

Πνευμονία κοινότητας από *Legionella pneumophila* οροομάδας 1

Μ. Κανελλοπούλου,¹ Ι. Παρασκευόπουλος,²
Ε. Δημητρούλια,¹ Μ. Κατοπόδη,¹
Ν. Βασιλιάκης,² Σ. Λαμπρόπουλος,²
Ε. Παπαφράγκας¹

¹Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας

²Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, «Σισμανόγλειο» ΓΠΝΑ, Αθήνα

Community acquired pneumonia
due to *Legionella pneumophila* serogroup 1

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Λεγιονέλλα, Λεγιονέλλωση, Πνευμονία κοινότητας

Η οικογένεια των *Legionellaceae* αποτελείται από 40 διαφορετικά είδη μικροβίων, τρία υποείδη και 15 οροομάδες, από τα οποία κυρίως η *Legionella pneumophila* προκαλεί διαφόρου βαρύτητας λοιμώξεις του αναπνευστικού, πεπτικού, μυοκαρδιακού και κεντρικού νευρικού συστήματος.¹ Οι μικροοργανισμοί απαντώνται ευρύτατα στο περιβάλλον και σχεδόν αποκλειστικά σε υγρές περιοχές, όπως συστήματα ύδρευσης και κλιματισμού, βρύ-

σες δημόσιας χρήσης, σιντριβάνια κ.λπ.¹ Έχει αποδειχθεί ότι τα κλιματιστικά μηχανήματα νοσοκομείων και ξενοδοχείων τουριστικών περιοχών αποτελούν δεξαμενή του μικροβίου, από τα οποία μολύνεται ο άνθρωπος.²⁻⁴ Φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Legionella* θεωρούνται οι μακρολίδες και κυρίως η ερυθρομυκίνη.⁵ Θεραπευτική αποτυχία στην ερυθρομυκίνη και στις εναλλακτικά χορηγούμενες φθοριοκινολόνες έχει αναφερθεί.^{5,6} Περιγράφεται περίπτωση πνευμονίας κοινότητας οφειλόμενης σε *L. pneumophila* serogroup 1 σε άνδρα ηλικίας 75 ετών. Ο μικροοργανισμός απομονώθηκε από τις βρογχικές εκκρίσεις του ασθενούς στο ειδικό θρεπτικό υλικό Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE). Η μηχανική αναπνοή, η αιμοκάθαρση και τα αντιβιοτικά (αζτρεονάμη, ερυθρομυκίνη, πεφλοξασίνη, ιμιπενέμη, τομπραμυκίνη) αποδείχθηκαν μη αποτελεσματικά, δεδομένου ότι ο ασθενής κατέληξε δώδεκα ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η περίπτωση αυτή είναι η πρώτη πνευμονία κοινότητας από *L. pneumophila*, η οποία επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια στον Ελληνικό χώρο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 75 ετών, ο οποίος διακομίστηκε διασωληνωμένος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Νοσοκομείου μας τον Αύγουστο του 1999 από ΜΕΘ επαρχιακού νοσοκομείου, στην οποία νοσηλεύτηκε 24 ώρες, με τη διάγνωση «πνευμονία-αναπνευστική ανεπάρκεια». Από το ιατρικό ιστορικό αναφέρθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου προ δεκαετίας, υπέρταση προστάτη και διακοπή καπνισματικής συνήθειας (>80 πακέτα ετησίως) από πενταετίας. Έξι ημέρες πριν από την εισαγωγή του παρουσίασε υψηλό πυρετό (μέχρι 40 °C) με βήχα, αρχικά ξηρό και στη συνέχεια παραγωγικό. Έλαβε από του στόματος αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (625 mgx3) για τρεις ημέρες, αλλά τη διέκοψε λόγω εμφάνισης εμέτων. Προ 24ώρου ο ασθενής εισήχθη στη ΜΕΘ του επαρχιακού νοσοκομείου με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια (PO₂ 47 mmHg, PCO₂ 25 mmHg, F_IO₂ 21%), η οποία ελάχιστα βελτιώθηκε με χορήγηση οξυγόνου μέσω μάσκας Ventouri (F_IO₂ 50% και 100%). Ακολούθως, τέθηκε σε CPAP και κατόπιν διασωλήνωσης, σε μηχανική αναπνοή. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν υψηλός πυρετός (39–40 °C), υποτρίζοντες ρόγχοι και μείωση άμφω του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, ανουρία, σφύξεις 110/min και αρτηριακή πίεση 110/80 mmHg. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στη ΜΕΘ του Σισμανογλείου σημειώθηκαν οι εξής παθολογικές εξετάσεις: Λευκά 15.400/μL, με πολυμορφοπύρνηνα 90%, ΤΚΕ 110 mm/1h ώρα, κρεατινίνη 195–730 μmol/L, SGOT 230 U/L, SGPT 87 U/L, CPK 2.000–8.000 U/L, ανομοιογενείς κυψελιδικές σκιάσεις αρχικά στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία άμφω (εικ. 1) και στη συνέχεια επιδείνωση της ακτινολογικής ει-

