



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

Actividades

Aspectos clínicos de la enfermedad de los legionarios

12:15-12:40

Patricia Muñoz, MD, PhD

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Instituto de investigación Gregorio Marañón

Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

CIBERES

Disclosures

■ Speaker and/or consultant

- Pfizer, Astellas, Gilead, Merck Sharp & Dohme (MSD)
- Different Scientific Societies and non-profit foundations (Fundación de Ciencias de la Salud, UIMP, Future day Foundation)

■ Research

- Astellas, T2 biosystems, FIS, CIBER Enf Respiratorias, REIPI, Mutua Madrileña, European Community funds, Fundación del Pino

■ Conferences

- Angelini, Astellas, Gilead, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Werfen

¡¡Muchas gracias!!

- Marta Rodríguez-Creixéms
- Emilio Bouza



Un humidificador, posible causa de infección de 60 trabajadores de Madrid Salud

EFE | Madrid

12 FEB. 2019 | 19:23



Sala de atención telefónica de Emergencias Madrid. / E. M.



Legionnaires' disease

Burke A Cunha, Almudena Burillo, Emilio Bouza

Lancet 2016; 387:376-385

Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease

Almudena Burillo, MD, PhD^{a,b,c},
María Luisa Pedro-Botet, MD, PhD^{d,e,f}, Emilio Bouza, MD, PhD^{a,b,c,g,*}



Legionnaire's Disease A Clinical Diagnostic Approach

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

Infect Dis Clin N Am 31 (2017)

Legionelosis

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

Enfermedad de los legionarios



Julio 1976. 221 casos, 34 muertes
Dos de los tres en la foto murieron

Enfermedad de los legionarios

- 1 - 10 % de las neumonías comunitarias
- Tras la exposición a agua o tierra contaminados
- Periodo de incubación 2-14 d
- 80% esporádicos, 20% brotes



Neumonía atípica



(Typical) Pneumonia

- Typical CAPs with clinical and laboratory findings limited to the lungs
- Typical bacterial pathogens have classically responded to b-lactam antimicrobial therapy because they have a cell wall amenable to b-lactam disruption.
- Chest radiograph will show lobar or segmental homogeneous opacity in over 80% of typical bacterial pneumonias.

Atypical Pneumonia

- Systemic infectious disease with a pulmonary component
- In contrast, most of the atypical pathogens do not have a bacterial cell wall and some are intracellular, e.g., *Legionella*, and still others are paracellular, e.g., *M. pneumoniae*
- This finding can also be seen in nearly half the cases of atypical infection, but diffuse patchy or ground glass shadows are more commonly observed.

■ **Zoonosis:** psittacosis, tularemia, fiebre Q

■ **No zoonosis:** Mycoplasma, Chlamydophila, **Legionella**

*Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, vol 2, 3rd edn, McGraw Hill, 1996

*The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance, B.A. Cunha, Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 3): 12-24

Neumonía: enfermedad de los legionarios

- Presentación más frecuente
- Clínica y radiológicamente indistinguible de otras neumonías
- **Pródromos**
 - Cefalea (importante)
 - Mialgias
 - Astenia
 - Anorexia
 - Fiebre (salvo en algunos inmunodeprimidos)



Neumonía: enfermedad de los legionarios

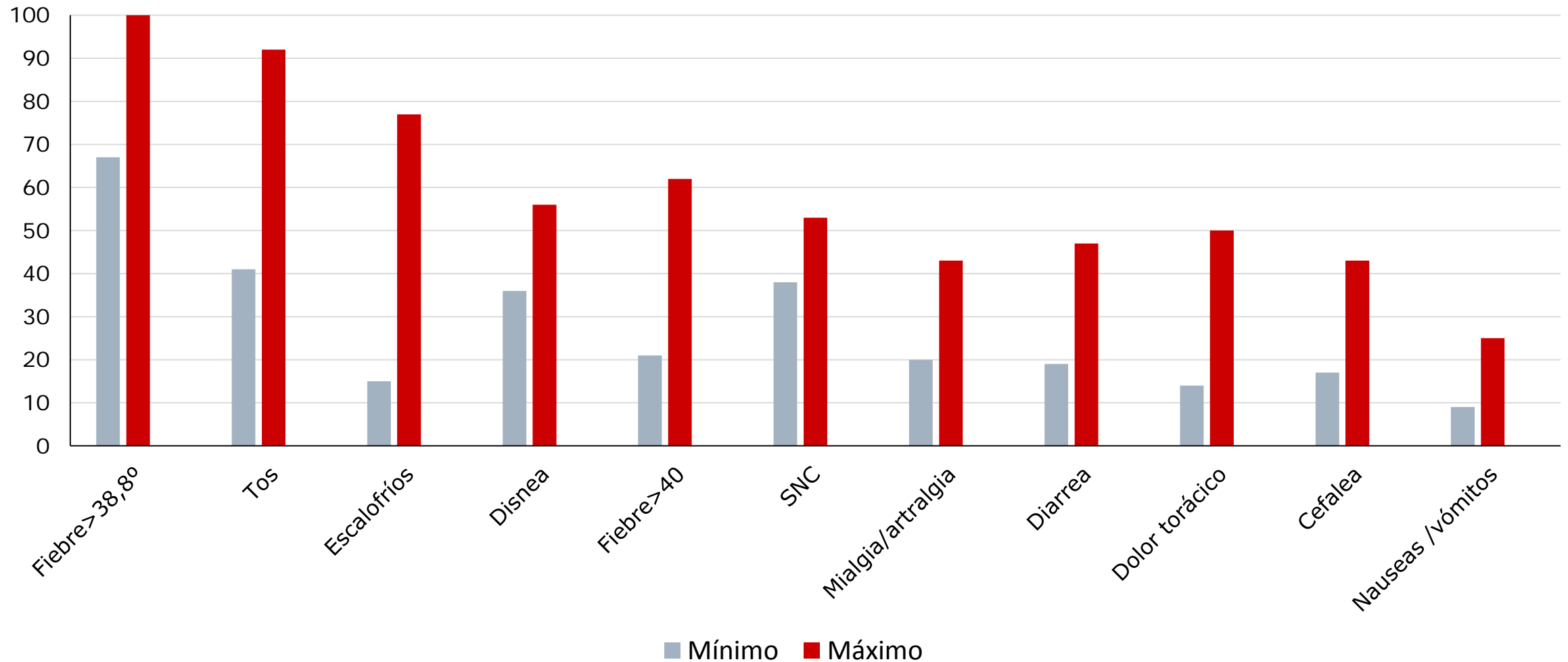
■ Manifestaciones pulmonares

- Tos. Expectoración purulenta (50%)

■ Manifestaciones extrapulmonares (neumonía atípica)

- Bradicardia relativa
- Cefalea, Confusión (**40%**)
- Diarrea acuosa o dolor abdominal (20-50%)
- Náuseas, vómitos (20%)
- Insuficiencia renal (hipovolemia, shock)

Manifestaciones clínicas



Cunha B, Burillo A, Bouza E. Lancet 2016; 387:376-385.

Bradycardia relativa

Table 2

The diagnostic importance of relative bradycardia in Legionnaire's disease diagnosis

Diagnostic Criteria for Relative Bradycardia: Temperature-Pulse Relationships

Temperature, °F (°C)	Appropriate Pulse Response for Temperature/min	Relative Bradycardia Present if Pulse/min
106°F (41.1°C)	150/min	<140/min
105°F (40.6°C)	140/min	<130/min
104°F (40.7°C)	130/min	<120/min
103°F (39.4°C)	120/min	<110/min
102°F (38.9°C)	110/min	<100/min

The only pneumonias with relative bradycardia are psittacosis, Q fever, and Legionnaire's disease. Relative bradycardia is not a feature of other pneumonias, for example, tularemia, *C pneumoniae*, or *M pneumoniae*.

En pacientes sin MP, bloqueo, B-bloqueantes, diltiazem o verapamil

Caso nosocomial

Cuando el paciente está los 10 días previos al inicio de la sintomatología en el hospital

Caso nosocomial probable

Cuando el paciente ha estado 1 día en el hospital
Antes del inicio de la sintomatología

De las neumonías por *Legionella spp* son nosocomiales 5-30%

Gravedad

- Variable
- Pneumonia Severity index
 - 47% IV-V
 - 18-44% UCI
- Mortalidad 1-10%



Rendimiento diagnóstico del antígeno de *Legionella* sp. en orina a partir de dos estrategias de detección

De la Villa S, Gómez J, Goyanes MJ, Veintimilla C, Zamora-Cintas MI, Muñoz P, Martín-Rabadán P.

