

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petar-Krešimir Okštajner

**Liječenje izvantjelesnom membranskom
oksigenacijom teškog ARDS-a izazvanog
legionarskom bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom dr.sc. Marka Kutleše, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Kratice

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

CT – kompjutorizirana tomografija

CRRT – eng. continuous renal replacement therapy

CURB-65 – prognostički alat za procjenu težine pneumonije

DOT – eng. defective organelle trafficking gene

ECDC – Europski centar za sprječavanje i kontrolu bolesti (eng. European centre for disease prevention and control)

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija (eng. extracorporeal membrane oxygenation)

ELISA – enzimaska imunokemijska analiza (eng. enzyme-linked immunosorbent assay)

ELSO – eng. Extracorporeal Life Support Organization

FiO₂ – koncentracija kisika u udahnutom volumenu

HCV – hepatitis C virus

HIT – heprinom inducirana trombocitopenija

ICM – eng. intracellular multiplication gene

KC Crne Gora – Klinički centar Crne Gore

MAP – srednji tlak u dišnim putovima (eng. mean airway pressure)

MGUS – monoklonska gamopatija neodređenog značaja (eng. monoclonal gammopathy of undetermined significance)

MIP – eng. macrophage infectivity potentiator protein

OI – oksigenacijski indeks

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PCR – reakcija lančane polimeraze (eng. polymerase chain reaction)

PEEP – pozitivni tlak na kraju izdisaja (eng. positive end expiratory pressure)

PSI – eng. pneumonia severity index; prognostički alat za procjenu težine pneumonije

RTG – rendgenska snimka

TNF – čimbenik tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor)

VA ECMO – venoarterijska izvantjelesna membranska oksigenacija

VV ECMO – venovenska izvantjelesna membranska oksigenacija

Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Izvantjelesna membranska oksigenacija.....	2
4.1. Povijest.....	2
4.2. Podjela	2
4.3. VV ECMO provedba	3
4.4. Komplikacije	4
4.5. Indikacije u ARDS-u	4
5. Legionarska bolest.....	6
5.1. Povijest.....	6
5.2. Definicija.....	6
5.3. Mikrobiologija.....	6
5.4. Epidemiologija	7
5.5. Čimbenici rizika	7
5.6. Patogeneza	8
5.7. Klinička slika.....	9
5.8. Dijagnoza	10
5.9. Liječenje	12
5.10. Mjere sprječavanja	12
6. Prikaz slučaja.....	13
7. Rasprava.....	19
8. Zaključak.....	20
9. Zahvale	20
10. Literatura.....	20
11. Životopis	24

1. Sažetak

Liječenje izvantjelesnom membranskom oksigenacijom teškog ARDS-a izazvanog legionarskom bolesti

Petar-Krešimir Okštajner

Povijesno je ARDS nosio smrtnost veću od 50%. Razvojem medicine, posebice intenzivnog liječenja postupno se poboljšava preživljenje pacijenata oboljelih od ARDS-a. Tijekom 2009. godine objavljene su CESAR i ANZ ECMO studije koje donose dokaze o uspješnoj primjeni ECMO potpore u liječenju teškog ARDS-a u odraslih, podižući preživljenje na oko 70%.

ECMO potpora dijeli se u venoarterijsku, koja osim oksigenacije pruža i hemodinamsku potporu, te venovensku, koja nadomješta funkciju pluća. Provedba ECMO potpore zahtjeva posebno educirano osoblje, zbog povišenog rizika od komplikacija i složenosti samog postupka, stoga se izvodi u specijaliziranim centrima.

Legionarska bolest, klinički se očituje kao atipična pneumonija, a uzrokovana je *L.pneumophilom*. Prirodno stanište su joj vodene površine, a ljudi se najčešće zaraze inhalacijom kontaminiranih vodenih kapljica. Procjenjuje se da uzrokuje do 9% pneumonija opće populacije, a smrtnost joj iznosi do 10%. Dijagnoza se najčešće postavlja otkrivanjem antigena u urinu. Brzo postavljanje dijagnoze iznimno je važno, jer je rano započinjanje odgovarajuće terapije povezano sa boljim ishodom liječenja.

Prikazan je slučaj tridesettrigodišnjeg bivšeg intravenskog ovisnika koji se prezentira sa kliničkom slikom akutnog jetrenog oštećenja praćenog žuticom, te teškom pneumonijom. Hospitaliziran je te mu je uvedena antimikrobna terapija meropenemom, vankomicinom i metronidazolom. Dijagnoza legionarske bolesti postavlja se kasno, 13. dana od početka bolesti, kada se u terapiju uvodi azitromicin. Tijekom hospitalizacije dolazi do postupnog pogoršanja kliničkog stanja i razvoja ARDS-a, te se pacijent isprva mehanički ventilira, a potom sanitetskim zrakoplovom premješta u ECMO centar. Pacijent je ovisan o VV ECMO potpore tijekom 27 dana, a potom još 9 dana o mehaničkoj ventilaciji. Liječenje se komplicira pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom, koja se uspješno liječi. Godinu dana poslije, pacijent je bez funkcionalnih deficita.

