

Pneumopatia da Legionella in paziente complessa

Lo sviluppo della medicina è correlato alla condivisione delle esperienze: il caso di una donna affetta da una malattia respiratoria ricorrente e invalidante è un'occasione di ricerca e di approfondimento clinico nel contesto dell'assistenza primaria

Chiara Rivolta - *Medico in Formazione*

Giovanni Antonio Filocamo - *Tutor Corso Pre-Laurea Medicina Generale, Università degli Studi di Milano*

Marco Elli - *Responsabile Attività Didattiche, Facoltà Medicina e Chirurgia, Polo L. Sacco - Università degli Studi di Milano*

Durante lo svolgimento delle attività di tutoraggio per il corso pre-laurea di Medicina Generale, è giunta alla nostra osservazione una giovane donna affetta da una malattia respiratoria ricorrente. L'esame del caso ci ha permesso di fare alcune osservazioni clinico-assistenziali che abbiamo deciso di elaborare e presentare come contributo didattico allo svolgimento delle attività di formazione da svolgere all'interno dello stesso corso.

Descrizione del caso

Il caso è riferito a una donna di 39 anni, che subisce nel 1997, all'età 22 anni, una bilobectomia destra (asportazione del lobo medio e inferiore) per un carcinoma polmonare.

La paziente, dopo l'intervento chirurgico, ha una rapida ripresa delle normali attività, pur presen-

tando una facile stancabilità complessiva. La signora è stata seguita con un follow-up periodico, che segue regolarmente. Dall'anamnesi non emergono comorbidità o complicanze sino al 2012, anno in cui, per un episodio febbrile, il controllo radiografico standard mette in evidenza una lesione flogistica al polmone destro. Alla paziente viene consigliata una terapia antimicrobica ad ampio spettro che porta alla regressione del quadro.

Il caso si evolve come riassunto nella sequenza cronologica di seguito esplicitata in *tabella 1*.

► Primo episodio di polmonite

• **Ottobre 2012:** per un episodio febbrile viene effettuata una Rx del torace che evidenzia una macchia polmonare a destra di verosimile significato flogistico. Viene impostata terapia antibiotica ad ampio spettro che porta alla regressione della lesione.

• **Novembre 2012:** la paziente viene sottoposta a TAC polmona-

re che mette in evidenza una dislocazione del lobo polmonare residuo che arriva ad occupare tutto l'emitorace destro con formazione di bronchiectasie da trazione.

► Secondo episodio di polmonite

• **Gennaio 2014 (controllo ad 1 anno):** una Rx toracica di controllo mette in evidenza residui della macchia polmonare in precedenza evidenziata. Il curante suggerisce un controllo a 4 mesi in quanto la paziente è complessivamente asintomatica.

• **Maggio 2014:** all'Rx macchia di dimensioni nettamente aumentate (circa 4 cm). Vengono richieste anche una TAC e una broncoscopia (negativa). La paziente viene trattata inizialmente con doppia terapia antibiotica per 15 giorni (ceftriaxone, moxifloxacina, prednisone), poi con claritromicina, acetilcisteina, cefditoren pivoxil, data la scarsa risposta in termini di regressione dell'addensamento.

Tabella 1

Sequenza cronologica

Data	Anamnesi lavorativa	Anamnesi clinica
1997		Bilobectomy media/inferiore (polm dx)
10.2012		1° Polmonite (polm dx)
22.11.2012		Tac Polm: Bronchiectasie da trazione
01.2014		Rx torace: Residuo cicatriziale?
05.2014	Inizio assenza dal lavoro	2° polmonite (polm dx) Rx+TAC polm. POS. Due cicli antibioticoterapia
06.2014	Fine assenza dal lavoro	Tac Dubbia
07.2014		Rx NEG.
10.2014	Inizio assenza dal lavoro	3° Polmonite (polm dx)
11.2014		Legionella P. POS
12.2014		PET POS. FNA NEG x npl
01.2015		Valut. Infettivologica NEG
02.2015	Riprende il lavoro	
03.2015		4° Polmonite (polm dx)
05.2015		5° Polmonite (polm dx)

• **Giugno 2014:** la TAC mostra una decisa riduzione dell'addensamento.

