

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΑΔΑ,
ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΑΕΤΙΑ 2008 – 2018**

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Δ. ΓΡΙΒΑ
ΙΑΤΡΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΑΔΑ,
ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΑΕΤΙΑ 2008 – 2018**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΑΔΑ,
ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΑΕΤΙΑ 2008 – 2018**

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Δ. ΓΡΙΒΑ
ΙΑΤΡΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΔΙΟΜΗΔΟΥΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ι. ΜΑΝΤΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ε. ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ « ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ
ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ »

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΑΔΑ, ΕΥΡΩΠΗ
ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΑΕΤΙΑ 2008 – 2018**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ. ΓΡΙΒΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος των λεγεωναρίων αποτελεί μια σπάνια μορφή πνευμονίας και περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της άτυπης πνευμονίας. Το κύριο αίτιο της νόσου είναι ένας gram (-) βάκιλος, ο οποίος ευδοκιμεί στο υδάτινο φυσικό και τεχνητό περιβάλλον, η *Legionella pneumophila*. Η μετάδοση της νόσου γίνεται συνήθως μέσω της εισπνοής μολυσμένων μικροσταγονιδίων και η εργαστηριακή της διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην καλλιέργεια του μικροοργανισμού και την ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα. Η θεραπεία της απαιτεί εισαγωγή στο νοσοκομείο και ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών διαφορετικά η πρόγνωση είναι κακή. Η κυριότερες μορφές της νόσου είναι η πνευμονία της κοινότητας και η νοσοκομειακή νόσος των λεγεωναρίων.

Στην Ελλάδα η νόσος των λεγεωναρίων είναι ενδημική σχεδόν σε όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα και η επίπτωση της παρόμοια με αυτή που παρουσιάζεται διεθνώς από το 2008 έως το 2016, ενώ η παρακολούθηση των κρουσμάτων της γίνεται από κρατικούς φορείς σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό δίκτυο παρακολούθησης της Νόσου των Λεγεωναρίων. Στην

Ευρώπη η πλειονότητα των αναφερόμενων κρουσμάτων (69% επί των συνολικών) της νόσου των λεγεωναρίων ετησίως από το 2012 έως και το 2016 παρουσιάζεται στις Αγγλία, Γαλλία, Ιταλία και Ισπανία σύμφωνα με στοιχεία του Ευρωπαϊκού δικτύου παρακολούθησης της Νόσου των Λεγεωναρίων. Σε Διεθνές επίπεδο, πιο αξιόπιστες πληροφορίες για την καταγραφή των κρουσμάτων, επιδημιολογική μελέτη και επίπτωση της νόσου προέρχονται από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και ο υπεύθυνος οργανισμός για την επιδημιολογική παρακολούθηση της είναι το κέντρο ελέγχου και πρόληψης νόσων (CDC).

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

FACULTY NURSING

INTERUNIVERSITY POSTGRADUATE PROGRAM IN HEALTH CARE

MANAGEMENT AND HEALTH CARE INFORMATICS

DISSERTATION

**INCIDENCE OF LEGIONNAIRE'S DISEASE IN GREECE, EUROPE AND
INTERNATIONALLY DURING THE DECADE 2008 – 2018**

BY GEORGIOS D. GRIVAS

SUMMARY

Legionnaires' disease is a rare form of pneumonia and part of differential diagnosis of atypical pneumonia. The main cause of the disease is a gram (-) bacillus, who thrives in natural or artificial water environment, *Legionella pneumophila*. Legionnaires' disease is transmitted through inhalation of micro droplets infected with *Legionella* and its laboratory diagnosis is based on cultures and urinary antigen detection of *Legionella*. Proper treatment of the disease includes hospital admission and intravenous

antibiotics administration otherwise the prognosis is poor. The most significant forms of Legionnaires' disease are the community-acquired legionnaires' disease and the nosocomial.

Legionnaires' disease is endemic in almost every geographical region of Greece and its incidence similar to those presented internationally from 2008 to 2016 while the surveillance of disease's cases is conducted by government agencies in coordination with the European Surveillance Net of Legionnaires' disease. The majority of reported cases in Europe (69% out of total) occurred in England, Italy, France and Spain according to data from European Surveillance Net of Legionnaires' disease. Internationally, the most reliable information about documentation of the cases, epidemiology and incidence of the disease are obtained from United States Centers of Disease Control and Prevention (CDC).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α

	<i>Σελίδα</i>
1. Ιστορική Αναδρομή.....	8
2. Μικροβιολογία.....	10
2.1 Μορφολογία.....	10
2.2 Φυσιολογία – μεταβολισμός.....	12
2.3 Αντιγονικές ιδιότητες.....	13
3. Κλινική εικόνα.....	15
3.1 Συμπτώματα.....	15
3.2 Ακτινολογικά Ευρήματα.....	18
3.3 Εξωπνευμονικές Εκδηλώσεις.....	20
4. Παθογένεια – λοιμοτοξικότητα.....	23
5. Εργαστηριακή διάγνωση.....	27
6. Θεραπεία.....	32
7. Πρόγνωση.....	35
8. Προφύλαξη.....	36

ΜΕΡΟΣ Β

1. Οικολογία.....	38
1.1 Θερμοκρασία.....	38
1.2 Μικροοργανισμοί.....	39
1.3 Βιοφίλμ.....	41
2. Επιδημιολογία.....	44
2.1 Ορισμοί.....	44
2.2 Τρόπος Μετάδοσης.....	47
2.3 Νόσος των λεγεωναρίων της κοινότητας.....	52
2.4 Νόσος των λεγεωναρίων στο νοσοκομείο.....	53
3. Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων στην Ελλάδα.....	56
4. Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων στην Ευρώπη.....	65
5. Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων Διεθνώς.....	71
5.1 Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων στις Η.Π.Α.	71
5.2 Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων στην Αυστραλία.....	74
5.3 Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων στη Νότιο Αφρική.....	76
6. Συναφείς μελέτες στον Ελληνικό, Ευρωπαϊκό και Διεθνή χώρο.....	78
6.1 Συναφείς μελέτες στον Ελληνικό χώρο.....	78
6.2 Συναφείς μελέτες στον Ευρωπαϊκό χώρο.....	81

6.3 Συναφείς μελέτες στον Διεθνή χώρο.....	83
7. Βιβλιογραφία	87
8. Παράρτημα.....	96

Εικόνες

<i>Εικόνα 1:</i> Το ξενοδοχείο Bellevue-Stratford όπου σημειώθηκε η πρώτη γνωστή επιδημία της νόσου των λεγεωναρίων στις 21/7/1976.....	8
<i>Εικόνα 2:</i> Οι George Gorman και Jim Feeley από το CDC εξετάζοντας τρυβλία καλλιέργειας Legionella pneumophila.....	9
<i>Εικόνα 3 :</i> Μορφολογική Δομή Λεγιονέλλας.....	10
<i>Εικόνα 4 :</i> Απεικόνιση Legionella pneumophilla σε καλλιέργεια.....	11
<i>Εικόνα 5 :</i> Παθογόνα είδη λεγιονέλλας για τον άνθρωπο.....	12
<i>Εικόνα 6 :</i> Συνήθη συμπτώματα της νόσου των λεγεωναρίων.....	17
<i>Εικόνα 7 :</i> Ακτινολογικό εύρημα σε ακτινογραφία θώρακος face απο λοίμωξη με legionella pneumophila - προσβολή πνεύμονα.....	19
<i>Εικόνα 8 :</i> Πνευμονία από legionella pneumophila. (Δε) απεικόνιση της βλάβης με ct θώρακος.....	20

<i>Εικόνα 9</i> : Εξωπνευμονική λεγιονέλλωση : προσβολή (δε) λοβού ήπατος, απεικόνιση με ct θώρακος.....	21
<i>Εικόνα 10</i> : Εξωπνευμονική μορφή λεγιονέλλωσης : προσβολή (δε) μετωπιαίου λοβού, απεικόνιση με ct εγκεφάλου.....	22
<i>Εικόνα 11</i> : Ανάπτυξη λεγιονέλλας σε ανθρώπινα μακροφάγα και σε αμοιβάδα.....	26
<i>Εικόνα 12</i> : Καλλιέργεια Legionella Pneumophila σε B.C.Y.E. άγαρ.....	29
<i>Εικόνα 13</i> : Ανίχνευση της Legionella με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού.....	31
<i>Εικόνα 14</i> : Εύρος θερμοκρασιών ανάπτυξης Legionella Pneumophila.....	39
<i>Εικόνα 15</i> : acanthamoeba.....	40
<i>Εικόνα 16</i> : Σχηματισμός βιοφίλμ λεγιονέλλας.....	42
<i>Εικόνα 17</i> : Βιοφίλμ σε σωλήνωση.....	43
<i>Εικόνα 18</i> : Τρόποι μετάδοσης λεγιονέλλας.....	52
<i>Εικόνα 19</i> : Σύστημα πρόληψης νόσου λεγεωναρίων σε δίκτυο ύδρευσης νοσοκομείου.....	56
<i>Εικόνα 20</i> : Τρόποι δημιουργίας μικροσταγονιδίων.....	70
<i>Εικόνα 21</i> : Σύστημα Πύργων Ψύξης.....	70

Πίνακες

<i>Πίνακας 1</i> : Κλινικά στοιχεία ενδεικτικά της νόσου των λεγεωναρίων.....	16
<i>Πίνακας 2</i> : Λοιμογόννοι Παράγοντες των Λεγεωνελλών.....	24
<i>Πίνακας 3</i> : Αντιμικροβιακή Θεραπεία για τη λοίμωξη από λεγιονέλλα.....	33
<i>Πίνακας 4</i> : Επιδημιολογικοί ορισμοί κρουσμάτων σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων.....	44
<i>Πίνακας 5</i> : Συσχετισμός παραγόντων κινδύνου νόσησης από νόσο των λεγεωναρίων με τον τρόπο μετάδοσης, πηγές μόλυνσης, περιβαλλοντικούς και ατομικούς παράγοντες.....	48
<i>Πίνακας 6</i> : Συσχέτιση τρόπου μετάδοσης και τύπων επιδημιών ανάλογα με την πηγή μόλυνσης.....	51
<i>Πίνακας 7</i> : Κατηγοριοποίηση Νοσοκομειακής Νόσου των Λεγεωναρίων.....	54
<i>Πίνακας 8</i> : Συχνότητα κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων από 2008 έως 2015 και αναλογία κρουσμάτων ανά φύλο.....	56
<i>Πίνακας 9</i> : Αριθμός κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά περιφέρεια και κατά ηλικιακή συχνότητα στο έτος 2016.....	58

<i>Πίνακας 10</i> : Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων ανά 100000 πληθυσμού από το 2008 έως το 2016 ανά γεωγραφική περιφέρεια της Ελλάδας.....	60
<i>Πίνακας 11</i> : Κατανομή των κρουσμάτων και επίπτωση της νόσου των Λεγεωναρίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά την περίοδο 2012 – 2016.....	66
<i>Πίνακας 12</i> : Αριθμός, ποσοστιαία αναλογία και επίπτωση των αναφερθέντων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων σε συσχέτιση με δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά τα έτη 2014 και 2015 στις Η.Π.Α.	73

Γραφήματα

<i>Γράφημα 1</i> : Αναλογία κρουσμάτων ανδρών – γυναικών από 2008 έως 2016 σε Ελλάδα.....	60
<i>Γράφημα 2</i> : κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων στην Ευρώπη, βάσει των αναφερόμενων κρουσμάτων στο ELDS net, το έτος 2016.....	67
<i>Γράφημα 3</i> : κατανομή κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανά μήνα το 2016 και το χρονικό διάστημα 2012 – 2015.....	68

<i>Γράφημα 4</i> : κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων ανά ηλικία και φύλο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το 2016.....	69
<i>Γράφημα 5</i> : γενική επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων κατά το έτος 2015, στις Η.Π.Α. ανά περιφέρεια κατοικίας.....	72
<i>Γράφημα 6</i> : αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά είδος λεγιονέλλας κατά τα έτη 2009 – 2014 σε Αυστραλία.....	74
<i>Γράφημα 7</i> : δείκτης αναφερόμενων κρουσμάτων ανά 100000 πληθυσμού ανά είδος λεγιονέλλας, ανά ηλικιακή κατηγορία και ανά φύλο στην Αυστραλία το 2014.....	75
<i>Γράφημα 8</i> : αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά ηλικιακή ομάδα κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 στη Νότιο Αφρική.....	76
<i>Γράφημα 9</i> : αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά μήνα και έτος κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 στη Νότιο Αφρική.....	77

ΜΕΡΟΣ Α

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η νόσος των λεγεωνάριων ή λεγιονέλλωση ήρθε στη δημοσιότητα σχετικά πρόσφατα, όταν στις 21/7/1976 κατά τη διάρκεια συγκέντρωσης της Αμερικανικής Λεγεώνας σε ξενοδοχείο, στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ, σημειώθηκαν θάνατοι μελών. Σε εκείνη τη συνάντηση συνολικά 182 άτομα μολύνθηκαν από λοίμωξη του αναπνευστικού και από αυτούς κατέληξαν οι 29. Καθότι δε διαπιστώθηκε βακτηριακή αιτιολογία, αρχικά οι θάνατοι αποδόθηκαν σε ιογενή πνευμονία.⁽¹⁾

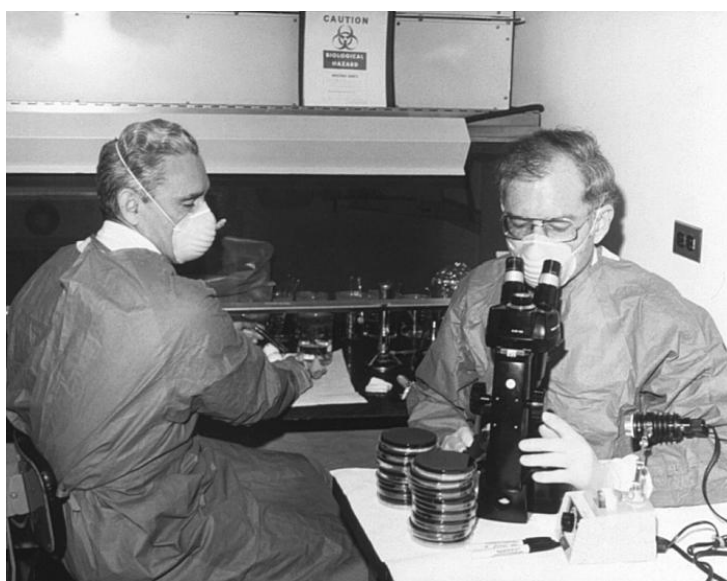


Εικόνα 1 : Το ξενοδοχείο Bellevue-Stratford όπου σημειώθηκε η πρώτη γνωστή επιδημία της νόσου των λεγεωνάριων στις 21/7/1976

Μετά από χρονικό διάστημα 6 μηνών, λεπτομερέστερη διερεύνηση με τεχνικές αναζήτησης ρικετσιών από το CDC (Center for Disease Control), ο μικροβιολόγος Joseph Mc Dade ανακάλυψε ένα νέο είδος gram (-) μικροβίου το οποίο απομονώθηκε από τους πνεύμονες των θανόντων και ονομάστηκε Legionella

pneumophila. Μετά την ανακάλυψη του μικροβίου, εξετάσεις με αντισώματα έδειξαν ότι το ίδιο μικρόβιο είχε προκαλέσει επιδημίες στις δεκαετίες του 1950 και 1960 των οποίων το αίτιο δεν είχε ανευρεθεί.^{(2),(3)}

Ακόμα και μετά την ταυτοποίηση της *Legionella pneumophila*, το 1977, ως το αίτιο για τη νόσο των λεγεωνάριων, η πηγή του βακτηρίου, παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση του καθώς και οι τρόποι για την αποτροπή των επιδημιών της νόσου, παρέμεναν αδιευκρίνιστοι για πολλά έτη. Τελικά ανακαλύφθηκε ότι η *Legionella pneumophila* και άλλα είδη λεγιονέλλας ενδημούν στο υγρό περιβάλλον και έχουν την τάση να αναπτύσσονται στο ζεστό νερό και ιδίως σε πύργους ψύξης, σε βραστήρες και σε συστήματα ύδρευσης πόσιμου νερού. Αυτές οι ανακαλύψεις στην αντιμετώπιση πολλαπλών και πολυετών επιδημιών από τον μικροοργανισμό καθώς και τρόπους αποτροπής των επιδημιών. Στις μέρες μας, είναι πλέον ασυνήθιστο, επιδημίες από νόσο λεγεωνάριων να διαρκούν παραπάνω από μια με δυο εβδομάδες.^{(3),(4)}



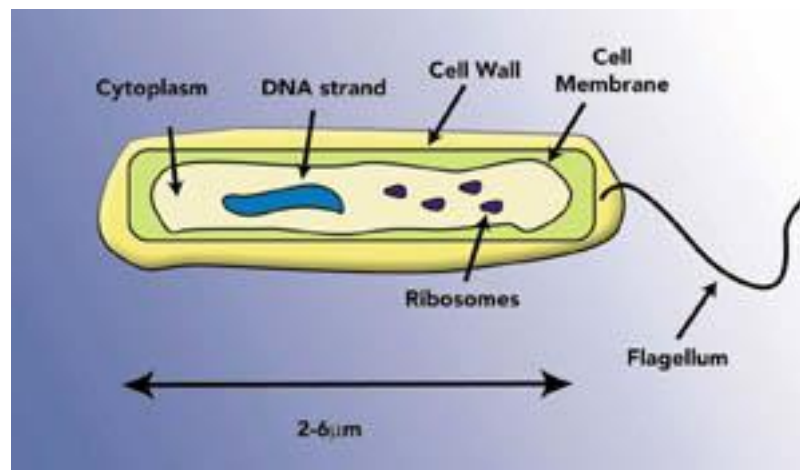
Εικόνα 2 : Οι George Gorman και Jim Feeley από το CDC εξετάζοντας τρυβλία καλλιέργειας *Legionella pneumophila*

2. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

2.1 Μορφολογία

Η οικογένεια των λεγεωνελλών περιλαμβάνει 44 είδη εκ των οποίων τα 18 μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις στον άνθρωπο. Πρόκειται για gram (-) αρνητικά, αερόβια, μη σπορογόνα βακτηρίδια. Έχουν πλάτος 0,3 - 0,9 μm και μήκος 2 – 20 μm και μετά την καλλιέργεια τους σε συγκεκριμένα θρεπτικά υλικά παρατηρούνται νηματοειδείς μορφές, οι οποίες δεν παρατηρούνται στους ιστούς.^{(4),(5),(6)}

Σχεδόν όλα τα είδη των λεγεωνελλών είναι κινητά και η κίνηση τους γίνεται μέσω βλεφαρίδων ενώ έχει παρατηρηθεί και ύπαρξη φιμπρίων. Ο μικροοργανισμός, αν και gram (-) βακτήριο, χρωματίζεται δύσκολα με τη χρώση Gram (ιδιαίτερα στα παθολογικά υλικά) για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται ειδικές χρώσεις, όπως είναι η χρώση Gimenez.^{(5),(6),(7)}

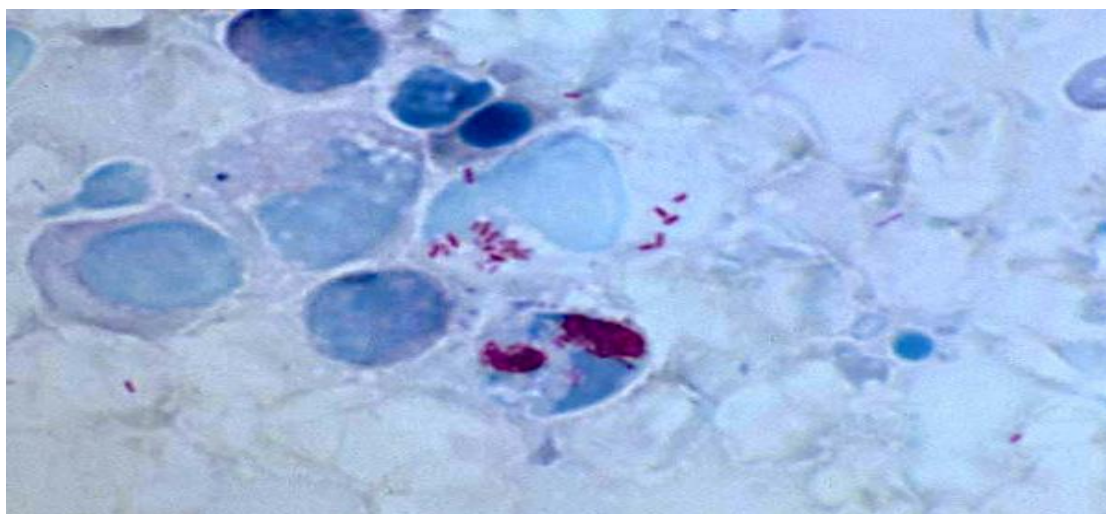


Εικόνα 3 : Μορφολογική Δομή Λεγιονέλλας

Η *Legionella pneumophila* παρουσιάζει ένα διφασικό κύκλο ζωής ο οποίος χαρακτηρίζεται από διακριτές μορφολογικές και φυσιολογικές μορφές. Πιο συγκεκριμένα, ο κύκλος ζωής του βακτηρίου εναλλάσσεται μεταξύ μιας αναπαραγόμενης, μη κινητής μορφής και κατάστασης και μιας λοιμώδους, κινητής –

μαστιγωτής μορφής. Η μετάβαση από την αναπαραγόμενη μορφή, στην λοιμώδη (μεταδοτική) μορφή καθορίζεται από μεταβολικά μονοπάτια και συνθήκες όπως είναι η έλλειψη αμινοξέων ή η αναστολή της βιοσύνθεσης των λιπιδίων. Η μετάβαση ρυθμίζεται από το μονοπάτι «αυστηρής απόκρισης» της 3'5' διπυροφωσφορικής γουανοσίνης. ^{(6),(9)}

Στα τελικά στάδια κατά τη διάρκεια της λοίμωξης των κυττάρων – ξενιστών, η λεγιονέλλα διαφοροποιείται σε μια ανθεκτική, κυστική μορφή η οποία ονομάζεται « ώριμη ενδοκυττάρια μορφή» (Mature Intracellular Form – M.I.F.) περιέχει πολύ – β – υδροξυβουτυρικά αποθηκευτικά κοκκία και έχει υψηλή λοιμογόνο δράση. Πρόσφατα, ανακαλύφθηκε σε πειραματικά μοντέλα στην amoeba *acanthamoeba castellanii* ότι η μετάβαση στη «M.I.F.» μορφή διαμεσολαβείται μέσω μιας μικρής D.N.A. συνδεόμενης ρυθμιστικής πρωτεΐνης, του παράγοντα ενσωμάτωσης στον ξενιστή (Integration Host Factor – I.M.F.). ^{(6),(10)}



Εικόνα 4 : Απεικόνιση *Legionella pneumophilla* σε καλλιέργεια

2.2 Φυσιολογία - Μεταβολισμός

Με βάση την χημική δομή του λιποπολυσακχαρίτη (Ο-σωματικό αντιγόνο), ορισμένα είδη μπορούν να υποδιαιρεθούν σε οροομάδες, με τη χρήση κατάλληλων αντιορών. Από τις 14 ορολογικές ομάδες της *L. Pneumophila*, η ομάδα 1 περιλαμβάνει την πλειονότητα των κλινικών στελεχών.^{(4),(5)}

TABLE 40-2 Pathogenic Legionella Species Isolated from Humans^a

Species	Number of Serogroups
<i>L. pneumophila</i>	14
<i>L. micdadei</i>	1
<i>L. dumoffii</i>	1
<i>L. bozemanii</i>	2
<i>L. gormanii</i>	1
<i>L. feelei</i>	2
<i>L. hackeliae</i>	2
<i>L. israelensis</i>	1
<i>L. jordanis</i>	1
<i>L. sainthelehsi</i>	2
<i>L. longbeachae</i>	2
<i>L. maceachernii</i>	1
<i>L. oakridgensis</i>	1
<i>L. wadsworthii</i>	1
<i>L. birminghamensis</i>	1
<i>L. cincinnatiensis</i>	1
<i>L. anisa</i>	1
<i>L. tucsonensis</i>	1
<i>L. lansingensis</i>	1

^aSpecies isolated from the environment only: *Legionella cherril*, *L. erythra*, *L. jamestownensis*, *L. parisiensis*, *L. shakespearei*, *L. santicrocicis*, *L. steigerwaltii*, *L. adelaidensis*, *L. fairfieldensis*, *L. brunensis*, *L. moravica*, *L. quintlivianii*, *L. gratiana*, *L. quateirensis*, *L. nautarum*, *L. worsleiensis*, *L. londiniensis*, *L. geestiana*, *L. rubrilucens*, *L. spintensis*.

Εικόνα 5 : Παθογόνα είδη λεγιονέλλας για τον άνθρωπο

Οι λεγεωνέλλες δεν διασπούν τα σάκχαρα, αλλά τα περισσότερα είδη παράγουν μια πρωτεάση, η οποία διασπά τη ζελατίνη. Όλα τα στελέχη παράγουν καταλάση ή υπεροξειδάση αλλά η αντίδραση είναι ασθενής. Η κυριότερη πηγή ενέργειας για την ανάπτυξη της λεγεονέλλας είναι τα αμινοξέα και κυρίως η

κυστεΐνη. Η παρουσία μεταλλικών ιόντων και ιδίως των ιόντων σιδήρου, διευκολύνει την ανάπτυξη του μικροοργανισμού.^{(4),(5),(6)}

Οι εν λόγω μικροοργανισμοί είναι αρκετά ανθεκτικοί. Σε νερό βρύσης και σε θερμοκρασία δωματίου μπορούν να επιβιώσουν περισσότερο από ένα χρόνο. Είναι ανθεκτικοί στους 50°C για 30 λεπτά και στους 60°C για 3 λεπτά. Είναι επίσης ανθεκτικοί και σε πολλά απολυμαντικά. Για την εξουδετέρωση τους χρησιμοποιούνται κυρίως σκευάσματα φορμαλδεΰδης και αιθυλικής αλκοόλης 70%. Ακόμα, για αυτό το σκοπό συνήθως χρησιμοποιούνται ουσίες όπως είναι το χλώριο (αλλά σε υψηλές συγκεντρώσεις), ιωδιούχα απολυμαντικά, ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου και υποχλωριώδες ασβέστιο. ^{(5),(6)}

2.3 Αντιγονικές Ιδιότητες

Όπως συμβαίνει και με άλλα gram (-) βακτήρια, η λιποπολυσακχαρίδη είναι ένα βασικό συστατικό στην εξωτερική μεμβράνη της *Legionella Pneumophila*. Η Λιποπολυσακχαρίδη είναι το κυρίαρχο αντιγόνο, το οποίο αναγνωρίζεται από το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι το ειδικό αντιγόνο της ορομάδας.