Ovaj rad daje kratak pregled činjenica o ARDS-u, VV ECMO-u, legionarskoj bolesti, te prikazuje uspješnu primjenu VV ECMO potpore u liječenju teškog ARDS-a uzrokovanog legionarskom bolesti, i na taj način u malom opsegu, doprinosi rastućoj planini dokaza o uspješnosti liječenja ovom metodom.

Ključne riječi: ECMO, ARDS, *Legionella pneumophila*, legionarska bolest

2. Summary

Treatment of severe ARDS caused by legionnaires' disease with extracorporeal membrane oxygenation

Petar-Krešimir Okštajner

Historically ARDS was associated with case fatality rate greater than 50%. Breakthroughs in medicine, especially in intensive care, gradually increased survival rate of ARDS patients. CESAR and ANZ ECMO studies published in 2009. brought new evidence about successful use of ECMO support in treatment of severe ARDS in adults, increasing the survival rate to about 70%.

ECMO support can be divided into venoarterial, which provides oxygenation and hemodynamic support, and venovenous, which serves as an artificial lung. Due to the complexity and increased risk of complications ECMO support is being held at specialised centers with highly trained personnel.

Legionnaires' disease which clinically manifests as atypical pneumonia is caused by *L.pneumophila*. Fresh water systems are natural habitat of legionella, most frequently people become infected through inhalation of contaminated water droplets. It is estimated that it causes up to 9% of community acquired pneumonias, and has case fatality rate around 10%. Diagnosis is most commonly established through urinary antigen testing. Rapid and correct diagnosis is of great significance, as early start of the correct treatment is related to better patient outcome.

The case report shows a 33 year old former intravenous drug user male patient, who presents with acute liver injury, jaundice, and severe pneumonia. The patient is hospitalised, and initial antibiotic therapy consisted of meropenem, vancomycin, metronidazole is started. Diagnosis of legionnaires' disease is established late, 13 days after the first symptoms. During hospitalisation, patient's condition progressively deteriorated. As the ARDS developed, patient was put on mechanical ventilation, and shortly after transferred by air medical services to the ECMO center. For 27 days patient was dependant on VV ECMO support, and thereafter for 9 days on mechanical ventilation. The treatment was complicated with ventilator associated pneumonia, which was treated successfully. On one year follow-up patient was without functional deficits.

This thesis gives a short review of facts about ARDS, VV ECMO, legionnaires' disease, and presents a case of severe ARDS caused by legionnaires' disease successfully treated with VV ECMO support. It contributes, in small amount, to constantly growing body of evidence in use of ECMO for ARDS.

Keywords: ECMO, ARDS, *Legionella pneumophila*, legionnaires's disease

3. Uvod

Tijekom 1960-ih godina po prvi put se opisuje klinički entitet akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) u odraslih. Glavna karakteristika ARDS-a je difuzno oštećenje pluća, te posljedična upalna reakcija koja dovodi do oštećenja alveolarno-kapilarne membrane i eksudacije tekućine, proteina i staničnog materijala u intersticij i alveole. Na taj način dolazi do smanjenja respiratorne površine, a zbog toga i smanjenja izmjene plinova s nastankom hipoksemije i hiperkapnije. Uslijed nastanka edema smanjuje se popustljivost pluća, a dolazi i do razvoja plućne hipertenzije. Etiološki čimbenici ARDS-a su mnogobrojni, prvo mjesto po učestalosti zauzima sepsa, neki od drugih mogućih uzroka su aspiracija, pneumonija, trauma i transfuzija.¹ Prema Berlinskim kriterijima donesenim 2012. godine, ARDS se dijeli u tri kategorije: blagi ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), umjereni ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), i teški ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). Povijesno ARDS je sa sobom nosio smrtnost veću od 50%, međutim u posljednjim desetljećima zahvaljujući napretku intenzivnog liječenja, a posebice za pluća protektivne strategije mehaničke ventilacije, omogućeno je preživljavanje pacijenata do vremena kada nastupa oporavak plućne funkcije. Danas je smrtnost svedena na 27% u slučaju blagog, 32% umjerenog, a 45% teškog ARDS-a.² Upravo izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) zadnjih godina pronalazi svoje mjesto kao potpora liječenju pacijenata s teškim ARDS-om, doprinoseći daljnjem smanjenju smrtnosti ove skupine pacijenata.

