali in ristrutturazione

Forma sporadica

Febbre di Pontiac

- incubazione 24 - 48 ore
- simil influenzale
- risoluzione spontanea 2-5 gg
- sintomi:
  - malessere generale
  - mialgie
  - cefalea
  - febbre
  - tosse
  - diarrea ….
  - RX torace negativo

Malattia dei legionari

- incubazione da 2 a 10 giorni (in media 5 - 6 giorni)
- polmonite a esordio brusco mono o bilaterale, aspecifica
- manifestazioni extrapolmonari comuni:
  - neurologiche
    - Confusione mentale
  - gastrointestinali
    - nausea, vomito, diarrea
  - renali
    - proteinuria, ematuria

Fattori Rischio

- Età media o avanzata
- Fumo di sigaretta
- BPCO
- Diabete
- Terapia cortisonica
- Neoplasie
- Dialisi
- Trapianto (rene)
- AIDS

Quadro Clinico Polmonite da Legionella

Sintomi	Segni
• Esordio brusco	• Tachipnea
• Tosse secca	• Rantoli crepitanti
• Cefalea, mialgie	• Iponatriemia
• Febbre elevata > 39°C	• Transaminasi elevate
• Disturbi gastroenterici	• CPK elevato
• Confusione, stupor	• Ipossia
• Dispnea	• Proteinuria, ematuria

Rx torace:consolidamento parenchimale rapidamente progressivo nonostante la terapia

WUH Scoring System: Clinical

- Headache (1)
- Confusion/encephalopathy (2)
- Lethargy (3)
- Ear pain (-3)
- Nonproductive cough/sore throat (-3)
- Hoarseness (-3)
- Purulent sputum (-2)
- Mild-to-moderate hemoptysis (-1)
- Pleuritic chest pain (-2)
- Loose stools/diarrhea (3)
- Abdominal pain without diarrhea (5)
- Abdominal pain with diarrhea (5)
- Relative bradycardia (5)
- No response to ß-lactam therapy (5)
- Acute renal failure (5)

WUH Scoring System: Laboratory

- **Hyponatremia (1)**
- **Hypophosphatemia (4)**
- **Increased serum transaminases (4)**

