



United Nations
Educational, Scientific and
Cultural Organization



UNESCO Chair on Training and Empowering
Human Resources for Health Development
in Resource-Limited Countries
University of Brescia



Il punto sulla epidemia di Legionellosi nel bresciano nell'estate 2018

Francesco Castelli, FRCP (London), FFTM RCPS (Glasgow)
Professore Ordinario di Malattie Infettive
Delegato del Rettore per la Cooperazione e Sviluppo
Titolare Cattedra UNESCO
Università degli Studi di Brescia

Milano, 29 maggio 2019

Note di tassonomia microbiologica

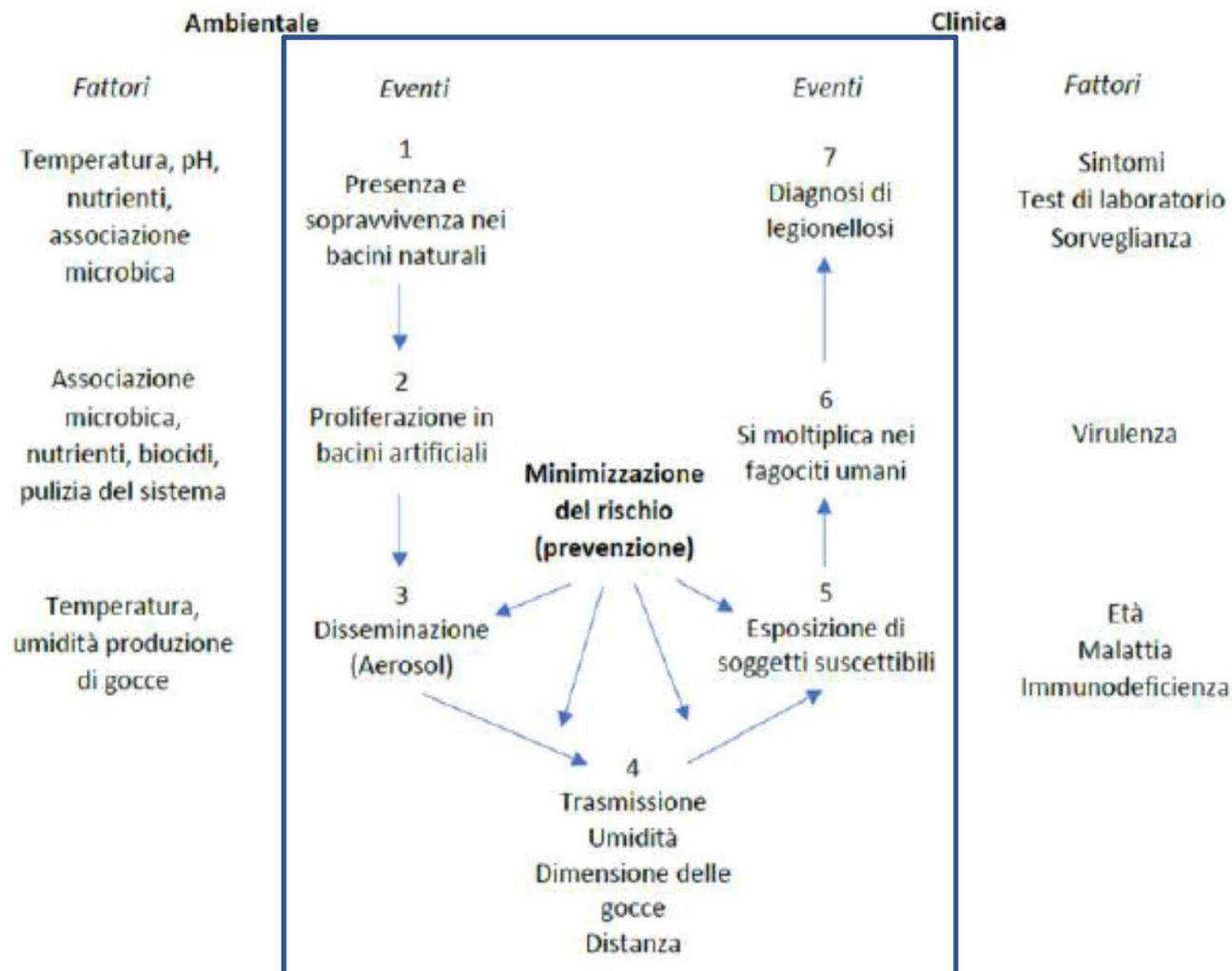
- La **Legionella** è un batterio intracellulare
- Gram-negativo aerobio
- Identificate più di **50 specie**, suddivise in 71 sierogruppi
- Circa il 90% dei casi di legionellosi umana: *L. pneumophila* (16 sierogruppi; > 80% dei casi da **sierogruppo 1**)

Trasmissione

- La malattia viene in genere acquisita per via respiratoria mediante inalazione di **aerosol** contenente legionelle, oppure da particelle di polvere da essi derivate per essicamento
- Le legionelle possono sopravvivere con una temperatura dell'acqua compresa tra i 5,7 e i 55 °C, mentre hanno il massimo sviluppo con una **temperatura dell'acqua compresa tra 25 e 42 °C**
- Talvolta si osservano forme sporadiche, ma abitualmente la malattia insorge con epidemie più o meno estese, solitamente da fonte comune
 - L'incidenza è maggiore durante **la tarda estate e inizio autunno**

Trasmissione

Trasmissione della Legionella



Aspetti clinici

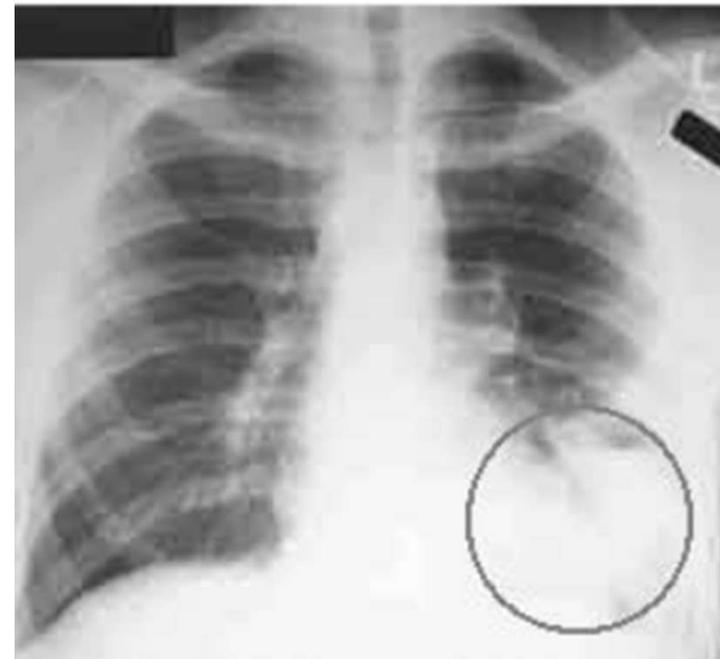
Manifestazione più comune..