Variable		PRE 20 (%)	POST 36 (%)	P
Casos acumulados agosto-octubre		13 (65)	19 (53)	0,38
Edad mediana (IQR)		59 (51-57)	64 (52-72)	0,46
Varones		14 (70)	25 (69)	0,97
VIH		2 (10)	2 (6)	0,26
Otras inmunodeficiencias		1 (5)	7 (19)	0,24
Enfermedad pulmonar previa		6 (30)	5 (14)	0,35
Sodio, media (SD)		133 (6)	132 (5)	0,60
CURB 65	Bajo	14 (70)	21 (58)	0,68
	Medio	3 (15)	8 (22)	
	Alto	3 (15)	7 (19)	
FINE	1	1 (5)	2 (6)	0,24
	2	5 (25)	2 (6)	
	3	8 (40)	13 (36)	
	4	4 (20)	13 (36)	
	5	2 (10)	6 (17)	
SOFA, media (SD)		3 (2)	3 (2)	0,50
Betalactámicos empíricos monoterapia		7 (35)	13 (64)	0,94
Ingreso en UCI		5 (25)	11 (31)	0,67
Mortalidad intrahospitalaria		1 (5)	2 (6)	0,45

- **INCIDENCIA** 5,1 (eliminando 8 pts de un brote) vs 10,5 casos/100.000 ingresos
- **NNT** 80,85 VS 341,30
- **Pacientes que se beneficiaron del cambio terapéutico fue del 35% en el periodo PRE vs 64% en el POST**
- **Igual mortalidad**

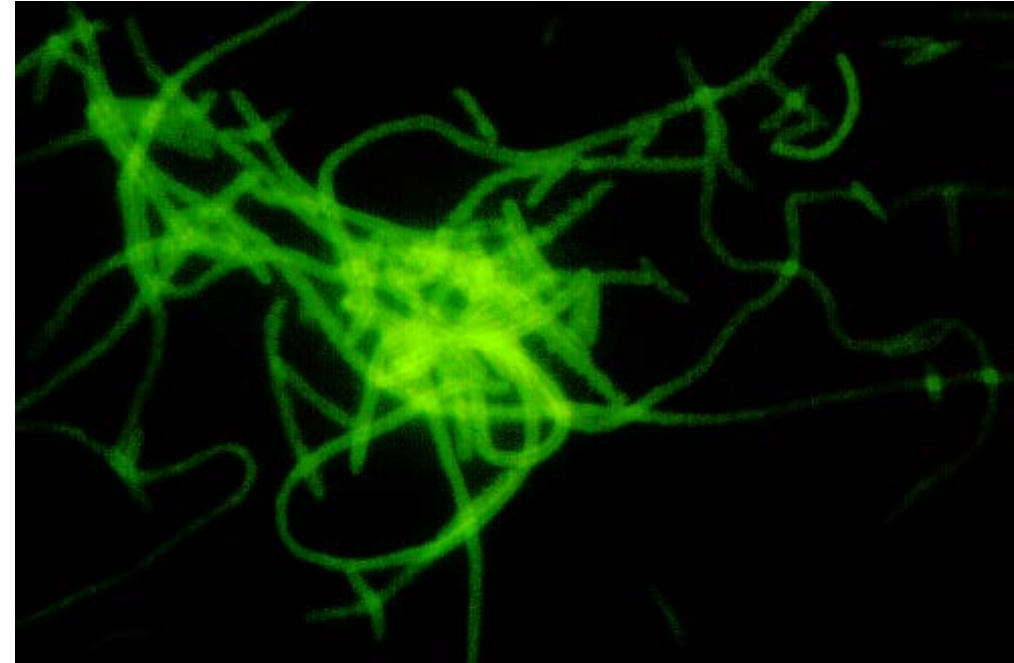
Diagnóstico

Laboratorio general

Rx. de tórax

Diagnóstico microbiológico

Anatomía patológica



Datos analíticos inespecíficos frecuentes en *Legionella*

- Leucocitosis, linfopenia relativa
- Elevación
 - Transaminasas, BLR, FA
 - Ferritina (X2)
 - CPK
- Hiponatremia e Hipofosfatemia (temprana/transitoria)
- PCR >100 mg/L - VSG > 90 mm/h
- Hematuria microscópica, cilindruria, proteinuria mioglobinuria



Scores

Table 3

Legionnaire's disease: clinical predictors and diagnostic eliminators in admitted adults with pneumonia^a

Diagnostic Predictors

Clinical predictors

- Fever ($>102^{\circ}\text{F}$) with relative bradycardia

Laboratory predictors^b

- Highly elevated ESR ($>90\text{ mm/h}$) or highly elevated CRP ($>35\text{ mg/L}$)
- Highly elevated serum ferritin levels ($>2 \times \text{normal}$)
- Hypophosphatemia (on admission/early) or hyponatremia
- Elevated CK ($>2 \times \text{normal}$)
- Microscopic hematuria (on admission)

Legionnaire's disease *very likely if >3 predictors present*

Diagnostic Eliminators

Clinical eliminators

- Fever ($>102^{\circ}\text{F}$) without relative bradycardia
- Severe myalgias

Laboratory eliminators

- Negative chest radiograph (no infiltrates)
- No relative lymphopenia
- Leukopenia
- Thrombocytopenia
- Levels of ferritin minimal or not elevated

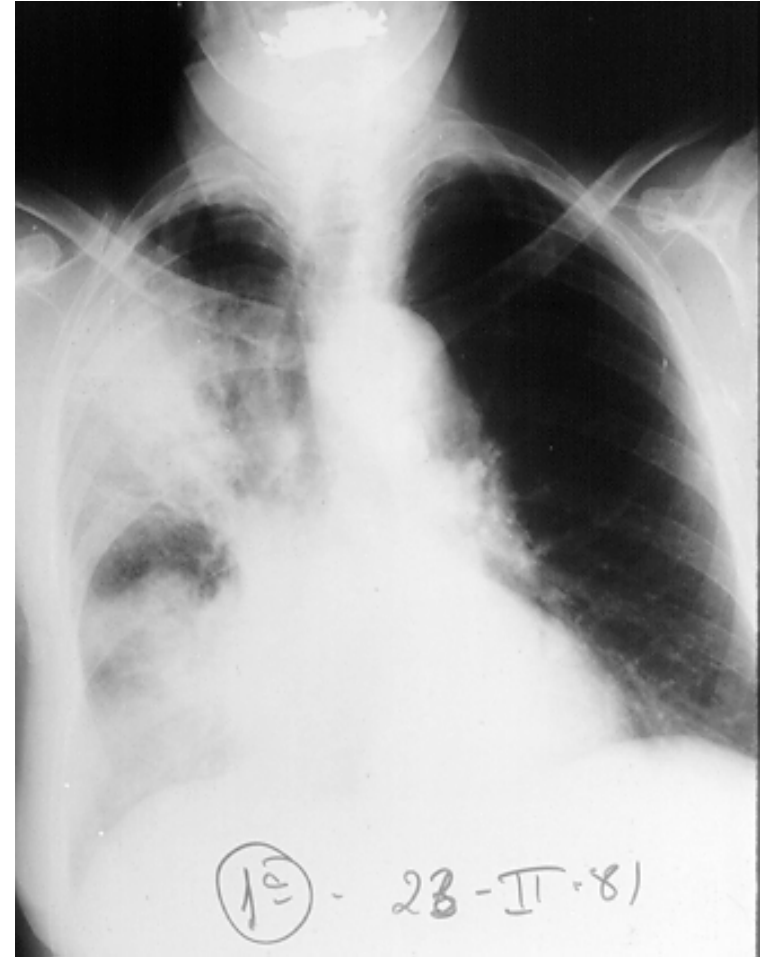
Legionnaire's disease *very unlikely if <3 predictors or any diagnostic eliminators present*

^a Pulmonary symptoms: shortness of breath, cough, and so forth, with fever and a new focal/segmental infiltrate on chest film.

^b Otherwise unexplained. If finding is due to an existing disorder, it should not be used as a clinical predictor.