- **Total serum bilirubin (2)**
- **Increased cold agglutinin titer (-3)**

- **Increased creatinine (1)**
- **Microscopic hematuria (2)**

TOTAL SCORE: >10 Legionellosis high probable

< 5 Legionellosis unlikely

DIAGNOSI CLINICA

- fattori clinici - esame radiologico

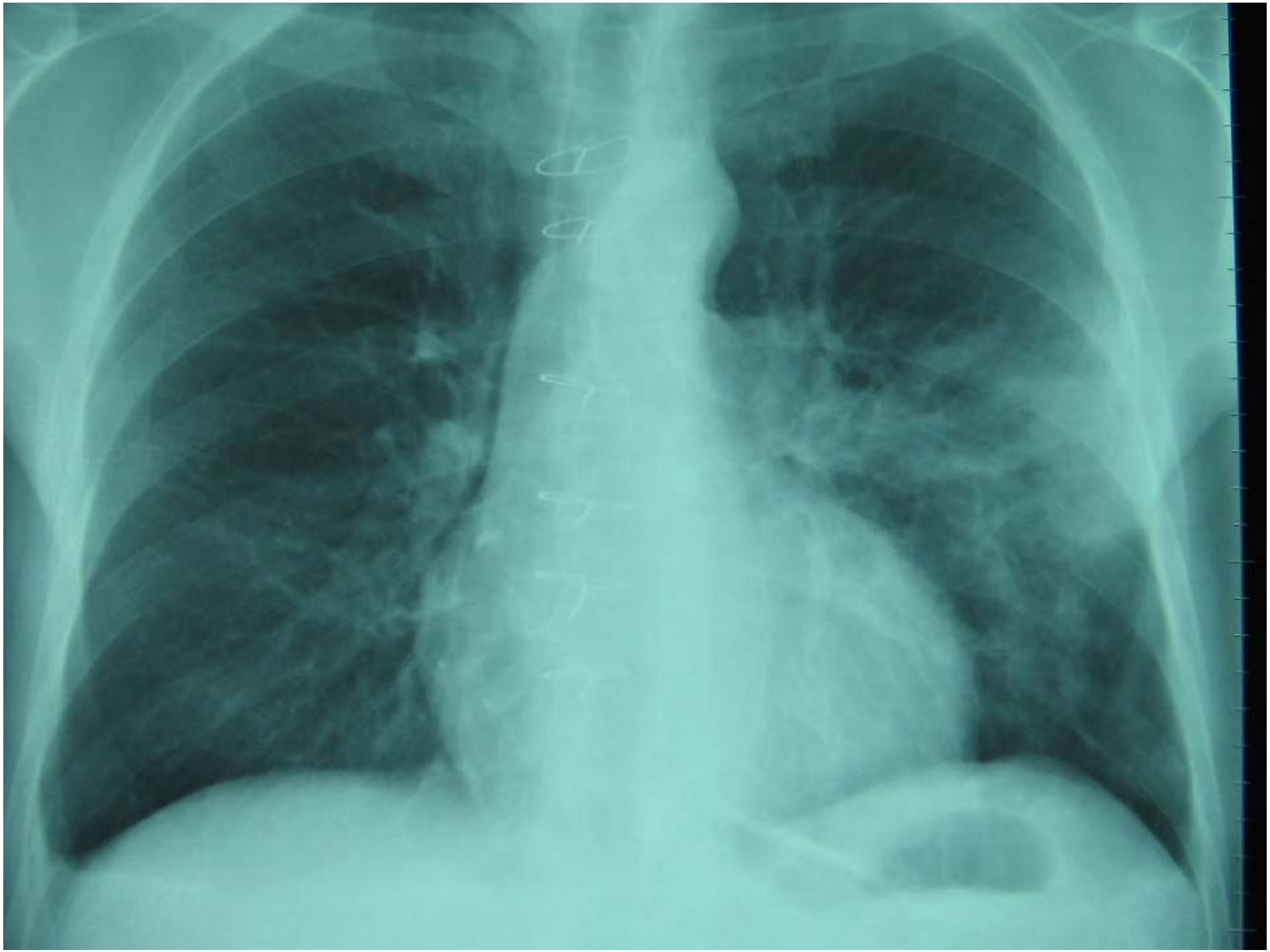
- ricerca antigene urinario
- coltura da materiali basse vie respiratorie, sangue, tessuti
- sierologia per ricerca anticorpale
- identificazione antigene con immunofluorescenza diretta su materiali delle base vie respiratorie