Malattia dei Legionari

- **Polmonite comunitaria (1-10% CAP)**
- **Polmonite nosocomiale**

SINTOMI:

- Febbre
- Tosse
- Dispnea



Infiltrato unilobare

Aspetti clinici

Diagnosi differenziale dalle CAP

➔ **aspetti caratteristici:**

- ✓ Sintomi gastro-intestinali (diarrea, nausea, vomito)
- ✓ **Iponatremia**
- ✓ Ipertransaminasemia
- ✓ **Fallimento al trattamento con beta-lattamici**

Legionnaire's Disease and its Mimics: A Clinical Perspective



Infect Dis Clin N Am 31 (2017) 95–109

Burke A. Cunha, MD, MACP^{a,b,*}, Cheston B. Cunha, MD^c

Box 1

Legionnaire's disease: characteristic clinical findings that increase pretest probability in hospitalized adults with pneumonia

Clinical findings^a

- New onset of pneumonia symptoms
- Fever greater than 38.9°C (102°F) (with relative bradycardia)

Chest film features^a

- New rapidly progressive unilateral or bilateral interstitial/nodular infiltrates
- New rapidly progressive bilateral multifocal infiltrates

Laboratory test abnormalities^a

- Leukocytosis
- Relative lymphopenia
- Highly increased erythrocyte sedimentation rate (>90 mm/h) or highly increased C-reactive protein level (>180 mg/L)
- Highly increased ferritin levels (>2 × normal)
- Hypophosphatemia (on admission/early)
- Highly increased creatine phosphokinase level (>2 × normal)
- Microscopic hematuria (on admission)

^a Otherwise unexplained.

Adapted from Cunha BA, Wu G, Raza M. Clinical diagnosis of legionnaire's disease: six characteristic criteria. Am J Med 2015;128:e21–2.

Legionnaire's Disease and its Mimics: A Clinical Perspective



Infect Dis Clin N Am 31 (2017) 95–109

Burke A. Cunha, MD, MACP^{a,b,*}, Cheston B. Cunha, MD^c

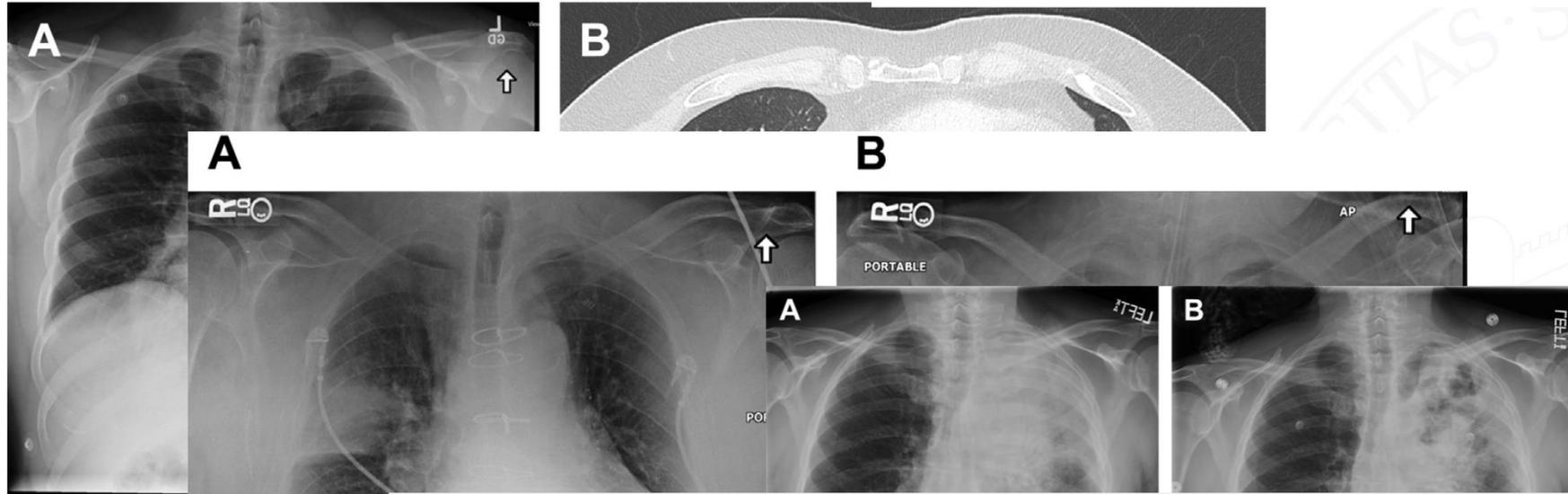
	Relative Bradycardia (with Fever >38.9° C [102° F])	Dry Cough	Headache and or Mental Confusion	Loose Stools or Watery Diarrhea
Bacterial LD Clinical Mimics	<ul style="list-style-type: none"> • Q fever • Psittacosis • Leptospirosis • Any typical bacterial CAP (with drug fever) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> • Pertussis 	<ul style="list-style-type: none"> • Psittacosis • Q fever • Tularemia • Leptospirosis • <i>M pneumoniae</i>^a 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M pneumoniae</i> • Any pneumonia (on stool softeners or laxatives)
Viral LD Clinical Mimics	<ul style="list-style-type: none"> • Any viral CAP (with drug fever) • hMPV (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Respiratory noninfluenza ILI viruses <ul style="list-style-type: none"> ◦ RSV ◦ HPIV-3 ◦ hMPV • Adenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Respiratory noninfluenza ILI viruses <ul style="list-style-type: none"> ◦ RSV ◦ HPIV-3 ◦ hMPV • Adenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Respiratory noninfluenza ILI viruses <ul style="list-style-type: none"> ◦ RSV ◦ HPIV-3 ◦ hMPV • Adenovirus
Noninfectious LD Clinical Mimics	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivity pneumonitis^b • SLE pneumonitis^b • Pulmonary hemorrhage^b • Lymphoma (with pulmonary involvement) • Any pulmonary disorder (with drug fever) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchogenic carcinomas • CHF 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchogenic carcinomas (with CNS metastases) • SLE cerebritis • Pulmonary sarcoidosis (with basilar meningitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Any pulmonary disorder (on stool softeners or laxatives)