Προκαταρκτική ταυτοποίηση της *Legionella Pneumophila* μπορεί να επιτευχθεί μέσω της χρήσης ενός μονοκλωνικού αντισώματος το οποίο αναγνωρίζει έναν λιποπολυσακχαρικό αντιγονικό καθοριστή στην εξωτερική μεμβράνη. Μια μελέτη του πρωτεϊνικού προφίλ της *Legionella Pneumophila* της ορομάδας 1, αποκάλυψε δύο βασικές ανοσοαντιδραστικές πρωτεΐνες των 24 και 43 kDa. Η πρωτεΐνη των 24 kDa δημιουργεί ιοντοδιαπερατά κανάλια σε επαφή με τις λιπιδικές μεμβράνες, όπως είναι το χαρακτηριστικό των πορινών.

Επίσης, μια 38-kDa εξωπρωτεάση έχει βρεθεί ότι επάγει κυταρρο-μεσολαβητικές ανοσολογικές αντιδράσεις και προστατευτική ανοσία σε πειράματα με ινδικά χοιρίδια τα οποία εκτέθηκαν σε θανατηφόρες δόσεις σταγονιδίων με *Legionella Pneumophila*. Λόγω των ανωτέρω ιδιοτήτων της 38-kDa εξωπρωτεάσης, έγιναν δοκιμές για την παραγωγή εμβολίων μέσω αυτής, όμως αυτό δεν κατέστη

δυνατό καθώς δεν μπορούσε να επιτευχθεί ικανοποιητική ανοσία απέναντι σε όλα τα παθογόνα είδη της Legionella. Τέλος, μια άλλη βασική πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος της Legionella, η οποία είναι πρωτεΐνη θερμικού σοκ και σε μελέτες με ινδικά χοιρίδια έχει βρεθεί ότι επάγει σε αυτά αποτελεσματική ανοσία.⁽⁶⁾

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

3.1 Συμπτώματα

Η νόσος των λεγεωναρίων συνήθως περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της άτυπης πνευμονίας μαζί με την πνευμονία η οποία οφείλεται σε *C. Pneumonia*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Coxiella Burnetii* και μερικούς ιούς. Η κύρια κλινική ομοιότητα ανάμεσα στις άτυπες πνευμονίες έγκειται στον μη παραγωγικό βήχα με μικρή συχνότητα πυωδών πτυέλων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου των λεγεωναρίων είναι συνήθως βαρύτερες από αυτές των άτυπων πνευμονιών, αλλά τόσο η πορεία, όσο και η πρόγνωση της νόσου παρουσιάζει περισσότερες ομοιότητες με την βακτηριακή πνευμονοκοκκική πνευμονία παρά με την «άτυπη» πνευμονία. Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζονται στα ΤΕΠ με νόσο λεγεωναρίων της κοινότητας έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να κάνουν εισαγωγή στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας από αυτούς που παρουσιάζονται με πνευμονία από άλλες αιτίες.^{(2),(11),(12),(13),(14)}

Ο χρόνος επώασης της νόσου των λεγεωναρίων είναι συνήθως 2 έως 10 ημέρες, παρά το γεγονός ότι έχουν παρατηρηθεί και λίγο μεγαλύτεροι χρόνοι επώασης. Πυρετός παρατηρείται σχεδόν σε κάθε περίπτωση, ο οποίος μπορεί να φθάσει και τους 40°C . Τα σημεία και τα συμπτώματα ποικίλουν από ήπιο βήχα και ελαφρύ πυρετό έως ευρεία πνευμονική διήθηση και πολυοργανική ανεπάρκεια. Άλγος στο στήθος πλευριτικού ή μη, τύπου μπορεί να αποτελεί το κύριο σύμπτωμα και σε συνδυασμό με παρουσία αιμόπτυσης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Αίσθημα δύσπνοιας παρουσιάζεται στο 33% - 50% των ασθενών.^{(11),(12),(15)}

Γαστρεντερολογικές διαταραχές όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η ναυτία και ο έμετος παρουσιάζονται στο 10% – 20% των ασθενών, ενώ αρκετά συχνότερη είναι η υδαρής διάρροια η οποία απαντά στο 25% - 50% των περιπτώσεων. Σε αρκετούς

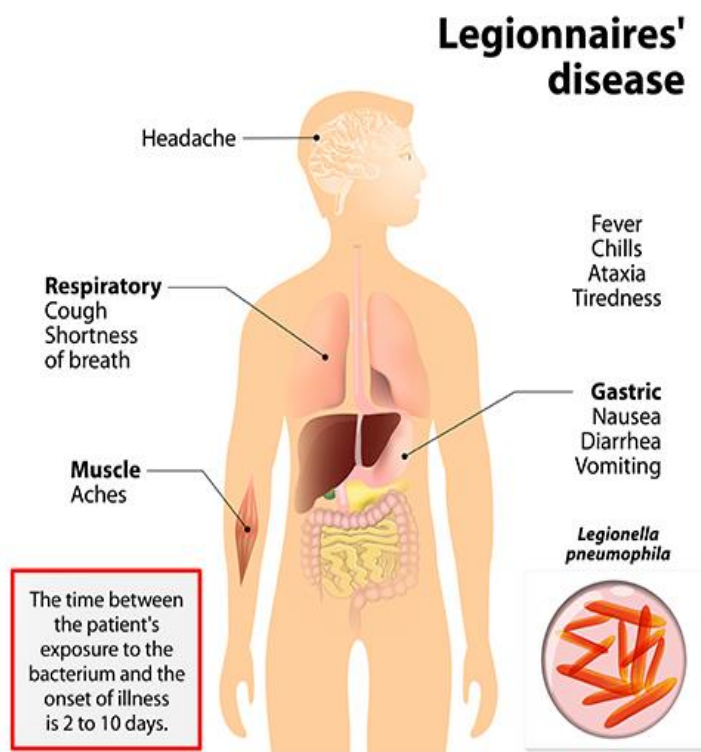
ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος, η οποία εκδηλώνεται με υπικτερική χροιά. Συχνή επίσης είναι η εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία οδηγεί το 3% των ασθενών σε περιτοναϊκή διύλιση. Το πιο συχνό νευρολογικό σύμπτωμα είναι η σύγχυση ή οι αλλαγές στο επίπεδο της πνευματικής διαύγειας. Μη ειδικά συμπτώματα όπως είναι η κόπωση, η κακουχία, η ανορεξία και η κεφαλαλγία συνήθως παρουσιάζονται στα αρχικά στάδια της νόσου. Μυαλγίες, αρθραλγίες και συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό όπως είναι η κόρυζα, παρουσιάζονται αρκετά σπάνια.^{(11),(12),(16),(17)}

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται κλινικές εκδηλώσεις, ενδεικτικές της νόσου των λεγεωναρίων :

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ
❖ Διάρροια
❖ Υψηλός πυρετός (>40°C)
❖ Πληθώρα ουδετερόφιλων αλλά απουσία μικροοργανισμών σε gram χρώση αναπνευστικών εκκριμάτων
❖ Υπονατρίαμια (<131mg/dl)
❖ Αποτυχία ανταπόκρισης σε β – λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες) καθώς και σε αμινογλυκοσίδες
❖ Νόσηση σε περιβάλλον στο οποίο το πόσιμο νερό είναι μολυσμένο με Legionella Pneumophila
❖ Έναρξη συμπτωμάτων εντός 10 ημερών από το εξιτήριο από το νοσοκομείο (νοσοκομειακή λοίμωξη με Legionella Pneumophila)

Πίνακας 1 : Κλινικά στοιχεία ενδεικτικά της νόσου των λεγεωναρίων^{(11),(12),(18)}

Πέρα από την νόσο των λεγεωνάριων, υπάρχει και μια άλλη κλινική οντότητα, η οποία οφείλεται στην *Legionella Pneumophila*, ο πυρετός Pontiac. Αποτελεί μια ήπια αυτοπεριοριζόμενη νόσο που μοιάζει με γριππώδη συνδρομή. Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι μικρός, 36 – 48 ώρες. Το πιο χαρακτηριστικό σημείο του πυρετού Pontiac είναι το υψηλό ποσοστό των ατόμων που προσβάλλονται. Η νόσος χαρακτηρίζεται από πυρετό 36 – 39°C, ρίγη, μυαλγία, κεφαλαλγία και σε αντίθεση με τη νόσο των λεγεωνάριων δεν εμφανίζεται πνευμονία. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι φυσιολογικά, ενώ όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων και πλήρη ανάρρωση σε χρονικό διάστημα 2 – 5 ημερών, χωρίς επιλοκές. Επίσης, έχουν αναφερθεί και ασυμπτωματικές μορφές της νόσου όπου η μόνη ένδειξη της λοίμωξης είναι η αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι της *Legionella Pneumophila*.^{(11),(12),(19),(20)}



Εικόνα 6 : Συνήθη συμπτώματα της νόσου των λεγεωναρίων

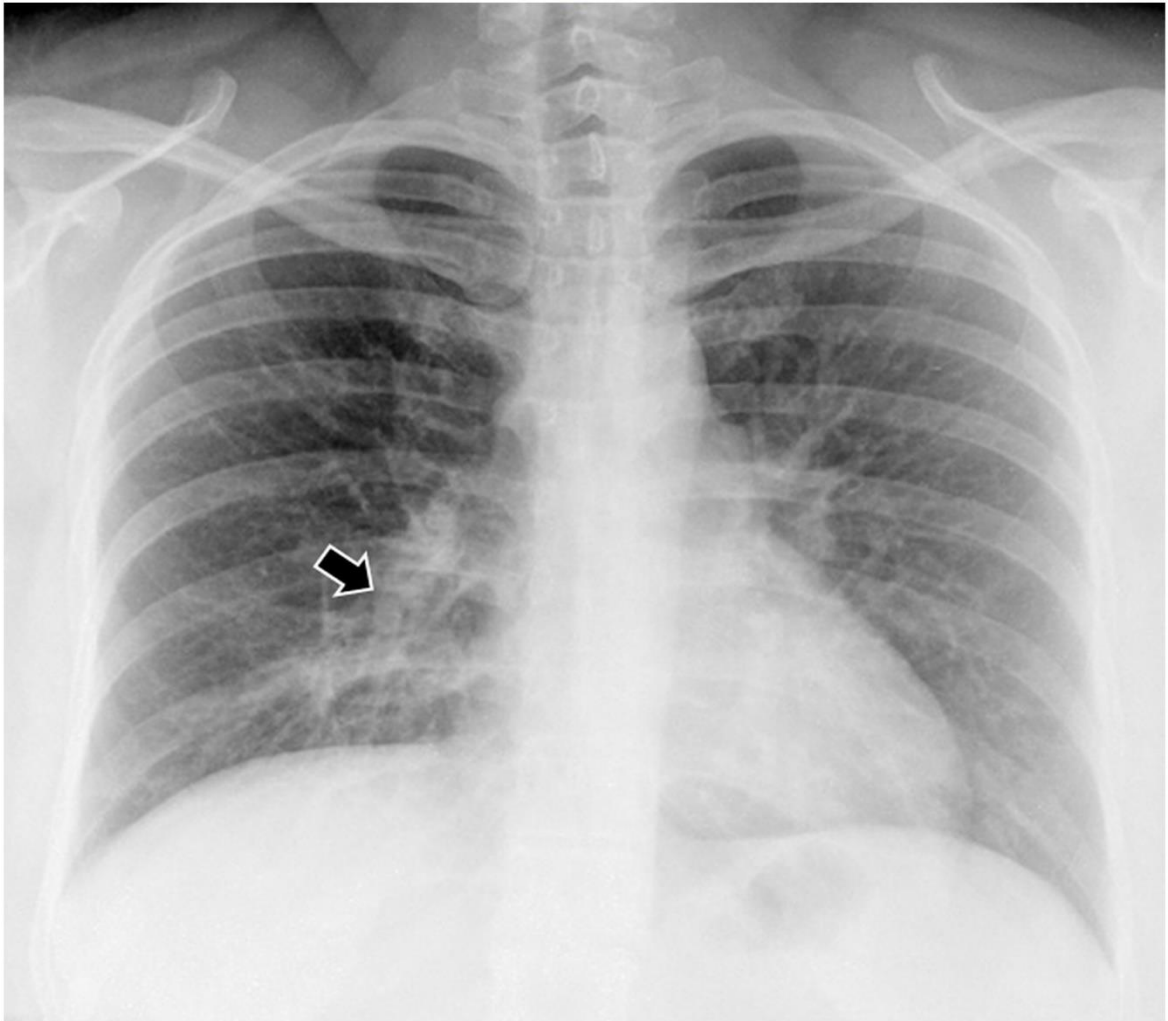
3.2 Ακτινολογικά ευρήματα

Οι ακτινολογικές εκδηλώσεις της νόσου των λεγεωναρίων κατά την έναρξη της νόσου δεν είναι δυνατό να διακριθούν από αυτές των λοιπών μορφών πνευμονίας. Ακτινολογική διαφοροποίηση ξεκινά από την τρίτη ημέρα της νόσησης όπου αρχίζει η συγκέντρωση υγρού σε κάποιο λοβό του πνεύμονα, το οποίο προοδευτικά επεκτείνεται και σε άλλους λοβούς του πνεύμονα όπου και ξεκινά ο σχηματισμός μιας μάζας ή ενός όζου. Διάχυτη συγκέντρωση υγρού σε όλο τον πνεύμονα παρατηρείται περίπου στο 25% των ασθενών. Ακτινογραφίες ανοσοκατεσταλμένων ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι δυνατό να παρουσιάζουν σαφώς οριζόμενες πυκνές περιοχές στην περιφέρεια του πνευμονικού παρεγχύματος και να γίνει η λανθασμένη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Πνευμονικά αποστήματα είναι δυνατό να παρουσιαστούν σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να διεισδύσουν στο πλευριτικό διάστημα και να προκαλέσουν πνευμονικό εμπύημα ή βρογχοπνευμονικό συρίγγιο.^{(2),(11),(21),(22)}

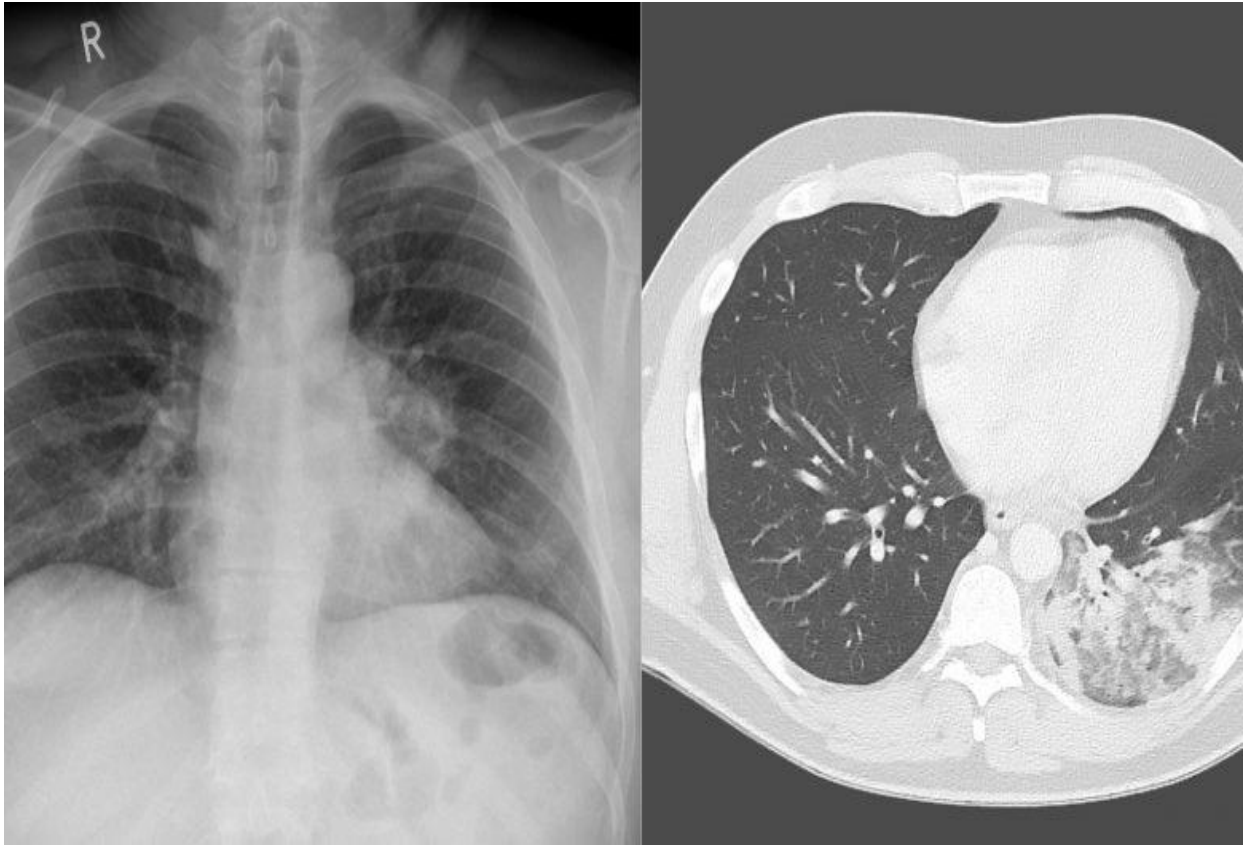
Η δημιουργία πνευμονικών κοιλοτήτων (σπηλαίων) μπορεί να συμβεί ακόμα και μετά την 14^η ημέρα από την έναρξη της νόσου πάρα τη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής και την εμφανή κλινική ανταπόκριση. Πλευριτική συλλογή παρατηρείται στο ένα τρίτο των ασθενών και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί ακόμα και να προηγείται της εμφάνισης υγρού στους πνεύμονες. Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει προοδευτική συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, παρά την κατάλληλη χορηγούμενη αντιβιοτική αγωγή, περίπου στο 30% των ασθενών. Αυτό το γεγονός δεν σημαίνει απαραίτητα και επιδείνωση της νόσου. Αντιθέτως, όταν συνυπάρχει το προαναφερθέν εύρημα με συνοδό επιδείνωση της κλινικής εικόνας, τότε ενδέχεται η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή να μην είναι αποτελεσματική.^{(11),(12),(22),(23)}

Τα παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος είναι δυνατό παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα ακόμα και όταν υπάρχει πολύ μεγάλη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Υποχώρηση και ύφεση της ακτινολογικής εικόνας στην ακτινογραφία θώρακα σε ποσοστό 60% παρατηρείται μετά από 12 εβδομάδες από την εκδήλωση της νόσου, ενώ πλήρης ύφεση στην ακτινολογική εικόνα της ακτινογραφίας θώρακος μπορεί να συμβεί και μετά από 4 μήνες. Η αξονική θώρακος είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος από την ακτινογραφία

θώρακος και έχει τη δυνατότητα να απεικονίσει πιο εκτεταμένη νόσο και χρησιμοποιείται στην περίπτωση που ο πυρετός επιμένει παρά την χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας.^{(11),(12),(21),(24)}



Εικόνα 7 : Ακτινολογικό εύρημα σε ακτινογραφία θώρακος face απο λοίμωξη με Legionella pneumophila - προσβολή πνεύμονα

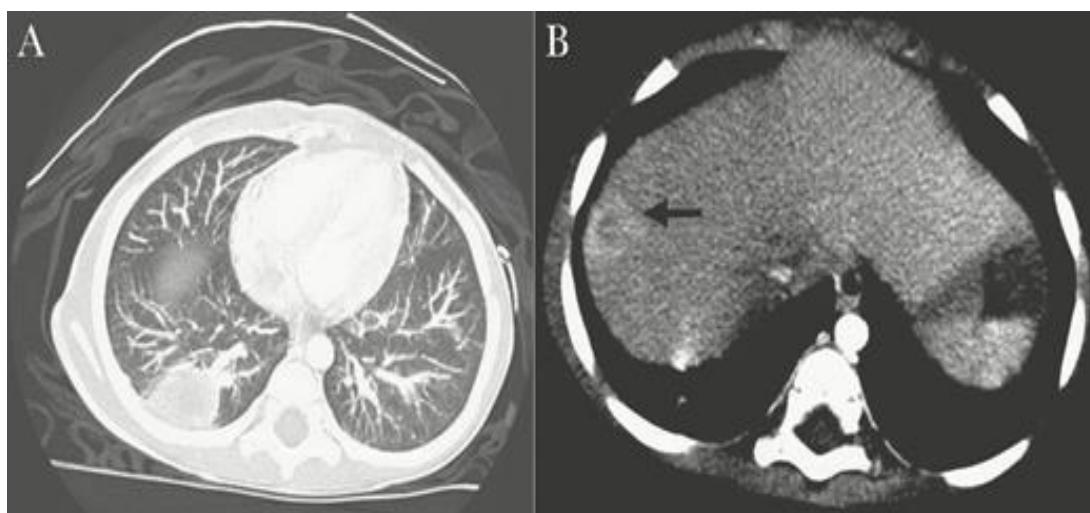


Εικόνα 8 :Πνευμονία από legionella pneumophila. (Δε) απεικόνιση της βλάβης με ct θώρακος

3.3 Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου των λεγεωναρίων

Έχει επιβεβαιωθεί ότι η Legionella Pneumophila μπορεί να εξαπλωθεί από το αναπνευστικό σύστημα σε σχεδόν όλο το σώμα. Πιο συγκεκριμένα, επειδή η πύλη εισόδου της λεγιονέλλα στον ξενιστή, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, είναι οι πνεύμονες, οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου προέρχονται μέσω αιματογενούς διασποράς από αυτούς. Ο συγκεκριμένος μικροοργανισμός έχει ανευρεθεί στο σπλήνα, στο ήπαρ, τους νεφρούς, το μυοκάρδιο, στα οστά και τον μυελό των οστών, στις αρθρώσεις, στους βουβονικούς, στους ενδοθωρακικούς λεμφαδένες και στο γαστρεντερικό σύστημα ευρύτερα.^{(12),(16)}

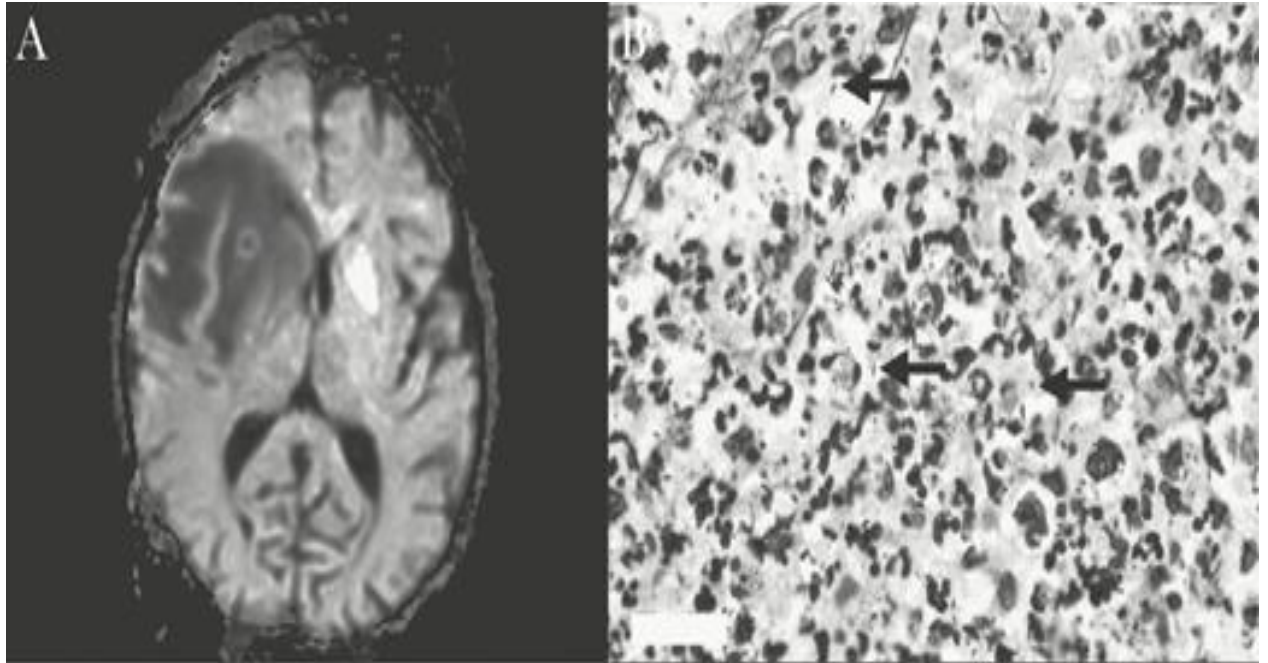
Οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τη *Legionella Pneumophila* έχουν βαρεία κλινική εικόνα. Συνήθως, προσβάλλονται οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, στους οποίους έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ρινοκολπίτιδας, παγκρεατίτιδας, περιτονίτιδας και πυελονεφρίτιδας. Το πιο συχνά προσβαλλόμενο όργανο εξωπνευμονικών εκδηλώσεων είναι η καρδιά, όπου η λοίμωξη εμφανίζεται με τη μορφή περικαρδίτιδας, μυοκαρδίτιδας και ενδοκαρδίτιδας. Ενδοκαρδίτιδα, η οποία οφείλονταν σε *Legionella* spp έχει αναφερθεί σε πολύ λίγες δημοσιεύσεις και όλοι οι ασθενείς είχαν προσθετική βαλβίδα. Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει πυρέτιο, νυχτερινούς ιδρώτες, κακουχία, απώλεια βάρους, συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και εκβλαστήσεις στο υπέρηχο καρδιάς.^{(11),(12),(25)}



Εικόνα 9 : Εξωπνευμονική λεγιονέλλωση : προσβολή (δε) λοβού ήπατος, απεικόνιση με ct θώρακος

Η λεγιονέλλα σπανίως εξαπλώνεται και προσβάλλει το νευρικό σύστημα. Όταν συμβαίνει αυτό, παρουσιάζεται με τη μορφή νευρολογικών εκδηλώσεων της εγκεφαλομυελίτιδας, εκδηλώσεις από την παρεγκεφαλίδα και περιφερική νευροπάθεια. Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από λεγιονέλλα μπορεί να μιμείται την ερπητική εγκεφαλίτιδα. Η νόσος των λεγεωνάριων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν συνδυασμό νευρολογικών, καρδιολογικών

και γαστρεντερολογικών συμπτωμάτων σε έδαφος ακτινολογικής εικόνας πνευμονίας σε ακτινογραφία θώρακος.^{(11),(12),(26)}



Εικόνα 10 : Εξωπνευμονική μορφή λεγιονέλλωσης : προσβολή (δε) μετωπιαίου λοβού, απεικόνιση με ct εγκεφάλου

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΛΟΙΜΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η κυτταρο-διαμεσολαβούμενη ανοσία είναι ο κύριος μηχανισμός άμυνας απέναντι στην λεγιονέλλα. Τα ανθρώπινα πολυμορφοπύρρηνα, μονοπύρρηνα και κυψελιδικά μακροφάγα μέσω ενός μηχανισμού σύντηξης συμπληρωματικών υποδοχέων τους και πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης της λεγιονέλλας συντελούν στη φαγοκυττάρωση της. Οι κυριότερες πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης της λεγιονέλλας που σχετίζονται με την προσκόλληση και την είσοδο τους στα μακροφάγα είναι οι εξής :