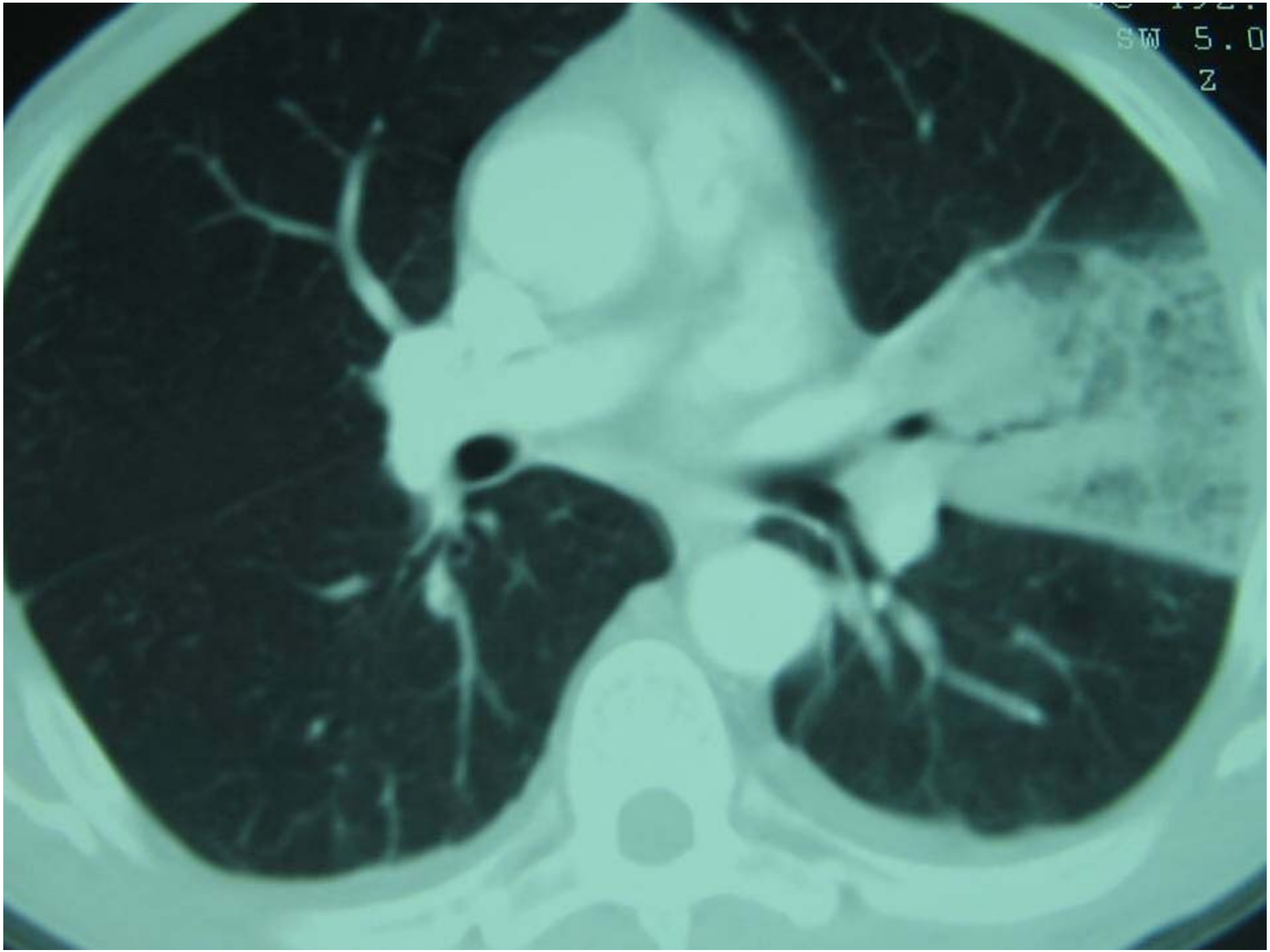
I quadri radiologici del torace

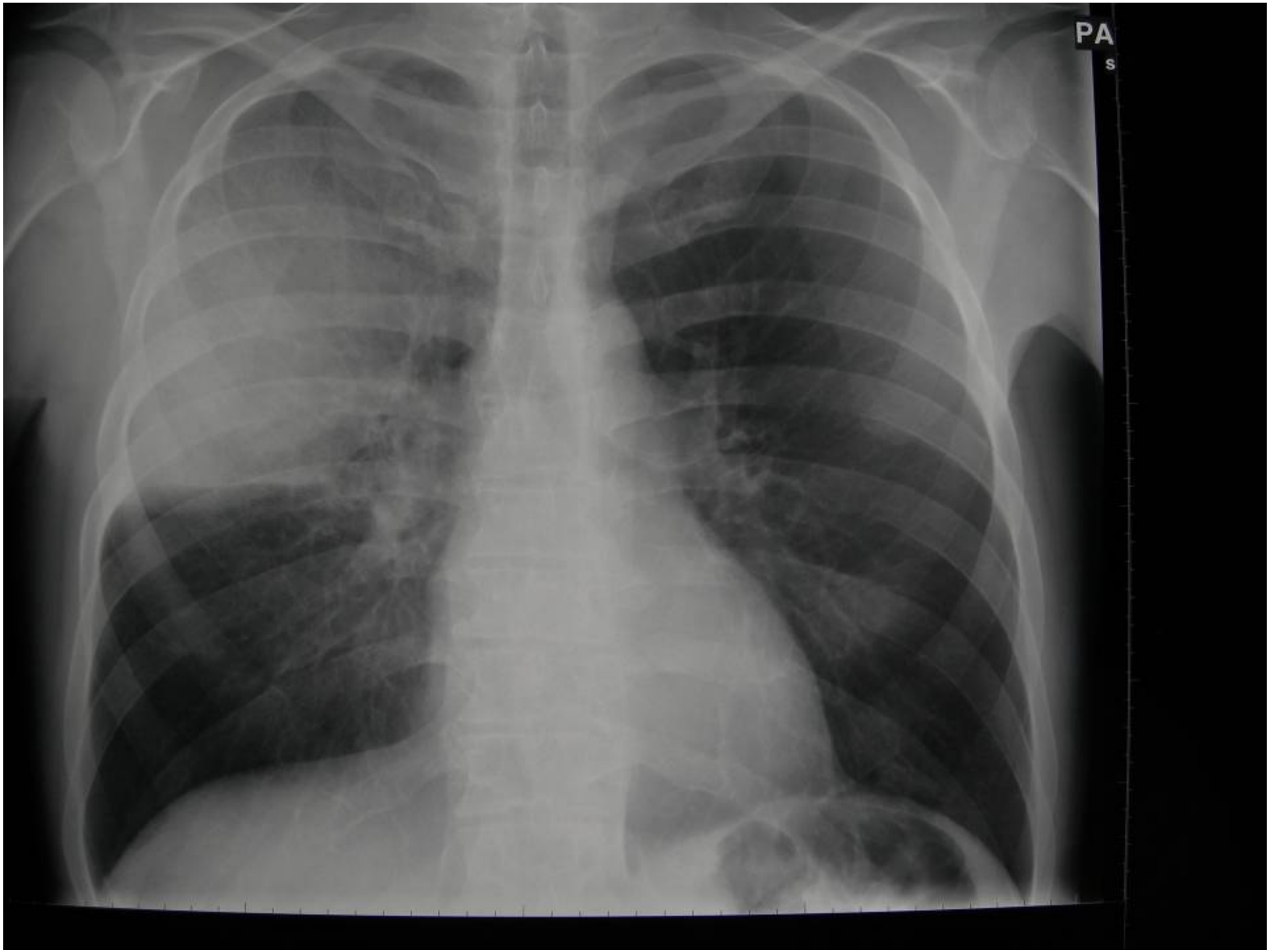
aspetto multiforme e non patognomonico,
- da piccoli addensamenti micronodulari,
- opacità “a vetro smerigliato” estese,
- addensamenti bronco-pneumonici con broncogramma aereo.