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CNS, central nervous system; hMPV, human metapneumovirus; HPIV-3, human parainfluenza virus-3; ILI, influenzalike illnesses; LD, legionnaire's disease; RSV, respiratory syncytial virus; SLE, systemic lupus erythematosus.

^a With meningoenzephalitis (cold agglutinin titers >1:512).

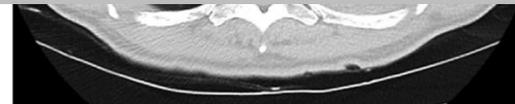
^b On β-blockers, verapamil, diltiazem, heart block, or pacemaker rhythm.

Sameer Mittal, MD, MS^{a,*}, Ayushi P. Singh, DO^b, Menachem Gold, MD^c, Ann N. Leung, MD^d, Linda B. Haramati, MD, MS^{e,f}, Douglas S. Katz, MD^a



KEY POINTS

- On chest radiography, legionella pneumonia usually presents as a patchy unilobar process that can progress to confluent opacities.
- Imaging findings in legionella pneumonia often lag behind clinical improvement.
- The most common thoracic computed tomography (CT) finding of legionella pneumonia is multilobar or multisegmental well-circumscribed air-space disease intermingled with ground-glass opacities.
- Although uncommonly identified on chest radiographs, small pleural effusions and lymphadenopathy are occasionally identified on thoracic CT in patients with legionella infection.



Complicanze

Rare e soprattutto nei pazienti immunodepressi

- **Empiema e ascessi polmonari**
- **Insufficienza respiratoria**
- **Complicanze miocardiche**
- **Insufficienza renale**
- **Mortalità (1-10%)**



Aspetti diagnostici: antigeni urinari

- **Ag urinario:** sensibilità 70-80% e specificità 100%, solo sierotipo 1.
Positivi per settimane.
Risultato in poche ore.
- **Anche disponibile...**
Test che riconosce alcuni tra i sierotipi 1 - 14 di *L. pneumophila*



Aspetti diagnostici: coltura

Coltura microbiologica: *Gold standard*, diagnosi di certezza.

Esame colturale: ferro + cisteina, Terreno: BCYE (carbone vegetale + estratto di lievito); GVPC (selettivo: glicina, vancomicina, polimixina B, cicloeximide).

Cresce in presenza di CO₂ al 5-10% dopo 3-7gg (**crescita lenta**).

- Sensibilità 10-80% sull'escreato, ma < 50% dei pazienti espettora → **necessità di materiale respiratorio profondo** (BAS, BAL).
- Possibilità di eseguire tipizzazione e antibiogramma.

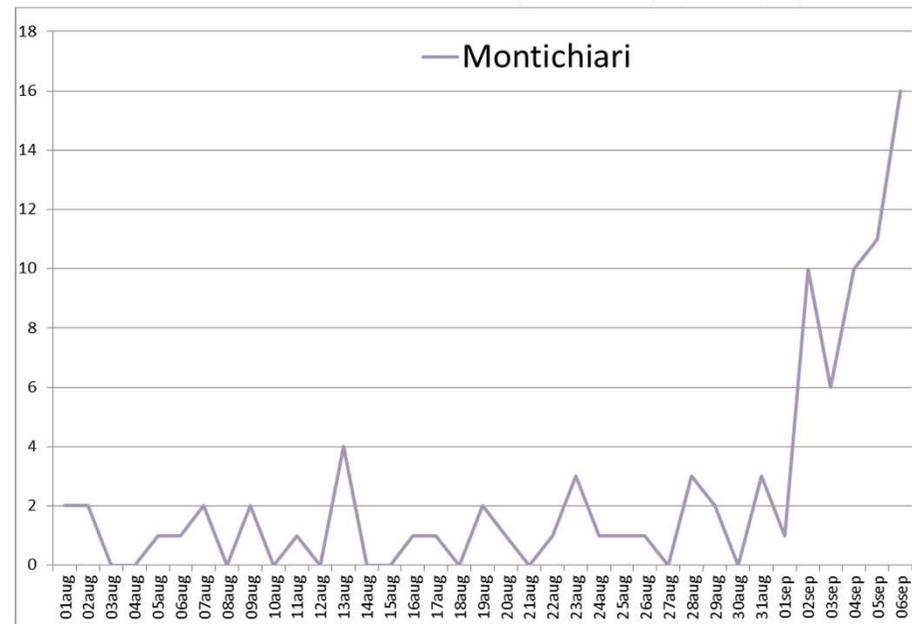
Aspetti diagnostici: sierologia e biologia molecolare

- **Sierologia** (non utilizzata nella pratica clinica, utile a fini epidemiologici)

- **PCR:** necessario campione proveniente dalle basse vie aeree. Individua tutti i sierotipi. Possibilità di poter analizzare contemporaneamente il campione per la presenza di più patogeni.

La epidemia a Brescia

- **Giovedì 6 settembre**: prima segnalazione di aumento di n° accessi per polmonite presso PO Montichiari (circa 50 in 3 giorni); avvio indagini epidemiologiche.
- **Sabato 8 settembre**: 1° bollettino: 71 polmoniti segnalate, 2 positive per Legionella (Ag urinario). Prima comunicazione alla popolazione.