Diagnóstico: Rx de tórax

- Anormal >90%
- Hallazgos inespecíficos
- Participación pleural (15-50%)
- Rápida evolución



Datos radiológicos

- NO presentación radiológica patognomónica
- Infiltrado parcheado unilateral (lo más frecuente)
 - Pueden progresar hasta francas consolidaciones
 - Infiltrado nodular debe sugerir legionella (*entre otras cosas*)

Formas de extensión limitada



- Infiltrados unilobares parcheados

Neumonía redonda

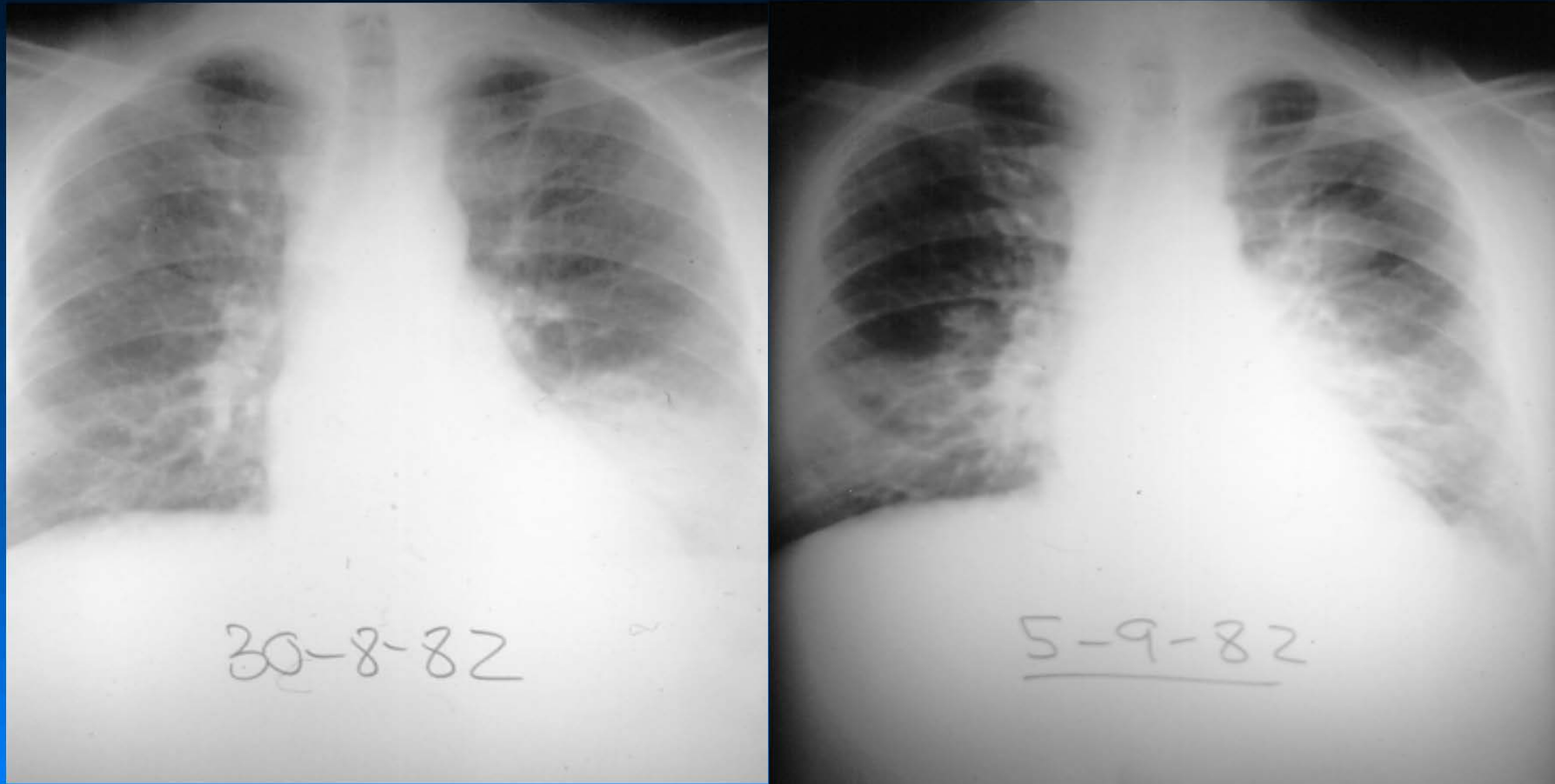


Inmunodeprimidos

Corticosteroides

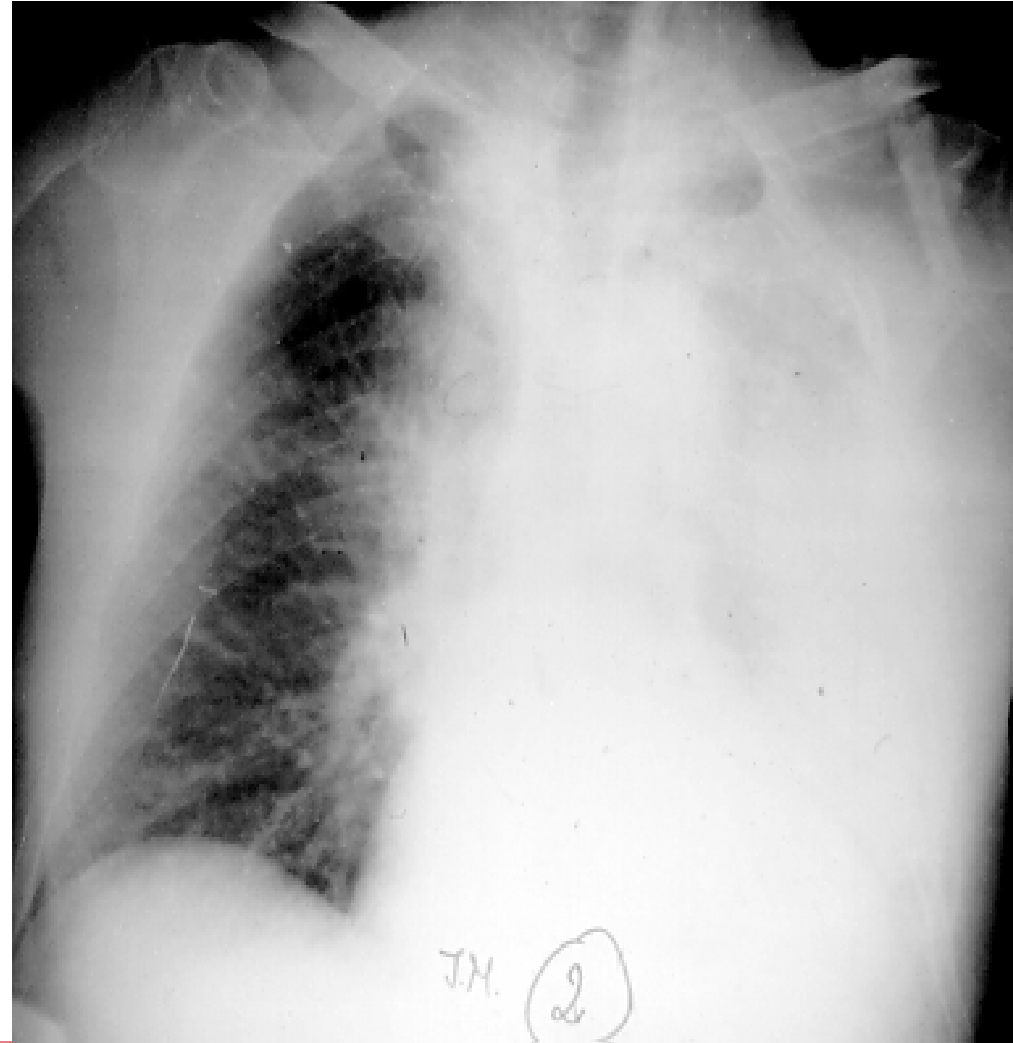
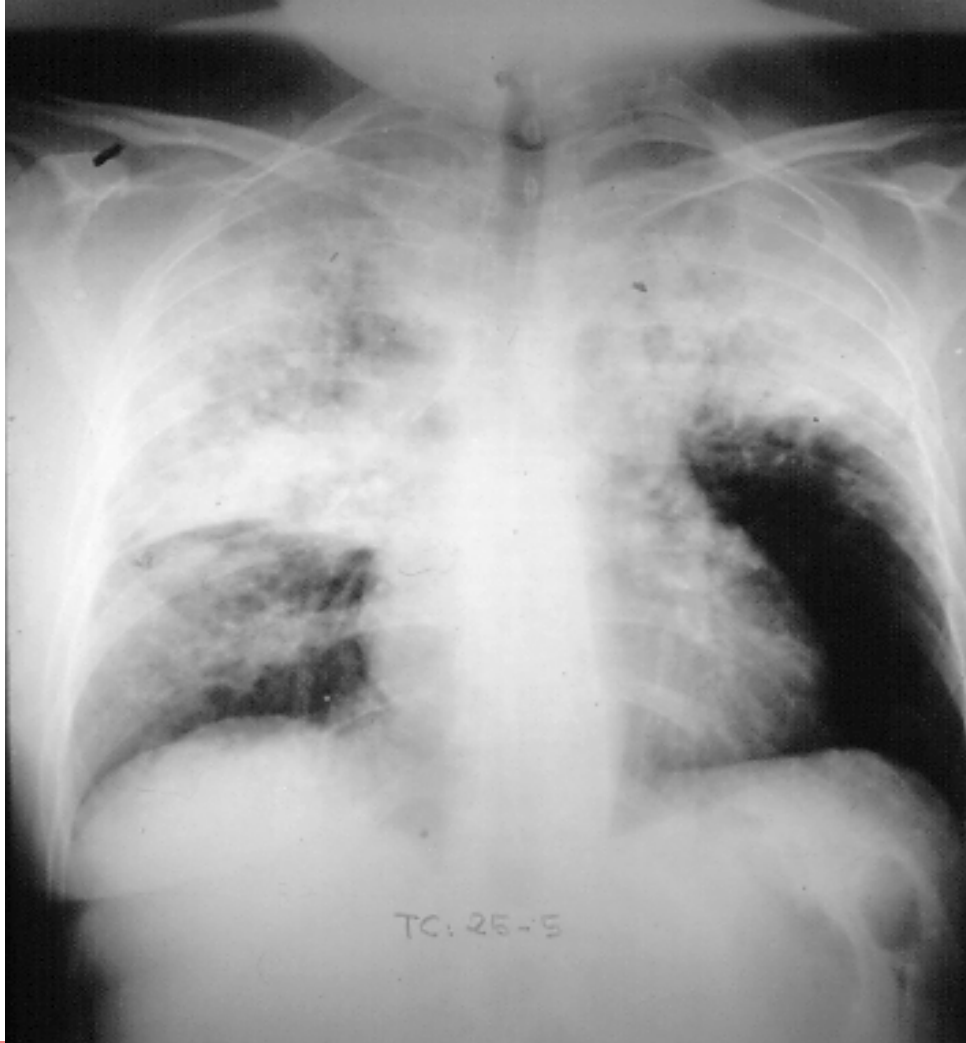
Fig. 1. Admission chest x-rays in a 50-year-old man with round pneumonia.