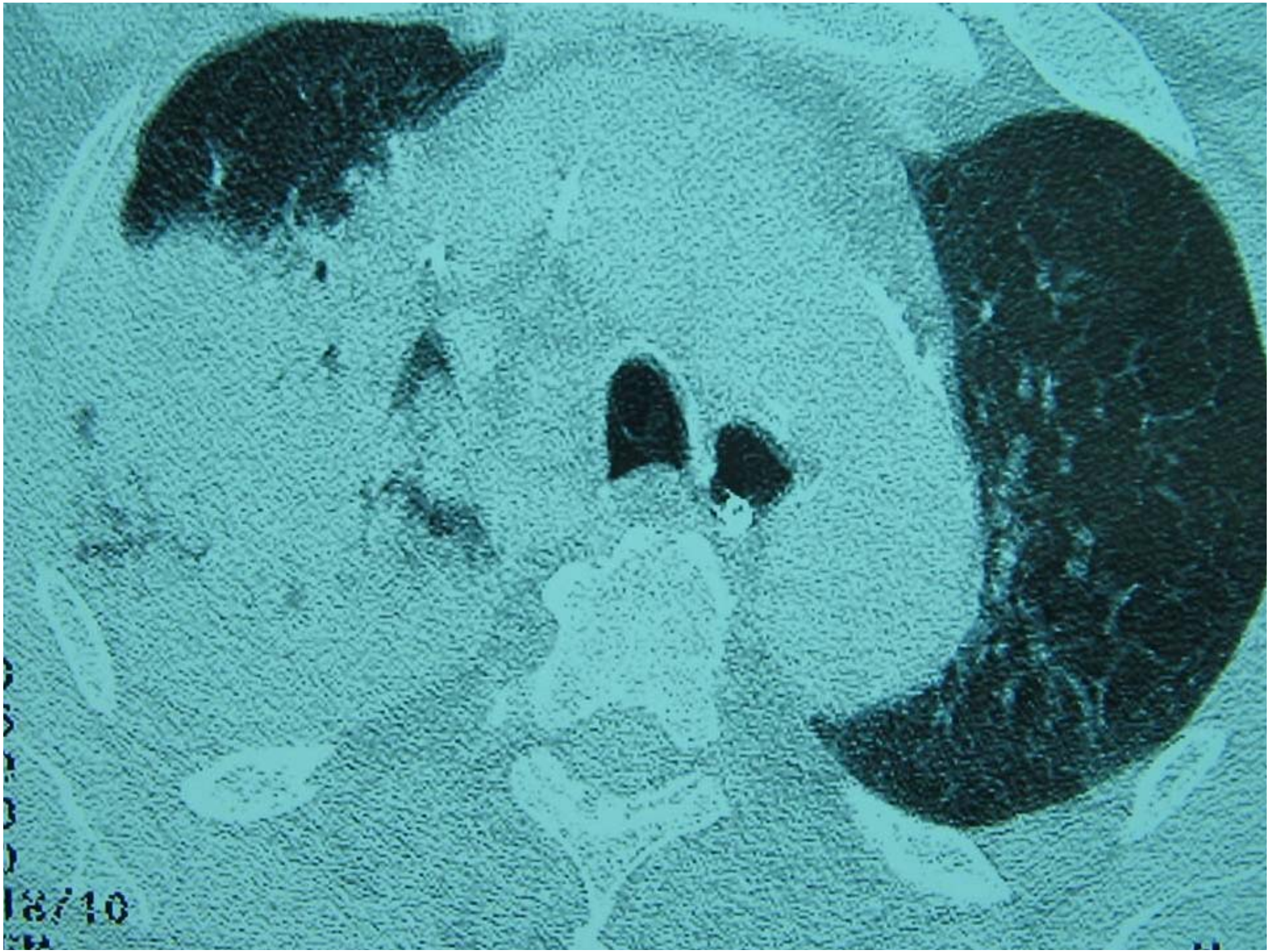
Le lesioni possono essere mono o bilaterali talora migranti; nel 30% circa dei casi può coesistere versamento pleurico, mentre sono alquanto rare immagini iper-diafane da ascessualizzazione.