La epidemia a Brescia: indicazioni operative

Lunedì 10 Settembre: 158 casi di polmonite segnalati. Avvio bollettino giornaliero e flusso pazienti ricoverati. Diffusione indicazioni per la gestione dei casi sospetti.

		Note
Soggetti di indagine	<ul style="list-style-type: none"> • Individui con infiltrati alveolari unici o multipli o con quadri atipici. Sono possibili sintomi sistemici (febbre, astenia, interessamento addominale e extrapolmonare) 	L'area interessata è nella bassa bresciana, con prevalente coinvolgimento dei comuni di Montichiari, Carpenedolo, Calvisano, Acquafredda, Remedello. Sono segnalati tuttavia casi anche all'esterno di tale area.
Agenti eziologici maggiormente sospetti	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Coxiella burnetii</i> (Febbre Q) • Tuttavia non escludibili altre cause al momento attuale 	Indagini in corso
Indagini diagnostiche da richiedere di routine	<ul style="list-style-type: none"> • Antigeni urinari per Legionella (cod DNLab 1349 - cod. SISS 0090956) • Antigeni urinari per Pneumococco (cod DNLab 1528 - cod. SISS 0090854) • Sierologia per Legionella: Ig totali (cod DNLab 4422 - cod. SISS 0090953) • Sierologia per Coxiella: IgG ed IgM (cod DNLab 4773 - cod. SISS 0090917) • NOTE IMPORTANTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Conservare campione di siero per ISS ○ Sierologie da ripetere a distanza di circa 4 settimane • PCR (Legionella, Mycoplasma, Chlamidia pneumoniae) e esame culturale (Legionella) su secrezioni respiratorie profonde (tracheoaspirato e broncoaspirato preferibili, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente. Altrimenti espettorato valido, eventualmente dopo induzione) 	<ul style="list-style-type: none"> • Se il paziente è dimesso direttamente dal Pronto Soccorso (rinviato al domicilio) oppure è trasferito per il ricovero presso altra struttura non-ASST Spedali Civili: il medico di PS richiede gli esami direttamente dal gestionale PS WEB (nuova funzionalità) • Se il paziente è ricoverato in una Unità Operativa della ASST Spedali Civili: è compito del reparto di ricovero provvedere alla richiesta degli esami (se non già richiesto dal PS) • NOTA1: il campione da inviare in Laboratorio è quello per sierologia (2 provette da 7-8 ml) • NOTA2: è compito del Laboratorio di Microbiologia provvedere dallo stesso campione a sierare e congelare 2 ml di siero per l'ISS • NOTA3: all'atto della dimissione, <u>sia da PS che da reparto</u>, si deve informare il paziente della necessità di

La epidemia a Brescia: indicazioni terapeutiche



- Levofloxacina 750 mg/die (ev o per os)
oppure
- Azitromicina 500 mg/die + Ceftriaxone 2 g/die, soprattutto se sospetto di altra eziologia comunitaria da valutare caso per caso

Durata: 7-10 giorni con durate maggiori (14-21) in pazienti con quadri severi o immunocompromessi

Nota: la combinazione di **Levofloxacin**a e **Azitromicina** o altro macrolide (come seconda scelta rifamicina 600 mg) è riservata alle forme cliniche gravi o in caso di immunocompromissione di qualsiasi origine, con attenzione rigorosa alle interazioni farmacologiche. Il beneficio clinico della associazione non è definitivamente dimostrato

La epidemia a Brescia: indicazioni gestionali

INDICAZIONI GESTIONALI PER I CASI SOSPETTI:

- *Legionella pneumophila* non richiede isolamento
- Riscontro autoptico in caso di decesso

La epidemia a Brescia: operatività epidemiologica

→ Trasmissione bollettino giornaliero

BOLLETTINO QUOTIDIANO - SEGNALAZIONE ANDAMENTO EVOLUZIONE CLINICA CASI DI POLMONITE

Situazione alle ore 15:00 del giorno 15/09/2018 (riferita alle 24 ore precedenti)