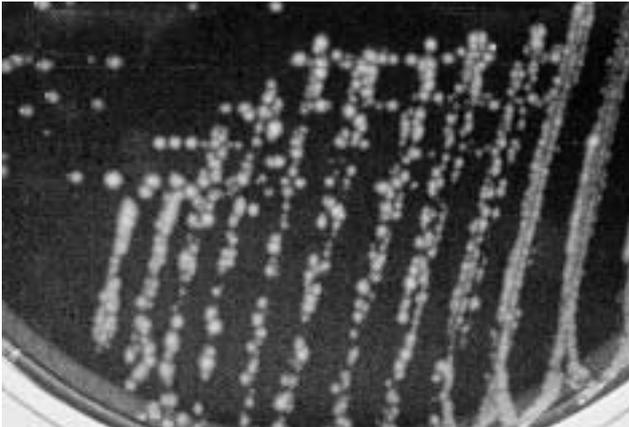


Εικόνα 1. Ανομοιογενείς κυψελιδικές σκιάσεις μέσωσ και κάτω πνευμονικών πεδίων.

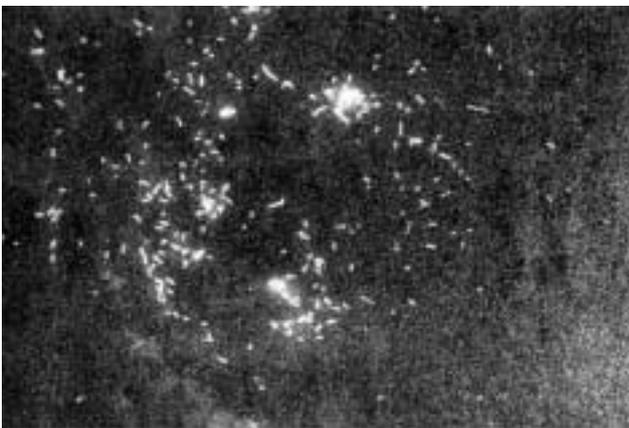
κόνας (εικ. 2), παρουσία σπάνιων πυοσφαιρίων στην Gram-χρώση και απομόνωση *L. pneumophila* serogroup 1 στις βρογχικές εκκρίσεις. Η απομόνωση του μικροβίου έγινε στο ειδικό θρεπτικό υλικό Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE, Oxoid), το οποίο είναι εμπλουτισμένο με υδροχλωρική L-κυστεΐνη, πυροφωσφορικό σίδηρο και α-κετογλουταρικό οξύ. Η ταυτοποίηση έγινε από: (α) τις χαρακτηριστικές «γαλάζιες» αποικίες στο υλικό BCYE (εικ. 3), (β) τη χρώση Gram (Gram-αρνητικό λεπτό βακτηρίδιο), (γ) τη μη ανάπτυξη σε διάφορα θρεπτικά υλικά (σοκολατόχρωμο, αιματούχο και μη εμπλουτισμένο BCYE) και (δ) από το θετικό αποτέλεσμα με άμεσο ανοσοφθορισμό (Direct Immunofluorescent Antibody, DFA) των αποικιών με μονοκλωνικά αντισώματα για *Legionella* spp (MONOFLUO *Legionella pneumophila* IFA test, Sanofi Pasteur) (εικ. 4). Χορηγήθηκαν αζτρεονάμη 6 g/24 ώρες+τικαροσιλίνη/κλαβουλανικό 9,6 g/24 ώρες στη ΜΕΘ του επαρχιακού νοσοκομείου για 24 ώρες και αζτρεονάμη 6 g/24 ώρες+ερυθρομυκίνη 3 g/24 ώρες για πέντε ημέρες στη ΜΕΘ του Σισμανογλείου. Λόγω της επιδείνωσης της κατάστασης, το



Εικόνα 2. Ανομοιογενείς κυψελιδικές σκιάσεις πνευμονικών πεδίων.



Εικόνα 3. Αποικίες *L. pneumophila* στο εκλεκτικό υλικό BCYE.



Εικόνα 4. *L. pneumophila*, άμεσος ανοσοφθορισμός (DFA).