Rápida progresión



A pesar del
tratamiento

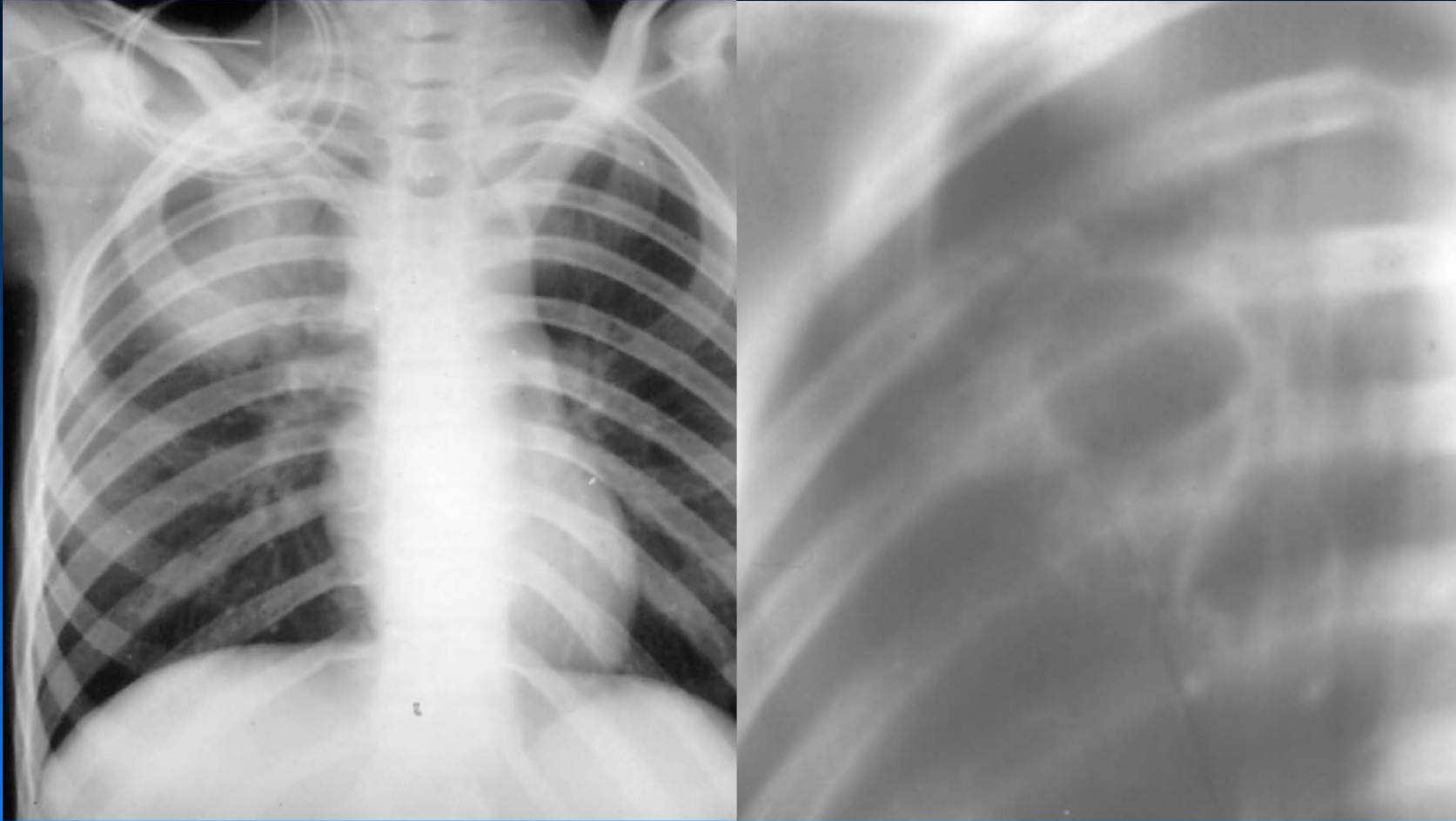
Formas muy extensas



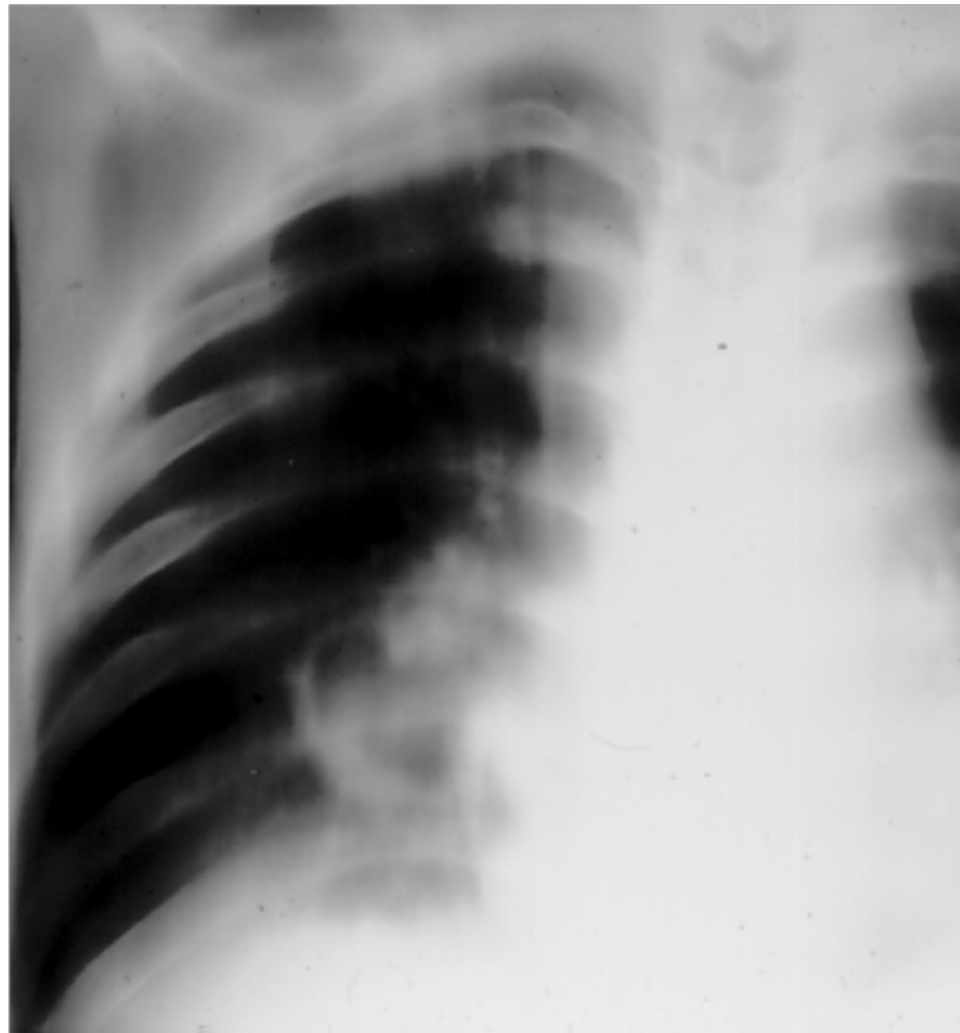
Evolución a la cavitación

<10%

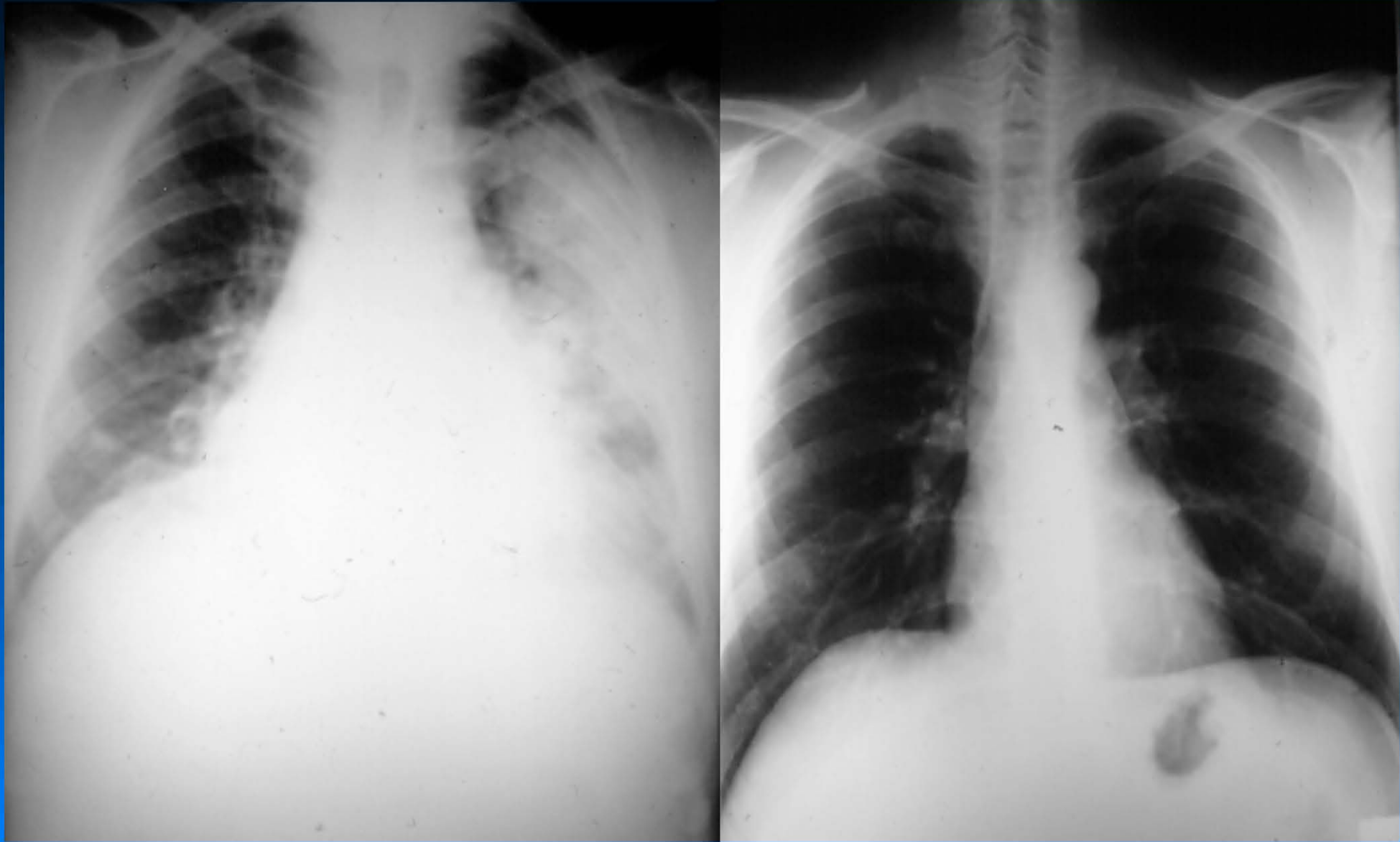
En las dos
primeras
semanas de
tratamiento