- Η μείζονα πρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης (MOMP)
- Η πρωτεΐνη Hsp60
- Η μείζονος λοιμοτοξικότητας ενισχυτική πρωτεΐνη^{(6),(27),(28)}

Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα είναι τα κυρίαρχα κύτταρα που εντοπίζονται σε ιστολογικά παρασκευάσματα από πνευμονικές εκκρίσεις ασθενών. Γενικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την λοιμοτοξικότητα των λεγιονελλών είναι οι εξής :

- Η έκφραση πολλαπλών πρωτεϊνών κατά την λοίμωξη των μακροφάγων
- Η έκφραση συγκεκριμένων πρωτεασών
- Η ύπαρξη πλασμιδίων μπορεί να επηρεάσει την ενδοκυττάρια επιβίωση (ιδίως στη Legionella Pneumophila)^{(5),(12),(29),(30)}

Επιδημιολογικές και γενετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ποικίλους παράγοντες που επηρεάζουν τη λοιμογόνο δύναμη και τη λοιμοτοξικότητα των λεγιονελλών και ιδίως της *Legionella Pneumophila* οι κυριότεροι εκ των οποίων αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα :

Λοιμογόνοι Παράγοντες των Λεγεωνελλών
<ul style="list-style-type: none">➤ Υδρολυτικά ένζυμα (πρωτεάσες, λιπάσες, εστεράσες, DNAσες)➤ Β-λακταμάσες➤ Εξωτοξίνη➤ Ενδοτοξίνες➤ Διαφυγή της βακτηριοκτόνου δράσης των φαγοκυττάρων

Πίνακας 2 : Λοιμογόνοι Παράγοντες των Λεγεωνελλών⁽⁵⁾

Μεγάλη σημασία για την παθογόνο δράση έχει η επιβίωση του μικροοργανισμού στα φαγοκύτταρα.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ λοιμώδους μορφής λεγιονέλλας και φαγοκυττάρων ακολουθεί τα εξής βήματα :

- Ένωση των μικροοργανισμών με υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των ευκαριωτικών κυττάρων
- Διείσδυση των μικροοργανισμών στα φαγοκύτταρα

- Αποφυγή βακτηριοκτόνου δράσης
- Σχηματισμός αναπαραγωγικού κυτταρικού κενοτοπίου
- Ενδοκυττάριος πολλαπλασιασμός και θάνατος του ξενιστή^{(12),(30),(31),(32)}

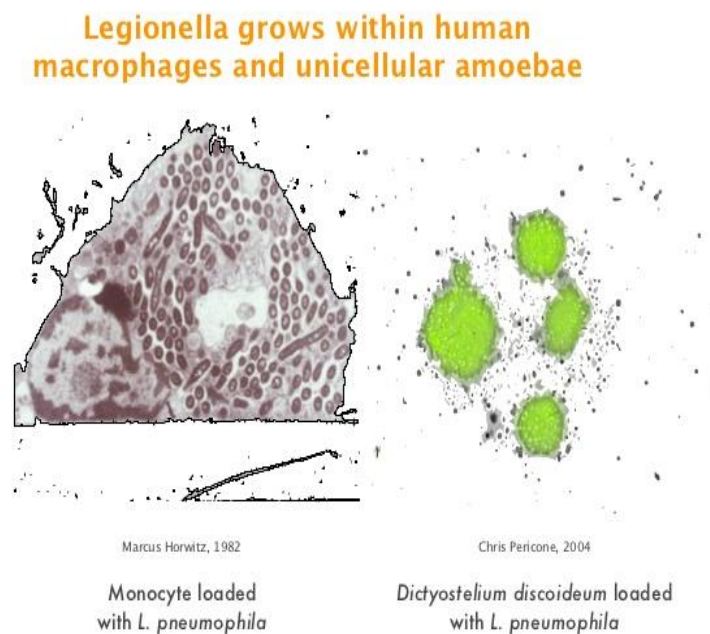
Έχει παρατηρηθεί αναστολή σύντηξης των λυσοσωμάτων και σχηματισμού φαγολυσοσώματος καθώς και αναστολή των οξειδωτικών διεργασιών μέσα στο κύτταρο. Σε αυτή την ιδιότητα οφείλεται και η αποβολή του αντιγόνου των λεγιονελλών για μεγάλο χρονικό διάστημα από τα ούρα μετά τη θεραπεία της λοίμωξης. Επίσης, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου παίζει η απελευθέρωση ενδοτοξινών, κυρίως λιποπολυσακχαριτών, οι οποίες προκαλούν ιστική καταστροφή, αλλά και εξωτοξινών που παρατηρείται στην *Legionella Pneumophila*.^{(30),(32),(33)}

Κατά την μακροσκοπική εξέταση των πνευμόνων παρατηρείται συνήθως ύπαρξη πολυεστιακής πνευμονίας. Σε μικροσκοπική εξέταση παρατηρείται κατάληψη των κυψελίδων και των τελικών βρογχιολίων από φλεγμονώδες εξίδρωμα το οποίο περιέχει μεγάλες ποσότητες ινικής ενώ η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να επεκταθεί και σε μεγαλύτερους βρόγχους. Επίσης, έχει παρατηρηθεί διάχυτη καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος με σχηματισμό υάλινης μεμβράνης και ως επιπλοκή της νόσου αναφέρονται ενδοκυψελιδική ή διάμεση ίνωση και ο σχηματισμός μικροαποστημάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα.^{(12),(34),(35)}

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν σε λοίμωξη από πλευράς ξενιστή είναι οι εξής :

- I. Η ηλικία : η νόσος των λεγεωναρίων προσβάλλει κυρίως τα ηλικιωμένα άτομα
- II. Το φύλο : προσβάλλονται συχνότερα οι άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία 3:1 με 4:1

- III. Κάπνισμα και αλκοόλ : επηρεάζουν όχι μόνο την επιδεκτικότητα στην νόσηση και την νοσηρότητα των χρηστών καπνού και αλκοόλ
- IV. Υποκείμενα νοσήματα : πιο αναλυτικά, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι νεοπλασίες καθώς και οι νόσοι που προσβάλλουν τους νεφρούς οδηγούν σε ελάττωση της ικανότητας του πάσχοντος να ανθίσταται σε λοιμώξεις και καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος.
- V. Άτομα, τα οποία είναι σε ανοσοκατασταλτική αγωγή ή είναι μεταμοσχευμένα είναι πιο επιρρεπή στη λοίμωξη από την *Legionella Pneumophila* λόγω καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος.^{(4),(5),(11),(12),(29),(30)}



Εικόνα 11 : Ανάπτυξη λεγιονέλλας σε ανθρώπινα μακροφάγα και σε αμοιβάδα

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΛΕΓΙΟΝΕΛΛΩΣΗΣ

Η διάγνωση των λεγιονελλώσεων δεν μπορεί να στηριχτεί στα κλινικά στοιχεία τα είναι κοινά σε όλες τις οξείες μικροβιακές πνευμονίες ή γριπποειδείς νόσους. Η διάγνωση θα πραγματοποιηθεί με βάση κυρίως, στα εργαστηριακά δεδομένα. Τα είδη των λεγιονέλλων είναι μικροί gram (-) βάκιλοι, οι οποίοι γενικώς εμφανίζονται ως μικροί κοκκοβάκιλοι σε μολυσμένους ιστούς ή εκκρίσεις, ενώ οι μακριές νηματοειδείς μορφές εμφανίζονται μόνο στα μέσα καλλιέργειας.^{(5),(6),(36)}

Οι εργαστηριακές εξετάσεις για την διάγνωση των λεγιονελλών είναι οι εξής :

1. Μικροσκοπικές εξετάσεις από το κλινικό δείγμα
2. Καλλιέργεια για απομόνωση της λεγιονέλλας και εξετάσεις για την ταυτοποίηση και την τυποποίηση τους (η καλλιέργεια του μικροοργανισμού παραμένει η μέθοδος εκλογής για την εργαστηριακή του διάγνωση)^{(6),(8),(11),(36)}
3. Αναζήτηση αντιγόνων λεγιονέλλας στα ούρα
4. Αναζήτηση ειδικών αντισωμάτων στο αίμα του ασθενή ⁽⁶⁾
5. PCR (Polymerase Chain Reaction), ανίχνευση της λεγιονέλλας μέσω αυτής της μεθόδου παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα αλλά όχι μεγαλύτερη ευαισθησία από την καλλιέργεια. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ταχύτητα της διάγνωσης αλλά και το γεγονός ότι μπορούν να ανευρεθούν και άλλα είδη λεγιονέλλας εκτός της *Legionella Pneumophila*.^{(5),(6),(36),(37),(38)}

Αιμοκαλλιέργεια δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί καθώς το παθογόνο ανευρίσκεται στο αίμα μόνο στη φάση γενικευμένης πολυσυστηματικής διασποράς.

Το δείγμα για τις δύο πρώτες ομάδες εξετάσεων είναι πτύελα αλλά προτιμότερα είναι τα βρογχοπνευμονικά εκπλύματα και αναρροφήματα. Μπορεί να είναι και πλευριτικό υγρό ή υλικό βιοψίας από τους πνεύμονες μετά από θάνατο. Η μεταφορά του δείγματος αυτούσιου ή σε υλικό μεταφοράς.^{(6),(36)}

Μικροσκοπικές εξετάσεις για λεγιονέλλες :

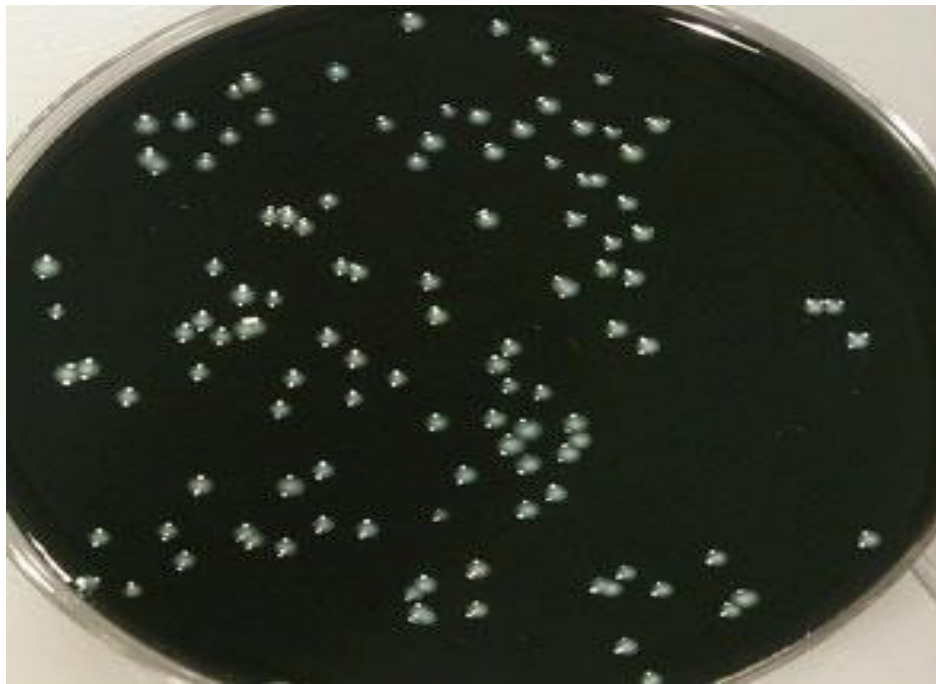
- I. Άμεσος ανοσοφθορισμός : Πραγματοποιείται στο κλινικό υλικό με τη χρήση φθορίζοντων αντισωμάτων. Το αντίσωμα συνήθως είναι προς τους ορότυπους 1 έως 6 της Legionella Pneumophila και αυτός ο ορός καλύπτει το μεγαλύτερο ποσοστό από τις λεγιονέλλες αλλά όχι όλες, ενώ υπάρχουν και φθορίζοντες οροί και για τους υπόλοιπους τύπους. Τέλος, υπάρχουν οροί με μεγαλύτερη ειδικότητα μόνο- ή πολυκλωνικοί για κάθε ορότυπο όχι μόνο για την Legionella Pneumophila αλλά και για τα άλλα είδη λεγιονέλλας. Αποτελεί μέθοδο που εφαρμόζεται στο CDC (Center for Disease Control).

- II. Χρώση του κλινικού δείγματος με ειδικές χρώσεις : Ειδικές χρώσεις όπως είναι η Dierdele, η Sudan Black B και η οξυάντοχη ιστολογική χρώση. Με τη χρώση Gram δεν αναγνωρίζεται η λεγιονέλλα στο κλινικό δείγμα γιατί ενώ αποχρωματίζεται με το οινόπνευμα δεν αποχρωματίζεται με τη δεύτερη χρωστική.

Καλλιέργεια για απομόνωση και ταυτοποίηση λεγιονελλών :

Το δείγμα είναι συνήθως πτύελα ή βρογχοπνευμονικό έκπλυμα ή αναρρόφημα. Σε περίπτωση που το δείγμα είναι πτύελα θα προστεθεί στα καλλιεργητικά υλικά συνδυασμός αντιβιοτικών για την αναστολή ανάπτυξης των μικροβίων της χλωρίδας του τα οποία επιμολύνουν τα πτύελα, όπως είναι ο συνδυασμός κεφαμανδόλης και πολυμυξίνης.^{(12),(36),(38)}

Το υλικό εκλογής είναι το BCYE ενώ επίσης καλά υλικά είναι το CYE άγαρ και το F-G άγαρ. Η επώαση γίνεται 37°C αερόβια ή παρουσία 5% CO₂, για 2 -3 ημέρες και αν δεν αναπτυχθούν αποικίες έως 7 ημέρες. Στα τρυβλία των καλλιιεργειών αυτών θα αναζητήσουμε μικρές με καστανή χροιά πέριξ τους αποικίες. Θα γίνουν παρασκευάσματα τα οποία σε πρώτη φάση θα χρωματιστούν με μισή Gram και θα ακολουθήσει αποχρωματισμός και χρώση με σαφρανίνη. Στην πρώτη φάση της χρώσεως θα δούμε στο μικροσκόπιο νηματοειδή βακτήρια, ενώ στη δεύτερη φάση δεν θα δούμε καθόλου βακτήρια. Ακολουθεί ανακαλλιέργεια από το υπόλοιπο της αποικίας με τα βακτήρια τα οποία δεν χρωματίστηκαν με σαφρανίνη σε υλικό της πρωτοκαλλιέργειας και από τα ανακαλλιεργήματα θα γίνουν οι βασικές ταυτοποιητικές βιοχημικές δοκιμές που δεν επαρκούν.^{(5),(6),(11),(36),(38),(39)}



Εικόνα 12 : Καλλιέργεια Legionella Pneumophila σε B.C.Y.E. άγαρ

Ανίχνευση αντιγόνων λεγιονελλών στα ούρα :

Ένα σύμπλεγμα αντιγόνων ειδικών τα οποία αντιδρούν με τους αντι-ορούς έναντι των λεγιονελλών αποβάλλονται με τα ούρα του ασθενούς και η αποβολή των εν λόγω ουσιών ξεκινά από το οξύ στάδιο της νόσου και ακόμα και μήνες μετά την αποδρομή της νόσου.⁽³⁶⁾

Οι μέθοδοι εντοπισμού των αντιγόνων των λεγιονελλών στα ούρα είναι οι εξής :

- Ραδιοανοσολογική μέθοδος (μέθοδος RIA)

- Ανοσοενζυμικές EIA, ELISA

- Συγκολλητινοαντίδραση Latex (η πιο εύχρηστη μέθοδος αλλά με τα χαμηλότερα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας)

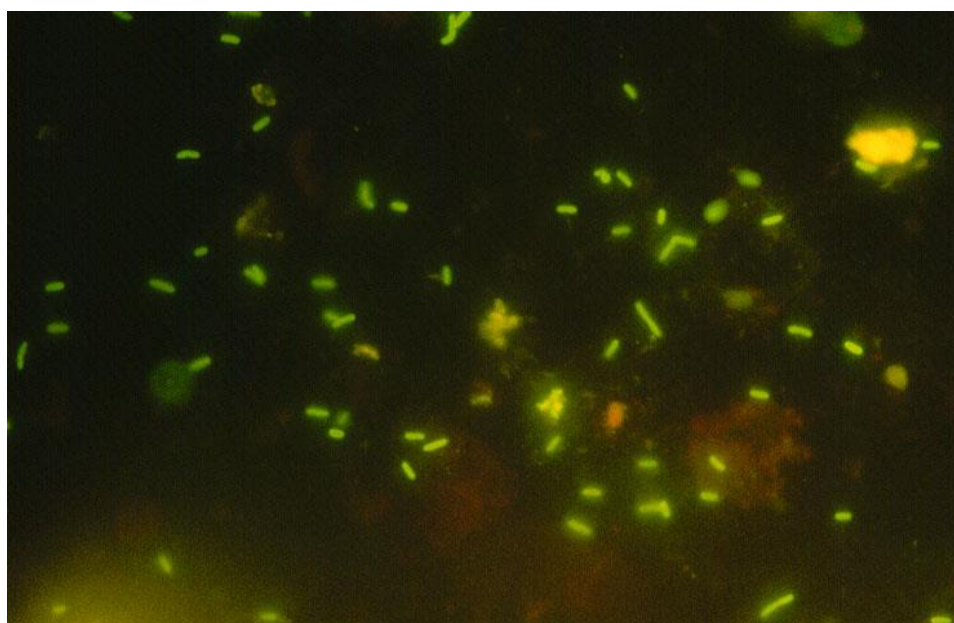
Η αναζήτηση αντιγόνων στα ούρα και ο άμεσος ανοσοφθορισμός στο κλινικό δείγμα αποτελούν τις δύο << ταχείες μεθόδους >> της εργαστηριακής διάγνωσης των λεγιονελλώσεων.^{(36),(38),(39),(40),(41)}

Οροδιάγνωση λεγιονελλώσεων :

Μετά από λοίμωξη από λεγιονέλλα εμφανίζονται στο αίμα των πασχόντων ειδικά αντισώματα, των οποίων η αύξηση του τίτλου τους (η ορομεταστροφή) συμβαίνει από 3 έως 6 βδομάδες. Για την αξιολόγηση του τίτλου των αντισωμάτων απαιτούνται τουλάχιστον δύο δείγματα αίματος, ένα κατά την έναρξη της νόσου και ένα μετά την εικοστή ημέρα. Υπάρχουν ποικίλες τεχνικές αλλά η μέθοδος εκλογής

είναι αυτή του έμμεσου ανοσοφθορισμού καθώς αυτή παρέχει τους υψηλότερους συντελεστές αξιοπιστίας, ευαισθησίας και ειδικότητας.

Ο εντοπισμός και ο προσδιορισμός των ειδικών ανοσοσφαιρινών IgG και IgM δεν βοηθούν ούτε στη διάγνωση, ούτε και στην παρακολούθηση της νόσου γιατί αμφότερες οι τάξεις των ανοσοσφαιρινών εμφανίζονται και εξαφανίζονται ταυτόχρονα. Οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (EIA, ELISA) είναι πολύ καλές εφόσον υπάρχουν τα ειδικά αντιγόνα καθώς οι συντελεστές ευαισθησίας και ειδικότητας μπορεί να είναι εξίσου υψηλοί όσο και με την τεχνική του ανοσοφθορισμού. Συγκολλητινοαντίδραση πάνω στην πλάκα εφαρμόζεται στο CDC λόγω της μεγάλης της απλότητας αλλά έχοντας υπόψη τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα.^{(5),(6),(36),(42),(43)}



Εικόνα 13 : Ανίχνευση της Legionella με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι μακρολίδες (ιδιαίτερα η αζιθρομυκίνη) και οι αναπνευστικές κινολόνες είναι τα αντιβιοτικά εκλογής και είναι αποτελεσματικά και ως μονοθεραπεία. Σε σύγκριση με την ερυθρομυκίνη, οι νεότερες μακρολίδες έχουν *in vitro* υψηλότερη ενδοκυττάρια αποτελεσματικότητα, επιτυγχάνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε αναπνευστικές εκκρίσεις και σε πνευμονικούς ιστούς , ενώ παρατηρούνται και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η φαρμακοκινητική των νεότερων μακρολίδων και των κινολονών επιτρέπει τη χρήση θεραπευτικών σχημάτων μιας ή δυο ημερησίων δόσεων. Οι κινολόνες είναι τα αντιβιοτικά εκλογής σε μεταμοσχευμένους ασθενείς καθώς τόσο οι μακρολίδες, όσο και η ριφαμπικίνη αλληλεπιδρούν φαρμακολογικά με την κυκλοσπορίνη και το tacrolimus (φάρμακα που χορηγούνται στους προαναφερθέντες ασθενείς).^{(2),(5),(11),(12)}

Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι παρουσιάζονται λιγότερες επιπλοκές πνευμονίας και ταχύτερη κλινική απόκριση στους ασθενείς που λαμβάνουν αναπνευστικές κινολόνες σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν μακρολίδες. Η αρχική χορήγηση θεραπείας πρέπει να ξεκινά ενδοφλεβίως και μετά την πρώτη κλινική απόκριση η οποία αναμένεται μέσα σε χρονικό διάστημα 3 με 5 ημερών, είναι δυνατό να συνεχιστεί από του στόματος. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας στον ανοσοεπαρκή ξενιστή διαρκεί περίπου 10 με 14 ημέρες. Εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν οι τετρακυκλίνες και οι αντίστοιχες δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη. Η τιγκακυκλίνη παρουσιάζει δραστηριότητα *in vitro* αλλά η κλινική εμπειρία με αυτό το φάρμακο είναι ελάχιστη. Αντιμικροβιακοί παράγοντες όπως είναι η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη, η ιμιπενέμη και η κλινδαμυκίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου με αμφίβολα αποτελέσματα.^{(11),(12),(44)}

Σε ασθενείς με πολύ κακή κλινική εικόνα και κατάσταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός σχημάτων με αζιθρομυκίνη, κινολόνη και / ή ριφαμπικίνη αλλά αυτές οι πρακτικές εφαρμόζονται κυρίως εμπειρικά καθώς δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες που να μας παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Η ριφαμπικίνη είναι ιδιαίτερα δραστική τόσο *in vitro* όσο

και σε κυτταρικά μοντέλα. Οι αλληλεπιδράσεις της ριφαμπικίνης με άλλες φαρμακευτικές αγωγές και η ανεπιθύμητη ενέργεια της αναστρέψιμης υπερχολερυθριναιμίας που προκαλεί, μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τον χρονικό περιορισμό του θεραπευτικού σχήματος σε 3 με 5 ημέρες. Μεγαλύτερης διάρκειας θεραπευτικά σχήματα της τάξης των 3 εβδομάδων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών και ασθενών με αρκετά προχωρημένη νόσο. Με την αζιθρομυκίνη η οποία έχει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής, ένα θεραπευτικό σχήμα διάρκειας 5 έως 10 ημέρες είναι αποτελεσματικό στην πλειονότητα των περιπτώσεων.^{(11),(12),(45),(46),(47)}

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα κυριότερα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της νόσου των λεγεωνάριων και των λεγεονελλώσεων ευρύτερα :

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΛΕΓΙΟΝΕΛΛΑ	
Αντιμικροβιακός Παράγοντας	Δοσολογία^a
Μακρολίδες	
Αζιθρομυκίνη	500 mg ^b PO ή IV ^c q24h
Κλαριθρομυκίνη	500 mg PO ή IV ^c q12h
Κινολόνες	
Λεβοφλοξασίνη	750 mg IV q24h 500 mg ^b PO q24h
Σιπροφλοξασίνη	400 mg IV q8h 750 mg PO q12h
Μοξιφλοξασίνη	400 mg ^b PO q24h

Κετολίδες	
Τελιθρομυκίνη	800 mg PO q24h
Τετρακυκλίνες	
Δοξυκυκλίνη	100 mg ^b PO ή IV q12h
Μινοκυκλίνη	100 mg ^b PO ή IV q12h
Τετρακυκλίνη	500 mg PO ή IV q6h
Τιγκεκυκλίνη	100 mg φόρτιση και μετά 50 mg IV q12h
Άλλοι παράγοντες	
Τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζολη	160/800 mg IV q8h 160/800 mg PO q12h
Ριφαμπικίνη ^d	300 – 600 mg PO ή IV q12h

Πίνακας 3 : Αντιμικροβιακή Θεραπεία για τη λοίμωξη από λεγιονέλλα⁽¹¹⁾

a: η δοσολογία προέρχεται από την κλινική εμπειρία

b: συνήθως συστήνεται ο διπλασιασμός της 1^{ης} δόσης

c: η IV χορήγηση δεν είναι εφικτή σε κάποιες χώρες

d: η ριφαμπικίνη χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με μια μακρολίδη
ή μια κινολόνη⁽¹¹⁾

7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι δείκτες θνησιμότητας από τη νόσο των λεγεωναρίων εξαρτώνται από τους εξής παράγοντες :

- Από τα υποκείμενα συνοδά νοσήματα του ασθενούς
- Από τη βαρύτητα της πνευμονίας
- Από την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς
- Από την έγκαιρη και κατάλληλη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής.

Παρατηρείται μεγαλύτερη θνησιμότητα και θνητότητα (80%) στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή στα αρχικά στάδια της νόσου. Όταν χορηγηθεί εγκαίρως η κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς από νόσο των λεγεωναρίων της κοινότητας τότε η θνησιμότητα της νόσου κυμαίνεται από 0% έως 11% ενώ χωρίς την κατάλληλη θεραπεία μπορεί να φτάσει έως και 31%.^{(11),(12),(48)} Σε μια μελέτη επιζώντων από μια επιδημία νόσου λεγεωναρίων της κοινότητας, συμπτώματα όπως εξάντληση, νευρολογική σημειολογία και αδυναμία ανευρέθηκαν στο 63-75% των ασθενών 17 μήνες μετά την λήψη των αντιβιοτικών.⁽⁴⁹⁾

8. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η νόσηση από την *Legionella Pneumophila* δεν αποτρέπει την επαναλοίμωξη από τον μικροοργανισμό ενώ δεν υπάρχει ανθρώπινο εμβόλιο κατά της νόσου των λεγεωναρίων. Η αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη γενικότερα δεν συνίσταται αλλά πιθανώς να έχει κάποια αποτελεσματικότητα σε ανοσοκατεσταλμένους νοσηλευόμενους ασθενείς. Σε επιδημίες της νοσοκομειακής πνευμονίας από *Legionella Pneumophila* θα να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση αντιβιοτικής χημειοπροφύλαξης σε υψηλού κινδύνου νόσησης ασθενείς με στόχο τον όσο το δυνατό μεγαλύτερο περιορισμό της επιδημίας.