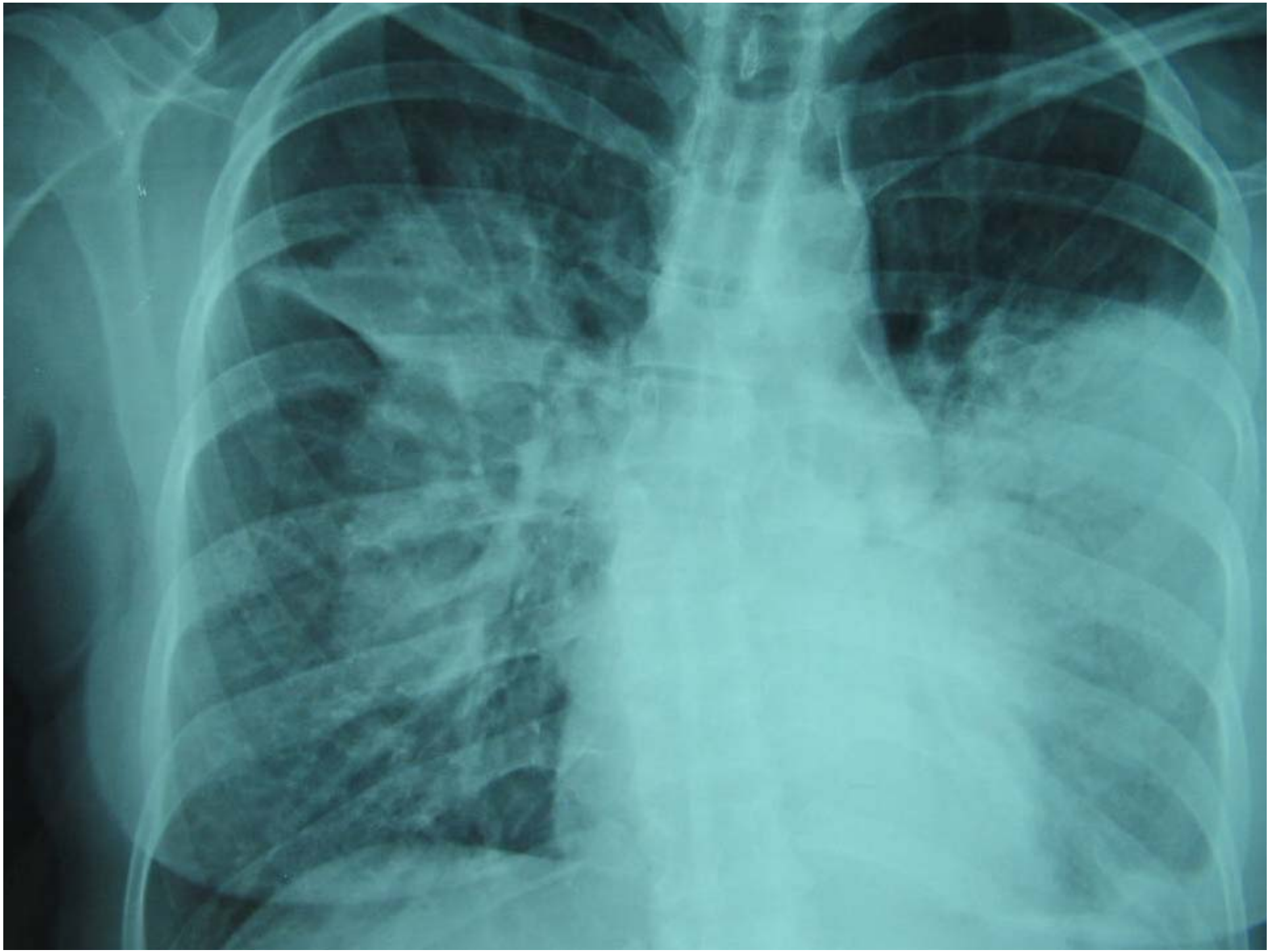
La risoluzione radiologica dei processi pneumonici è sempre alquanto ritardata rispetto alla guarigione clinica e l’evoluzione in fibrosi sembra frequente quando si interrompe la terapia antibiotica troppo presto.