antimicrobiano

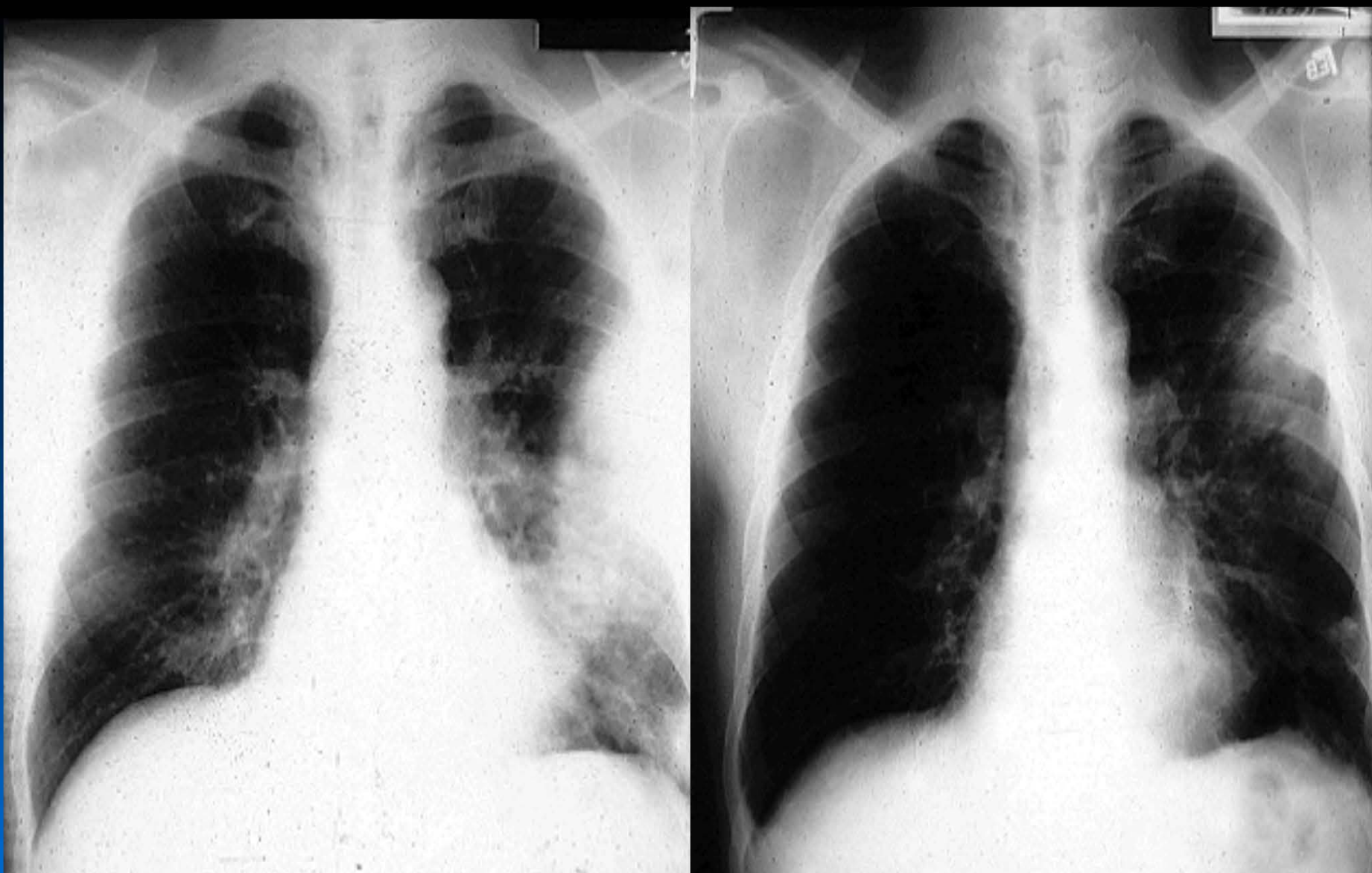


Formas cavitarias: LED y esteroides



Derrame pericárdico





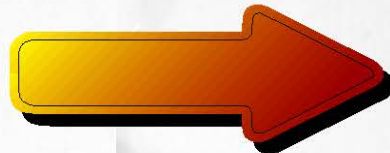
El deterioro radiológico **NO debe alterar el tratamiento** si el paciente mejora clínicamente