• **Luglio 2014:** l'addensamento non viene rilevato, la paziente è asintomatica. Confermata la terapia mucolitica di base.

► Terzo episodio di polmonite

• **Ottobre 2014:** nuova riacutizzazione trattata con cefditoren pivoxil e claritromicina inizialmente e successivamente con moxifloxacin e prednisone.

• **Novembre 2014:** situazione invariata, nuova broncoscopia (negativa). Su consiglio del medico di famiglia, nel dubbio di una possi-

bile polmonite atipica, si procede a ricerca dell'antigene urinario per Legionella che si rileva essere positivo.

• **Dicembre 2014:** viene effettuata una PET (positiva) e si effettua un agoaspirato a fine mese (negativo per neoplasia, ma suggestivo per focolaio flogistico). La paziente riferisce discrete condizioni di salute generale, persistendo comunque una facile stancabilità e astenia con occasionale tosse periodica.

• **Gennaio 2015:** viene consigliata una visita infettivologica e lo specialista richiede esami ematochimici standard, PCR, VES, ACE e Quantiferon (negativi).

• **Febbraio 2015:** la paziente asintomatica riprende a lavorare.

► Quarto episodio di polmonite

• **Marzo 2015:** nuova riacutizzazione flogistica respiratoria trattata con prednisone, ceftriaxone e claritromicina. Alla paziente, profondamente debilitata dall'ennesima terapia antibiotica, lo specialista pneumologo richiede la ricerca dell'antigene per Aspergillus (negativo).

• **Aprile 2015:** visita presso immunologa che riferisce MV aspro diffuso e richiede prick test.

► Quinto episodio di polmonite

• **Maggio 2015:** la paziente riferisce nuovamente febbre (37.7°C), tosse, astenia, dolore ai polmoni e malessere generale. Si sospetta una nuova recidiva di polmonite. All'indagine radiografica il quadro appare peggiore rispetto al primo episodio dell'ottobre 2012. Viene impostata terapia farmacologica della durata di 10 giorni (levofloxacin 2/die, cefditoren pivoxil 2/die).

Evoluzione clinica

Attualmente la paziente gode di buone condizioni di salute, sta seguendo una terapia specifica a base di immunostimolanti. Come da suggerimento della specialista immunologa sta effettuando un ciclo di FKT riabilitativa respiratoria per prevenire le eventuali complicanze del periodo invernale. Sarà comunque monitorata in modo stretto nel follow-up per saggiare l'efficacia, su di lei, di questo tipo di approccio terapeutico.

Approfondimento

• Focus sull'anamnesi lavorativa

L'anamnesi lavorativa ha la finalità di mettere in luce un eventuale nesso temporale tra la sintomatologia clinica riportata e l'attività lavorativa.

- La paziente lavora dal 2001 presso una filiale bancaria sita all'interno di un centro commerciale in qualità di impiegata. Si tratta di una sede molto frequentata, con un'affluenza media di circa 400 persone al giorno. La sua postazione lavorativa è costituita per diversi anni da un salone suddiviso di box, provvisto di impianto di condizionamento a soffitto. La paziente riferisce che quest'ultimo è stato spesso oggetto di manutenzione per continui guasti; inoltre sottolinea il pessimo microclima vigente (aria viziata, ambiente caldo), verosimilmente dovuto anche allo scarso funzionamento del sistema di condizionamento d'aria e di ricircolo della

stessa (assenza di finestre).

- Il ciclo lavorativo è di circa 7 ore e mezza. Dopo la diagnosi di pneumopatia da Legionella, è inviata al medico del lavoro aziendale che suggerisce una sospensione dall'attività lavorativa, inizialmente di circa un mese (da maggio a giugno 2014) e successivamente di 5 mesi (da ottobre 2014 febbraio 2015), allo scopo di ricercare una nuova collocazione lavorativa.

- La paziente riferisce una sensazione di "fame d'aria", che si riduce una volta concluso il turno lavorativo. Tuttavia, i colleghi d'ufficio non riportano gli stessi sintomi pur lavorando a stretto contatto con lei e soprattutto nello stesso ambiente.