Η δόμηση κατάλληλων κτιριακών υποδομών, πύργων ψύξης και σχεδιασμού υδραυλικών εγκαταστάσεων πόσιμου ύδατος αποτελούν βασικό τρόπο προφύλαξης από τη νόσο και περιορισμού τόσο της συχνότητας όσο και του εύρους της μόλυνσης των συγκεκριμένων εγκαταστάσεων από την *Legionella Pneumophila*. Ο υπολογισμός της ανάλυσης κινδύνου αποτελεί βασικό συστατικό του μηχανισμού περιβαλλοντικού ελέγχου του μικροοργανισμού. Συστάσεις κατά το σχεδιασμό εγκαταστάσεων σπα καθώς και συντήρησης αυτών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου των λεγεωναρίων σε αυτούς τους χώρους. Επίσης, η χρήση μονοχλωραμίνης στα συστήματα του δημοσίου δικτύου ύδρευσης μειώνει τον αποικισμό του πόσιμου νερού από τη *Legionella Pneumophila* αλλά και την επίπτωση της νοσοκομειακής νόσου των λεγεωναρίων. Ευρύτερη χρήση αυτού του μέτρου ίσως οδηγήσει γενικότερα σε μείωση της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων.^{(4),(12),(50),(51),(52)}

Η τακτική λήψη περιβαλλοντικών καλλιεργειών ως μέτρο πρόληψης και προφύλαξης από την νόσο των λεγεωναρίων δεν παρουσιάζει ομόφωνη αποδοχή τόσο σε εθνικό, όσο και σε διεθνές επίπεδο. Η λεγιονέλλα που απαντάται στο υδάτινο φυσικό περιβάλλον σχεδόν ποτέ δεν προκαλεί νόσο και η παρουσία των φυσιολογικών διακυμάνσεων της παρουσίας του μικροοργανισμού, η ανακρίβεια στις διάφορες μεθόδους μέτρησης και η ευρεία ετερογένεια της λεγιονέλλα στις περιβαλλοντικές συγκεντρώσεις της, καθιστούν δύσκολη την θέσπιση μιας κοινής τιμής περιβαλλοντικής συγκέντρωσης της, η οποία θα αποτελεί το όριο

αποκατάστασης της. Η χαμηλή προγνωστική αξία της θετικής καλλιέργειας σε σχέση με την παρουσία της νόσου των λεγεωναρίων είναι ο βασικός λόγος για τον οποίο πολλές κυβερνήσεις αλλά και διεθνείς οργανισμοί υγείας δεν υιοθετούν την τακτική λήψη περιβαλλοντικών καλλιιεργειών ως παράγοντα υπολογισμού ανάλυσης κινδύνου της νόσου των λεγεωναρίων.^{(4),(50),(53)}

Πολλοί οργανισμοί υγείας συνιστούν ότι στα νοσοκομειακά συστήματα ύδρευσης, τα οποία εξυπηρετούν τμήματα όπου νοσηλεύονται ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες για *Legionella Pneumophila* και όταν αυτές ανευρίσκονται θετικές θα πρέπει να γίνεται αποκατάσταση και εξυγίανση του δικτύου. Άλλοι οργανισμοί υγείας συνιστούν ότι ο έλεγχος με καλλιέργειες θα πρέπει να περιλαμβάνει όλο το δίκτυο υδάτινης διαχείρισης του νοσοκομείου και όχι μόνο τα τμήματα που περιθάλπουν ή νοσηλεύουν ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε μια αναδρομική μελέτη στο Pittsburgh των ΗΠΑ αναφέρει ότι η τακτική λήψη καλλιιεργειών στο δίκτυο ύδρευσης του πόσιμου νερού στο νοσοκομείο και η απολύμανση του όταν ξεπεραστεί το κρίσιμο όριο του 30% των αποικισμένων σημείων του δικτύου, οδήγησε σε δραστική μείωση της νοσοκομειακής επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων στην συγκεκριμένη πολιτεία.^{(4),(12),(54),(55),(56),(57)}

ΜΕΡΟΣ Β

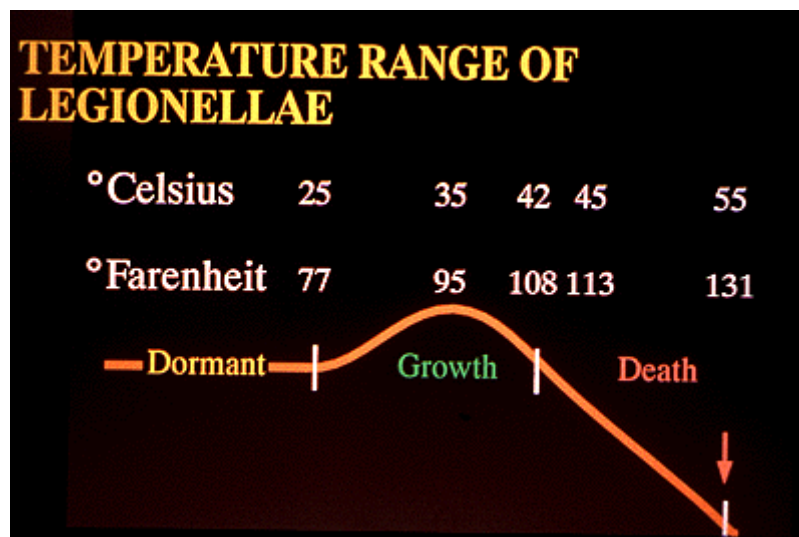
1. ΟΙΚΟΛΟΓΙΑ

Η κατανόηση του τρόπου της αλληλεπίδρασης της λεγιονέλλας τόσο με το φυσικό περιβάλλον όσο και με τους λοιπούς μικροοργανισμούς μπορεί να μας βοηθήσει στην κατανόηση των παραγόντων εκείνων που συμβάλλουν στην επιβίωση και ανάπτυξη της σε τεχνητά υδάτινα περιβάλλοντα. Η λεγιονέλλα συναντάται σε φυσικά και τεχνητά υδάτινα περιβάλλοντα παγκοσμίως και μπορεί να επιβιώσει σε ποικίλες περιβαλλοντικές συνθήκες. Είναι οξεάντοχα βακτήρια και έχουν απομονωθεί από περιβαλλοντικές πηγές με PH 2,7 έως 8,3. Έχουν απομονωθεί από νερό σε φυτά σε τροπικά δάση, από στάσιμα επιφανειακά ύδατα μέχρι και σε θαλασσινό νερό. Επίσης, μπορεί να επιβιώσει και σε τεχνητά περιβάλλοντα με υπέρτονο περιβάλλον.^{(4),(6),(12),(58)}

1.1 Θερμοκρασία

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η επιβίωση της λεγιονέλλας είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Ο μικροοργανισμός έχει απομονωθεί από ποικίλα υδάτινα περιβάλλοντα σε θερμοκρασίες από 25°C έως 70 °C. Πολύπλοκα υδάτινα συστήματα όπως είναι αυτά του αυτόματου κλιματισμού και των πισινών spa, χρησιμοποιούν νερό στην βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξης της λεγιονέλλας. Πιο συγκεκριμένα, η *Legionella Pneumophila* επιβιώνει και αναπτύσσεται στο υδάτινο περιβάλλον σε εύρος θερμοκρασιών 25°C με 45°C και σε βέλτιστο εύρος ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού 32 °C με 42 °C. Για αυτό το λόγο συστήνεται η θερμοκρασία διανομής και αποθήκευσης ύδατος να είναι κάτω από 25 °C και ιδανικά κάτω από 20 °C. Γενικά, η *Legionella Pneumophila* θεωρείται

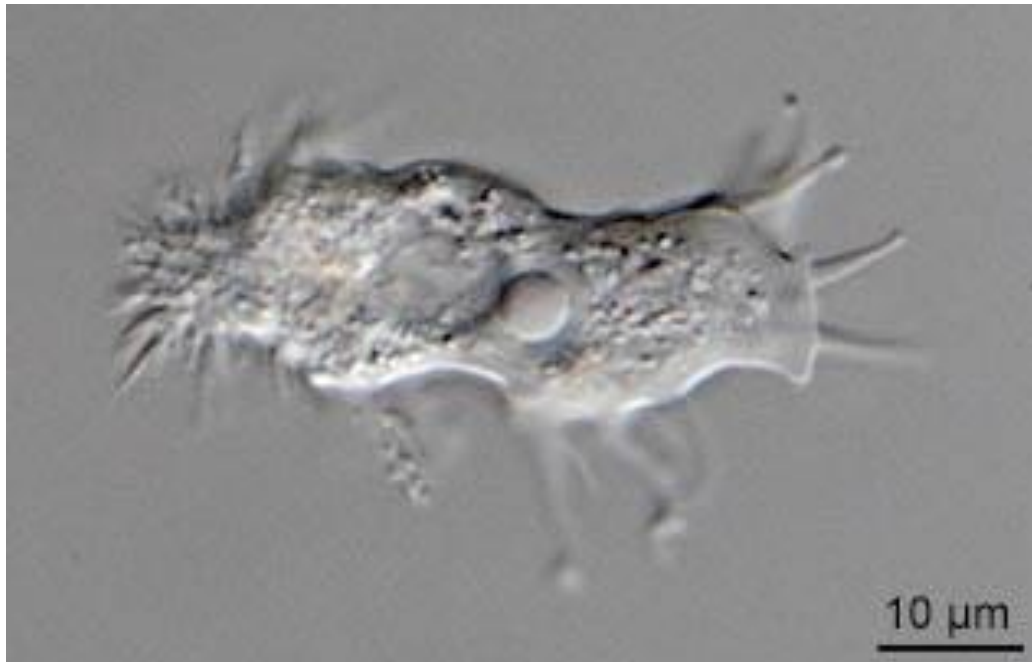
θερμοάντοχο μικρόβιο και μπορεί να επιβιώσει σε θερμοκρασία 50 °C για αρκετές ώρες.^{(12),(58),(59),(60)}



Εικόνα 14 : Εύρος θερμοκρασιών ανάπτυξης Legionella pneumophila

1.2 Μικροοργανισμοί

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην επιβίωση της λεγιονέλλα στο υδάτινο περιβάλλον παίζει η αλληλεπίδραση της με άλλους μικροοργανισμούς όπως είναι τα πρωτόζωα, η *Fischerella* spp και άλλα βακτήρια. Έχει επιβεβαιωθεί ότι η *Legionella Pneumophila* είναι προαιρετικώς ενδοκυττάρια παράσιτα, ενώ μπορεί να αναπτυχτεί σε 14 είδη πρωτόζωων στα οποία περιλαμβάνονται η *acanthamoeba*, η *naegleria* και η *hartmanella* spp. Τα πρωτόζωα είναι πολύ σημαντικός ξενιστής που επιτρέπουν την ανάπτυξη της λεγιονέλλας τόσο στο φυσικό περιβάλλον, όσο και στο τεχνητό. Παρόλα αυτά, δεν είναι δυνατή η ανάπτυξη και η επιβίωση της λεγιονέλλας σε όλα τα είδη αμοιβάδας, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη κάποιου βαθμού ειδικεύσης ξενιστή για κάθε είδος λεγιονέλλας. Όταν φαγοκυτταρωθεί η *Legionella Pneumophila* τότε η επιβίωση της εξαρτάται από την θερμοκρασία του ύδατος. Στους 22 °C και κάτω, δεν είναι εφικτή η επιβίωση της στην αμοιβάδα, ενώ στους 35 °C είναι δυνατή η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός της.^{(12),(32),(33),(59),(61),(62)}



Εικόνα 15 : acanthamoeba

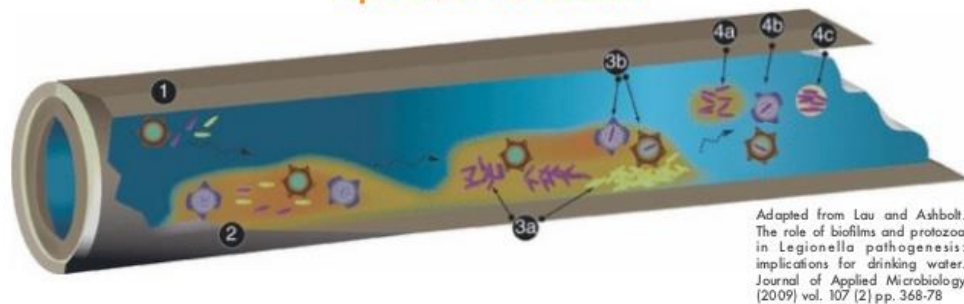
Η θερμοκρασία επίσης επηρεάζει την έκφραση των μαστιγίων, η παρουσία των οποίων αυξάνει την λοιμοτοξικότητα των εν λόγω μικροοργανισμών και έχει παρατηρηθεί ότι οι περισσότερες μαστιγωτές μορφές λεγιονέλλας αναπτύσσονται σε θερμοκρασίες μεταξύ 30 - 37 °C.⁽¹²⁾ Τα πρωτόζωα βοηθούν την *Legionella Pneumophila* να επιβιώσει από μικροβιοκτόνους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την θερμική απολύμανση. Η λεγιονέλλα μπορεί να επιβιώσει εγκυτωμένη σε κύτταρα αμοιβάδας και αυτό το γεγονός έχει προταθεί ως μηχανισμός άμυνας απέναντι σε δυσμενείς και αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες καθώς μηχανισμός επιβίωσης σε αερομεταδιδόμενα σταγονίδια.^{(12),(32),(62),(63),(64)}

1.3 Βιοφίλμ

Πολύ σημαντικός είναι και ο ρόλος του βιοφίλμ. Πιο αναλυτικά, βιοφίλμ μπορούμε να ορίσουμε το φαινόμενο του αποικισμού των επιφανειών τόσο των φυσικών, όσο και των τεχνητών οικοσυστημάτων από κάποιο μικροοργανισμό έτσι ώστε να διασφαλιστεί η επιβίωση του. Η *Legionella Pneumophila* σχηματίζει βιοφίλμ ως μηχανισμό άμυνας απέναντι σε αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες όπως είναι η έλλειψη θρεπτικών συστατικών και οι ακραίες τιμές θερμοκρασίας. Η προσκόλληση στις περιβαλλοντικές επιφάνειες επιτυγχάνεται μέσω μιας εξωκυττάριας πολυσακχαριδικής ουσίας που εκκρίνεται από τα κύτταρα. Αυτή η ουσία (ο γλυκοκάλυκας) είναι μια ενυδατωμένη πολυανιονική πολυσακχαριδική μάτρυα, παραγόμενη από πολυμεράσες προσκολλημένες στο λιποπολυσακχαριδικό τμήμα του κυτταρικού τοιχώματος. Σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης του βιοφίλμ είναι δυνατή η απόσπαση τμήματος του σχηματιζόμενου βιοφίλμ και σε περίπτωση που οι περιβαλλοντικές συνθήκες το επιτρέπουν να αποικιστεί ένα διαφορετικό τμήμα του συστήματος.^{(6),(12),(65),(66)}

Τα μικροβιακά βιοφίλμ είναι εξαιρετικά σύνθετα και ετερογενή μικροβιακά οικοσυστήματα και μπορούν να αποτελούνται από βακτήρια, άλγη και πρωτόζωα. Βιοφίλμ που περιλαμβάνουν λεγιονέλλα και πρωτόζωα, σχηματίζονται στις επιφάνειες κακώς συντηρούμενων κτιρίων και πύργων ψύξης. Συνηθέστερα, παρουσιάζονται στο όριο μεταξύ υδάτινων και στερεών επιφανειών και κυρίως σε συστήματα χαμηλής ροής ύδατος και όπου υπάρχουν στάσιμα ύδατα. Μέσα στο βιοφίλμ η λεγιονέλλα βρίσκεται σε μια δομή (εξωκυττάρια μάτρυα) που παρέχει στήριξη, θρεπτικά συστατικά, κατάλληλες συνθήκες Ph και οξυγόνωσης αλλά και προστασίας από βακτηριοκτόνους παράγοντες και για αυτό το λόγο έχει προταθεί από αρκετούς ερευνητές ότι αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό που επιτρέπει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό της λεγιονέλλας εκτός ενός ξενιστή.^{(12),(66),(67)}

Legionella infections can be traced to multi-species biofilms



1. Legionella along with various protozoa species (and different bacterial species) enter drinking water systems.
2. Absorption into biofilms.
3. Legionella either colonize (3a) or are ingested by grazing protozoa (3b), where they are multiply.
4. Legionella are then released from the biofilm and can enter into the drinking water or recolonize biofilms downstream.

Εικόνα 16 : Σχηματισμός βιοφίλμ λεγιονέλλας

Η αποτροπή σχηματισμού των βιοφίλμ είναι ένα από τα σημαντικότερα μέσα ελέγχου της ανάπτυξης της λεγιονέλλας. Η εμπόδιση της ανάπτυξης των βιοφίλμ είναι πολύ σημαντική γιατί άπαξ και δημιουργηθούν, η απομάκρυνση τους από τα δίκτυα ύδρευσης και των σωληνώσεων τους καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης βιοφίλμ στα εν λόγω δίκτυα είναι ποικίλοι, αλλά οι σημαντικότεροι είναι οι εξής :

- Η παρουσία ή μη θρεπτικών συστατικών τόσο στο υδάτινο στοιχείο όσο και στα υλικά συστατικά του συστήματος.
- Η παρουσία ή μη διάβρωσης των επιφανειών του συστήματος.
- Η ύπαρξη κατάλληλου εύρους θερμοκρασίας στο νερό, η οποία ευνοεί την ανάπτυξη της λεγιονέλλας (υψηλές θερμοκρασίες της τάξης άνω των 25 °C)

- Η ύπαρξη χαμηλής ροής ή στάσιμων υδάτων στα τυφλά σημεία διανομής ύδατος των σωληνώσεων του δικτύου ή στις δεξαμενές αποθήκευσης ύδατος.^{(12),(66),(67),(68)}



Εικόνα 17 : Βιοφίλμ σε σωλήνωση

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1 Ορισμοί

Η ακριβής επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων παγκοσμίως δεν είναι γνωστή, καθώς οι διάφορες χώρες χρησιμοποιούν διαφορετικούς μεθόδους καταγραφής των περιστατικών της νόσου αλλά και διαφορετικά κριτήρια χαρακτηρισμού νόσησης από τη Legionella Pneumophila. Επίσης, η αναφερόμενη επίπτωση της νόσου ποικίλει ευρέως σε παγκόσμια κλίμακα ποικίλει ευρέως ανάλογα με τη διαγνωστική μεθοδολογία που εφαρμόζεται και την συχνότητα των ελέγχων για τον εντοπισμό των κρουσμάτων της νόσου.^{(12),(69),(70)} Στον παρακάτω πίνακα θα αναφέρουμε τους σημαντικότερους επιδημιολογικούς ορισμούς σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων :

<i>Νόσος των Λεγεωναρίων</i>	<i>Ορισμοί Κρουσμάτων</i>
Επιβεβαιωμένα Κρούσματα	Κλινική ή ακτινολογική απόδειξη πνευμονίας και μικροβιολογική διάγνωση από καλλιέργεια του μικροοργανισμού από αναπνευστικά δείγματα ή τετραπλή άνοδος των επιπέδων αντισωμάτων ορού έναντι της legionella pneumophila ή ανίχνευση του αντιγόνου της legionella pneumophila ούρα ή απευθείας θετικοποίηση του DFA test
Υποθετικά Κρούσματα	Κλινική ή ακτινολογική απόδειξη πνευμονίας και μικροβιολογική διάγνωση μιας μονής ανόδου των επιπέδων αντισωμάτων της legionella pneumophila

	ή μια ορομετατροπή έναντι διαφορετικών ειδών και οροτύπων λεγιονέλλας εκτός της legionella pneumophila
Νοσοκομειακά Κρούσματα	Ανάλογα με την περίοδο διαμονής στο νοσοκομείο προ της έναρξης των συμπτωμάτων και των περιβαλλοντικών εξετάσεων ορίζονται σε βέβαια, πιθανά και ενδεχόμενα νοσοκομειακά κρούσματα
Σχετιζόμενα με ταξίδι κρούσματα	Κρούσματα σχετιζόμενα με διαμονή μιας ή παραπάνω ημερών διαμονής εκτός οικιακής εστίας είτε στην χώρα διαμονής είτε στο εξωτερικό 10 ημέρες προ της έναρξης των συμπτωμάτων
Συστάδα Κρουσμάτων σχετιζόμενων με ταξίδι	2 ή περισσότερα κρούσματα που στεγαζόταν στους ίδιους χώρους για 2 έτη, κατά την έναρξη των συμπτωμάτων
Συστάδα Κρουσμάτων της Κοινότητας	2 ή περισσότερα κρούσματα που συνδέονται με κοινή περιοχή διαμονής ή εργασιακού περιβάλλοντος ή χώρων επίσκεψης σε κοντινές ημερομηνίες έναρξης συμπτωμάτων
Επιδημίες της Κοινότητας	Συστάδες κρουσμάτων της κοινότητας για τα οποία υπάρχει ισχυρή επιδημιολογική ένδειξη για την ύπαρξη κοινής πηγής μόλυνσης με ή χωρίς

	<p>μικροβιολογική απόδειξη ενώ υπάρχει ανταπόκριση στην αντιμετώπιση της εξάπλωσης των κρουσμάτων με την εφαρμογή μέτρων ελέγχου στις ύποπτες πηγές λοίμωξης</p>
<p>Οικιακά Κρούσματα</p>	<p>Αναλόγως του αποκλεισμού ή μη λοιπών πηγών έκθεσης, αναφέρονται τα κρούσματα, στα οποία έχει γίνει χρήση νερού από οικιακό δίκτυο κατά την περίοδο του χρόνου επώασης και οι περιβαλλοντικές και κλινικές εξετάσεις είναι θετικές για την παρουσία λεγιονέλλας, ως ύποπτα, πιθανά και βέβαια οικιακά χαρακτηριζόμενα.</p>

Πίνακας 4 : Επιδημιολογικοί ορισμοί κρουσμάτων σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων^{(12),(71),(72)}

2.2 Τρόπος Μετάδοσης

Η μετάδοση της νόσου των λεγεωναρίων πραγματοποιείται με τον εξής μηχανισμό. Μια μολυσμένη πηγή (για παράδειγμα ένα σιντριβάνι) εκπέμπει ριπές νερού ή σταγονίδια τα οποία περιέχουν λεγιονέλλα. Όταν αυτό συμβεί, σχεδόν όλο το νερό στη σταγόνα εξατμίζεται γρήγορα και απομένει ο πυρήνας του σταγονιδίου, ο οποίος αιωρείται στον αέρα και μπορεί λόγω του μικρού του μεγέθους εύκολα να εισπνευστεί. Πυρήνες σταγονιδίων με μέγεθος μικρότερο των 5 μm σε διάμετρο μπορεί να εισπνευστεί βαθέως, να εισέλθει στο αναπνευστικό σύστημα και να προκαλέσει νόσο των λεγεωναρίων.^{(4),(12),(73)}

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από λεγιονέλλα οι οποίες έχουν συσχετιστεί με πηγές μόλυνσης σε αποστάσεις ως και 3.2 km ενώ σε άλλες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη μπορεί να προκληθεί και από ακόμα μεγαλύτερες αποστάσεις από την πηγή μόλυνσης. Ο βαθμός λοιμοτοξικότητας της λεγιονέλλας αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα για την επιβίωση της στα σταγονίδια και τους πυρήνες σταγονιδίων και τα στελέχη με τη μεγαλύτερη λοιμοτοξικότητα επιβιώνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στα σταγονίδια.^{(12),(74)}

Εκτός του μηχανισμού μετάδοσης μέσω εισπνοής μικροσταγονιδίων (aerosolization), άλλοι σημαντικοί τρόποι μετάδοσης είναι η εισρόφηση και η απευθείας εμφύτευση στους πνεύμονες κατά τη διάρκεια ιατρικών χειρισμών στο αναπνευστικό σύστημα. Κατά τη μετάδοση της νόσου μέσω της εισρόφησης δεν έχει διευκρινιστεί εάν η λεγιονέλλα εισέρχεται στον οργανισμό μέσω εποικισμού του στοματοφάρυγγα ή μέσω της απευθείας πόσης μολυσμένου νερού. Οι ρινογαστρικοί σωλήνες έχουν συνδεθεί με νοσοκομειακή νόσο των λεγεωνάριων με πιθανό μοντέλο μετάδοσης τις μικροεισροφήσεις μολυσμένου νερού. Οι χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου μετάδοσης της νόσου μέσω του μηχανισμού των εισροφήσεων. Έχει αναφερθεί επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων έως και 30% στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε χειρουργικές

επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου σε νοσοκομεία με μολυσμένα συστήματα διανομής ύδατος.^{(4),(11),(12),(75)}

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η νόσος των λεγεωναρίων ή ακόμα και ο πυρετός Pontiac μπορεί να μεταδοθεί από άτομο σε άτομο.^{(12),(76)} Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο συσχετισμός των παραγόντων κινδύνου νόσησης από τη νόσο των λεγεωναρίων με το τρόπο μετάδοσης, πηγές μόλυνσης, περιβαλλοντικούς και ατομικούς παράγοντες :

	Νόσος λεγεωναρίων της κοινότητας	Νόσος λεγεωναρίων σχετιζόμενη με ταξίδι	Νόσος λεγεωναρίων Νοσοκομειακή
Τρόπος Μετάδοσης	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων, αναρρόφηση, επιμόλυνση τραύματος

<p>Πηγές Λεγιονέλλας</p>	<p>Πύργοι ψύξης, συστήματα διανομής ψυχρού και θερμού ύδατος, πισίνες σπα, θερμές πισίνες και πηγές, υδραυλικά συστήματα οικιακής χρήσης</p>	<p>Πύργοι ψύξης, συστήματα διανομής ψυχρού και θερμού ύδατος, πισίνες σπα, θερμές πισίνες και πηγές, συστήματα νεφελοποίησης</p>	<p>Πύργοι ψύξης, συστήματα διανομής ψυχρού και θερμού ύδατος, πισίνες σπα, θερμές πισίνες και πηγές, φυσικές δεξαμενές, ιατρικός εξοπλισμός και συσκευές για τη θεραπεία νόσων και υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος</p>
<p>Περιβαλλοντικές Δεξαμενές Λεγιονέλλας</p>	<p>Βιομηχανικές περιοχές, εμπορικά κέντρα, εστιατόρια, νυκτερινά κέντρα διασκέδασης, χώροι αναψυχής, αθλητικές εγκαταστάσεις, ιδιωτικές κατοικίες</p>	<p>Ξενοδοχεία, κρουαζιερόπλοια, κατασκηνώσεις, εστιατόρια, χώροι αναψυχής, αθλητικές εγκαταστάσεις</p>	<p>Νοσοκομεία, νοσοκομειακός εξοπλισμός</p>
<p>Περιβαλλοντικοί Παράγοντες Κινδύνου</p>	<p>Εγγύτητα στις πηγές μετάδοσης, κακός - ελλιπής σχεδιασμός ή συντήρηση συστημάτων διανομής ύδατος και ψύξης ύδατος, ανεπαρκής εκπαίδευση προσωπικού το οποίο</p>	<p>Διαμονή σε χώρους και εγκαταστάσεις που έχουν σχεδιαστεί είτε για εποχιακή χρήση είτε για διαμονή μικρής διάρκειας, διαλείπουσα διαμονή και χρήση</p>	<p>Πολύπλοκα συστήματα διανομής ύδατος, εκτεταμένο δίκτυο υδραυλικών σωληνώσεων, ανεπαρκής έλεγχος της τιμής της θερμοκρασίας του</p>