θεραπευτικό σχήμα τροποποιήθηκε σε πεφλοξασίνη 800 mg/24 ώρες+ιμπενέμ 3 g/24 ώρες+τομπραμυκίνη 80 mg/24 ώρες για τις επόμενες τρεις ημέρες. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση από την τρίτη ημέρα της νοσηλείας, λόγω της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που παρουσίασε. Κατέληξε 12 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, με εικόνα περιφερικής καταπληξίας, μη ανατάξιμης υποξυγοναιμίας, πλήρους κατάληψης των πνευμονικών πεδίων από κυψελιδικές σκιάσεις, πλήρους ανουρίας, αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης, καθώς και υποθερμίας.

ΣΧΟΛΙΟ

Η συμμετοχή της *L. pneumophila* ως αιτίου πνευμονίας της κοινότητας ποικίλλει σε διάφορες εργασίες από Ευρώπη και Αμερική σε ποσοστά που κυμαίνονται από 2–15%.⁷ Καλά σχεδιασμένες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιείται η διαγνωστική προσέγγιση του μικροβίου, ιδιαίτερα η απομόνωσή του σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό, έδειξαν ότι η *L. pneumophila* ευρίσκεται στην κορυφή των τριών ή τεσσάρων μικροβίων που ευθύνονται για την

πνευμονία της κοινότητας.⁸ Στην Ελλάδα, έχει βρεθεί, με ορολογικές όμως μεθόδους, ότι η *L. pneumophila* συμμετέχει σε ποσοστό <1% στις αντίστοιχες πνευμονίες. Εκτιμάται όμως ότι, εάν γίνει σωστή εργαστηριακή διερεύνηση των άτυπων πνευμονιών, η συμμετοχή της θα είναι σημαντική. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε ορολογικό έλεγχο που έγινε σε υγιείς ανθρώπους, υπαλλήλους ελληνικών ξενοδοχείων, στα οποία είχαν αναφερθεί κρούσματα λεγιονέλλωσης, θετικό για *L. pneumophila* βρέθηκε το 9% των δειγμάτων, γεγονός που αποδεικνύει ότι ο μικροοργανισμός είχε προκαλέσει νόσο με ήπια ίσως συμπτωματολογία.⁹ Επίσης, στον έλεγχο συστημάτων ύδρευσης και κλιματισμού κεντρικών γραφείων και ξενοδοχείων της Αθήνας, ο μικροοργανισμός απομονώθηκε στο 57 και 21%, αντίστοιχα.¹⁰ Στην περίπτωση μας, δεν έγινε επιδημιολογικός έλεγχος των κτιρίων που είχε επισκεφθεί ο ασθενής, δεν αποκλείεται όμως να μολύνθηκε από κάποια κλιματιστική συσκευή, δεδομένης της έντονης χρήσης τους τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο στην Ελλάδα.

Η ορολογική ομάδα 1 είναι αυτή που κατεξοχήν προκαλεί λοίμωξη και επιδημία της νόσου.¹¹ Στον ασθενή μας, η απομόνωση της οροομάδας 1 δικαιολογεί τη βαριά κλινική εικόνα και τη θανατηφόρο έκβαση. Άλλες οροομάδες, οι οποίες σχετίζονται με θάνατο, είναι η 6 και η 8, ενώ, θεωρητικά, οποιαδήποτε οροομάδα μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.^{1,11} Ως προδιαθεσικοί παράγοντες της λοίμωξης, πλην της ανοσοκαταστολής, αναφέρονται η καπνισματική συνήθεια, η χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η καρδιακή νόσος, η νεφρική ανεπάρκεια και η χρήση αλκοόλ.^{8,12} Ο ασθενής μας είχε διακόψει το κάπνισμα από 5ετίας, ενώ δεν αναφέρθηκε άλλος επιβαρυντικός παράγοντας, πλην ίσως της ηλικίας. Επίσης, δεν αναφέρθηκε καρδιακή δυσλειτουργία μετά το έμφραγμα, το οποίο είχε συμβεί προ 10ετίας.