- Nel 2012 manifesta anche sfoghi cutanei compatibili con diagnosi dermatologica di rosacea e nel 2013 ricorda episodi di attacchi di panico risolti durante periodi di ferie o assenza dal lavoro.

- La paziente nota poi un deciso miglioramento della funzione respi-

ratoria quando viene spostata per qualche tempo in un ufficio singolo, chiuso al pubblico. Data la diagnosi di polmonite da Legionella ad oggi la paziente è stata trasferita in un ufficio privato all'interno di una filiale recentemente ristrutturata, dotata di finestre.

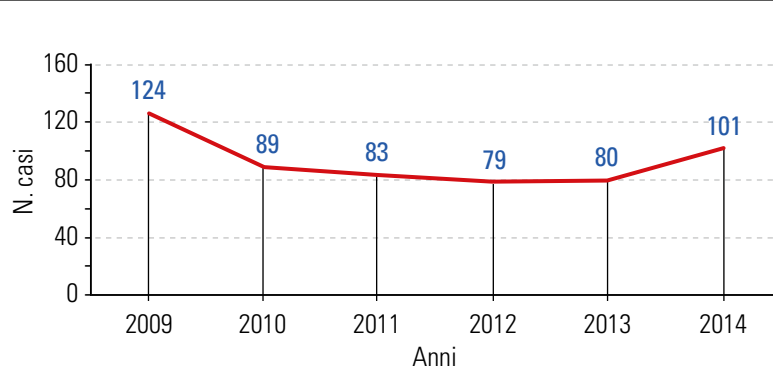
- In conclusione si può quindi dedurre che le scadenti condizioni microclimatiche dell'ambiente di lavoro associate allo stato di vulnerabilità e predisposizione della paziente a nuove recidive siano stati due elementi fondamentali nella genesi del quadro clinico riportato, senza che si parli di legionellosi professionale.

Discussione

La paziente ha presentato complessivamente 5 episodi di flogosi respiratoria in 18 mesi (un episodio ogni 3 mesi circa). La TAC polmonare nel 2012 mette in evidenza che il lobo polmonare residuo (superiore de-

Figura 2

Casi di legionellosi notificati alla Asl Milano (anni 2009-2014)



	2014	2013
Bresso	8	1
Cinisello Balsamo	4	3
Cologno Monzese	2	1
Cormano	1	2
Cusano Milanino	1	0
Milano	83	72
Sesto San Giovanni	2	1
Totale	101	80

Il caso "Bresso"

Alla Asl Milano nel periodo 2009-2014 sono stati notificati complessivamente 556 casi di legionellosi con un trend relativamente costante. Un lieve aumento si osserva nel 2014, anno in cui nel comune di Bresso si è verificato un cluster epidemico di 8 casi con un decesso, dato nettamente superiore rispetto al 2013 quando è stato registrato un singolo caso.

A oggi non è stata ancora individuata la possibile fonte di contagio e sono tuttora in corso le indagini ambientali.

stro) si è espanso fino ad occupare praticamente tutto l'emittoce destro; tale fenomeno ha causato la formazione di bronchiectasie da trazione. I dati di letteratura suggeriscono come il paziente con queste alterazioni possa avere manifestazioni flogistiche respiratorie recidivanti di non trascurabile entità e che questa situazione possa almeno in parte spiegare l'alta frequenza delle riacutizzazioni respiratorie.

L'infezione da Legionella ha complicato il quadro clinico della paziente: considerata come evento sporadico e occasionale (le cosiddette polmoniti atipiche) è caratterizzata da episodi flogistici recidivanti.

La Legionella è un coccobacillo Gram-negativo ubiquitario e pleomorfo. Delle circa 42 specie isolate, quella più frequentemente coinvolta in casi umani è la *L. pneumophila*, che riconosce il proprio serbatoio naturale nelle acque superficiali e termali, nelle apparecchiature dell'aria condizionata e anche nell'acqua potabile.