	εργάζεται στους ανωτέρω χώρους και εγκαταστάσεις	ύδατος σε αυτούς τους χώρους, διαλείπουσα ροή νερού και κυμαινόμενες τιμές θερμοκρασίας στα συστήματα διανομής ύδατος, πολύπλοκα συστήματα διανομής ύδατος	συστήματος διανομής ύδατος καθώς και η παρουσία σημείων χαμηλής ροής ύδατος
Ατομικοί Παράγοντες Κινδύνου	Ηλικία > 40 ετών, ανδρικό φύλο, υποκείμενα νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια καρδιακή νόσος, κάπνισμα, ανοσοκαταστολή (ιδίως οφειλόμενη σε χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών), χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αιματολογική κακοήθεια, αιμοσιδήρωση	Ηλικία > 40 ετών, ανδρικό φύλο, βαρύς καπνιστής, υπερβολική χρήση αλκοόλ, αλλαγές στον τρόπο ζωής, υποκείμενα νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια καρδιακή νόσος, ανοσοκαταστολή	Ηλικία > 25 ετών, μεταμοσχευμένος ασθενής, ανοσοκατεσταλμένοι, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση κεφαλής τραχήλου, κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένων λευχαιμιών - λεμφωμάτων), σακχαρώδης διαβήτης, θεραπεία με αναπνευστικές συσκευές, χρόνια αναπνευστική - καρδιακή νόσος

Πίνακας 5 : Συσχετισμός παραγόντων κινδύνου νόσησης από νόσο των λεγεωναρίων με τον τρόπο μετάδοσης, πηγές μόλυνσης, περιβαλλοντικούς και ατομικούς παράγοντες⁽¹²⁾

Στον παρακάτω πίνακα περιγράφεται η συσχέτιση του τρόπου μετάδοσης και του τύπου επιδημιών που προκύπτουν ανάλογα με την πηγή μόλυνσης :

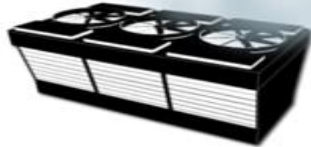
	Συστήματα Ψύξης Ύδατος	Συστήματα διανομής θερμού και ψυχρού ύδατος	Φυσικές πισίνες σπα / Θερμοπηγές	Υγραντήρες / Αναπνευστικός Εξοπλισμός⁽¹²⁾
Τρόπος Μετάδοσης	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων, εισρόφηση	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων, πιθανή εισρόφηση	Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων
Επιδημίες Νόσου Λεγεωνάριων	Ταχεία εξάπλωση σε ευρεία περιοχή, συνήθως περιορίζεται εντός του χρονικού διαστήματος του χρόνου επώασης	Παρουσία μικρού αριθμού κρουσμάτων σε παρατεταμένες χρονικές περιόδους	Ταχεία εξάπλωση που περιορίζεται σε χρήστες των εγκαταστάσεων και σε αυτούς που βρίσκονται σε κοντινές αποστάσεις	Παρουσία τόσο μικρού αριθμού κρουσμάτων σε παρατεταμένες χρονικές περιόδους, αλλά του προτύπου της ταχείας εξάπλωσης που περιορίζεται σε χρήστες (συσκευών και εξοπλισμού) και σε αυτούς που βρίσκονται σε κοντινές αποστάσεις

Πίνακας 6 : Συσχέτιση τρόπου μετάδοσης και τύπων επιδημιών ανάλογα με την πηγή μόλυνσης

Common Sites of Legionella Transmission



Potable water systems used for showering



Cooling Tower Systems



Hot Tubs



Decorative Fountains

Εικόνα 18 : Τρόποι μετάδοσης λεγιονέλλας

2.3 Νόσος Λεγεωναρίων της Κοινότητας

Η επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων εξαρτάται από το βαθμό μόλυνσης των περιβαλλοντικών υδάτινων δεξαμενών, από το ανοσολογικό προφίλ των ατόμων που εκτίθενται στα ύδατα από τις ανωτέρω δεξαμενές, από την έκταση της έκθεσης και τη διαθεσιμότητα εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων πάνω στις οποίες θα βασιστεί η διάγνωση. Πολυάριθμες προοπτικές μελέτες αναφέρουν την Legionella Pneumophila ως ένα από τα τέσσερα συχνότερα μικροβιακά αίτια της πνευμονίας της κοινότητας (το τέταρτο συχνότερο) γεγονός που αντιστοιχεί στο 2 -13% των περιπτώσεων.^{(11),(12)}

Ο όρος πνευμονία της κοινότητας αναφέρεται σε περιπτώσεις οι οποίες δεν έχουν παρουσιαστεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον, σε οικιακό περιβάλλον ή έχουν προκύψει λόγω ταξιδιού. Οι πνευμονίες της κοινότητας παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό εισαγωγής στο νοσοκομείο ενώ ποσοστό μικρότερο του 1% μπορεί να αντιμετωπιστεί στο σπίτι. Η νόσος των λεγεωναρίων είναι υπεύθυνη σε ποσοστό άνω του 30% των περιπτώσεων των οποίων η αντιμετώπιση απαιτεί την σε μονάδα εντατικής φροντίδας.^{(11),(77),(78)}

Σε μια πολυκεντρική μελέτη του CDC σε νοσοκομειακούς χώρους στο Ohio των ΗΠΑ αναφορικά με την πνευμονία της κοινότητας, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η νόσος των λεγεωναρίων διαγιγνώσκεται ορθά μόνο στο 3% των περιπτώσεων. Μελέτες παρατήρησης για την πνευμονία της κοινότητας έδειξαν ότι η νόσος των λεγεωναρίων υποδιαγιγνώσκεται σε πολύ σημαντικό βαθμό εκτός και αν οι ειδικές εργαστηριακές διαγνωστικές της εξετάσεις πραγματοποιούνται ως έλεγχος ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και στην Ευρώπη, στην Ισπανία και την Γερμανία και έχουν επιβεβαιώσει την αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων όταν γίνονται ειδικές εξετάσεις ως έλεγχος ρουτίνας σε κρούσματα πνευμονίας της κοινότητας.^{(11),(79)}

2.4 Νόσος των Λεγεωναρίων στο Νοσοκομείο

Η λεγιονέλλα είναι υπεύθυνη σε ποσοστό 10 – 50% στα κρούσματα νοσοκομειακής πνευμονίας όταν υπάρχει αποικισμός των υδάτινων συστημάτων στους χώρους του νοσοκομείου. Η επίπτωση της νοσοκομειακής νόσου των λεγεωναρίων εξαρτάται από το βαθμό μόλυνσης του πόσιμου νερού όπως ορίζεται από το βαθμό θετικότητας των απομακρυσμένων διαθέσιμων αποθεμάτων νερού από τα οποία τροφοδοτείται το νοσοκομείο. Αντιθέτως, η χρήση ποσοτικών κριτηρίων όπως είναι ο αριθμός των αποικιών ανά χιλιοστό δεν έχει αποδειχτεί ιδιαίτερος χρησιμότητα.^{(11),(77)}

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η κατηγοριοποίηση της νοσοκομειακής νόσου λεγεωναρίων :

Κατηγοριοποίηση Νοσοκομειακής Νόσου των Λεγεωναρίων

Ορισμός	Περιγραφή
Βέβαιη νοσοκομειακή νόσος	Κρούσμα νόσου των λεγεωναρίων σε άτομο, το οποίο νοσηλεύεται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 10 ημερών στο νοσοκομείο προ της έναρξης συμπτωμάτων
Πιθανή νοσοκομειακή νόσος	Κρούσμα νόσου των λεγεωναρίων σε άτομο, το οποίο νοσηλεύεται για χρονικό διάστημα από 1 – 9 ημέρες προ της έναρξης συμπτωμάτων και είτε νόσησε σε ένα νοσοκομείο όπου είχαν αναφερθεί ένα ή περισσότερα κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων είτε έχει ταυτοποιηθεί στέλεχος του μικροβίου όμοιο με αυτό που έχει απομονωθεί στο σύστημα ύδρευσης του νοσοκομείου
Ενδεχόμενη νοσοκομειακή νόσος	Κρούσμα νόσου των λεγεωναρίων σε άτομο, το οποίο νοσηλεύεται για χρονικό διάστημα από 1 – 9 ημέρες προ της έναρξης συμπτωμάτων στο οποίο δεν έχει αναφερθεί στο παρελθόν κρούσμα της νόσου (οιασδήποτε μορφής της) και δεν υπάρχει καμία μικροβιολογική σύνδεση μεταξύ της λοίμωξης και του

Πίνακας 7 : Κατηγοριοποίηση Νοσοκομειακής Νόσου των Λεγεωναρίων⁽¹²⁾

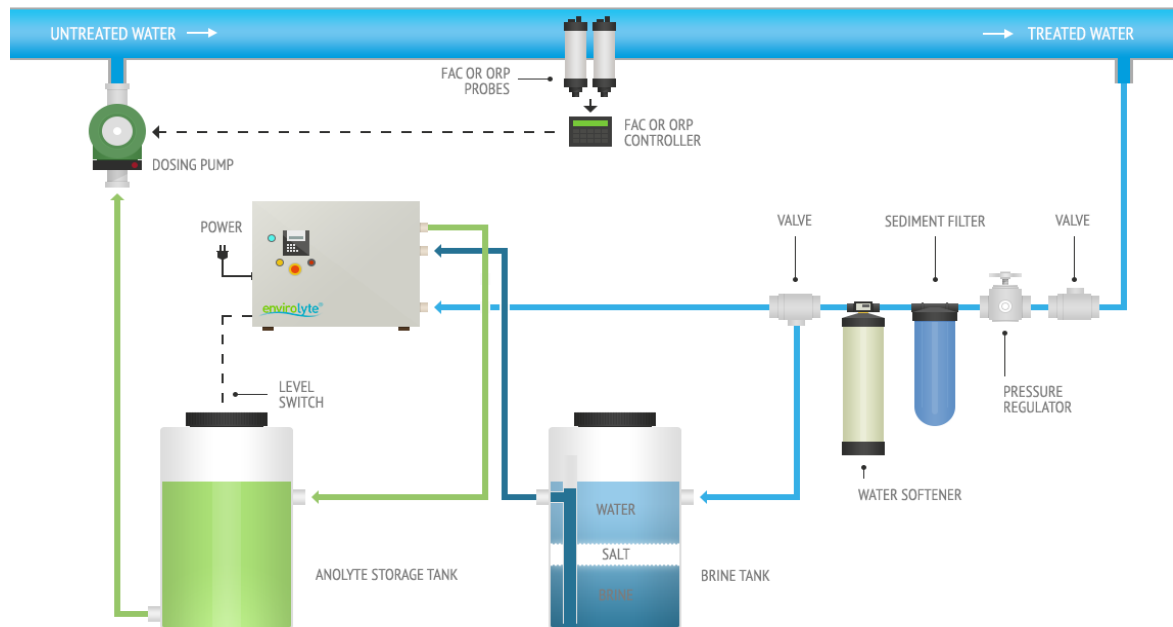
Η προληπτική λήψη δειγμάτων νερού και καλλιέργειας έχει αυξήσει την ανίχνευση των περιστατικών της νόσου των λεγεωναρίων και συνεπώς την έγκαιρη διάγνωση της και χορήγησης της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας.^{(11),(79)} Κατά την αρχική περίοδο μετά την ανακάλυψη της, τα περιστατικά της νόσου των λεγεωναρίων καταγραφόταν κυρίως στις ΗΠΑ. Στα μετέπειτα έτη με την ανακάλυψη νέων διαγνωστικών τεχνικών (κυρίως με την ανίχνευση του αντιγόνου της λεγιονέλλα στα ούρα) έγινε εφικτή η παρακολούθηση και η καταγραφή των περιστατικών και κρουσμάτων της νόσου και στις χώρες της Ευρώπης.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για τη νοσοκομειακή νόσο των λεγεωναρίων είναι οι εξής :

- Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση (ιδίως σε επέμβαση κεφαλής και τραχήλου)
- Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό
- Ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εισρόφηση (παρουσία ξένου υλικού όπως τροφές ή ρινογαστρικοί σωλήνες στους πνεύμονες)
- Ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται αναπνευστικός θεραπευτικός εξοπλισμός.^{(11),(12),(79)(80)}

Πιο αναλυτικά, η εισρόφηση είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς οι οποίοι είναι ανοσοκατεσταλμένοι και έχουν διαταραχές κατάποσης (όπως για παράδειγμα συμβαίνει μετά από επέμβαση στον τράχηλο). Οι ρινογαστρικοί σωλήνες έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου νοσοκομειακής λεγιονέλλωσης σε

πολλές μελέτες μέσω μικροεισροφήσεων μολυσμένου νερού. Οι ασθενείς από νόσο των λεγεωναρίων είναι πολύ πιο πιθανό να έχουν υποβληθεί σε ενδοτράχεια διασωλήνωση ή σε παρατεταμένη ενδοτράχεια διασωλήνωση από αυτούς που νοσούν από διαφορετικού τύπου πνευμονία.^{(12),(55),(56)}



Εικόνα 19 : Σύστημα πρόληψης νόσου λεγεωναρίων σε δίκτυο ύδρευσης νοσοκομείου

3.Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωναρίων στην Ελλάδα

Η νόσος των Λεγεωναρίων είναι μια πάθηση η οποία είναι ενδημική και στη χώρα μας. Τα αρχεία καταγραφής και παρακολούθησης της τηρούνται από το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (ΚΕΕΛΠΝΟ).^{(81),(82)}

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα των κρουσμάτων της νόσου κατά τα έτη 2008 έως 2015 ενώ παράλληλα παρουσιάζεται και η αναλογία κρουσμάτων ανά φύλο :

<u>Έτος</u>	<u>Φύλο</u>	<u>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</u>
-------------	-------------	------------------

2008	Άρρεν	21
2008	Θήλυ	8
2009	Άρρεν	10
2009	Θήλυ	5
2010	Άρρεν	7
2010	Θήλυ	2
2011	Άρρεν	15
2011	Θήλυ	3
2012	Άρρεν	18
2012	Θήλυ	11
2013	Άρρεν	29
2013	Θήλυ	12
2014	Άρρεν	22
2014	Θήλυ	7
2015	Άρρεν	20
2015	Θήλυ	14

Πίνακας 8 : Συχνότητα κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων από 2008 έως 2015 και αναλογία κρουσμάτων ανά φύλο⁽⁸²⁾

Στους παρακάτω πίνακες ο αριθμός κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά περιφέρεια και κατά ηλικιακή συχνότητα στο έτος 2016 :

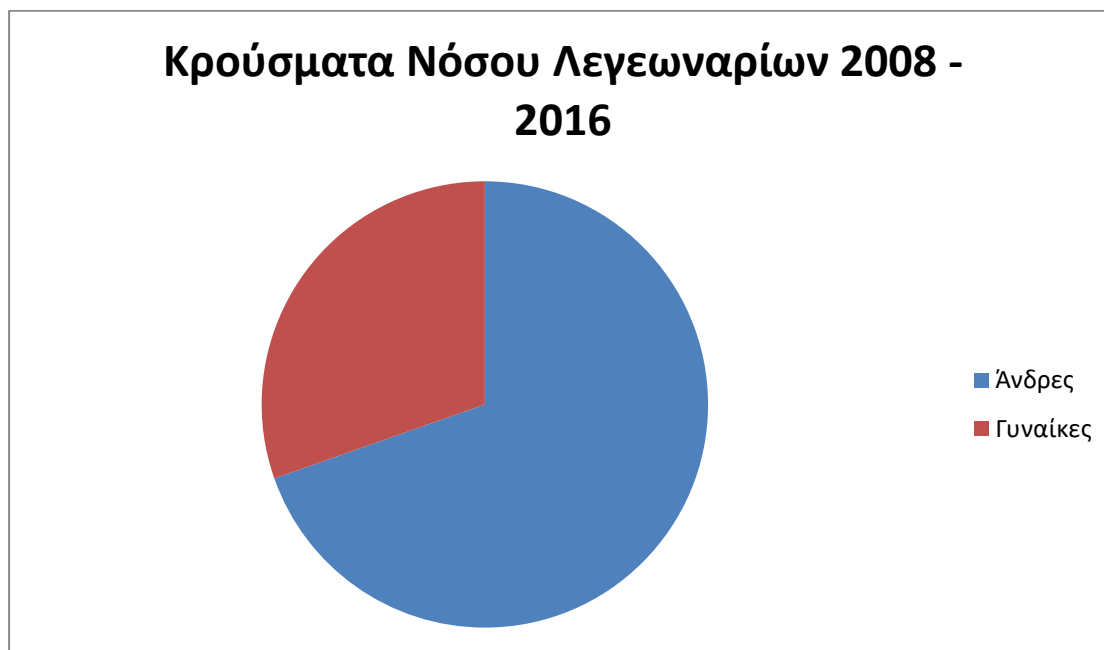
<u>Έτος</u>	<u>Περιφέρεια Κατοικίας</u>	<u>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</u>
2016	Αγνώστων στοιχείων κατοικίας	0
2016	Αν. Μακεδονία & Θράκη	1
2016	Αττική	10
2016	Β. Αιγαίου	0
2016	Δ. Ελλάδα	0
2016	Δ. Μακεδονία	0
2016	Ήπειρος	0
2016	Θεσσαλία	5
2016	Ιόνια νησιά	2
2016	Κ. Μακεδονία	8
2016	Κάτοικος εξωτερικού	0
2016	Κρήτη	4

2016	Ν. Αιγαίου	1
2016	Πελοπόννησος	1
2016	Στερεά Ελλάδα & Εύβοια	1

<u>Έτος</u>	<u>Ηλικιακή Κατηγορία</u>	<u>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</u>
2016	<1	0
2016	1-4	0
2016	5-14	0
2016	15-24	1
2016	25-34	0
2016	35-44	3
2016	45-54	7
2016	55-64	6
2016	65+	16
2016	Άγνωστο	0

Πίνακας 9 : Αριθμός κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά περιφέρεια και κατά ηλικιακή συχνότητα στο έτος 2016⁽⁸²⁾

Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται η αναλογία ανδρών – γυναικών στα περιστατικά της νόσου των λεγεωναρίων στο χρονικό διάστημα 2008 – 2016. Σε συνολικό αριθμό 237 κρούσμάτων, οι άνδρες προσβλήθηκαν σχεδόν σε διπλάσια συχνότητα (165 κρούσματα) σε σχέση με τις γυναίκες (72 κρούσματα).



Γράφημα 1 : Αναλογία κρουσμάτων ανδρών – γυναικών από 2008 έως 2016 σε Ελλάδα

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων ανά 100000 πληθυσμού από το 2008 έως το 2016 για κάθε γεωγραφική περιφέρεια της Ελλάδας :

ΕΤΟΣ	ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ
2008	Κ. Μακεδονία	0,41
2008	Ιόνια Νησιά	1,3
2008	Β. Αιγαίου	0

2008	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,16
2008	Κρήτη	0,33
2008	Δ. Μακεδονία	0,34
2008	Δ. Ελλάδα	0,27
2008	Ν. Αιγαίου	0
2008	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,18
2008	Αττική	0,17
2008	Ήπειρος	0
2008	Θεσσαλία	0,14
2008	Πελοπόννησος	0
2009	Αττική	0,1
2009	Κρήτη	0
2009	Ήπειρος	0
2009	Ιόνια Νησιά	1,29
2009	Κ. Μακεδονία	0,26
2009	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0
2009	Δ. Ελλάδα	0
2009	Θεσσαλία	0
2009	Πελοπόννησος	0
2009	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,33
2009	Β. Αιγαίου	0
2009	Ν. Αιγαίου	0
2009	Δ. Μακεδονία	0,34
2010	Ιόνια Νησιά	0
2010	Δ. Μακεδονία	0
2010	Θεσσαλία	0
2010	Ν. Αιγαίου	0
2010	Αττική	0,1
2010	Ήπειρος	0
2010	Κ. Μακεδονία	0,15
2010	Κρήτη	0
2010	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,36

2010	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0
2010	Β. Αιγαίου	0
2010	Πελοπόννησος	0
2010	Δ. Ελλάδα	0
2011	Κ. Μακεδονία	0,1
2011	Δ. Ελλάδα	0
2011	Ιόνια Νησιά	0
2011	Ν. Αιγαίου	0
2011	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0
2011	Β. Αιγαίου	0
2011	Δ. Μακεδονία	0
2011	Κρήτη	0
2011	Αττική	0,2
2011	Ήπειρος	0
2011	Θεσσαλία	0,13
2011	Πελοπόννησος	0
2011	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,13
2012	Αττική	0,33
2012	Κ. Μακεδονία	0
2012	Κρήτη	0,16
2012	Ήπειρος	0,58
2012	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,53
2012	Δ. Ελλάδα	0,15
2012	Θεσσαλία	0,27
2012	Πελοπόννησος	0,17
2012	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,33
2012	Ν. Αιγαίου	0,3
2012	Ιόνια Νησιά	0,48
2012	Β. Αιγαίου	0
2012	Δ. Μακεδονία	0
2013	Αττική	0,44
2013	Θεσσαλία	0,41
2013	Κρήτη	0,16

2013	Δ. Μακεδονία	0,36
2013	Β. Αιγαίου	0
2013	Ιόνια Νησιά	1,92
2013	Κ. Μακεδονία	0,16
2013	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,18
2013	Ν. Αιγαίου	0,3
2013	Δ. Ελλάδα	0,29
2013	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,16
2013	Ήπειρος	0
2013	Πελοπόννησος	0,17
2014	Κ. Μακεδονία	0,42
2014	Δ. Ελλάδα	0,15
2014	Ιόνια Νησιά	0,48
2014	Ν. Αιγαίου	0
2014	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,16
2014	Β. Αιγαίου	0
2014	Πελοπόννησος	0
2014	Δ. Μακεδονία	0
2014	Κρήτη	0
2014	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,36
2014	Αττική	0,29
2014	Ήπειρος	0
2014	Θεσσαλία	0,27
2015	Δ. Ελλάδα	0
2015	Ν. Αιγαίου	0
2015	Αττική	0,39
2015	Κ. Μακεδονία	0,32
2015	Κρήτη	0
2015	Ήπειρος	0,59
2015	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0
2015	Θεσσαλία	0,82
2015	Πελοπόννησος	0
2015	Δ. Μακεδονία	0
2015	Ιόνια Νησιά	0,48

2015	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0
2015	Β. Αιγαίου	0
2016	Αττική	0,26
2016	Θεσσαλία	0,69
2016	Κρήτη	0,63
2016	Δ. Μακεδονία	0
2016	Β. Αιγαίου	0
2016	Ιόνια Νησιά	0,97
2016	Ν. Αιγαίου	0,3
2016	Αν. Μακεδονία και Θράκη	0,17
2016	Ήπειρος	0
2016	Πελοπόννησος	0,17
2016	Δ. Ελλάδα	0
2016	Κ. Μακεδονία	0,43
2016	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	0,18

Πίνακας 10 : Επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων ανά 100000 πληθυσμού από το 2008 έως το 2016 ανά γεωγραφική περιφέρεια της Ελλάδας⁽⁸²⁾

4. Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωναρίων στην Ευρώπη

Η νόσος των λεγεωναρίων παραμένει ένα ασύνηθες νόσημα του αναπνευστικού με χαμηλούς δείκτες αναφοράς στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κάτω από 4,6 περιστατικά ανά 100000 (συνολικά 1,4 περιστατικά ανά 100000 κάτοικους). Ο συνολικός δείκτης αναφοράς της νόσου έχει παρουσιάσει σημαντική άνοδο κατά τη χρονική περίοδο 2012 - 2016 ενώ τόσο κατά το 2015, όσο και στο 2016, 4 χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία και Ισπανία) συγκεντρώνουν το 69% των συνολικών αναφορών για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης παρά το γεγονός ότι συνολικά ο πληθυσμός αυτών των χωρών αντιστοιχεί στο 50% του συνολικού πληθυσμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η παρακολούθηση της νόσου των λεγεωναρίων καθώς η συλλογή στοιχείων και η σύνταξη ετησίων αναφορών σχετικά με επιδημιολογικά μεγέθη της νόσου γίνεται από τον Ευρωπαϊκό Δίκτυο Παρακολούθησης της Νόσου των Λεγεωναρίων (ELDS net) οποίο περιλαμβάνει 28 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς και τις Ισλανδία και Νορβηγία. Το 2016, 30 Ευρωπαϊκές χώρες ανέφεραν 7069 κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων από τα οποία 6560 (92,8%) θεωρήθηκαν ως επιβεβαιωμένα, ενώ τα υπόλοιπα 509 (7,2%) θεωρήθηκαν ως πιθανά. Όπως και στο 2015, έτσι και στο 2016 η επίπτωση που υπολογίστηκε βάση των αναφερόμενων κρουσμάτων ήταν 1,4 περιστατικά της νόσου ανά 100000 άτομα, μέτρηση η οποία είναι η μεγαλύτερη που έχει παρατηρηθεί ποτέ στην Ευρωπαϊκή Ένωση.^{(83),(84)}

Η συλλογή δεδομένων που χρησιμοποιούνται στο ELDS net γίνεται μέσω του Ευρωπαϊκού Συστήματος Παρακολούθησης TESSy. Το TESSy είναι ένα σύστημα που χρησιμοποιείται για τη συλλογή, την ανάλυση και τη διανομή δεδομένων για τα μεταδιδόμενα νοσήματα. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η κατανομή των κρουσμάτων και η επίπτωση της νόσου των Λεγεωναρίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά την περίοδο 2012 – 2016 :