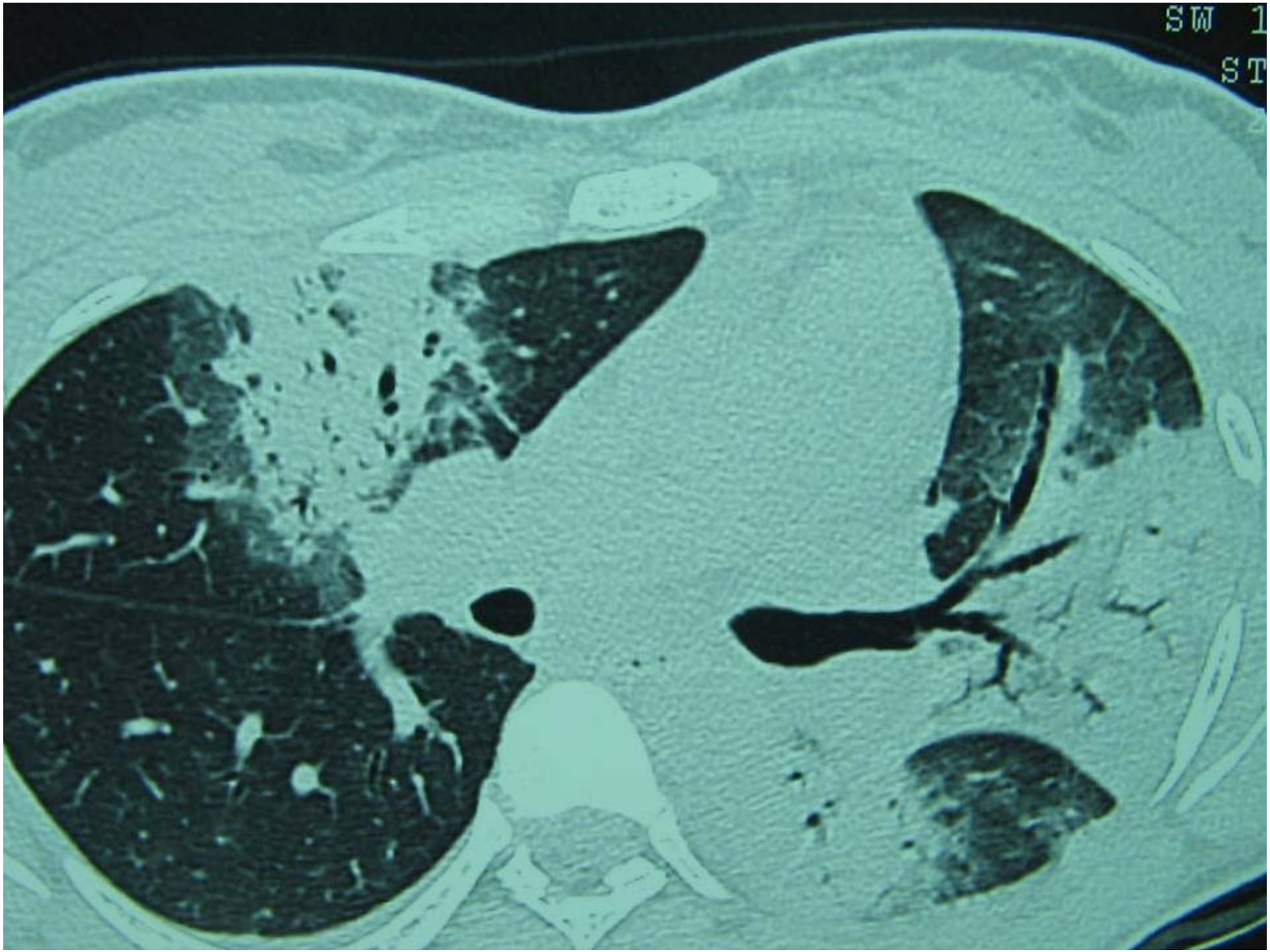



SW 5.0
Z


PA
s


18/10




SW 1
ST

Diagnosi pratica

- caso “sospetto”:
  - polmonite con broncoaspirato e BAL negativi (al gram diretto);
- caso “presunto”:
  - polmonite con titolo anticorpale elevato ($\geq$ 1:256)
- caso “accertato”:
  - aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale specifico (almeno 10 gg. di distanza);
  - isolamento patogeno dalle secrezioni;
  - identificazione antigene specifico urinario solubile.

EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS OF LEGIONNAIRES DISEASE

Cardiovascular	Pericarditis, myocarditis*, endocarditis, aortic graft involvement
Neurological	Encephalitis that may mimic that caused by herpes, brain abscess, cerebellar ataxia*, corpus callosum involvement
Digestive	Colon involvement that may mimic ulcerative colitis, pancreatitis, digestive tract abscess, liver involvement, spleen rupture, severe diarrhea*
Renal	Kidney abscess, acute renal failure, interstitial nephritis*
Blood*	Thrombopenia, disseminated intravascular coagulation (DIC)
Joint and bone	Arthritis* osteomyelitis
Miscellaneous	Wound infection, cellulitis, rhabdomyolisis, posttraumatic stress disorder

*Some of these manifestations are just reactive and they do not mean real local infection. A short course of steroid therapy may then be useful.

Clinical Pulmonary Medicine, November 2007

POLYMICROBIAL INFECTION* IN LEGIONELLOSIS

Other *Legionella* spp.	Dual infections by different species of *Legionella* and different serotypes of *L. pneumophila*
Other bacteria	*Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Prevotella intermedia*, *Enterococcus facium*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus mitis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Neisseria meningitides*
Mycobacteria	*Mycobacterium tuberculosis*
Virus	*Herpesvirus*, *Influenza*, *Cytomegalovirus*
Fungus	*Aspergillus*, *Cryptococcus*
Parasites	*Pneumocystis jiroveci*, *Leishmania*

*Alleged mixed infections with *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, and *Coxiella burnettii* have been reported on the basis of serology, which raises much concern over specificity.

Clinical Pulmonary Medicine, November 2007

Complicanze : ascesso polmonare, empiema, insufficienza respiratoria, CID, shock, porpora, insufficienza renale acuta

Comuni le manifestazioni extrapolmonari, prevalentemente **gastroenteriche** e **neurologiche**, con specifica modalità di coinvolgimento di organi ed apparati

Legionellosi Extrapolmonare

- Endocardite su valvole protesiche
- Infezione di ferita chirurgica
- Celluliti. Sinusiti, Miocarditi

LETALITA'

- La letalità per Legionellosi è pari al 15-20% dei casi.

- Notevolmente superiore per le infezioni nosocomiali e per i soggetti immunodepressi (60%)

Table III. Antibacterial therapy for *Legionella* infection[8,14,40]

Antibacterial	Route of administration	Dosage regimen	Total treatment days	
			immunocompetent/ outpatient	hospitalised or immunocompromised
Azithromycin	PO	500mg q24h	3–5	
	IV[a]	500mg q24h[a]		7–10
Clarithromycin	PO	500mg q12h	14–21	
	IV[a]	500mg q12h[a]		14–21
Roxithromycin	PO	150–300mg q12h	14–21	
Erythromycin	PO	500mg q6h[b]	14–21	
	IV[a]	1000mg q6h[a]		14–21
Telithromycin	PO	800mg q24h	7–10	
Ciprofloxacin	PO	750mg q12h	7–10	
	IV[a]	400mg q8–12h[a]		14
Levofloxacin	PO	500–750mg q24h	7–10	
	IV[a]	500–750mg q24h[a]		10–14
Gatifloxacin	PO	400mg q24h	7–10	
	IV[a]	400mg q24h[a]		14
Moxifloxacin	PO	400mg q24h	7–10	
	IV[a]	400mg q24h[a]		14
Doxycycline	PO	200mg load then 100mg q12h	14–21	
	IV[a]	200mg load then 100mg q12h[a]		14–21
Rifampicin (rifampin)[c]	PO	300–600mg q12h		5
	IV[d]	300–600mg q12h[d]		5
Trimethoprim/sulfamethoxazole	PO	160/800mg q12h	14–21	
	IV[a]	160/800mg q8–12h[a]		14–21

a Any patient started on IV therapy should be changed to the PO formulation to finish the total number of days of therapy once patient demonstrates a clinical response including defervescence.[8]

b Milligram dose will depend on salt formulation prescribed.

c Should only be used in combination with some other antibacterial for the first 5 days of therapy.

d Should be changed to oral form as soon as possible.