ASST / STRUTTURA ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

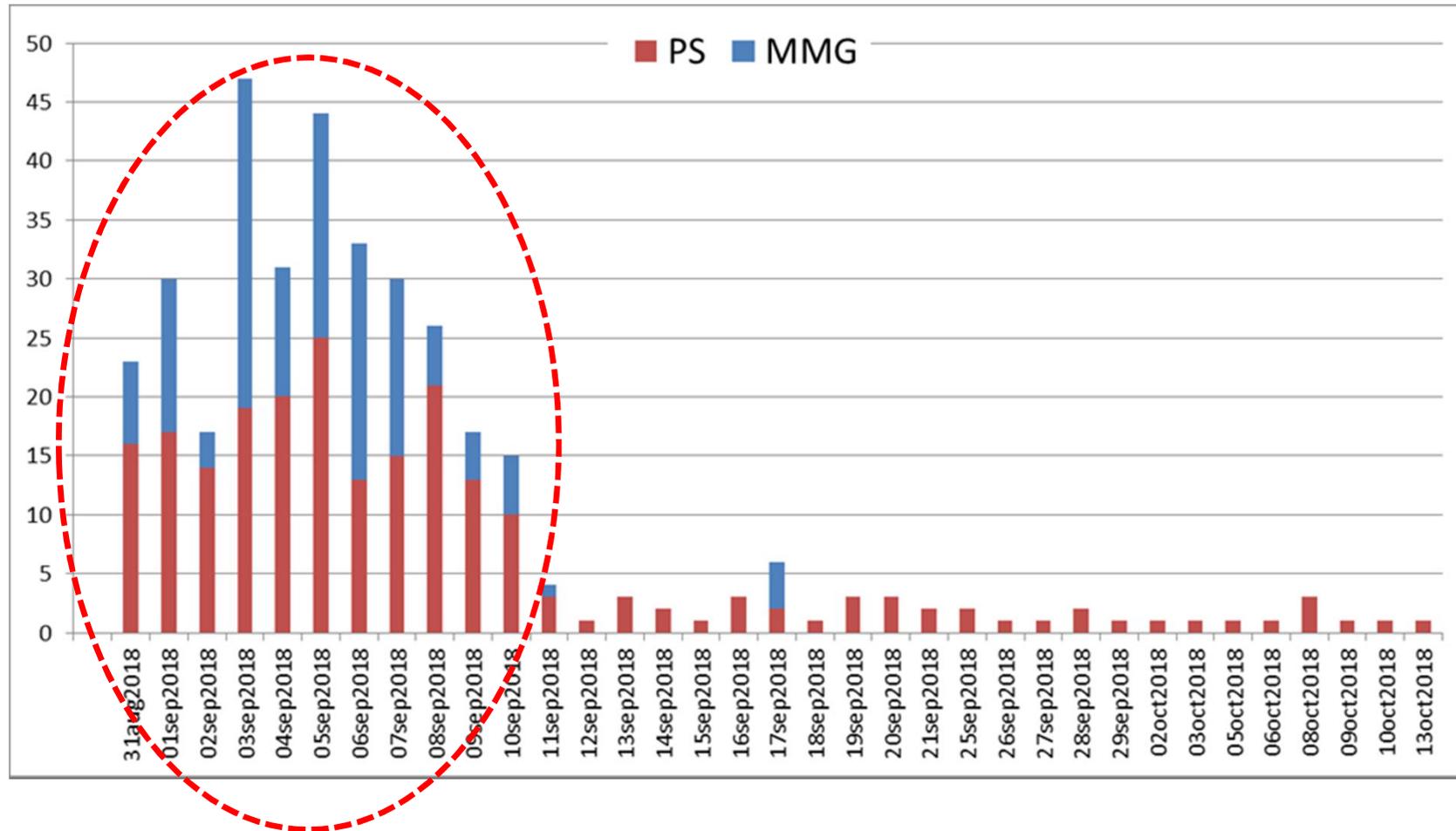
Presidio H	ACCESSI AL PS		N. TOTALE DEGENTI	evoluzione clinica pazienti ricoverati				
	n. accessi	di cui ricoverati		gravi	stazionari	in remissione	dimessi	deceduti
MONTICHIARI	2	0	47	0	36	10	1	0
PEDIATRICO	0	0	0	0	0	0	0	0
GARDONE VT	0	0	4	0	3	1	0	0
CIVILE	6	6	41	0	22	17	2	0

Da trasmettere ogni giorno (7/7) via mail a: Malattiefettive@ats-brescia.it entro le ore 16:30.

Venerdì 12 Ottobre: chiusura bollettini giornalieri e flusso dei pazienti ricoverati