Country	2012		2013		2014		2015		2016			
	Reported cases	Rate	Reported cases	Rate	Reported cases	Rate	Reported cases	Rate	Reported cases	Rate	ASR	Confirmed cases
Austria	104	1.2	100	1.2	133	1.6	160	1.9	161	1.9	1.7	158
Belgium	84	0.8	155	1.4	101	0.9	118	1.1	157	1.4	1.3	128
Bulgaria	0	0.0	1	0.0	1	0.0	1	0.0	0	0.0	0.0	0
Croatia	-	.	-	.	26	0.6	48	1.1	31	0.7	0.7	31
Cyprus	7	0.8	6	0.7	6	0.7	2	0.2	3	0.4	0.4	3
Czech Republic	56	0.5	67	0.6	110	1.0	120	1.1	147	1.4	1.3	138
Denmark	127	2.3	113	2.0	158	2.8	185	3.3	170	3.0	2.8	129
Estonia	3	0.2	10	0.8	8	0.6	6	0.5	14	1.1	1.0	9
Finland	10	0.2	15	0.3	10	0.2	17	0.3	15	0.3	0.3	12
France	1 298	2.0	1 262	1.9	1 348	2.0	1 389	2.1	1 218	1.8	1.8	1 179
Germany	628	0.8	808	1.0	832	1.0	867	1.1	981	1.2	1.0	781
Greece	29	0.3	38	0.3	27	0.2	29	0.3	31	0.3	0.3	31
Hungary	33	0.3	29	0.3	32	0.3	58	0.6	66	0.7	0.6	59
Iceland	2	0.6	.	-	4	1.2	1	0.3	3	0.9	1.2	2
Ireland	15	0.3	14	0.3	8	0.2	11	0.2	10	0.2	0.2	10
Italy	1 346	2.3	1 363	2.3	1 510	2.5	1 577	2.6	1 710	2.8	2.4	1 680
Latvia	48	2.3	34	1.7	38	1.9	22	1.1	24	1.2	1.1	14
Liechtenstein	.	-	.	-	.	-	.	-	.	-	.	-
Lithuania	9	0.3	1	0.0	8	0.3	7	0.2	11	0.4	0.4	11
Luxembourg	5	1.0	7	1.3	5	0.9	5	0.9	3	0.5	0.6	2
Malta	4	1.0	2	0.5	9	2.1	6	1.4	8	1.8	-	8
Netherlands	304	1.8	308	1.8	348	2.1	419	2.5	454	2.7	2.6	422
Norway	25	0.5	40	0.8	51	1.0	60	1.2	43	0.8	0.9	36
Poland	8	0.0	11	0.0	12	0.0	23	0.1	24	0.1	0.1	15
Portugal	140	1.3	94	0.9	588	5.6	145	1.4	197	1.9	1.7	195
Romania	3	0.0	1	0.0	1	0.0	3	0.0	2	0.0	0.0	2
Slovakia	4	0.1	6	0.1	14	0.3	14	0.3	14	0.3	0.2	14
Slovenia	81	3.9	77	3.7	59	2.9	106	5.1	93	4.5	4.2	92
Spain	972	2.1	815	1.7	925	2.0	1 024	2.2	951	2.0	1.9	944
Sweden	102	1.1	122	1.3	136	1.4	142	1.5	145	1.5	1.4	77
United Kingdom	401	0.6	331	0.5	370	0.6	412	0.6	383	0.6	0.6	378
EU/EEA	5 848	1.2	5 830	1.2	6 878	1.3	6 977	1.4	7 069	1.4	1.3	6 560

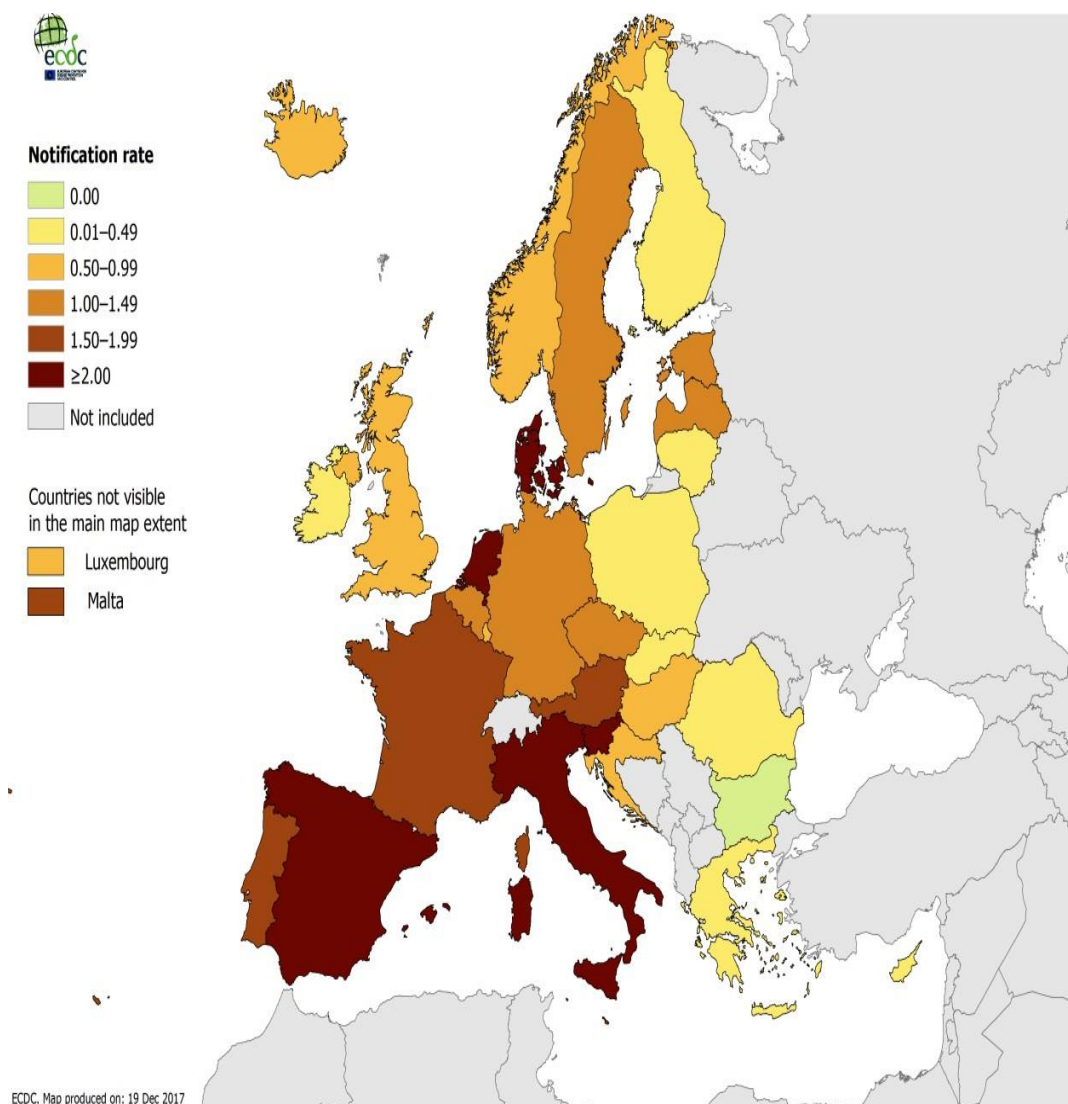
Πίνακας 11 : Κατανομή των κρουσμάτων και επίπτωση της νόσου των Λεγεωναρίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά την περίοδο 2012 – 2016⁽⁸³⁾

ASR : προσαρμοσμένος δείκτης βάσει ηλικίας

.: Μη ύπαρξη αναφερόμενων δεδομένων

-: Δεν έχει γίνει υπολογισμός δείκτη

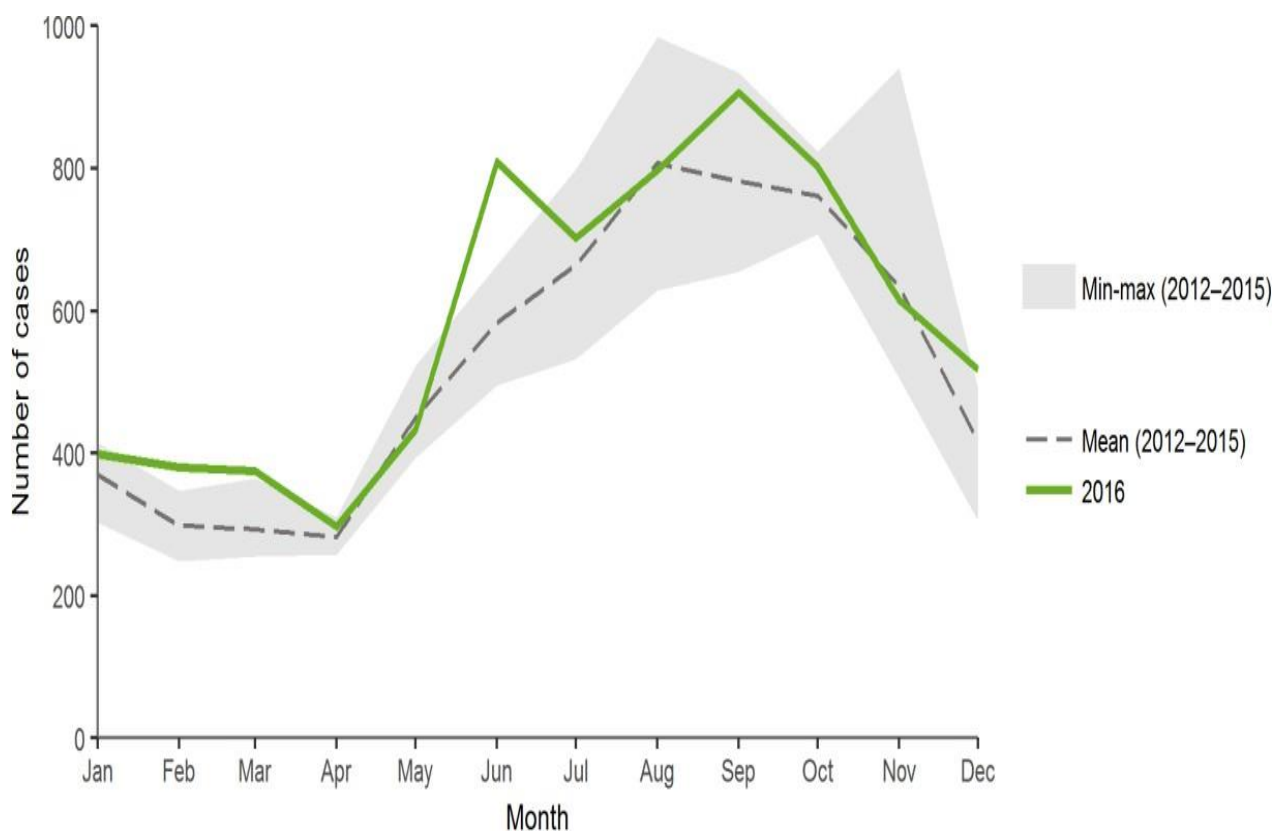
Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται η κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων στην Ευρώπη, βάσει των αναφερόμενων κρουσμάτων στο ELDS net, το έτος 2016 :



Γράφημα 2 : κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων στην Ευρώπη, βάσει των αναφερόμενων κρουσμάτων στο ELDS net, το έτος 2016⁽⁸³⁾

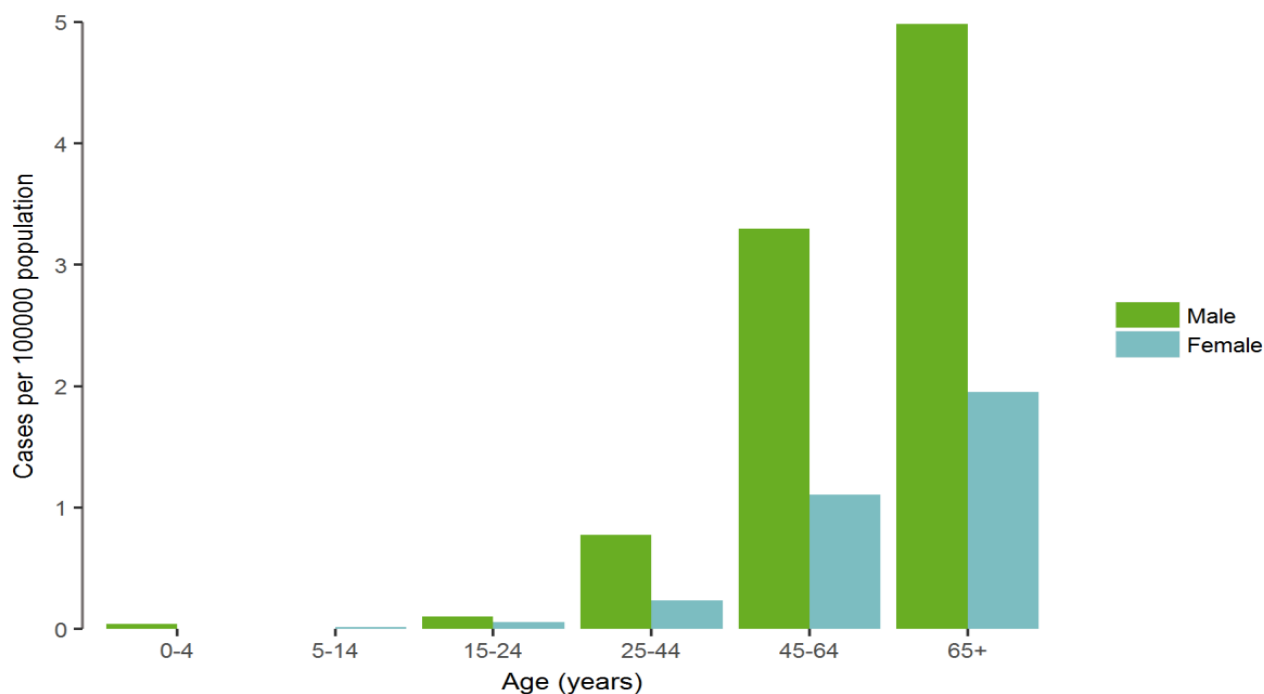
Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται η κατανομή κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά μήνα το 2016 και το χρονικό διάστημα 2012 – 2015. Η κατανομή κρουσμάτων ανά μήνα το 2016 σύμφωνα με τις εκθέσεις του ELDS net

δείχνει ότι υπάρχει αύξηση των κρουσμάτων τους θερινούς μήνες κάτι που παρατηρείται και στα έτη 2012 – 2015 με τη διαφορά ότι υπάρχει μια πρόιμη αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων (peak) το μήνα Ιούνιο. Αυτή η αύξηση παρατηρείται σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, χωρίς όμως να έχει κάποια επιδημία η οποία θα μπορούσε να τη δικαιολογήσει. Η συγκριτικά παρόμοια αύξηση κρουσμάτων που παρατηρείται στο διάγραμμα στα έτη 2012 - 2015 οφείλεται σε μια επιδημία που συνέβη στην Πορτογαλία το Νοέμβριο του 2014. Συνολικά, το 58% των κρουσμάτων της νόσου λεγεωναρίων το 2016 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης συνέβησαν μεταξύ των μηνών Ιουνίου και Οκτωβρίου.^{(83),(85)}



Γράφημα 3 : κατανομή κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανά μήνα το 2016 και το χρονικό διάστημα 2012 – 2015⁽⁸³⁾

Στο παρακάτω ραβδόγραμμα παρουσιάζεται η κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων ανά ηλικία και φύλο :

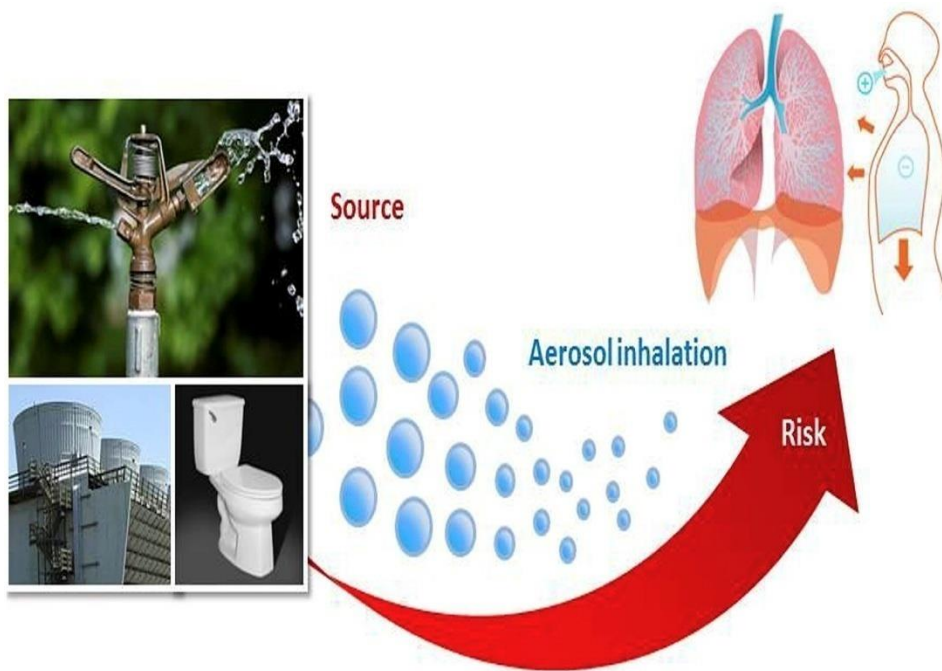


Γράφημα 4 : κατανομή της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων ανά ηλικία και φύλο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το 2016⁽⁸³⁾

Το 2016, τόσο ο αριθμός όσο και ο δείκτης αναφοράς των κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ήταν οι υψηλότεροι που έχουν ποτέ παρατηρηθεί ακολουθώντας μια σταδιακή αύξηση από το 2011 και σε αντίθεση με το 2014 δε συνέβη κάποια μεγάλη επιδημία που να τη δικαιολογεί. Τα χαρακτηριστικά των κρουσμάτων το 2016 ήταν παρόμοια με αυτά των προηγούμενων ετών, δηλαδή, σποραδικά, κυρίως αφορούσαν νόσο λεγεωναρίων της κοινότητας και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσαν ηλικιωμένους άρρενες ασθενείς.

Η αύξηση αυτή θα μπορούσε πιθανώς να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες, οι σπουδαιότεροι των οποίων θα ήταν η βελτίωση των μηχανισμών παρακολούθησης της νόσου, η αύξηση του ποσοστού του γηράσκοντος πληθυσμού της Ευρώπης, οι συνθήκες μετακίνησης και ταξιδιού μεταξύ των χωρών και μέσα σε αυτές αλλά και η κλιματική αλλαγή. Εφόσον, ο προσαρμοσμένος δείκτης αναφοράς των κρουσμάτων βάσει ηλικίας παρουσιάζει αύξηση κατά την περίοδο 2012 – 2016, η δημογραφική

αλλαγή θα μπορούσε μόνο εν μέρει να δικαιολογήσει την εν λόγω αύξηση. Επίσης, η αλλαγή των καιρικών συνθηκών όπως οι μεταβολές της θερμοκρασίας, της υγρασίας και των βροχοπτώσεων έχουν συσχετιστεί με αύξηση της επίπτωσης της νόσου των λεγεωναρίων, καθώς επηρεάζουν τόσο την οικολογία και το μικροπεριβάλλον της *Legionella Pneumophila*, όσο και την αυξημένη χρήση συσκευών που παράγουν μικροσταγονίδια αλλά και την παραγωγή περιβαλλοντικών εγκαταστάσεων όπως είναι οι πύργοι ψύξης.^{(83),(84),(85)}



Εικόνα 20 : Τρόποι δημιουργίας μικροσταγονιδίων



Εικόνα 21 : Σύστημα πύργων ψύξης

5. Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωναρίων Διεθνώς

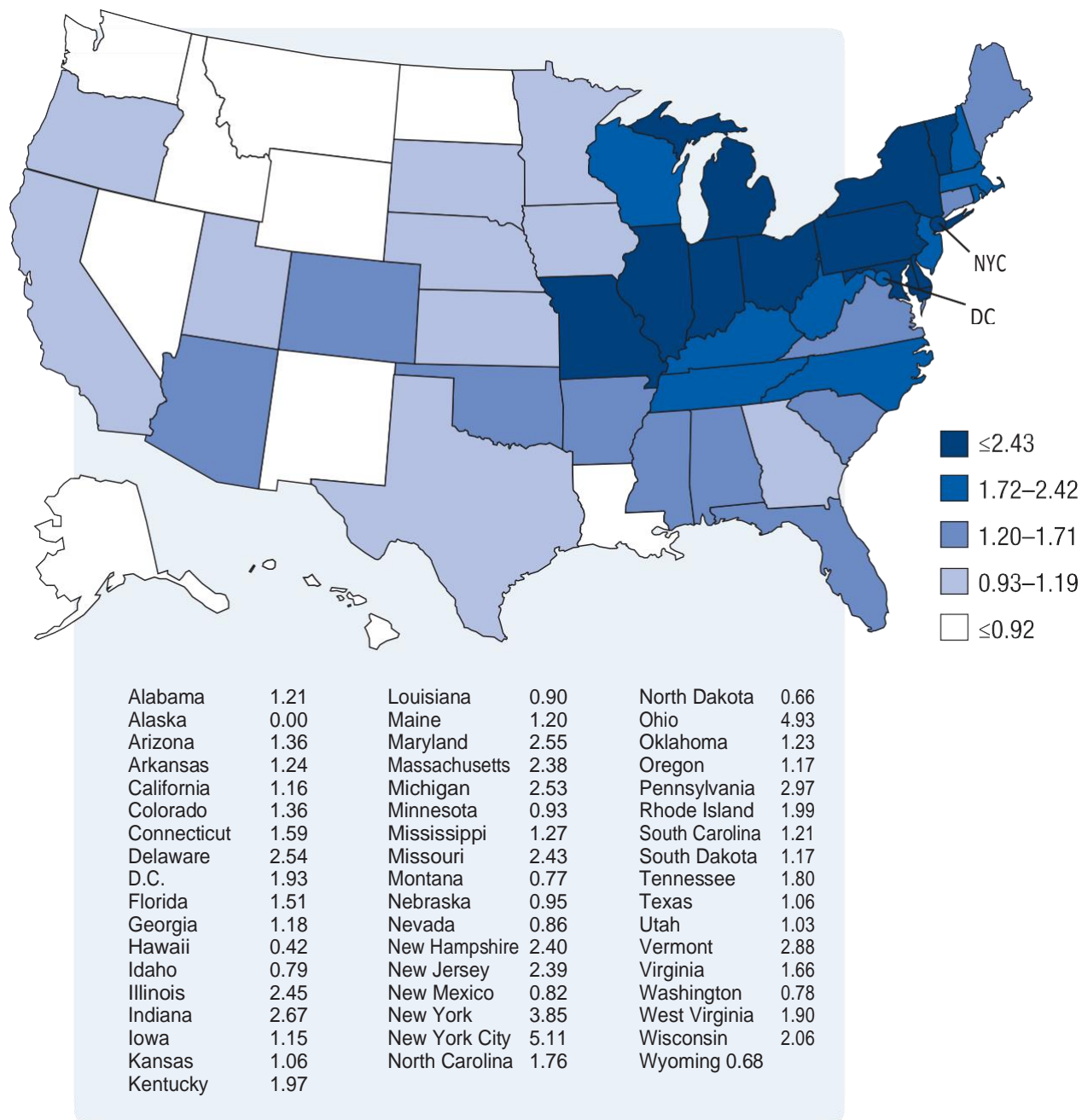
5.1 Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωναρίων στις Η.Π.Α.

Η παρακολούθηση, η καταγραφή και η χάραξη υγειονομικής πολιτικής όσον αφορά την πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου των λεγεωναρίων στις Η.Π.Α. γίνεται κυρίως από το κέντρο ελέγχου και πρόληψης νόσων (CDC).

Την τελευταία δεκαετία έχουν αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό τα αναφερόμενα κρούσματα στο CDC χωρίς να υπάρχει προφανής αιτιολογία, εικάζεται ότι σε αυτό το γεγονός συμβάλλουν ποικίλοι παράγοντες. Από την μια πλευρά, όντως μπορεί να υπάρχει αληθής αύξηση της επίπτωσης της νόσου λόγω της αύξησης της συχνότητας των ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών αγωγών, της γήρανσης του πληθυσμού και της κλιματικής αλλαγής. Διαφορετικά, το γεγονός ότι υπάρχει πληθώρα διαγνωστικών τεχνικών και οι επαγγελματίες της υγείας είναι πιο ενημερωμένοι σχετικά με τη μετάδοση και τα συμπτώματα της νόσου είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση των αναφερόμενων κρουσμάτων.

Περίπου 5000 ανά έτος κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων αναφέρονται στο CDC. Πιο ακριβή δεδομένα είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν δεδομένου ότι οι κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις για την ακριβή διάγνωση της νόσου και την ταυτοποίηση της *Legionella Pneumophila* δεν χρησιμοποιούνται συχνά, ως έλεγχος ρουτίνας. Η νόσος παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση το καλοκαίρι και στις αρχές φθινοπώρου αλλά μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε εποχή του χρόνου. Η νόσος των λεγεωναρίων παρουσιάζεται συχνότερα στις μεσο-ατλαντικές και στις γειτονικές αυτών πολιτείες από ότι σε άλλα μέρη των Η.Π.Α.^{(86),(87),(88)}

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η γενική επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων κατά το έτος 2015, στις Η.Π.Α. ανά περιφέρεια κατοικίας :



Γράφημα 5 : γενική επίπτωση της νόσου των λεγεωναρίων κατά το έτος 2015, στις Η.Π.Α. ανά περιφέρεια κατοικίας⁽⁸⁶⁾

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται ο αριθμός, η ποσοστιαία αναλογία και η επίπτωση των αναφερθέντων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων σε συσχέτιση με δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως είναι το φύλο, η φυλή, η ηλικία και η εθνικότητα στα έτη 2014 και 2015 στις Η.Π.Α. :

Χαρακτηριστικό	2014			2015		
	N	%	Rate ^a	N	%	Rate ^a
Ηλικία						
0–9	1	0.0	0.00	9	0.1	0.02
10–19	10	0.2	0.02	19	0.3	0.05
20–29	111	2.1	0.25	131	2.2	0.29
30–39	277	5.4	0.67	329	5.4	0.78
40–49	563	10.9	1.36	695	11.4	1.69
50–59	1,264	24.5	2.87	1,486	24.4	3.37
60–69	1,204	23.3	3.55	1,482	24.4	4.22
70–79	933	18.1	4.91	1,037	17.1	5.29
80–84	350	6.8	6.08	376	6.2	6.48
85+	451	8.7	7.32	513	8.4	8.16
Μη Δηλωθέν	2	0.0	N/A	2	0.0	N/A
Φύλο						
Θήλυ	2,112	40.9	1.30	2,328	38.3	1.43
Άρρεν	3,050	59.0	1.94	3,748	61.7	2.37
Μη Δηλωθέν	4	0.1	N/A	3	0.0	N/A
Φυλή						
American Indian/Alaska Native	21	0.4	0.46	18	0.3	0.39
Native Asian/Pacific Islander	69	1.3	0.36	86	1.4	0.43
African American/Black	901	17.4	2.03	1,111	18.3	2.48
White	3,155	61.1	1.26	3,761	61.9	1.49
Other ^c	122	2.4	N/A	150	2.5	N/A
Not stated	898	17.4	N/A	953	15.7	N/A
Εθνικότητα^f						
Hispanic	280	5.4	N/A	408	6.7	N/A
Non-Hispanic	3,577	69.2	N/A	4,356	71.7	N/A
Not stated	1,309	25.3	N/A	1,315	21.6	N/A
Σύνολο	5,166	100	1.62	6,079	100	1.89

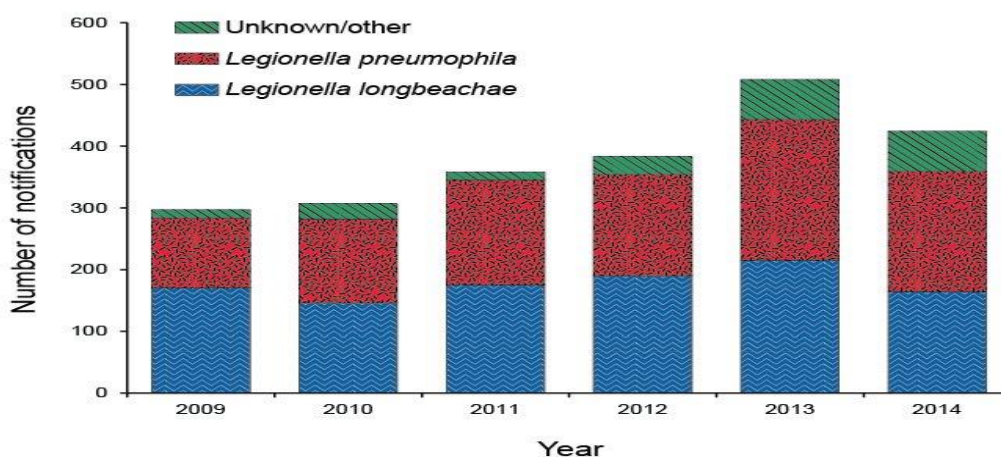
Πίνακας 12 : Αριθμός, ποσοστιαία αναλογία και επίπτωση των αναφερθέντων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων σε συσχέτιση με δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά τα έτη 2014 και 2015 στις Η.Π.Α.⁽⁸⁶⁾

5.2 Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωνάριων στην Αυστραλία

Τα τελευταία έτη, κάθε χρόνο αναφέρονται περίπου 400 επιβεβαιωμένα και πιθανά κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων στην Αυστραλία. Το 2014, η επίπτωση της νόσου βάσει των αναφερόμενων κρουσμάτων ήταν περίπου 1,8 κρούσματα ανά 100000 πληθυσμού (η επίπτωση κυμαίνεται από 1,4 έως 2,2 κρούσματα ανά 100000 πληθυσμού κατά τα έτη 2010 – 2014).