La moltiplicazione batterica è favorita dal ristagno delle acque, da formazione di sedimento e/o presenza di sostanze biodegradabili e da temperature comprese tra i 35°-45°C. La legionellosi si trasmette per via aerea, mediante inalazione di acqua aerosolizzata contenente batteri: ciò spiega come le più frequenti modalità di contagio siano costituite dall'esposizione ad aria condizionata in ambienti confinati o a vapori durante bagno o doccia.

Il rischio di acquisizione di malattia è comunque correlato anche alla suscettibilità individuale del soggetto esposto. I fattori di rischio maggiore sono: fumo, diabete mellito, età avanzata, professioni a stretto contatto con ambienti a rischio e altre comorbidità di carattere cronico.¹

► Epidemiologia

La pneumopatia da Legionella ha registrato in Europa 5.851 casi nel 2013, ovvero 11.4 casi per milione di abitanti. Nel 2014 sono pervenute all'ISS 1.497 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 1.456 confermati e 41 probabili. Il 76% dei casi è stato notificato da 6 regioni (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio e Piemonte). L'incidenza nel 2014 è stata pari a 25.1 casi per milione di abitanti, in lieve incremento rispetto al 2013, con valori significativamente più elevati nelle Regioni del Nord. Solo il 17% dei casi ha riportato un'esposizione a rischio nei 10 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi.

La coltura dell'espettorato è utile nella definizione della più corretta antibiotico-terapia, anche se in circa il 40% dei pazienti l'esame è negativo.³ Le polmoniti acquisite in comunità sono attribuibili ad una riduzione dei meccanismi di difesa. La *L. pneumophila* insieme allo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* sono agenti eziologici comunemente identificati in queste alterazioni respiratorie.

Le polmoniti acquisite in comunità sono descritte come frequentemente non responsive alle terapie antibiotiche convenzionali. Lo studio del contesto lavorativo della paziente in questione ha aiutato il medico curante a definire la possibile eziologia della manifestazione respiratoria, infatti, la *L. pneumophila* è il terzo agente eziologico delle polmoniti acquisite in comunità.³

L'evoluzione clinica della paziente fa ipotizzare che un soggetto sottoposto a chirurgia toracica debba esse-

re studiato con un esame spirometrico periodico per la valutazione dei volumi polmonari, in modo da identificare precocemente una insufficienza respiratoria secondaria.

Analogamente a quanto segnalato

Tabella 2

Casi di malattia Asl Milano 2014

Fascia d'età 51-65 anni		
	2014	2013
Infezione da HIV	57	68
Legionella	36	22
Diarrea infettiva	25	25
Tubercolosi	25	32
Scabbia	24	23
Sifilide	19	13
Varicella	19	8
Salmonella	12	6
AIDS	11	14
Malattie invasive pneumologiche	11	10
Epatite A	7	9

Fascia d'età >65 anni		
	2014	2013
Diarrea infettiva	433	366
Legionella	58	45
Malattie invasive pneumologiche	48	25
Tubercolosi	41	48
Salmonella	21	32
Micobatteriosi	18	32
Scabbia	16	15
Infezione da HIV	10	68
AIDS	3	5

Fonte: Bollettino Malattie Infettive MIAMI, 1/2015

in letteratura i quadri di BPCO, asma e bronchiectasie polmonari potrebbero essere trattate con una terapia inalatoria di fondo con la finalità di ridurre il numero e la durata delle riacutizzazioni, quindi lo studio spirometrico è strumento indispensabile per meglio progettare una terapia di broncodilatazione.

Riflessioni

La conduzione e l'esame di questo caso clinico ha permesso l'elaborazione di alcune riflessioni che abbiamo riportato nel corso pre-laurea di medicina generale e che possono essere utili nella pratica quotidiana della medicina generale.

1. La ricostruzione della sequenza cronologica, che è una metodologia normalmente in uso nello studio del rischio clinico, permette di evidenziare con maggiore facilità lo svolgimento del caso e ne facilita la valutazione retrospettiva.⁴

2. Il paziente sottoposto a chirurgia toracica dovrebbe essere studiato periodicamente con esame spirometrico con studio dei volumi polmonari.