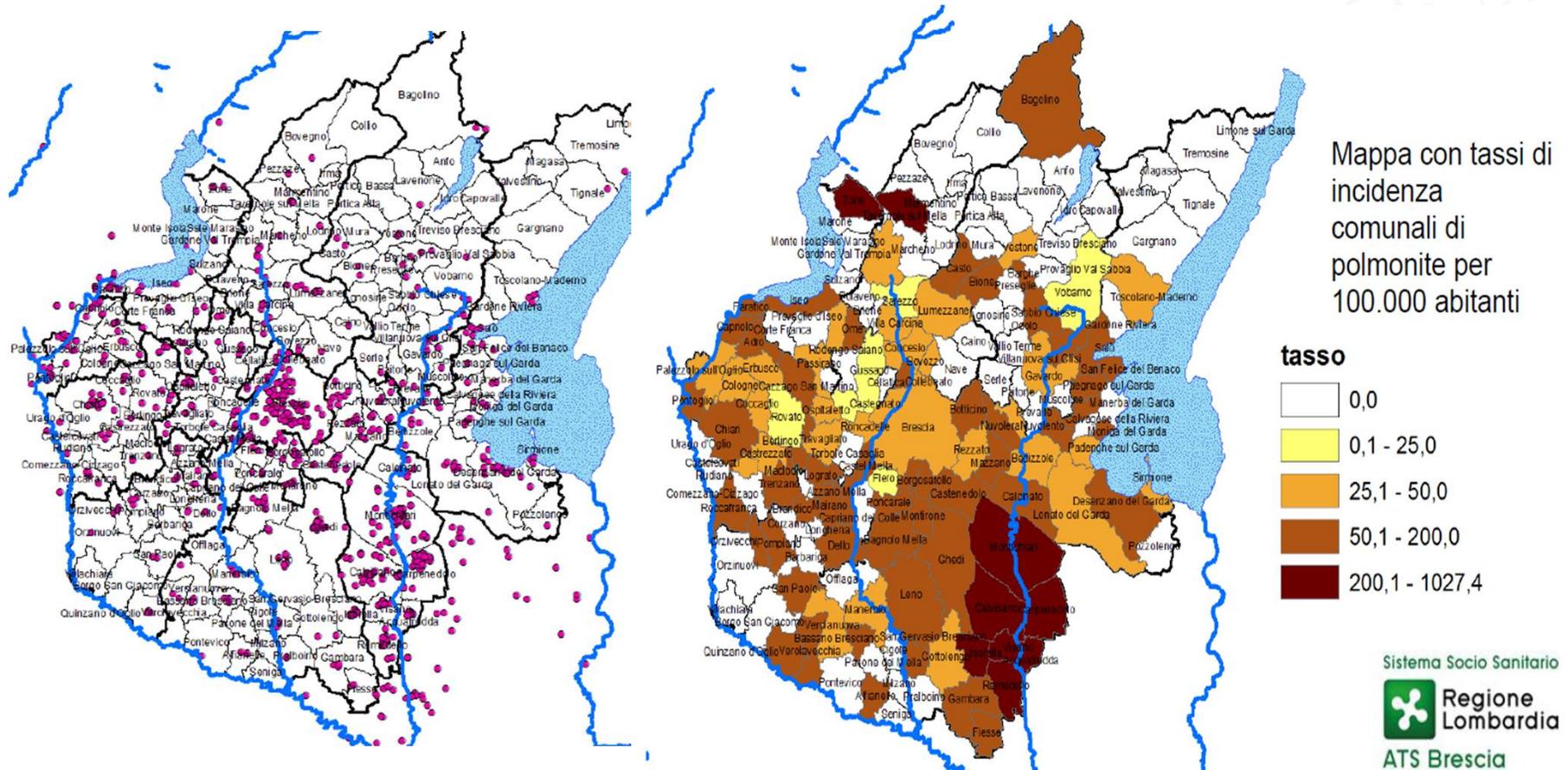
DESCRIZIONE EVENTO EPIDEMICO POLMONITI: EVOLUZIONE TEMPORALE DEL FENOMENO

LA QUASI TOTALITÀ DEI CASI NELLA PRIMA DECADE DI SETTEMBRE

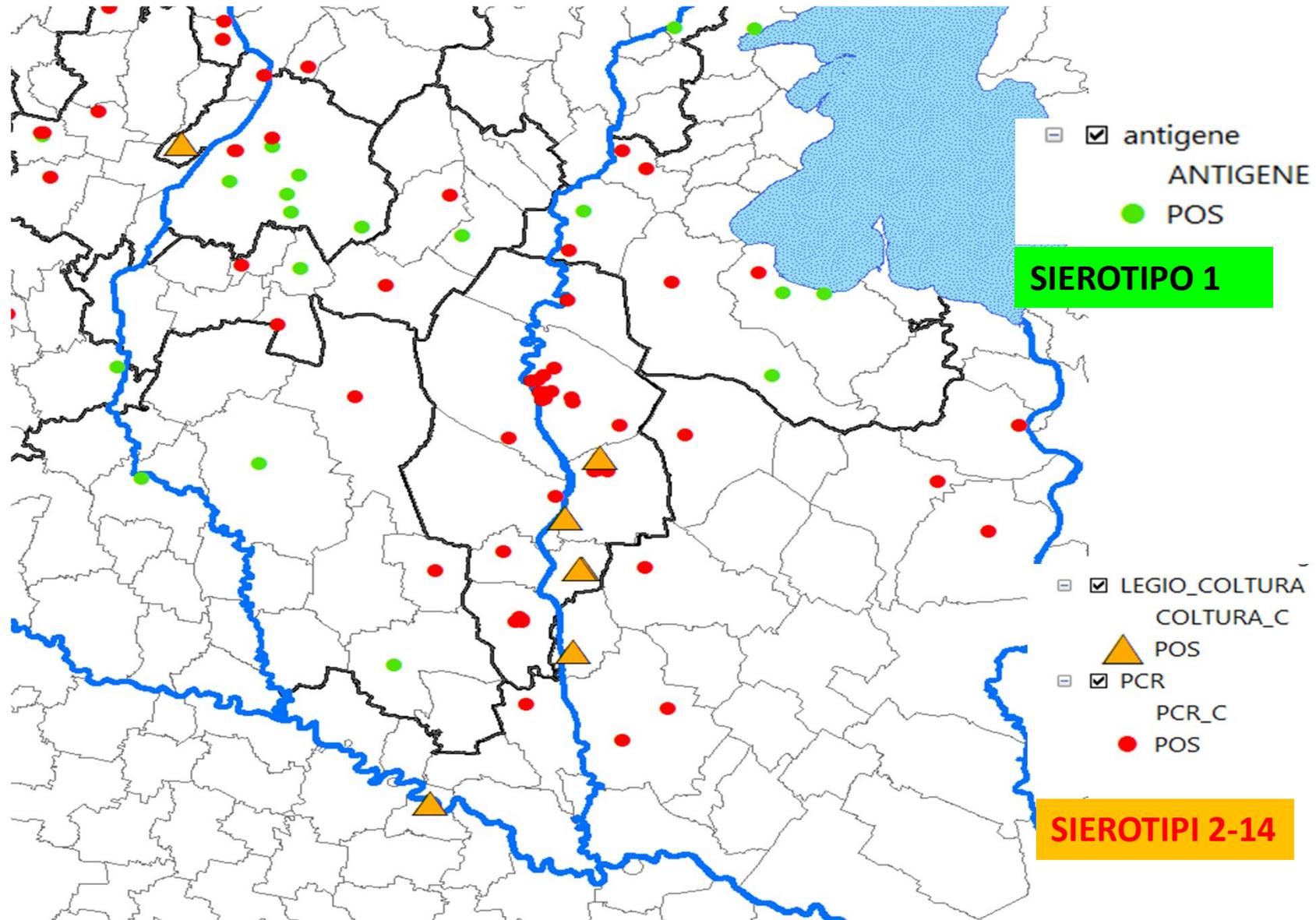


La epidemia a Brescia: distribuzione geografica

Residenza degli 878 casi di polmonite

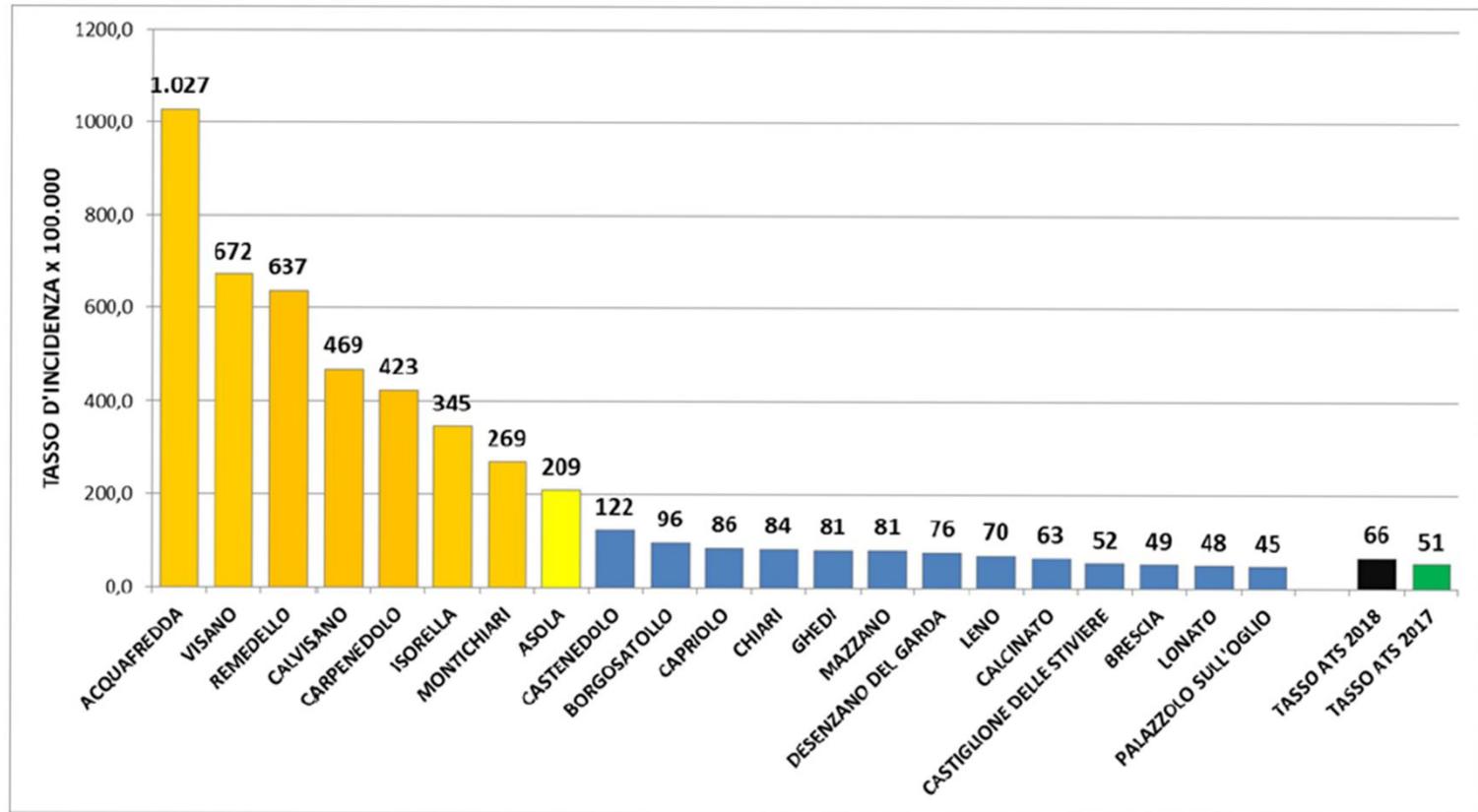


MAPPA DEI CASI DI LEGIONELLA PER TIPOLOGIA DI POSITIVITA'



La epidemia a Brescia: tassi di incidenza polmoniti

Tasso d'incidenza per polmoniti arrivate al PS, per comune di domicilio (intero periodo)



La epidemia a Brescia: indagini diagnostiche

	N°TEST ESEGUITI	N°POSITIVI	N°POSITIVI SOLO A QUESTO TEST
ANTIGENE URINARIO	725	26	21
PCR	216	75	66
ESAME COLTURALE	118	10	5
POSITIVI A PIU' TEST	-	-	9
TOTALE	-	-	101

La epidemia a Brescia: test sierologici

TEST SIEROLOGICI	Test eseguito	Casi positivi
Sierologia precoce (<=7 giorni esordio sintomi)	381	<ul style="list-style-type: none">• 1 (IgM-/IgG+): infezione pregressa?
Sierologia intermedia (8-27 giorni da esordio sintomi)	156	<ul style="list-style-type: none">• 1 (IgM-/IgG+): infezione pregressa?• 1 (IgG e IgM +)
Sierologia dopo 4 settimane da esordio sintomi	190 (di cui 126 con sierologia precedente)	<ul style="list-style-type: none">• 1 sieroconversione IgM e IgG• 6 sieroconversioni IgM (con IgG negative)• 1 IgM + con IgG - (no test precedente)