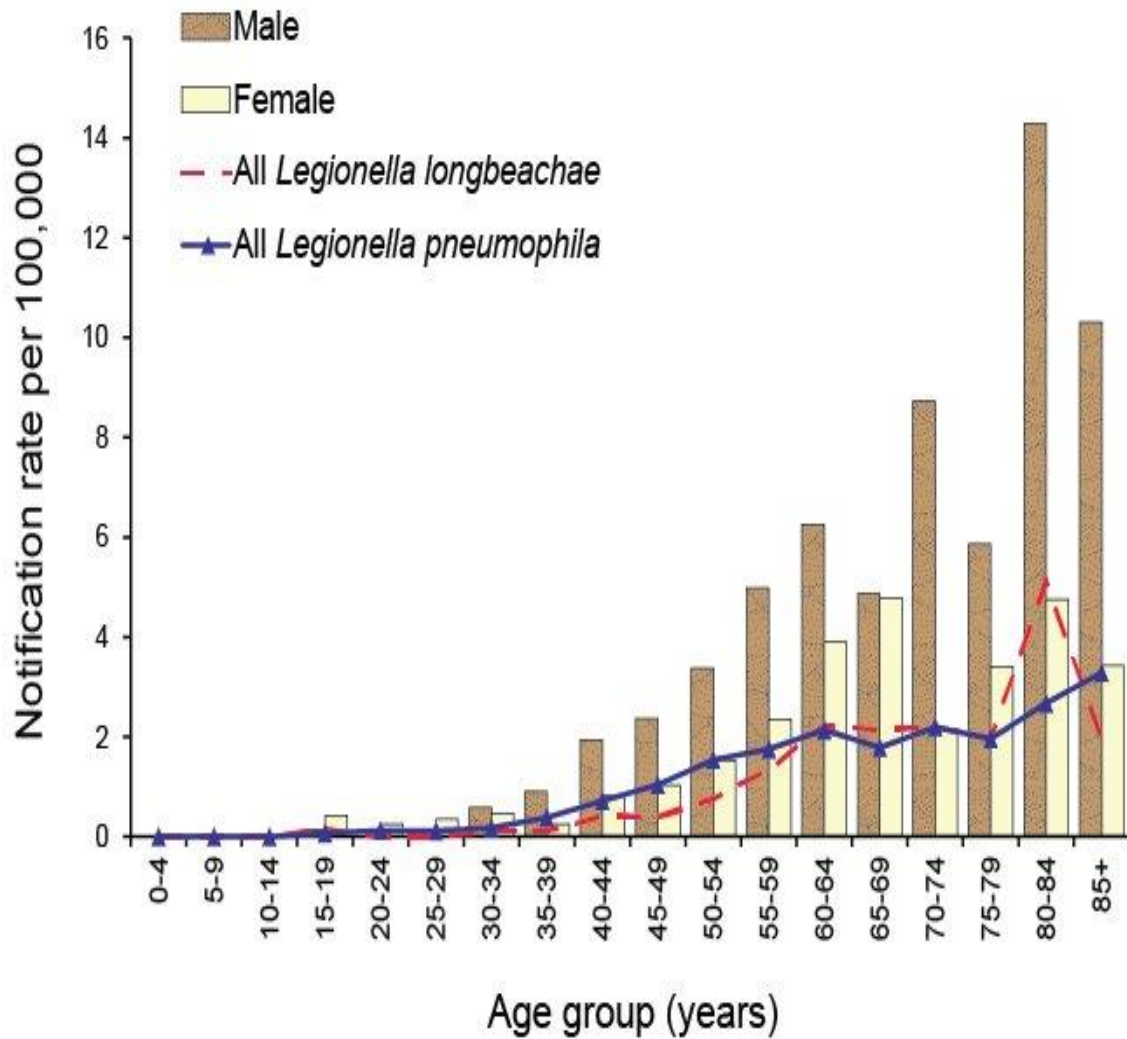
Παρά το γεγονός ότι σχεδόν σε όλες τις χώρες το συχνότερο αίτιο της νόσου είναι η *Legionella Pneumophila*, στην Αυστραλία η *Legionella Longbeachae* και η *Legionella Pneumophila* παρουσιάζονται σε ίδιο περίπου ποσοστό ως αίτιο. Η *Legionella Longbeachae* είναι συχνότερη στη νότια και τη δυτική Αυστραλία, ενώ η *Legionella Pneumophila* είναι συχνότερη στην περιφέρεια της Βικτώρια και της Νέας Νότιας Ουαλίας. Κρούσματα της νόσου αναφέρονται καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου, ενώ η νόσος των λεγεωναρίων είναι υπεύθυνη για το 0,5 – 5% των περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας.^{(89),(90)}

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά είδος λεγιονέλλας κατά τα έτη 2009 – 2014 :



Γράφημα 6 : αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων ανά είδος λεγιονέλλας κατά τα έτη 2009 – 2014 σε Αυστραλία⁽⁸⁹⁾

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο δείκτης αναφερόμενων κρουσμάτων ανά 100000 πληθυσμού ανά είδος λεγιονέλλας, ανά ηλικιακή κατηγορία και ανά φύλο στην Αυστραλία το 2014 :

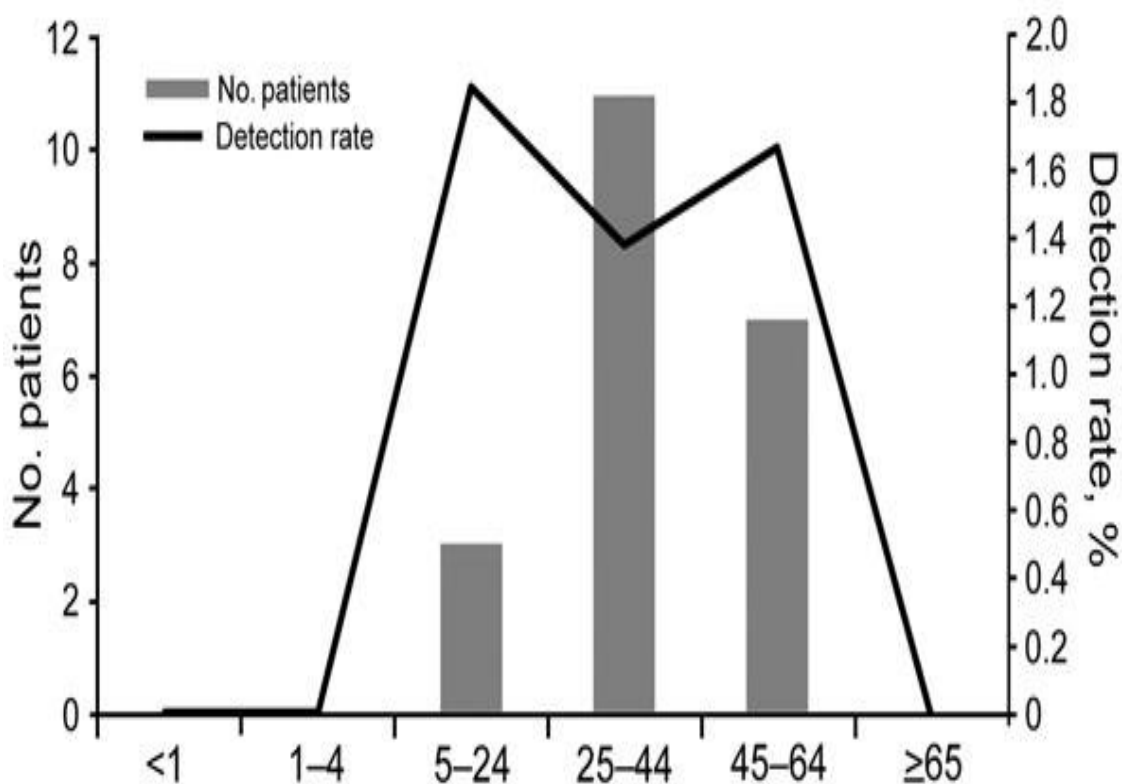


Γράφημα 7 : δείκτης αναφερόμενων κρουσμάτων ανά 100000 πληθυσμού ανά είδος λεγιονέλλας, ανά ηλικιακή κατηγορία και ανά φύλο στην Αυστραλία το 2014⁽⁸⁹⁾

5.3 Επίπτωση της Νόσου των Λεγεωνάριων στη Νότιο Αφρική

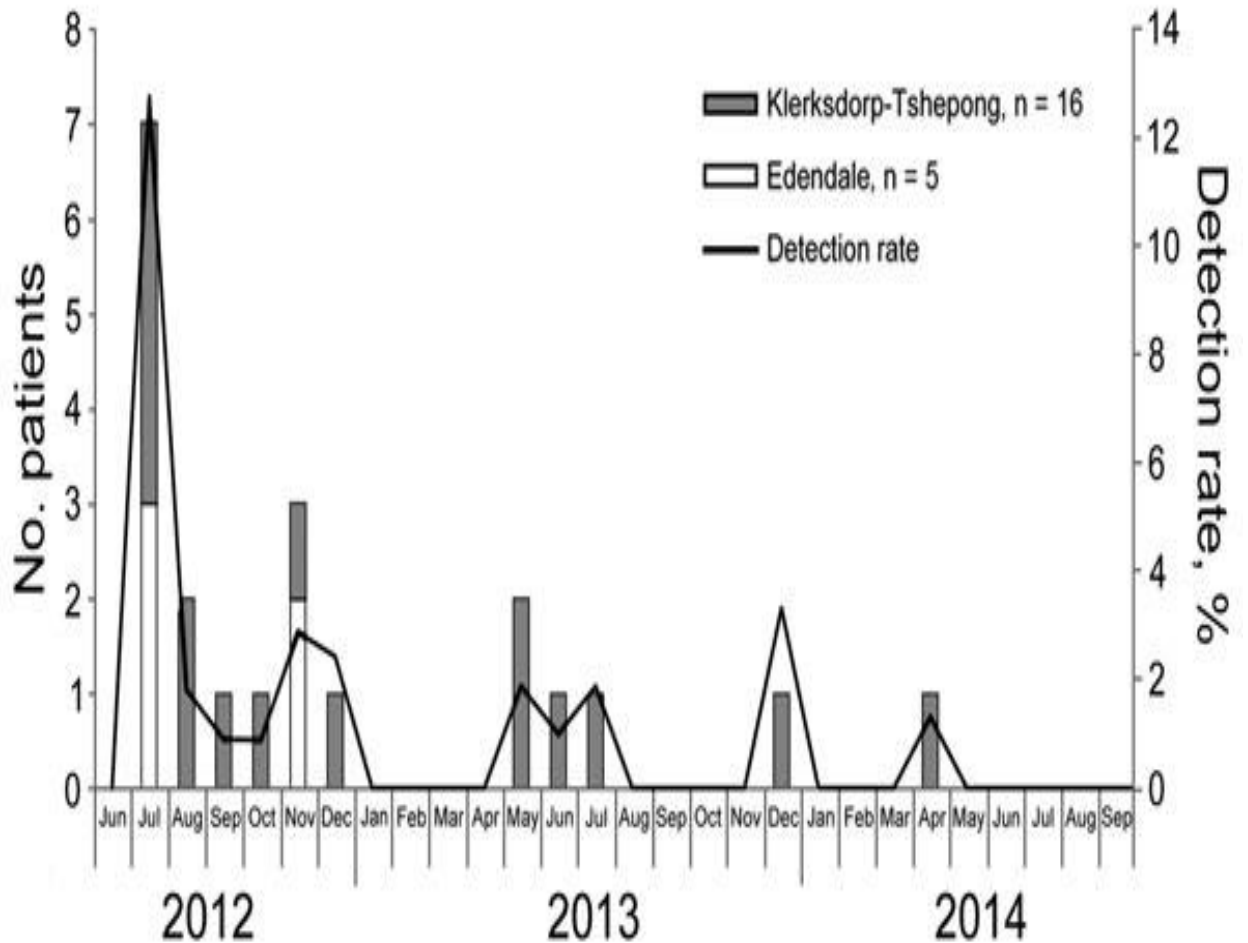
Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της Legionella Pneumophila, το αίτιο της νόσου των λεγεωναρίων, στην Αφρική, παρά το υψηλό ποσοστό ενήλικων νοσούντων από την σε πολλές Αφρικανικές χώρες συμπεριλαμβανομένου και αυτή της Νότιας Αφρικής. Η νόσος των λεγεωναρίων ανήκει σε αυτές για τις οποίες υπάρχουν αρχεία καταγραφής και αναφοράς κρουσμάτων, αλλά σπανίως αναφέρονται κρούσματα.⁽⁹¹⁾

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά ηλικιακή ομάδα κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 (N: 1803) :



Γράφημα 8 : αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά ηλικιακή ομάδα κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 στη Νότιο Αφρική⁽⁹¹⁾

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά μήνα και έτος κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 (N: 1805) :



Γράφημα 9 : αριθμός κρουσμάτων και ο δείκτης ανίχνευσης λεγιονέλλας ανά μήνα και έτος κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2012 έως και τον Σεπτέμβριο του 2014 στη Νότιο Αφρική⁽⁹¹⁾

6. Συναφείς Μελέτες στον Ελληνικό, Ευρωπαϊκό και Διεθνή Χώρο

6.1 Συναφείς Μελέτες στον Ελληνικό Χώρο

Παρά το γεγονός ότι για τη νόσο των λεγεωναρίων έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες τόσο στον Ευρωπαϊκό χώρο, όσο και διεθνώς, στην Ελλάδα ο αριθμός των μελετών σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων και τη λεγιονέλλα είναι σχετικά περιορισμένος. Από αυτές που έχουν πραγματοποιηθεί μπορούμε να αναφέρουμε τις εξής.

Η πρώτη μελέτη που έγινε στην Ελλάδα σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων είναι η διδακτορική διατριβή του Κου Χαραλαμπόπουλου Κωνσταντίνου με επιβλέποντα τον Καθηγητή Παθολογίας Κο Χαράλαμπο Μουτσόπουλο, το 1986 με τίτλο « Η ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ», όπου στην Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική του νοσοκομείου « Γ. Χατζηκόνστα » Ιωαννίνων, κατά τα έτη 1981- 1983 μελετήθηκαν όλες οι περιπτώσεις πνευμονίας που χρειάστηκαν νοσηλεία με σκοπό την αναζήτηση των κρουσμάτων πνευμονίας των λεγεωναρίων μέσω ανίχνευσης ειδικών αντισωμάτων έναντι του βακτηριδίου της λεγιονέλλα. Έτσι εξετάστηκαν 136 ζεύγη δειγμάτων ορού με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού και ανιχνεύτηκαν 2 κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων, με ποσοστό 1,47% της νόσου έναντι των λοιπών πνευμονιών, επιβεβαιώνοντας την παρουσία της νόσου και στην Ελλάδα (εντοπισμός σποραδικών κρουσμάτων και όχι επιδημιών).⁽⁹²⁾

Μια πιο πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη νόσο των λεγεωναρίων ή λεγεωνέλλωση είναι η διδακτορική διατριβή της Κας Γκουτζιανά Γεωργίας, το 2014, με τίτλο « ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΛΕΓΕΩΝΕΛΛΩΣΗΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ » στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για αποικισμό από λεγεωνέλλα σε συστήματα νερού και αξιολόγηση εφαρμογής μέτρων ελέγχου. Πραγματοποιήθηκαν 539 δειγματοληψίες νερού από όλα τα συστήματα νερού

χρησιμοποιώντας ειδικό δελτίο δειγματοληψίας και τα αποτελέσματα υποβλήθηκαν σε μονοπαραγοντική και σε πολυπαραγοντική ανάλυση για την αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για τον αποικισμό από τη λεγεωνέλλωση. Ανιχνεύτηκε λεγεωνέλλα spp στο 37,8% των δειγμάτων δικτύων ύδρευσης ζεστού νερού και στο 17,5% των δειγμάτων δικτύων ύδρευσης του ψυχρού νερού, υπήρξε θετική συσχέτιση του αποικισμού με λεγεωνέλλα με την αυξημένη ηλικία του πλοίου, την ολική μικροβιακή χλωρίδα, την τιμή PH και αρνητική με τη θερμοκρασία του δικτύου ύδρευσης θερμού νερού. Το ελεύθερο υπολειμματικό χλώριο εμποδίζει τον αποικισμό ενώ είναι δυνατός ο αποικισμός των πύργων ψύξης. Τέλος η ελλιπής εκπαίδευση για τον έλεγχο της λεγεωνέλλας και η απουσία τακτικού μικροβιολογικού ελέγχου έχουν επίσης θετική συσχέτιση με αύξηση του αποικισμού.⁽⁹³⁾

Επίσης, το 2014 δημοσιεύτηκε μια ακόμη μελέτη με συγγραφείς τους Δήμητρα Δημητριάδη και Εμμανουήλ Βελονάκη με τίτλο « Detection of *Legionella* spp. from Domestic Water in the Prefecture of Arta, Greece ». Σκοπός της εν λόγω μελέτης ήταν η απομόνωση και ο εντοπισμός της *Legionella* spp από τα οικιακά δίκτυα ύδρευσης στο νομό Άρτας. Συλλέχθηκαν 100 δείγματα από 25 οικίες και έγινε ανίχνευση του αποικισμού ύδατος από *Legionella* spp με τη μέθοδο της διήθησης. Από τα 100 δείγματα στα 6 ανιχνεύτηκε λεγιονέλλα από 3 οικίες.⁽⁹⁴⁾

Μια προγενέστερη μελέτη, το 2012, παρουσιάζεται στη διδακτορική διατριβή της Κας Βασιλείου - Φράγκου Κατερίνας με τίτλο « Παρουσία και Επιδημιολογική διερεύνηση και μελέτη της διασποράς της Λεγιονέλλας στη Δυτική Ελλάδα » της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών. Σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση των υδάτινων συστημάτων σε ξενοδοχεία και νοσοκομεία της Νοτιοδυτικής Ελλάδος για την ανίχνευση των ειδών *Legionella* με ταυτόχρονη καταγραφή των κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων έτσι ώστε να υπάρχει γενικότερη εικόνα της παρουσίας του βακτηρίου στη Νοτιοδυτική Ελλάδα. Συνολικά, αναλύθηκαν 116 δείγματα από 8 νοσοκομεία και 9 ξενοδοχεία κατά το διάστημα 5/2008 – 5/2009 και αρχικά έγινε ταυτοποίηση με καλλιέργεια και εν συνεχεία με PCR της *Legionella Pneumophila*. Το 33% των δειγμάτων νερού από τα νοσοκομεία της Νοτιοδυτικής Ελλάδας βρέθηκε θετικό για *Legionella Pneumophila* ενώ για τα ξενοδοχεία της περιοχής των Πατρών στο 36% των δειγμάτων υπήρξε παρουσία του βακτηρίου.^{(95),(96)}

Επιπρόσθετα, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη, το 2018, από τους συγγραφείς Αντώνιο Παπαδάκη, Δημοσθένη Χοχλάκη, Βασίλειο Σανδαλάκη, Μαρία Κεραμάρου, Γιάννη Τσελέντη και Άννας Ψαρουλάκη και έχει τίτλο «Legionella spp. Risk Assessment in Recreational and Garden Areas of Hotels». Σκοπός της μελέτης είναι η ανάλυση – εκτίμηση κινδύνου παρουσίας Legionella Pneumophila σε χώρους αναψυχής καθώς και υπαίθριους χώρους - κήπους ξενοδοχείων στην περιοχή της Κρήτης. Από 7/2000 έως 11/2017 ελήφθησαν 518 δείγματα από πισίνες, σιντριβάνια, συστήματα αυτόματου ψεκασμού και ποτίσματος, διακοσμητικές λίμνες και σπα από 119 ξενοδοχεία τα οποία είχαν συσχετιστεί με ταξιδιωτική νόσο των λεγεωναρίων βάσει υποδείξεων Ευρωπαϊκού δικτύου παρακολούθησης της νόσου των λεγεωναρίων. Η απομόνωση του βακτηρίου έγινε με τη μέθοδο των καλλιιεργειών και η ταυτοποίηση με τη μέθοδο MALDI-TOF Mass Spectrometry, ενώ η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τα προγράμματα IBM SPSS, Epi-Info 2000 και MedCalc relative risk calculator statistical software. Από τα 518 δείγματα το 12,93% ήταν θετικό για Legionella ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντικός αυξημένος σχετικός κίνδυνος σε συγκεντρώσεις χλωρίνης <0,2mg/l, σε ξενοδοχεία <4 αστέρων και σε απουσία υλοποίησης σχεδίου ασφαλείας διαχείρισης υδάτινων πόρων.⁽⁹⁷⁾

6.2 Συναφείς Μελέτες στον Ευρωπαϊκό Χώρο

Στον Ευρωπαϊκό χώρο υπάρχουν σαφώς περισσότερες και πιο εμπεριστατωμένες μελέτες αναφορικά με την νόσο των λεγεωναρίων σε σχέση με τον Ελλαδικό. Στη συνέχεια θα αναφέρουμε ενδεικτικά κάποιες από αυτές. Μια πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη στη Γαλλία, το 2017, των Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R και άλλων συγγραφέων έχει τίτλο « Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study » και είχε σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας των σοβαρών μορφών νόσου λεγεωναρίων της κοινότητας οι οποίες χρήζουν νοσηλείας στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Συμπεριελήφθησαν 211 ασθενείς με σοβαρή νόσο των λεγεωναρίων της κοινότητας κατά τη δεκαετία 2005 - 2015 ενώ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης και οι τιμές παρατήρησης αναλύθηκαν με Cox μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών. Τα αποτελέσματα της έρευνας ανέφεραν χαμηλότερη θνητότητα στην ομάδα ασθενών η οποία λάμβανε σχήμα φθοροκινολονής σε σχέση με αυτή που έλαβε διαφορετικό σχήμα και επίσης χαμηλότερη θνητότητα παρατηρήθηκε σε αυτούς οι οποίοι έλαβαν συνδυαστική θεραπεία σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία. Τέλος, οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο σε φθοροκινολόνη στα αρχικά στάδια της νοσηλείας – θεραπείας παρουσίασαν χαμηλότερη θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας.^{(98),(99)}

Μια ακόμη σημαντική μελέτη από την Ισπανία των Diego Viasus, Silvana di Yakono, Carolina Garcia-Vidal, Ricard Verdaguer και άλλων συγγραφέων δημοσιεύτηκε το 2013 με τίτλο « Community-Acquired Legionella pneumophila Pneumonia : A Single-Center Experience With 214 Hospitalized Sporadic Cases Over 15 Years ». Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των τελευταίων δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και θεραπεία της νόσου των λεγεωναρίων της κοινότητας κατά την περίοδο 1995 – 2010. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτης κοόρτης σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Βαρκελώνης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης από το 1995 έως 2010, εξετάστηκαν 3934 ανοσοεπαρκείς ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας από τους οποίους οι 214 νόσησαν από νόσο των λεγεωναρίων. Για την διάγνωση των περιπτώσεων χρησιμοποιήθηκαν η καλλιέργεια

πτυέλων, το αντιγονικό τεστ ούρων, η παρακέντηση πλευριτικού υγρού και η ορομετατροπή. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 58,2 έτη και το 76,4% άνδρες. Τουλάχιστον 1 πάθηση από τις σακχαρώδης διαβήτη, χρόνια καρδιακή νόσος, χρόνια πνευμονική νόσος συνυπάρχει με νόσο λεγεωναρίων στο 55,6% των ασθενών. Το 11,2% των ασθενών έλαβαν ακατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή και αυτοί παρουσίασαν συχνότερα οξεία συμπτώματα της νόσου σε σχέση με εκείνους οι οποίοι έλαβαν κατάλληλη εμπειρική αγωγή. Η χορήγηση θεραπείας με λεβοφλοξασίνη σε σύγκριση με τις μακρολίδες φάνηκε ότι μειώνει το χρόνο νοσηλείας στο νοσοκομείο και οδηγεί στη μείωση του απαιτούμενου χρονικού διαστήματος για σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας. Το 17,8% των ασθενών χρειάστηκε να εισαχθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ ο δείκτης ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν 6,1%. Τέλος, ο ετήσιος αριθμός κρουσμάτων νόσησης από *Legionella pneumophila* παρέμεινε σταθερός.⁽¹⁷⁾

Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν γίνει ποικίλες μελέτες για τη νόσο των λεγεωναρίων, μια από αυτές, με συγγραφείς τους Halsby KD, Joseph CA, Lee JV και Wilkinson P έχει τίτλο «The relationship between meteorological variables and sporadic cases of Legionnaires' disease in residents of England and Wales» και στόχο τον συσχετισμό μετεωρολογικών μεταβλητών με την εμφάνιση κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων στην Αγγλία και την Ουαλία. Μελετήθηκε η παρουσία 1676 σποραδικών κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων της κοινότητας τη χρονική περίοδο 1993 έως 2008 σε σχέση τη θερμοκρασία, τη σχετική υγρασία, το ποσοστό βροχοπτώσεων και την υπεριώδη ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με τη μέθοδο της συμβατικής λογιστικής παλινδρόμησης υπολογίζοντας τις κατάλληλες περιόδους παύσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρξε συσχέτιση της θερμοκρασίας και των βροχοπτώσεων με το ρίσκο εμφάνισης κρουσμάτων της νόσου των λεγεωνάριων, ενώ υπήρξαν ενδείξεις ότι υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος νόσησης σε υψηλές θερμοκρασίες σε συνδυασμό με υψηλή σχετική υγρασία, καθώς επίσης στις περιόδους που προηγούνται αυτών με υψηλή θερμοκρασία και σχετική υγρασία ο κίνδυνος νόσησης είναι μεγαλύτερος.⁽¹⁰⁰⁾

Επιπρόσθετα, θα μπορούσαμε να αναφερθούμε σε μια μελέτη από την Πολωνία με τίτλο «Legionellosis in Poland in 2014» των Stypulkowska – Misiurewicz H και Czerwinski MA. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει την

επιδημιολογική κατάσταση της νόσου των λεγεωναρίων στην Πολωνία το 2014. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ανασκόπηση δεδομένων από ετήσιες εκθέσεις και αναφορές των κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων στην Πολωνία που αποστέλλονται στο τμήμα επιδημιολογίας του NIPH – NIH (National Institute of Public Health-National Institute of Hygiene). Το 2014, αναφέρθηκαν 14 κρούσματα (12 νόσος των λεγεωναρίων και 2 πυρετό Pontiac) με επίπτωση 0,036 ανά 100000 η οποία είναι παρόμοια με τη μέση επίπτωση της χρονικής περιόδου 2008 – 2012. Η επίπτωση στους άρρενες είναι ελαφρώς υψηλότερη από ότι στα θήλυ στα οποία παρατηρήθηκε ασυνήθιστα υψηλή θνητότητα (75%), ενώ η αντιμετώπιση των κρουσμάτων απαιτήσε νοσηλεία σε νοσοκομείο.⁽¹⁰¹⁾

6.3 Συναφείς Μελέτες στο Διεθνή Χώρο

Οι περισσότερες μελέτες για τη νόσο των λεγεωναρίων στο διεθνή χώρο έχουν διεξαχθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου και σημειώθηκε η πρώτη καταγεγραμμένη επιδημία της νόσου. Ενδεικτικά, στη συνέχεια θα αναφέρουμε μερικές τόσο από τις Η.Π.Α. όσο και από άλλες χώρες.