La resolución suele comenzar en las 2 primeras semanas

Paciente con neumonía y meningitis



23-II-1981

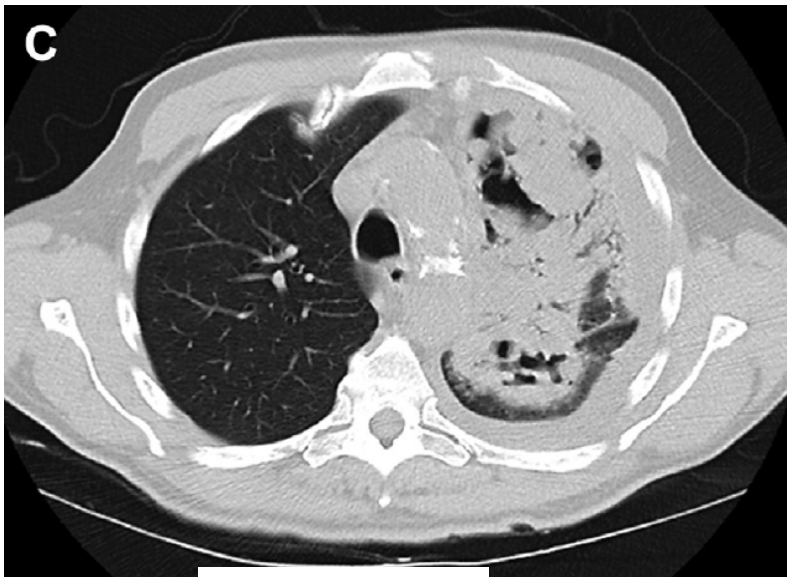


23-III-1981



TAC

- Infiltrados de **espacio aéreo** multilobares o multisegmentarios, bien circunscritos
- Areas de infiltrado en **vidrio deslustrado**
- **Cavitación** rara al inicio, pero puede aparecer posteriormente, sobre todo en inmunocomprometidos
- Raramente **derrame** pleural y **linfadenopatías**



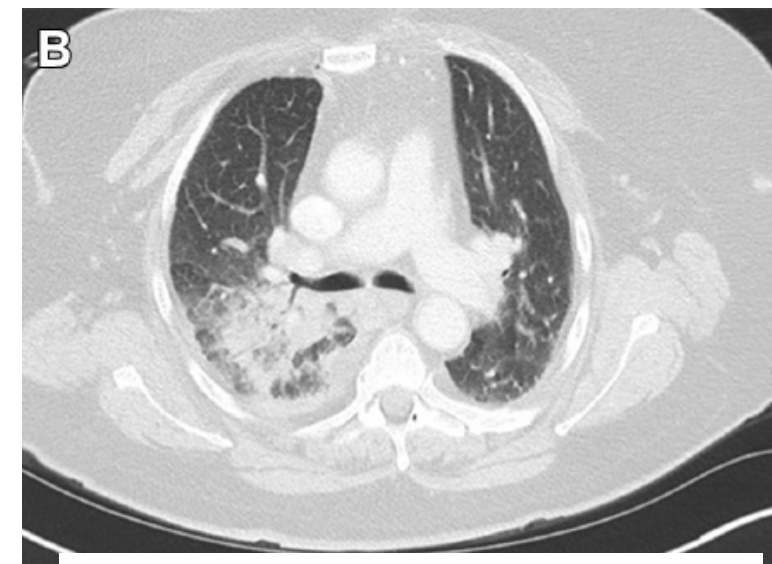
Cavitación



Nodular



Halo invertido

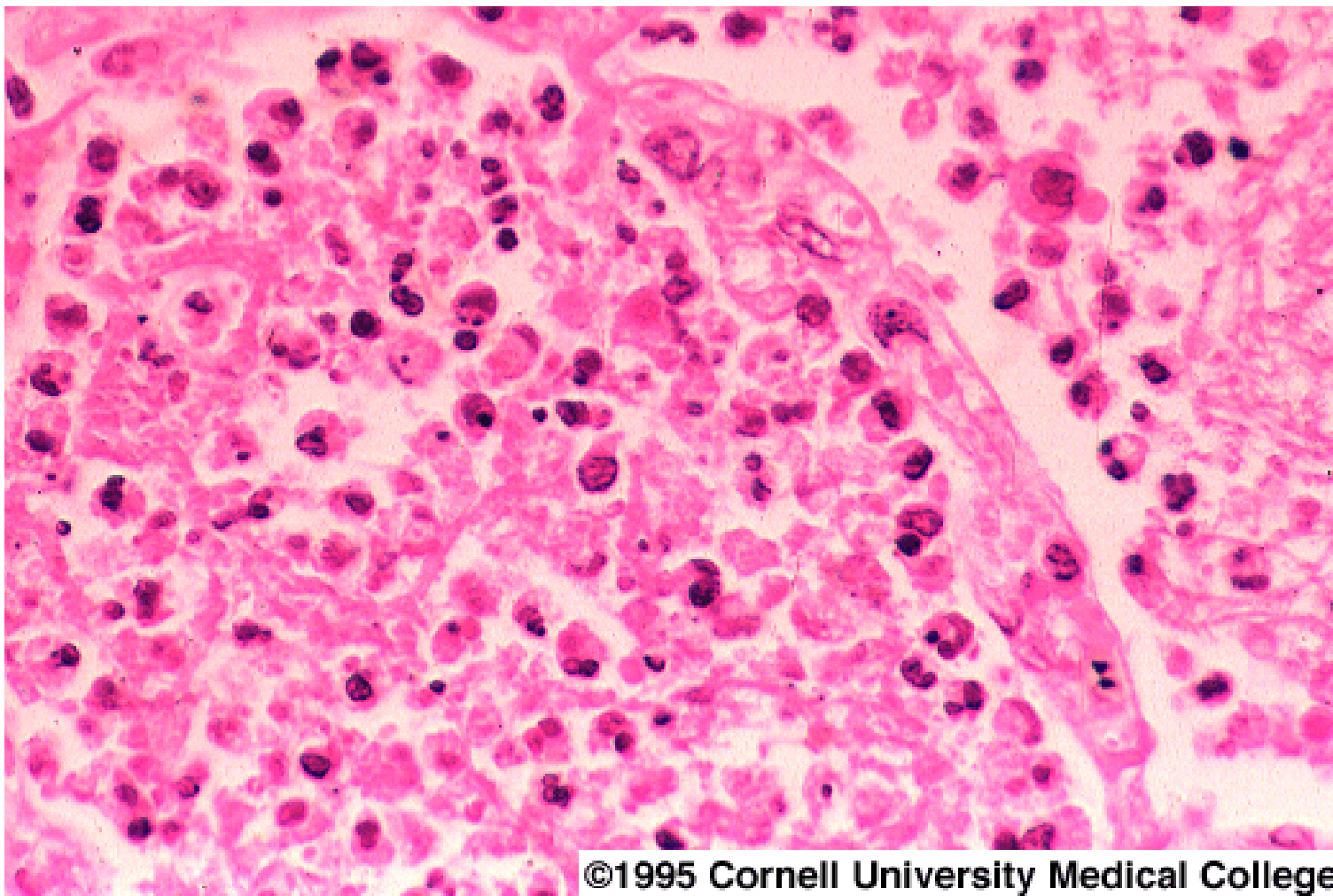


Parcheado con adenopatías

A. Patológica



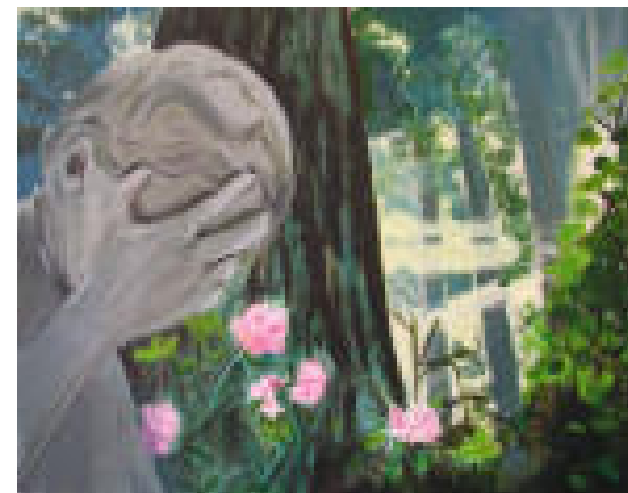
Neumonía fibrino-purulenta



©1995 Cornell University Medical College

Evolución

- **Recuperación lenta**
 - Fatiga
 - Síntomas neurológicos, neuromusculares
 - Síndrome de distress postraumático
- Radiología por detrás de recuperación clínica





Los brotes nosocomiales son los que más duran y los que más letalidad tienen

Letalidad en las comunitarias: 2,7%

Letalidad en las nosocomiales: 28,0%

Pacientes inmunocomprometidos

- Más diseminación y más recidivas
- Más Cavitación y empiema
- Mayor mortalidad
- Más falsos negativos de la antigenuria

Tratamiento dirigido



- TTO precoz = mejor pronóstico
- Coinfección es rara
- **Levofloxacin y azitromicina**
 - Bactericidas, elevada concentración intracelular
 - Buena penetración pulmonar
 - Activas frente especies de *Legionella* q producen clínica
- Alternativas
 - **Moxifloxacina, cipro, claritro, roxitro, doxiciclina**