La epidemia a Brescia: test sierologici

- Complessivamente i test sierologici hanno permesso di porre diagnosi di polmonite da Legionella in 5 casi aggiuntivi
- NB: In 23 pazienti con PCR positiva per Legionella le indagini sierologiche all'esordio e a 4 settimane non hanno mostrato sieroconversione IgG e IgM.

La epidemia a Brescia: qualche conclusione

TOTALE: 106 casi di Legionella diagnosticati:

- 77 M (73%), età media 61.7 anni (66 per le donne e 60 per gli uomini)
- 35 (34%) residenti in uno dei 7 comuni maggiormente colpiti dall'evento epidemico, tutti con antigene urinario negativo

Laboratorio Nazionale di Riferimento (ISS-Roma)

Inviati **301** campioni di secrezioni respiratorie da **288** pazienti, sottoposti a PCR e tipizzazione con Nested-SBT:

PCR: TOT 93 campioni positivi di cui:

- 14 pazienti positivi per *L. pneumophila* 1
- 79 pazienti positivi per *L. pneumophila* 2-15

NESTED-ST

- Correlazione tra 3 ceppi di *L. pneumophila* 2 ST 1455 e gli isolati del fiume Chiese

BRESCIATODAY

Polmonite e legionella, i dati che fanno paura: "Nel fiume una bomba batteriologica"

Sono state rese note le prime evidenze della ricerca commissionata al Ministero dell'Università e della Ricerca sul fiume Chiese, sull'epidemia di polmonite e legionella che pochi mesi fa ha provocato