3. Nei soggetti a rischio, le normali procedure anamnestiche di raccolta dati dovrebbero comprendere la valutazione del contesto lavorativo.

4. Lo studio dell'antigene urinario per *Legionella pneumophila* dovrebbe essere proposto nei pazienti con infezione respiratoria recidivante, dopo almeno due episodi flogistici respiratori correlati.

5. La terapia di prima linea delle infezioni respiratorie deve essere rivalutata a breve dal curante, particolarmente in pazienti a rischio lavorativo e/o clinico e nelle infezioni recidivanti. Le infezioni recidivanti devono essere studiate mediante cultura dell'espettorato con antibiogramma

in modo da mirare la terapia antibiotica, non somministrare terapie antibatteriche di scarsa utilità e creare meno resistenze batteriche.¹

6. La terapia indicata nella *L. pneumophila* è rappresentata dai macrolidi (azitromicina) e chinoloni che agiscono sui patogeni delle vie respiratorie (levofloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina), efficaci in monoterapia. Farmaci alternativi sono la tetraciclina e gli analoghi doxiciclina e minociclina. Nei paziente estremamente compromessi si può utilizzare come terapia d'attacco l'associazione di rifampicina con un nuovo macrolide o un chinolone. La terapia va iniziata per via ev e successivamente proseguita per os; nell'immunocompetente non deve durare più di 15 giorni, mentre nel soggetto complicato è meglio prolungarla fino a 20 giorni.⁵ L'utilizzo di levofloxacina è da valutare con attenzione nella terapia di pazienti con legionellosi, soprattutto se già complicata in ARDS, in quanto essa può facilitare l'insorgenza di complicanze respiratorie. Di vitale importanza è quindi la scelta di una terapia mirata e soprattutto specifica.⁶

7. Dato il costante aumento dei casi di legionellosi risulta evidente la necessità di migliorare l'attività degli operatori sanitari sulle strategie di prevenzione, così da incidere efficacemente sul controllo di una patologia impegnativa ma, suscettibile di essere prevenuta con interventi mirati. Le strategie per prevenire la presenza del patogeno in ambienti confinati riguarda due aspetti: la colonizzazione degli impianti e la moltiplicazione del batterio stesso.

Per esempio bisogna provvedere a una manutenzione periodica degli impianti di condizionamento, ad evitare la formazione di ristagni d'acqua e a controllare la temperatura

della stessa in modo da evitare l'intervallo critico per la proliferazione dei batteri (25°-55°C). Oltre al trattamento termico possono essere utili interventi di iperclorazione dell'acqua e ionizzazione rame/argento.

8. Il paziente affetto da bronchiectasie dovrebbe effettuare regolarmente una fisiokinesiterapia respiratoria riabilitativa per migliorare la clearance muco-ciliare respiratoria.

9. La raccolta dei dati clinici in medicina generale non è sempre agevole, particolarmente per lo scarso tempo a disposizione. È doveroso ricordare come un counselling adeguatamente condotto è uno strumento prezioso e indispensabile per lo studio del paziente nel contesto dell'assistenza primaria.

10. È importante che l'iter dei casi studiati possa essere presentato e discusso all'interno dei corsi universitari, per sfruttare al meglio il potenziale andragogico della discussione dei casi clinici, infatti lo sviluppo della medicina è correlato alla condivisione delle esperienze.

Bibliografia

1. Manzone G. Il rischio da legionella negli ambienti confinati. M&M Associati, 2005.
2. www.analisiacqua.org/download/linee%20guida%20lombardia.pdf
3. Chesnutt MS, Prendergast TJ, Tavan ET. Pulmonary Disorders, 260-65. Community-Acquired Pneumonia. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2014.
4. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali: metodi di analisi del rischio clinico. Analisi della cause profonde. www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1103_allegato.pdf.
5. Schwartz BS. Bacterial & chlamydial Infections. Legionnaires Disease. 1396. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2014.
6. Facciolo N, Menzella F, Castagnetti C et al. Eosinophilic infiltrate in a patient with severe Legionella pneumonia as a levofloxacin-related complication: a case report. www.medscape.com/viewarticle/733893