Η εντόπιση του μικροβίου σε άλλα όργανα γίνεται αιματογενώς ή κατά συνέχεια ιστών. Έχει αποδειχθεί ότι 38% των ασθενών με αποδεδειγμένη καλλιεργητικά λοίμωξη από *L. pneumophila* είχαν θετικές αιμοκαλλιέργειες.¹³ Περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονοφρίτιδα και ηπατικά αποστήματα έχουν περιγραφεί ως αποτέλεσμα της αιματογενούς διασποράς του μικροοργανισμού. Στον ασθενή μας οι αιμοκαλλιέργειες ήταν αρνητικές, οι υψηλές όμως τιμές της CRP και των ηπατικών ενζύμων δεν αποκλείουν τη διασπορά και την εγκατάσταση του μικροβίου στα ζωτικά αυτά όργανα. Επιπλοκές όπως εγκεφαλίτιδα, αρθρίτιδα, εξάνθημα δέρματος, μυοσφαιρινουρία και οξεία νε-

φρική ανεπάρκεια επιβαρύνουν την κλινική εικόνα.^{1,8} Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία παρουσιάστηκε σχεδόν αμέσως με την εισαγωγή του ασθενούς μας στη ΜΕΘ, επέβαλε την αιμοκάθαρση σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την απομόνωση της *L. pneumophila* στο κατάλληλο θρεπτικό υλικό BCYE, το οποίο περιέχει αντιβιοτικά και αυξητικούς παράγοντες.¹ Η απομόνωση του μικροοργανισμού από τις βρογχικές εκκρίσεις ασθενών με πνευμονία είναι καθοριστική της διάγνωσης της νόσου των λεγεωναριών. Σύμφωνα με το Centers for Diseases Control (CDC) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), η θετική καλλιέργεια είναι η μόνη απόδειξη της νόσου (definite disease), ενώ ο θετικός τίτλος αντισωμάτων (≥ 256) ή το θετικό αποτέλεσμα ανίχνευσης του αντιγόνου στα ούρα πιθανολογούν τη νόσο (probable or presumptive).¹⁴ Στον ασθενή μας δεν έγινε έλεγχος παρουσίας του σχετικού αντιγόνου στα ούρα, λόγω και της ανουρίας που επέπλεξε την κλινική εικόνα, τα ειδικά αντισώματα όμως, τα οποία προσδιορίστηκαν τη 10η ημέρα της νόσου, ήταν αρνητικά. Είναι γνωστό, πάντως, ότι η ορομεταστροφή επισυμβαίνει μετά από 3–6 εβδομάδες.

Μολονότι έχουν αναφερθεί ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη στελέχη *L. pneumophila*, αυτή παραμένει το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της νόσου.^{5,15} Η κλινική εικόνα, με τη σοβαρή επιβάρυνση των ζωτικών σημείων και τις εκτεταμένες ακτινολογικές διηθήσεις, οδήγησε στη χορήγηση ερυθρομυκίνης στον ασθενή μας στο πρώτο θεραπευτικό σχήμα. Λόγω της μη ανταπόκρισης μετά από αγωγή 5 ημερών, η αντιμικροβιακή θεραπεία τροποποιήθηκε σε πεφλοξασίνη, ιμιπενέμη και τομπραμυκίνη, για την αντιμετώπιση της *Legionella* και τυχόν επιλοϊμώξεων από Gram-αρνητικά μικρόβια της Μονάδας. Στο στέλεχος που προκάλεσε τη σοβαρή αυτή λοίμωξη δεν έγινε αντιβιογράμμα, διότι δεν έχει προτυποποιηθεί μέθοδος ελέγχου του μικροβίου στα αντιβιοτικά. Η απόφαση για το τελευταίο θεραπευτικό σχήμα βασίστηκε κυρίως σε βιβλιογραφικά στοιχεία.^{6,16–18} Θεραπευτική αποτυχία με ερυθρομυκίνη ως μονοθεραπεία, ερυθρομυκίνη/ριφαμπικίνη και φθοριοκινολόνες έχει αναφερθεί.^{15–17} Καθυστέρηση έναρξης της κατάλληλης διπλής αγωγής αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα. Ο ασθενής μας, δυστυχώς, κατέληξε τη 12η ημέρα της νόσου, εκδηλώνοντας επιπλοκές από σημαντικά οργανικά συστήματα.

Η περίπτωση αυτή της πνευμονίας από *L. pneumophila* serogroup 1 παρουσιάζεται λόγω της σοβαρής κλινικής πορείας της νόσου και διότι, απ' όσο γνωρίζουμε, είναι η πρώτη περίπτωση στον Ελληνικό χώρο, στην οποία η νόσος επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια και απομόνωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η τυποποίηση του μικροβίου σε επίπεδο ορομάδας έγινε στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, έδρα Μικροβιολογίας, από την κα Σ. Αλεξίου.