Μια πρόσφατη μελέτη στις Η.Π.Α. που δημοσιεύτηκε το 2017 με τίτλο «Vital Signs: Health Care–Associated Legionnaires’ Disease Surveillance Data from 20 States and a Large Metropolitan Area — United States, 2015» από τους Elizabeth A. Soda, Albert E. Barsksey, Priti P. Shah, Stephanie Schrag, Cynthia G. Whitney και άλλων συγγραφέων είχε στόχο να παρουσιάσει επιδημιολογικά δεδομένα επιτήρησης των κρουσμάτων της νόσου των λεγεωναρίων σε σχέση με τις υπηρεσίες και δομές υγείας από 20 πολιτείες και μια μεγάλη αστική περιοχή στις Η.Π.Α. το 2015. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα επιτήρησης – παρακολούθησης από τις εθνικές δομές υγείας ενώ μόνο τα κρούσματα τα οποία σχετιζόταν με τις υπηρεσίες υγείας υπολογίστηκαν. Ως συσχέτιση θεωρήθηκε το περιθώριο επαφής (νοσηλεία σε νοσοκομείο ή δομή παροχής υπηρεσιών υγείας) 10 ημερών προ της εμφάνισης συμπτωμάτων. Από τα 2809 επιβεβαιωμένα κρούσματα της νόσου των λεγεωναρίων

στις εν λόγω περιοχές το 3% ήταν οριστικά σχετιζόμενο με τις υπηρεσίες υγείας ενώ το 17% ορίστηκε ως πιθανώς σχετιζόμενο. Από τα κρούσματα που σχετίστηκαν με βεβαιότητα με τις υπηρεσίες υγείας το 88% εξ αυτών ήταν άνω των 66 ετών ενώ παρουσίασαν θνητότητα 25%. Στα κρούσματα τα οποία ήταν πιθανώς σχετιζόμενα με τις υπηρεσίες υγείας η αντίστοιχη θνητότητα ανήλθε στο 10%.⁽¹⁰²⁾

Η ανάλυση και αναζήτηση των επιδημιολογικών δεδομένων τα οποία οδήγησαν στην αύξηση της επίπτωσης στις Η.Π.Α. την περίοδο 1990 – 2005 ήταν αντικείμενο μιας παλαιότερης μελέτης που δημοσιεύτηκε το 2008 από τους Neil K. και Berkelman R. Αναλύθηκαν όλες οι περιπτώσεις λεγιονέλλωσης που αναφέρθηκαν στο εθνικό κέντρο αναφοράς και στο C.D.C. μέσω του εθνικού συστήματος παρακολούθησης για τη νόσο των λεγεωναρίων. Από το 1990 έως το 2005 σημειώθηκαν 23076 κρούσματα λεγιονέλλωσης με αύξηση του ετήσιου αριθμού κρουσμάτων κατά 70% το 2003 (από 1310 κρούσματα το 2002 σε 2223 το 2003) ενώ την περίοδο 2004-2005 σημειώθηκαν περίπου 2000 κρούσματα ετησίως. Οι ανατολικές πολιτείες Των Η.Π.Α. σημείωσαν τη μεγαλύτερη άνοδο στον προσαρμοσμένο βάση ηλικίας δείκτη επίπτωσης, κατά τη χρονική περίοδο 2000 – 2005 τα περισσότερα κρούσματα αφορούσαν άτομα του ηλικιακού φάσματος 45 – 64 ετών, ενώ ο προσαρμοσμένος βάση ηλικίας δείκτης επίπτωσης ήταν αυξημένος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Τέλος, η επίπτωση της λεγιονέλλωσης σημείωσε εποχικότητα στις Ανατολικές πολιτείες με την πλειονότητα των κρουσμάτων να σημειώνονται το καλοκαίρι ή το φθινόπωρο.⁽¹⁰³⁾

Από τις Η.Π.Α. θα μπορούσαμε να αναφέρουμε μια ακόμα μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013, με τίτλο «Legionnaires' disease case-finding algorithm, attack rates, and risk factors during a residential outbreak among older adults: an environmental and cohort study» με συγγραφείς τους Silk BJ, Foltz JL, Ngamsnga K, Brown E, Munoz MG, Hampton LM και άλλους. Σκοπός της μελέτης ήταν η αναγνώριση παραγόντων πρόληψης της νόσου των λεγεωναρίων σε ηλικιωμένους που ζουν ανεξάρτητοι σε εγκαταστάσεις φιλοξενίας ηλικιωμένων μέσω επιδημιολογικών και περιβαλλοντικών ερευνών που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας της νόσου. Χρησιμοποιήθηκαν απαντήσεις σε έρευνες (143 άτομα) και ελήφθησαν δείγματα πόσιμου νερού (103 δείγματα) με τυχαίο τρόπο από τα διαμερίσματα των ενοίκων με σκοπό να υπολογιστούν δείκτες προσβολής και να

περιγραφούν τρόποι μετάδοσης της νόσου. Από τους 171 ένοικους προσβλήθηκαν οι 8 (δείκτης προσβολής 4,7%), ενώ προσβλήθηκαν και 2 επισκέπτες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 70 έτη ενώ παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος προσβολής από τη νόσο ήταν μικρότερος στους ένοικους οι οποίοι έκαναν μπάνιο από ότι σε αυτούς οι οποίοι έκαναν ντους.⁽¹⁰⁴⁾

Εκτός των Η.Π.Α. υπάρχουν μελέτες στο διεθνή χώρο και από άλλες χώρες. Μια από αυτές προέρχεται από τη Σιγκαπούρη, δημοσιεύτηκε το 2011 με τίτλο « *Epidemiology and Control of Legionellosis, Singapore*» από τους συγγραφείς Meng Chon Lam, Li Wei Ang, Ai Ling Tan, Lyn James και Kee Tai Goh. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της νόσου των λεγεωναρίων στη Σιγκαπούρη κατά τη χρονική περίοδο 2000 – 2009. Τα δεδομένα για τη μελέτη προήλθαν από τα αναφερόμενα κρούσματα της λεγιονέλλωσης των οποίων η παρακολούθηση γίνεται από το παράρτημα λοιμωδών νοσημάτων του υπουργείου υγείας της χώρας. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε το πρόγραμμα SPSS 17.0, τα γραμμικά πρότυπα ηλικιακής κατανομής της λεγιονέλλωσης έγιναν με τη δοκιμασία X^2 , ενώ η συσχέτιση μεταξύ ιατρικών παθήσεων και επιβίωσης ή όχι από τη νόσο με τη δοκιμασία Fisher. Από το 2000 έως το 2009 σημειώθηκαν 238 εγχώρια και 33 εισαγόμενα κρούσματα λεγιονέλλωσης (195 νόσου των λεγεωναρίων και 76 του πυρετού Pontiac) στη Σιγκαπούρη. Παρά το γεγονός ότι η ετήσια επίπτωση της λεγιονέλλωσης μειώθηκε από 0,46 κρούσματα ανά 100000 πληθυσμού το 2003 σε 0,16 κρούσματα ανά 100000 πληθυσμού το 2009, υπήρξε αντίστοιχη αύξηση της αναλογίας των εισαγόμενων κρουσμάτων από 6,2% την περίοδο 2000 – 2004, σε 27,3% την περίοδο 2005 – 2009. Ο επιπολασμός του βακτηρίου της λεγιονέλλας παρέμεινε σταθερός στους πύργους ψύξης και τα σιντριβάνια νερού (εύρος τιμών 12,1 – 15,3%) κατά τη χρονική περίοδο 2004 – 2008.⁽¹⁰⁵⁾

Από τη Νότια Αμερική θα μπορούσαμε να αναφέρουμε μια μελέτη από τη Χιλή, η οποία δημοσιεύτηκε το 2014, με τίτλο «*Importance of Legionella pneumophila in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile*» με συγγραφείς τους Arancibia F, Cortes CP, Valdes M, Cerda J, Hernandez A, Soto L και Torres A. Σκοπός της μελέτης ήταν η αναγνώριση της επίπτωσης και των προγνωστικών παραγόντων της πνευμονίας της κοινότητας η οποία οφείλεται στη

Legionella pneumophila, στο Σαντιάγο της Χιλής. Πρόκειται για μια πολυκεντρική προοπτική κλινική μελέτη που διήρκεσε 18 μήνες που συμπεριέλαβε όλους τους ενήλικες ασθενείς με σοβαρή πνευμονία της κοινότητας, οι οποίοι εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε 4 μεγάλα νοσοκομεία στο Σαντιάγο. Από τους 104 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στην εντατική με σοβαρή πνευμονία της κοινότητας στους 62 (59,6%) ήταν δυνατή η αναγνώριση αιτιολογικού παράγοντα. Στους ασθενείς που ταυτοποιήθηκε αίτιο, ως το πιο συχνό αναγνωρίστηκε ο *Streptococcus pneumoniae* (27 ασθενείς – 26%), ενώ το δεύτερο πιο συχνό ήταν η *Legionella pneumophila* (9 ασθενείς – 9,6%). Η ανάλυση μέσω λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι το επίπεδο νατρίου στο πλάσμα του αίματος σε τιμές μικρότερες ή ίσες με 130 mEq/L αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τους ασθενείς που προσβλήθηκαν από *Legionella pneumophila*.⁽¹⁰⁶⁾

Βιβλιογραφία

1. Gerald J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case, Εισαγωγή στη Μικροβιολογία, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2009, σελ.872
2. Ράπτης Σωτήριος, Εσωτερική Παθολογία, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007, σελ. 1515-1516
3. https://en.wikipedia.org/wiki/1976_Philadelphia_Legionnaires%27_disease_outbreak, [accessed Nov 01 2018]
4. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2 eighth edition 2015, σελ. 2640 - 2644
5. Αντωνιάδης Αντώνιος, Καρτάλη Σοφία, Λεγάκης Νικόλαος, Μανιάτης Αντώνιος, Τσελέντης Ιωάννης, Ιατρική Μικροβιολογία τόμος ΙΙ, σελ. 139 – 144
6. Sherwood L. Gorbach, John G. Bartlett, Neil R. Blacklow, Infectious Diseases second edition 1998, σελ. 1859 – 1862
7. Helbig JH et al., Molecular characterization of a virulence associated epitope on the lipopolysaccharide of *Legionella Pneumophila* serogroup 1. *Epidemiology and Infection*, 115 (1) : 71 – 78
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914503/>, [accessed Nov 02 2018]
9. Edwards RL, Dalebroux ZD, Swanson MS. *Legionella pneumophila* couples fatty acid flux to microbial differentiation and virulence. *Mol Microbiol*. 2009;71:1190–1204
10. Morash MG, Brassinga AK, Warthan M, Gourabathini P, Garduno RA, Goodman SD, Hoffman PS. Reciprocal expression of integration host factor and HU in the developmental cycle and infectivity of *Legionella pneumophila*. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:1826–1837
11. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Harrison's Infectious Diseases third edition 2017, σελ. 494 – 501
12. Jamie Bartram, Yves Chartier, John V. Lee, Kathy Pond, Sussane Surman – Lee, *Legionella and the Prevention of Legionellosis*, WHO 2007

13. Ruiz M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *American Journal Of Respiratory Critical Care Medicine* 1999;160 (2): 397 – 405
14. Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi Ga, Evaluation of the Winthrop-University Hospital Criteria to identify Legionella pneumonia, *Chest* 2001;120(4):1064 – 1071
15. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest*.1998;113(5):1195 – 2000
16. Qin X, Abe PM, Weissman SJ, Manning SC. Extrapulmonary Legionella micdadei infection in a previously healthy child. *Pediatr. Infect Dis J.* 2002;21(12):1174 – 1176
17. Diego Viasus, Silvana di Yacovo, Carolina Garcia-Vidal et al. Community-Acquired Legionella Pneumophila Pneumonia : A Single-Center Experience With 214 Sporadic Cases Over 15 Years. *Medicine(Baltimore)* 2013;92(1): 51-60
18. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM.* 2009;102: 379–388
19. Pancer K, Stypulkowska-Misiurewicz H. Pontiac fever – non-pneumonic legionellosis. *Przegl Epidemiol.* 2003;57:607–12
20. Benin, Andrea L., Benson, Robert F., Arnold, Kathryn E., Fiore, Anthony E., Cook, Patricia G., Williams, L. Keoki, Fields, Barry, and Richard E. Besser. 2002. An Outbreak of Travel-Associated Legionnaires' Disease and Pontiac Fever: The Need for Enhanced Surveillance of Travel-Associated Legionellosis in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 185:237-243
21. Tal MJ, Tal JS, File TM Jr, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;117(2): 398-403
22. Mittal S, Singth AP, Gold M et al. Thoracic Imaging of Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(1): 43-54
23. Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of Legionella Pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1987;2(4): 242-254

24. James M. Provenzale, Rendon C. Nelson. Duke Radiology Case Review: Imaging, Differential Diagnosis and Discussion. Lippincott-Raven publ. 1998, p 54 – 55
25. Burke PT, Thabolingam R, Saba S. Suspected *Legionella*-induced Perimyocarditis in an adult in the absence of pneumonia: a rare clinical entity. Tex Heart Inst J. 2009;36(6):601–3
26. Maria N Chitasombat, Natta Ratchatanawin, Yingluck Vissesiri. Disseminated Extrapulmonary Legionella Pneumophila infection presenting with panniculitis: case report and literature review. BMC infect dis 2018;18(1):467
27. Zhen Q, Cao X, Lu J, Yang Z. MOMP of Legionella inhibits phagocytosis of RAW264.7 macrophages and enhances their chemotaxis by activating NOD2/RIP2 signaling pathway. 2018 34(6):488-494
28. Nasrallah GK. A yeast two-hybrid screen reveals a strong interaction between the Legionella chaperonin Hsp60 and the host cell small heat shock protein Hsp10. Acta Microbiol Immunol Hung. 2015 62(2):121-35
29. Misch EA. Legionella: virulence factors and host response. Curr opin. Infect. Dis. 2016 29(3):280-6
30. (PDF) Legionella Pathogenesis and Virulence Factors. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/281246080 Legionella Pathogenesis and Virulence Factors](https://www.researchgate.net/publication/281246080_Legionella_Pathogenesis_and_Virulence_Factors) [accessed Jan 02 2019]
31. Dowling J.N., Saha A.K., Glew R.H. Virulence factors of the family Legionellaceae. Microbiol Rev. 1992;56:32–60
32. Abu Kwaik Y., Gag L.Y., Stone B.J., Venkataraman C., Harb O.S. Invasion of protozoa by *Legionella pneumophila* and its role in bacterial ecology and pathogenesis. Appl Environ Microbiol. 1998;64:3127–3133
33. Harb O.S., Venkataraman C., Haack B.J., Gao L.Y., Kwaik Y.A. Heterogeneity in the attachment and uptake mechanisms of the Legionnaires' disease bacterium, *Legionella pneumophila*, by protozoan hosts. Appl Environ Microbiol. 1998;64:126–132
34. Winn WC jr, Myerowitz RL. The pathology of Legionella pneumonias. A review of 74 cases and the literature. Hum. Pathol. 1981 12(5): 401-422
35. Carrington CB. Pathology of Legionnaires' disease. Ann Intern Med. 1979;90(4):496-9

36. Αντιγόνη Αρσένη, Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διάγνωση των Λοιμώξεων, τόμος II, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, 4^η έκδοση 1994
37. Benitez AJ, Winchell JM. Clinical application of a multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Legionella species, *Legionella pneumophila*, and *Legionella pneumophila* serogroup 1. J Clin Microbiol. 2013;51(1):348–351
38. David M. Pierre, Julianne Baron, Victor L. Yu, Janet E. Stout. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. Ann Clin. Microbiol. Antimicrob. 2017;16:57
39. Jeffrey W. Mercante, Jonas M. Winchell. Current and Emerging Legionella Diagnostics for Laboratory and Outbreak investigations. Clin. Microbiol. Rev. 2015;28(1): 95–133
40. Jarraud S, Descours G, Ginevra C, Lina G, Etienne J. 2013. Identification of Legionella in clinical samples. Methods Mol Biol 954:27–56
41. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for legionellosis. Chest 2009;136:1576–1585
42. Edelstein PH. The laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. Semin Respir Infect 1987;2:235–241
43. Ditommaso S, Giacomuzzi M, Gentile M, Zotti CM. Antibody detection and cross-reactivity among species and serogroups of Legionella by indirect immunofluorescence test. J Microbiol Methods 2008;75:350–353
44. <https://academic.oup.com/jac/article/43/6/747/754719>, [accessed Jan 03 2019]
45. Varner TR, Bookstaver PB, Rudisill CN, Albrecht H. Role of Rifampin-based combination therapy for severe community-acquired Legionella pneumophila pneumonia. Ann Pharmacother 2011;45(7-8):967-76
46. Ewiq S, Tuschy P, Fatkenheuer G. Diagnosis and Treatment of Legionella pneumonia. Pneumologie 2002;56(11):695-703
47. Burdet C, Lepeule R, Duval X, Caseris M, Rioux C, Lucet JC, Yazdanpanah Y. Quinolones versus Macrolides in the treatment of legionellosis: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014; 69(9):2354-60

48. El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA, et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130:1165-1172
49. Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis*. 2002;35:11-17
50. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Legionella%20GuidelinesFinal%20updated%20for%20ECDC%20corrections.pdf>, [accessed Jan 02 2019]
51. McDade JE. *Legionella* and the prevention of legionellosis. *Emerg Infect Dis* 2008
52. <https://www.buildings.com/article-details/articleid/5583/title/find-and-prevent-legionella-in-your-building-water-systems>, [accessed Jan 02 2019]
53. Alyssa Parr, Ellen A Whitney, Ruth L Berkelman. Legionellosis on the Rise: A Review of Guidelines for Prevention in the United States. *J Public Health Manag Pract*. 2015 21(5): E17–E26
54. Ontario. Ministry of Health and Long-Term Care Infectious diseases protocol, 2013. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2013
55. Spagnolo AM, Cristina ML, Casini B, Perdelli F. *Legionella pneumophila* in healthcare facilities. *Rev Med Microbiol*. 2013;24(3):70-80
56. Best M, Stout J, Muder R, Yu V, Goetz A, Taylor F. *Legionellaceae* in the hospital water-supply: epidemiological link with disease and evaluation of a method for control of nosocomial Legionnaires' disease and Pittsburgh pneumonia. *Lancet*. 1983;322(8345):307-10
57. Centers for Diseases Control and Prevention. The CDC investigation of Legionnaires' disease among patients at the VA Pittsburgh Healthcare System. February 5, 2013. Witness: Lauri Hicks, DO. Testimony before the House Committee on Veterans' Affairs Subcommittee on Oversight and Investigations United States House of Representatives.. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; 2013
58. Health Protection Surveillance Centre. National guidelines for the control of legionellosis in Ireland, 2009: report of Legionnaires' Disease Subcommittee of the Scientific Advisory Committee. Dublin: Health Protection Surveillance Centre ;2009

59. Paola Borella, Elisa Guerrieri, Isabella Marchesi, Moreno Bondi, Patrizia Messi. Water ecology of Legionella and protozoan: environmental and public health perspectives. *Biotechnology annual review* 2005
60. Arvand M, Jungkind K, Hack A. Contamination of the cold water distribution system of health care facilities by Legionella pneumophila: do we know the true dimension? *Euro Surveill* 2011;16(16):pii: 19844
61. Diederer BM. *Legionella* spp. and Legionnaires' disease. *J Infect.* 2008;56(1):1-12
62. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Legionella questions and answers. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2014
63. Carmen Buchrieser. Legionella: From Protozoa to Humans. *Front Microbiol.* 2011;2:182
64. Leclerc H. Legionella: From environmental habitats to human disease. *Bull Acad Natl Med.* 2005; 189(6):1221-33; discussion 1233-4
65. Arwa Abu Khweek, Amal O Amer. Factors Mediating Environmental Biofilm Formation by Legionella pneumophila. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;(8):38
66. Mena Abdel-Nour, Carla Duncan, Donald E Low, Cyril Guyard. Biofilms: The Stronghold of Legionella Pneumophila. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(11): 21660–21675
67. Moritz MM, Flemming HC, Wingender J. Integration of Pseudomonas aeruginosa and Legionella pneumophila in drinking water biofilms grown on domestic plumbing materials. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;213(3):190-7
68. Declerck P. Biofilms: The environmental playground of Legionella pneumophila. *Environ Microbiol.* 2010;12(3):557-66
69. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>, [accessed Jan 02 2019]
70. MacIntyre CR, Dyda A, Bui CM, Chughtai AA. Rolling epidemic of Legionnaires' disease outbreaks in small geographic areas. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):36
71. <https://www.cdc.gov/legionella/health-depts/surv-reporting/case-definitions.html>, [accessed Jan 02 2019]

72. Lever F, Joseph CA. Travel-associated Legionnaires' disease in Europe in 2000 and 2001. *Eurosurveillance* 2003;8(3):65-66
73. Aaron J Prussin, David Otto Swlake, Linsey C Marr. Ten Questions Concerning the Aerosolization and Transmission of Legionella in the Built Environment. *Build Environ.* 2017;123:684-695
74. Robert R. Muder, Victor L. Yu, Andrew H. Woo. Mode of Transmission of Legionella Pneumophila: A Critical Review. *Arch Intern Med.* 1986;146(8):1607-1612
75. Victor L Yu. Could Aspiration Be the Major Mode of Transmission for Legionella? *The American Journal of Medicine* 1993;95:13-15
76. <https://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/legion.html>, [accessed Jan 02 2019]
77. Burke A. Cunha, Valsamma Thekkel, Paul E. Schoch. Community-acquired versus nosocomial Legionella Pneumophila: Lessons learned from an epidemiologic investigation. *American Journal of Infection Control* 2011
78. P Bochud, FÇ Moser, P Erard. Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Outpatient Study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:75-87
79. Burke A Cunha, Almudena Burillo, Emilio Bouza. Legionnaires Disease. *Lancet* 2016;387:376-85
80. B.D. Kirby, K.M. Snyder, R.D. Meyer, S.M. Finegold. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:188-205
81. <https://hms.org.gr/wp-content/uploads/2017/09/legeonella-dimosia-ygeia-velonakis.pdf>, [accessed Jan 03 2019]
82. <http://www.keelpno.gr/el-gr/>, [accessed Jan 03 2019]
83. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual epidemiological report for 2016. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2017
84. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance systems overview [Internet, downloadable spreadsheet]. Stockholm: ECDC; 2018
85. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017 [cited 5 Jan 2019]. Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu>.

86. Centers for Disease Control and Prevention. Legionnaires' Disease Surveillance Summary Report, 2014–2015. Published October 2018
87. Hlavsa MC, Cikesh BL, Roberts VA, et al. Outbreaks associated with treated recreational water – United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(19):547–51.
88. https://www.medscape.com/viewarticle/864189?src=par_cdc_stm_mscpedt&af=1, [accessed Jan 10 2019]
89. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi4001e8.htm>, [accessed Jan 15 2019]
90. NNDSS 2015. Legionellosis cases 2009 – 2012 [data file]. Unpublished aggregated data.
91. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/1/15-0972_article, [accessed Jan 15 2019]
92. <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/0251#page/1/mode/2up>, [accessed Jan 20 2019]
93. <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/35486#page/12/mode/1up>, [accessed Jan 22 2019]
94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972901/>, [accessed Jan 22 2019]
95. <http://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/5447>, [accessed Jan 22 2019]
96. http://www.ixek.gr/images/articles/337_legionella.pdf, [accessed Jan 22 2019]
97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923640/>, [accessed Jan 22 2019]
98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28204479>, [accessed Jan 24 2019]
99. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X15000220?via%3Dihub>, [accessed Jan 24 2019]
100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406306>, [accessed Jan 24 2019]
101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27779835>, [accessed Jan 24 2019]
102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5720245/>, [accessed Jan 26 2019]
103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665818>, [accessed Jan 26 2019]
104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806063>, [accessed Jan 26 2019]
105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762574>, [accessed Jan 26 2019]

106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764871>, [accessed Jan 26 2019]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

<u>2018</u> Μήνας	Αριθμός Κρουσμάτων	Διάμεση τιμή 2004 - 2017	Ελάχιστη τιμή 2004 - 2017	Μέγιστη τιμή 2004 - 2017
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ	3	1	0	3
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ	5	1	0	3
ΜΑΡΤΙΟΣ	0	1	0	5
ΑΠΡΙΛΙΟΣ	2	1	0	6
ΜΑΙΟΣ	1	2	0	3
ΙΟΥΝΙΟΣ	8	3	0	6
ΙΟΥΛΙΟΣ	13	2	0	8
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ	10	4	0	10
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ	11	4	1	8
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ	10	2	1	5

Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων λεγιονέλλωσης στο σύστημα Υποχρεωτικής Δήλωσης
Νοσημάτων του ΚΕΕΛΠΝΟ στο σύνολο της Ελλάδας από 1/2018 έως 10/2018 ανά
μήνα, διάμεση τιμή δηλωθέντων κρουσμάτων ανά μήνα από 2004 έως 2017 και εύρος
τιμών