Tratamiento

Table 1
Legionellosis treatment guidelines

	Severity	Antibiotics	Length	Commentary	Reference
French	Mild to moderate	Azithromycin	5 d 10 d in IC patients	—	http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf
	Severe	Fluoroquinolone	8–14 d 21 d in IC patients	Alternative: association fluoroquinolone and macrolide	
ESCMID	—	Levofloxacin or macrolide (azithromycin preferred)	8 d	—	Woodhead et al, ⁸⁹ 2011
HNEH	—	Azithromycin	—	—	—
USA	—	Fluoroquinolone Azithromycin	8 d	—	Mandell et al, ⁹⁰ 2007

Abbreviation: ESCMID, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

Roman Stets, M.D., Ph.D., Monica Popescu, M.D., Joven R. Gonong, M.D., Ismail Mitha, M.D.,
William Lynne G

Table 2. Investigator-Assessed Clinical Response at the Post-Treatment Evaluation According to Pathogen Detected at Baseline (Microbiologic Intention-to-Treat Population).*

Pathogen Detected at Baseline	Omadacycline (N = 204)		Moxifloxacin (N = 182)	
	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Gram-positive aerobic bacteria	61	52 (85)	56	49 (88)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †	43	37 (86)	34	31 (91)
Penicillin-susceptible	26	23 (88)	22	21 (95)
Macrolide-resistant	10	10 (100)	5	5 (100)
Tetracycline-resistant	16	14 (88)	17	13 (76)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	11	8 (73)	11	9 (82)
Gram-negative aerobic bacteria	79	67 (85)	69	56 (81)
<i>Haemophilus influenzae</i>	32	26 (81)	16	16 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>	18	15 (83)	17	13 (76)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	10 (77)	13	11 (85)
Atypical bacteria, SAP definition of positivity§	118	109 (92)	106	97 (92)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¶	70	66 (94)	57	50 (88)
<i>Legionella pneumophila</i>	37	35 (95)	37	36 (97)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¶	28	25 (89)	28	25 (89)
Atypical bacteria, conservative definition of positivity**	73	66 (90)	64	58 (91)
<i>M. pneumoniae</i> ¶	35	31 (89)	29	25 (86)
<i>L. pneumophila</i>	29	27 (93)	28	27 (96)
<i>C. pneumoniae</i> ¶	15	14 (93)	14	13 (93)

PSI II-IV

- Once-daily aminomethylcycline
- IV or PO
- High concentrations in pulmonary tissues

Considerar Legionella = Solicitar pruebas

- ¿cualquier
- CAP moderada o grave
- NN (todas?)
- Neumonías
- Brotes
- No respuesta a monoterapia con betalactámicos



que ingresa o con
es
idos, exposición)
s

Legionelosis

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

FIEBRE DE PONTIAC

- Cuadro febril “pseudo gripal”
- P. de incubación medio 36 h
- Fiebre, cefalea, mialgias
- No precisa comorbilidad
- Resolución espontanea



Pontiac, Michigan, where the first case was recognized

FIEBRE DE PONTIAC

- *Legionella pneumophila*
- *Legionella micdadei* (UK)
 - Lochgoilhead fever
- *Legionella longbeachae* (NZ)
- *L. feeleyi*, *L. anisa*



Pontiac, Michigan, where the first case was recognized

FIEBRE DE PONTIAC

- *Menor incidencia en series recientes. Suele reconocerse durante los brotes*
- Patogénesis no clara (toxinas, bacterias?)
- No acuerdo sobre la definición
- No precisa tratamiento

Urine Antigen Tests Positive for Pontiac Fever Implications for Diagnosis and Pathogenesis

Paul H. Edelstein

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

(See the article by Burnsed et al. on pages 222–8)

- Sólo el 20-30% tienen antigenuria positiva
- Ninguno de los asociados a serotipos no Lp tipo 1

Legionelosis

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

Extrarespiratorias (con/sin neumonía)

- Celulitis y otras infecciones de piel y partes blandas
- Infección de herida quirúrgica
- Artritis séptica, infección de prótesis articular y osteomielitis
- Miocarditis, pericarditis, endocarditis sobre VN y VP
- Peritonitis
- Pielonefritis
- Meningitis y absceso cerebral

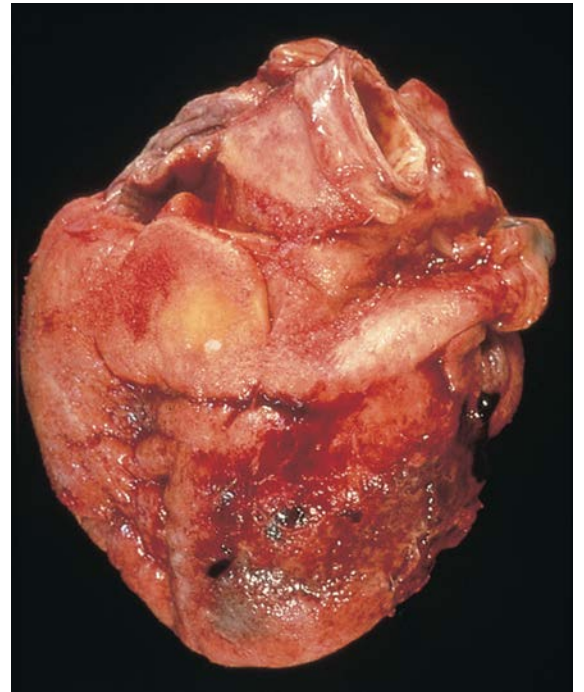
**Más especies
distintas a *L.
pneumophila***

Manifestaciones cardíacas

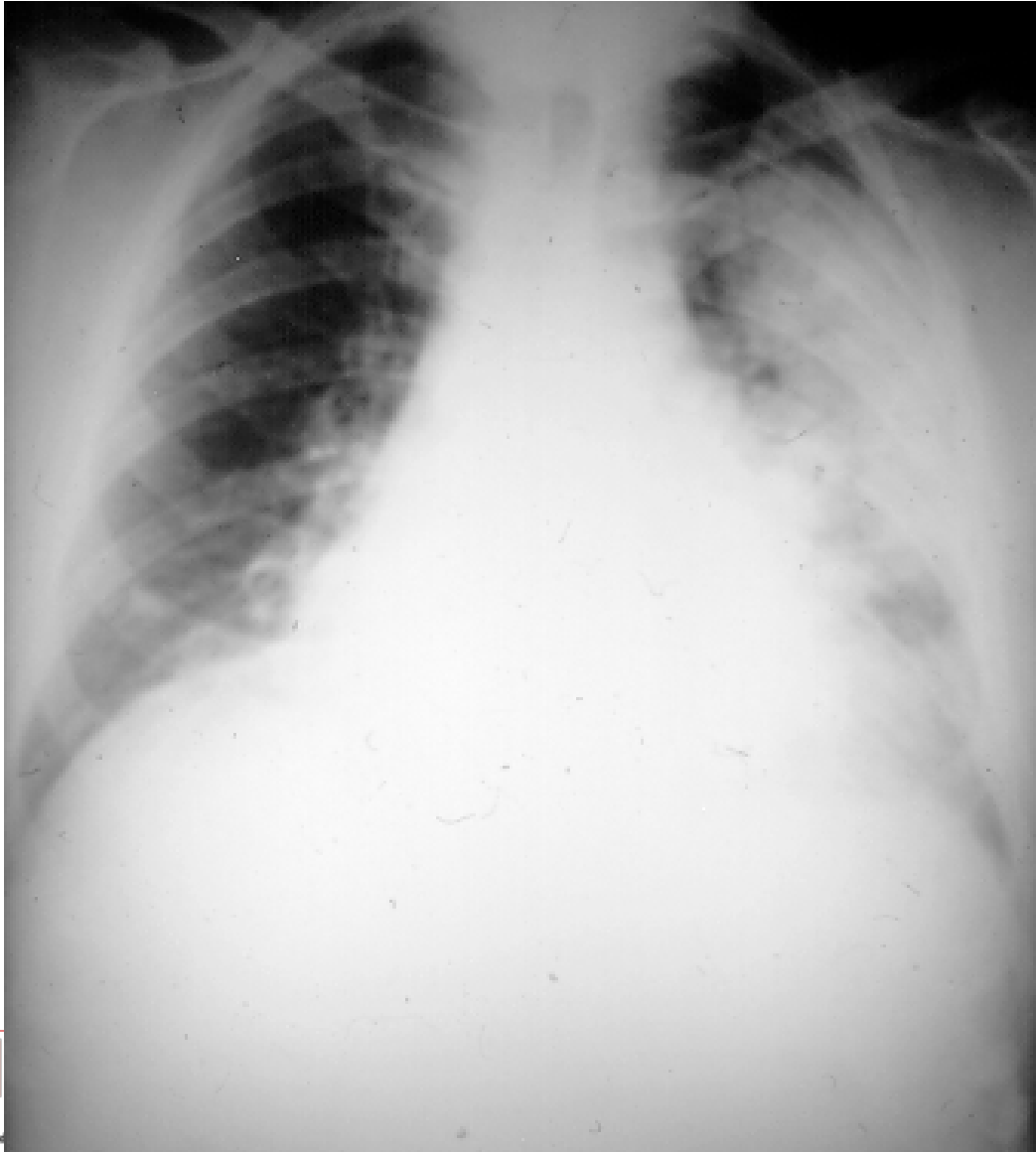
- Endocarditis, miocarditis, pericarditis
- Muy infrecuentes
- **Origen**
 - Pulmonar
 - Esternotomía (aclorado agua grifo)
 - Material contaminado (sondas ETE)