ABSTRACT

Community acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1

M. KANELLOPOULOU,¹ I. PARASKEVOPOULOS,²
E. DEMETROULIA,¹ M. KATOPODI,¹ N. VASILAKIS,²
S. LABROPOULOS,² E. PAPAFRANGAS¹

¹Laboratory of Clinical Microbiology

²Intensive Care Unit, "Sismanoglion"

District General Hospital of Attica, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(4):393–397

A case of community acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1 is presented. A 75 year-old man was admitted, intubated, to the intensive care unit because of high fever and respiratory failure. Leucocytosis and high levels of serum creatinine and creatinine kinase were found on blood testing and on the chest X-ray progressive pulmonary infiltrates were observed. Nonpurulent bronchial secretions inoculated on appropriate media yielded *Legionella pneumophila* species serogroup 1. The treatment with aztreonam-ticarcyclin/clavoulanic acid, aztreonam-erythromycin, pefloxacin-imipenem-tobramycin failed and the patient died 12 days after his admission, due to hypoxemic lung failure, renal failure and peripheral collapse.

Key words: Community acquired pneumonia, *Legionella pneumophila*, Legionellosis

Βιβλιογραφία

- WASHINGTON C, WINN JR. *Legionella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. ASM, Washington, 1999:572–585
- DONDERO TS, RENDTORFF RC, MALISON GF. Outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air cooling tower. *N Engl J Med* 1980, 302:425–431

3. ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ, ΜΠΑΧΑΡΑΚΗΣ Ν, ΠΑΠΑΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΙΚ. Απομόνωση *Legionella pneumophila* από δίκτυο ύδρευσης ξενοδοχείου. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 1987, 32:227–233
4. ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ, ΠΑΠΑΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ Ι, ΣΤΕΦΑΝΟΥ Θ. Λεγιονέλλωση στην Ελλάδα. *Ελλην Ιατρ* 1988, 54:206–212
5. BARKER JE, FARREL JD. The effect of single and combined antibiotics on the growth of *Legionella pneumophila* using time kill studies. *J Antimicrob Chemother* 1990, 26:45–58
6. KURZ RW, GRANINGER W, EGGER TP, PICHLER H, TRAGL KH. Failure of treatment of *Legionella pneumonia* with ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1988, 22:389–391
7. MUDER RR, YU VL, FANG GD. Community acquired Legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1989, 4:32–39
8. STOUT JE, YU VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997, 337:682–687
9. ΠΑΠΑΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ Ι, ΑΛΕΞΙΟΥ-ΔΑΝΙΗΛ Σ, ΝΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Μ, ΣΤΕΦΑΝΟΥ Θ, ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ Α. Έρευνα επί της νόσου των λεγεωναρίων στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1984, 45:217–220
10. ΜΑΥΡΙΔΟΥ Α, ΛΑΜΠΙΡΗ Μ, ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΑ. Έλεγχος κεντρικών κτιρίων της Αθήνας για εποίκιση με *Legionella pneumophila*. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 1995, 40:322–327
11. REINGOLD AL, THOMANSON BM, BRAKE BJ, THACKER L, WILKINSON HW, KURITSKY JN. *Legionella pneumonia* in the United States: the distribution of serogroups and species causing human illness. *J Infect Dis* 1984, 149:819–823
12. MARTSON BJ, LIPMAN HB, BREIMAN RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994, 154:2417–2422
13. RIHS JD, YU VL, ZURAVLEFF JJ, COETZ A, MUDER RR. Isolation of *Legionella pneumophila* from blood with the BACTEC System: a prospective study yielding positive results. *J Clin Microbiol* 1985, 22:422–424
14. PLOUFFE JF, FILE TM, BREIMAN RF, HACKMAN BA, SALSTROM SJ, MARSTON BJ, FIELDS BS AND THE COMMUNITY BASED PNEUMONIA INCIDENCE STUDY GROUP. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *J Infect Dis* 1995, 20:1286–1291
15. DOWLING JN, McDEVITT DA, PASCULLE WA. Isolation and preliminary characterization of erythromycin resistant variants of *Legionella micdadei* and *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agent Chemother* 1985, 27:272–274
16. RUDIN JE, EVANS TL, WING EJ. Failure of erythromycin in treatment of *Legionella micdadei pneumonia*. *Am J Med* 1984, 76:318–320
17. UNERTI KE, LENHART FP, FORST H, VOGLER G, WILM V, EHRET W ET AL. Brief report: ciprofloxacin in the treatment of legionellosis in critically ill patients including those cases unresponsive to erythromycin. *Am J Med* 1989, 87:S128–S131
18. TSAKRIS A, ALEXIOU-DANIEL S, SOULIOU E, ANTONIADIS A. *In vitro* activity of antibiotics against *Legionella pneumophila* isolates from water systems. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44:693–695

Corresponding author:

M. Kanellopoulou, 15 Ag. Sikelianou street, New Erythrea,
GR-146 71 Athens, Greece