al Ministero
CORRIERE DELLA SERA

BRESCIA / CRONACA

Redazione

19 febbraio 2019 09:37



L'EPIDEMIA

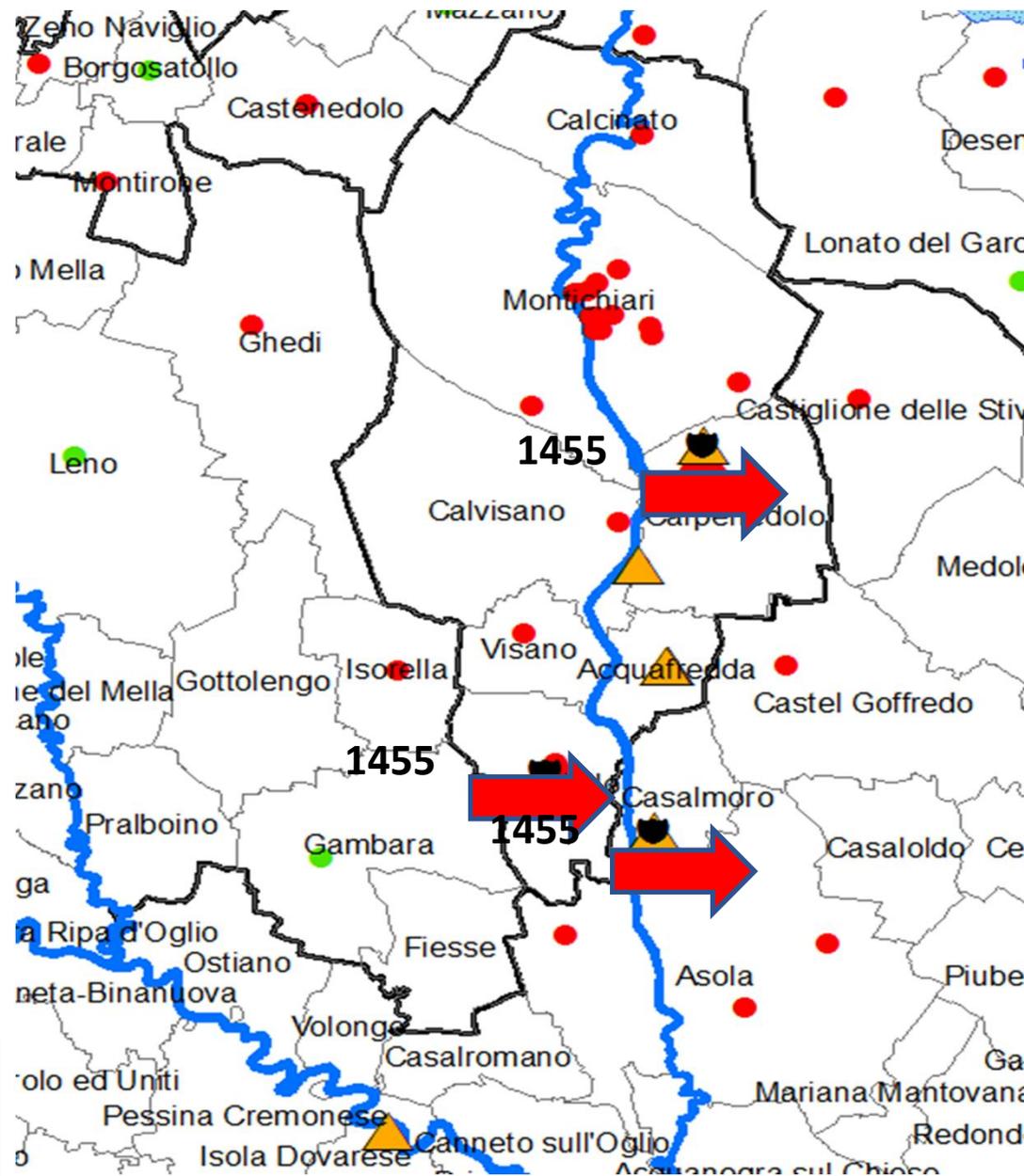
Legionella, il «colpevole» è il fiume Chiese

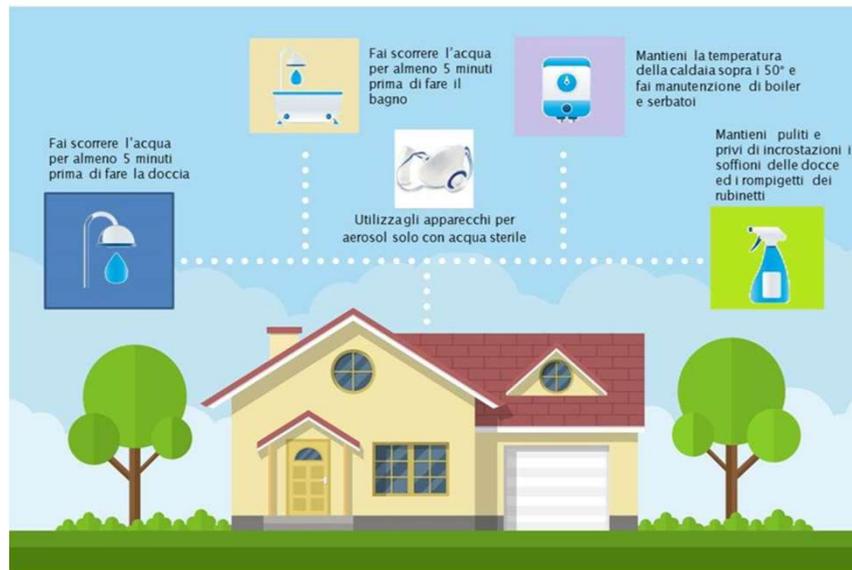
L'Istituto Nazionale di Sanità convinto che l'onda batteriologica (infettò mille persone) sarebbe stata innescata dalle acque del fiume, ridotto a poltiglia dalla siccità

di Redazione Online



MAPPA DEI CASI DI LEGIONELLA DEI 7 COMUNI A MAGGIOR INCIDENZA





SCENARI FUTURI : PREVENZIONE

contenimento della carica microbica ambientale disponibile a diffondersi per aerosol attraverso:

- **adozione di procedure rigorose di gestione di impianti idrici**, nel rispetto delle temperature di sicurezza, sia per l'acqua fredda che calda;
- **procedure di bonifica corrette, sia in termini di modalità che di frequenza, di tutti gli impianti industriali e non**, che possano dare origine ad aerosol;
- **utilizzo delle acque del fiume Chiese che tenga conto dei periodi di siccità e dell'importanza di garantire il deflusso minimo vitale per l'equilibrio ecologico del fiume stesso.**

Se l'acqua scorre non si scalda, non crea sacche di acqua ferma, migliora la ossigenazione, gli inquinanti vengono diluiti ed i suoi meccanismi di autodepurazione non vengono inibiti.

RINGRAZIAMENTI

Dott. Antonio PIRO
UO Malattie Infettive
ATS di Brescia

Dott.ssa Claudia CHIRICO
Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive
Università di Brescia