Pericarditis y miocarditis

- Bacteriemia de foco pulmonar
 - Taponamiento
 - Pericarditis constrictiva
 - Fiebre, dolor torácico, mialgias
 - Corticosteroides
 - Miocarditis (desde asintomática a ICC)



Derrame pericárdico



Endocarditis por Legionella



- Endocarditis con hemocultivos negativos
 - DD Bartonella y Whipple y no infecciosas (vasculitis, etc)
- **Hallazgo microbiológico**
 - Evolución crónica (3-19 m tras cirugía)
 - Febrícula, MEG, pérdida de peso, fatiga
 - Destrucción valvular hasta ICC
 - No fenómenos embólicos ni autoinmunes

Endocarditis por Legionella

■ FR

- Válvula protésica y neumonía postoperatoria o síndrome postcadiotomía
 - Brotes en la comunidad de neumonía seguida de EVP
 - Comorbilidad (edad, DM, cardiopatía, tabaco, ID st TxC)
- ETE negativo. Vegetaciones mínimas o ausentes
- Casos también en válvulas naturales
- Mortalidad 10%. Tratamiento 3-6 meses

Infección de herida quirúrgica

ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

A Cluster of Legionella Sternal-Wound Infections Due to Postoperative Topical Exposure to Contaminated Tap Water

Philip W. Lowry, M.D., Rosalind J. Blankenship, R.N., Wilma Gridley, R.N., Nancy J. Troup, and Lucy S. Tompkins, M.D., Ph.D.



Mock Sternal Dressing after Bathing of the Chest with Tap Water.

The area of fluorescence represents contact with tap water.

N Engl J Med 1991; 324:109-113

Infección de herida external

- Escasa supuración serosanguinolenta
- 80% con legionelosis diseminada en series de autopsia
 - Miocardio, médula, ganglios linfáticos, pericardio, riñones, válvulas protésicas
 - Muy escasa respuesta inflamatoria

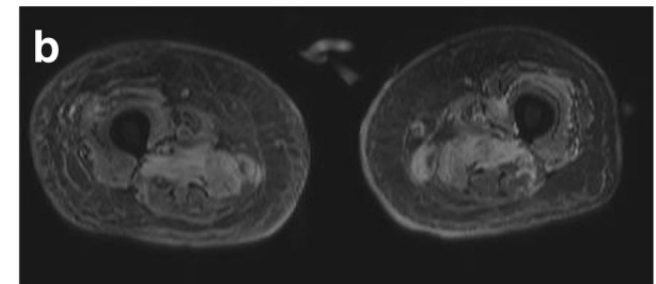
Infecciones diseminadas

- Series de autopsia: 80% diseminada
 - Miocardio, médula, ganglios linfáticos, pericardio, riñones, válvulas protésicas
 - Muy escasa respuesta inflamatoria

Paniculitis



■ Placas induradas, estrías

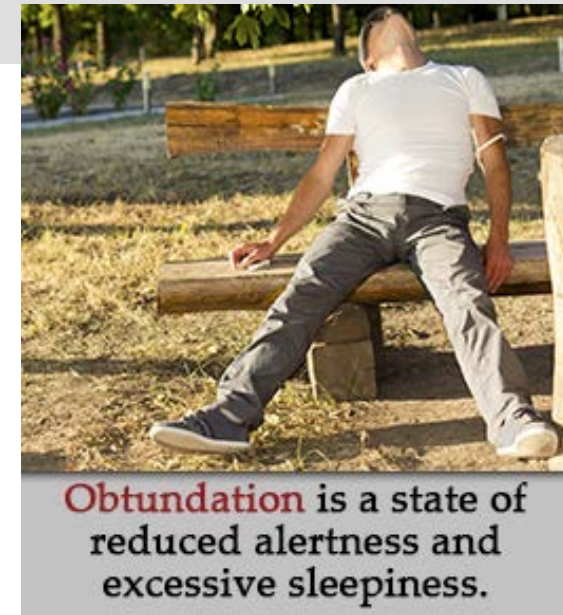


■ Aumento captacion partes blandas

Maria N. Chitasombat, et al. BMC Infect Dis. 2018;18:467.

Infecciones SNC

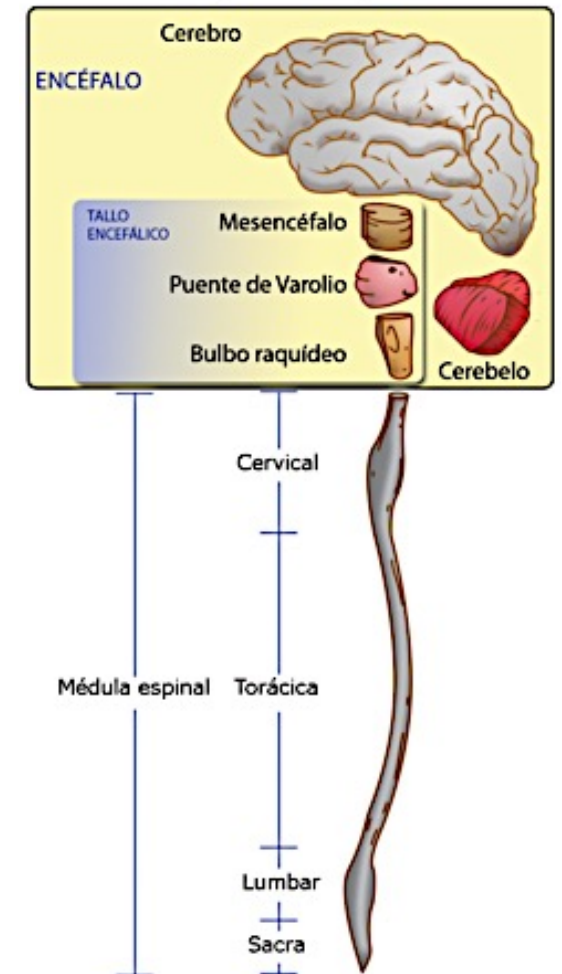
- 20-50% alteración estado mental
- **NO** infecciones específicas
 - Alteraciones similares a las de cualquier infección grave
 - Polineuropatía/miopatía paciente grave (+ el LD)
 - Hiperdensidades cuerpo calloso (RMN) y ataxia cerebelosa
 - Encefalomielitis inmunomediada, mielitis transversa
 - Guillain-Barré



Infecciones SNC

- No datos en LCR
- No datos en autopsias
- No datos de imagen
- Menos frecuentemente reportados en la actualidad

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
(humano)



Otras manifestaciones, con/sin neumonía

■ Esplenomegalia y rotura esplénica espontánea

Table 1

Clinical characteristics of patients with spontaneous rupture of the spleen associated with *Legionella* pneumonia

Year (reference)	Age (years)/sex	Underlying conditions	Location of pneumonia	Interval between initial pneumonia and rupture, days	Antibiotic therapy	Complications before spleen rupture	Spleen pathology	Outcome
1990 (3)	63/M	None	Left side	11	Erythromycin + rifampicin	Liver failure Renal failure	Enlarged, soft	Died
1993 (4)	42/M	Moderate tobacco and alcohol use	Left basal	4	Cefotaxime + erythromycin	None	Enlarged	Survived
1996 (5)	52/M	None	Left lower lobe	5	Cefotaxime + erythromycin	None	Enlarged, splenitis	Survived
2008 (present case)	47/M	None	Right upper lobe	0	Clarithromycin + levofloxacin	None	Enlarged, splenitis	Survived

Shock hipovolémico brusco

Dolor abdominal

Anemización

Legionella micdadei, a New Cause of Prosthetic Joint Infection[▽]

Ana Fernández-Cruz,^{1*} Mercedes Marín,^{1,2,3} Laura Castelo,^{1†} Rafael Usubillaga,¹
Pablo Martín-Rabadán,^{1,4} Emilio Bouza,^{1,2,3,4} and the GAIO (Group for the
Assessment of Osteoarticular Infections) Study Group

- Primer caso de artritis protésica por *L. micdadei*
 - Artritis reumatoide. Curso indolente

- Se han reportado otras infecciones de materiales protésicos

■ Muchas gracias



CIBERES Gregorio Marañón