IV = intravenous; **PO** = oral; **qxh** = every *x* hours.

G.W. Amsden Drugs 2005

TERAPIA DELLA LEGIONELLOSI

1. ERITROMICINA EV ± RIFAMPICINA
2. CLARITROMICINA EV
3. AZITROMICINA EV
4. LEVOFLOXACINA EV
5. LEVOFLOXACINA ± RIFAMPICINA

---

6. DOXICICLINA ± RIFAMPICINA
7. COTRIMOXAZOLO ± RIFAMPICINA

ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY FOR LEGIONNAIRES DISEASE: LEVOFLOXACIN VERSUS MACROLIDES

Rosa Mª Blázquez Garrido,[1] Francisco Javier Espinosa Parra,[1] Loreto Alemany Francés,[2] Rosa Mª Ramos Guevara,[3] Juan Miguel Sánchez-Nieto,[2] Manuel Segovia Hernández,[4] José Antonio Serrano Martínez,[5] and Faustino Herrero Huerta[3]

Sections of [1]Infectious Diseases and [2]Pulmonary Diseases, Departments of [3]Internal Medicine, [4]Microbiology, and [5]Emergencies, Hospital "J. M. Morales Meseguer," Murcia, Spain

Background. The community outbreak of legionnaires disease that occurred in Murcia, Spain, in July 2001—to our knowledge, the largest such outbreak ever reported—afforded an unusual opportunity to compare the clinical response of patients with *Legionella* pneumonia treated with levofloxacin with that of patients treated with macrolides and to determine the role of rifampicin combined with levofloxacin in treating severe legionellosis.

Methods. An observational, prospective, nonrandomized study was conducted involving 292 patients seen at our hospital (Hospital "J. M. Morales Meseguer"; Murcia, Spain) who received a diagnosis of *Legionella* pneumonia during the Murcia outbreak. To compare both antibiotic regimens (macrolides vs. levofloxacin), patients were stratified by the severity of pneumonia. Duration of fever, clinical outcome, complications, side effects, and length of hospital stay were recorded. To assess the potential effects of adjuvant therapy with rifampicin, 45 case patients treated with levofloxacin plus rifampicin were evaluated and compared with 45 control pairs who were treated with levofloxacin alone.

Results. With the exception of 2 patients who died, all patients were cured. There were no significant differences between treatment groups in clinical outcome for patients with mild-to-moderate pneumonia. Nevertheless, in patients with severe pneumonia, levofloxacin exerted superior activity; it was associated with fewer complications (3.4% of patients receiving levofloxacin experienced complications, compared with 27.2% of patients receiving macrolides; $P = .02$) and shorter mean hospital stays (5.5 vs. 11.3 days; $P = .04$). Addition of rifampicin to the treatment regimen for patients receiveing levofloxacin for severe pneumonia provides no additional benefit.

Conclusions. Our findings strongly suggest that monotherapy with levofloxacin is a safe and effective treatment for legionnaires disease, including in patients with severe disease. In these patients, levofloxacin appears to be more effective than clarithromycin.

CLINICAL RESPONSE OF PATIENTS TREATED WITH EITHER LEVOFLOXACIN AND RIFAMPICIN OR LEVOFLOXACIN ALONE.

Variable	Lvfx and rifampicin (n = 45)	Lvfx alone (n = 45)	P	IR (95% CI)
Duration of fever, mean days (95% CI)	5.7 (4.7–6.7)	4.3 (3.7–4.9)	.03	...
Experienced cure	45 (100)	44 (97.7)	.3	1.0 (0.67–1.54)
Experienced complications	6 (13.3)	0 (0)	.01	...
Experienced side effects	9 (20)	5 (11)	.2	1.8 (0.60–5.37)
Hospital stay, mean days (95% CI)	8.9 (6.9–10.9)	5.4 (6.7–6.1)	.002	...

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. IR, incidence ratio; Lvfx, levofloxacin.

Durata della Terapia

-Gravità della presentazione clinica

-Ritardo nell'inizio della terapia

-Profilo farmacocinetico dell'antibiotico scelto

-Risposta all'iniziale terapia

-Stato immunitario del paziente

- **10 giorni nelle forme lievi o moderate**
- **5 giorni di terapia con Azitromicina**
- **21 giorni con macrolidi o fluorochinoloni nelle forme gravi,nei pazienti con comorbilità significative, negli immunodepressi**

JAC 2003,51:1119-29