4. Izvantjelesna membranska oksigenacija

4.1. Povijest

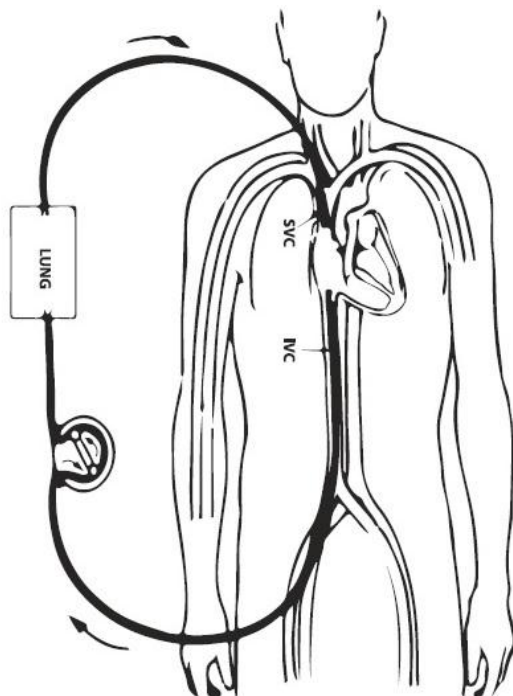
Izvantjelesna membranska oksigenacija rezultat je rada dr. Bartletta, koji je 1970-ih godina zajedno sa svojim timom uspio pomoću silikonske membrane preraditi kardiopulmonalnu premosnicu, omogućivši joj na taj način dugotrajniji rad. U svojim začetcima ECMO je većinom upotrebljavan u slučajevima kirurški reverzibilnih anomalija koje uzrokuju respiratornu insuficijenciju u neonatalnoj dobi.³ Tijekom 1990-ih, uslijed napretka tehnologije i intenzivne medicine ponovno se javlja interes za primjenu u odraslih. Presudna je 2009. godina kada su u kratkom roku objavljene CESAR i ANZ ECMO studije.^{4,5} CESAR studija, multicentrična je randomizirana studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu imala je cilj procijeniti konvencionalnu mehaničku ventilaciju i ECMO u liječenju ARDS-a, s naglaskom na efikasnost i isplativost. U studiji je sudjelovalo 180 pacijenata, nasumično podijeljenih u ECMO ili u skupinu za konvencionalnu mehaničku ventilaciju. Rezultati su pokazali da je skupina u kojoj je primijenjen ECMO, 6 mjeseci nakon imala stopu preživljenja od 67%, dok je skupina sa konvencionalnom mehaničkom ventilacijom imala stopu preživljenja od 47%.⁴ ANZ ECMO studija pratila je slučajeve ARDS-a uzrokovane pandemijom influenze A(H1N1), liječene ECMO-m, u 15 centara za intenzivnu medicinu u Australiji i Novom Zelandu. Ovo presječno istraživanje obuhvatilo je 68 pacijenata. Rezultati su pokazali stopu preživljenja od 71% u pacijenata liječenih ECMO-m.⁵ Iste 2009. godine Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ nabavlja dva ECMO uređaja, te je iste godine liječeno već 17 pacijenata.⁶

4.2. Podjela

ECMO potporu dijelimo u dvije vrste, venoarterijsku (VA) i venovensku (VV). Najvažnija je razlika u tome da VA ECMO može pružati i hemodinamsku potporu. Glavne indikacije za ECMO možemo sumirati kao akutnu srčanu i/ili respiratornu insuficijenciju potencijalno reverzibilnog uzroka i rezistentnu na konvencionalno liječenje. U liječenju respiratorne insuficijencije primarno se koristi VV ECMO, a osnovi cilj je nadoknaditi funkciju pluća i na taj način omogućiti prilagodbu postavki mehaničkog ventilatora kako bi se smanjila oštećenja pluća povezana s mehaničkom ventilacijom, te pružiti vremenski prozor za oporavak plućne funkcije.⁷

4.3. VV ECMO provedba

U osnovi, ECMO krug čine dovodna i odvodna kanila koje su cijevima povezane sa pumpom, oksigenatorom i izmjenjivačem topline. VV ECMO najčešće se provodi postavljanjem dvaju kanila, odvodna kanila postavlja se u femoralnu venu, pri tome je nužno postaviti vrh kanile na mjesto ulaska vene kave inferior u desni atrij, dovodna kanila postavlja se u venu jugularis internu, s vrhom na mjestu ulaska vene kave superior u desni atrij. Alternativno moguće je i dovodnu kanilu postaviti u venu femoralis na suprotnoj strani od odvodne, a moguće je i koristiti kanilu s dvostrukim lumenom koja je istovremeno i dovodna i odvodna. Izvan tijela, krv prvo prolazi kroz mehaničku pumpu, potom se usmjerava u membranski oksigenator, u kojem krv teče s jedne strane membrane, dok s druge strane protječe kisik. Razlika između parcijalnih tlakova kisika i ugljičnog dioksida omogućuje izmjenu plinova preko membrane. Prije povratka u tijelo, krv prolazi kroz izmjenjivač topline koji ju zagrijava. Nakon toga, oksigeniranu i zagrijanu krv se vraća u tijelo kroz dovodnu kanilu, koja svojim smještajem usmjerava krv u desni atrij, odakle krv prvo ide u plućnu, a zatim i u sistemnu cirkulaciju. Zbog prolaska krvi kroz plastične cijevi tijekom procedure, nužna je primjena antikoagulacije, koja se provodi kontinuiranom infuzijom nefrakcioniranog heparina.⁸



Slika 1. Prikaz VV ECMO kruga

4.4. Komplikacije

Komplikacije u tijeku postupka su brojne. Kao najučestalija i potencijalno životno ugrožavajuća navodi se krvarenje, a događa se u 30-40% pacijenata podvrgnutih ECMO-u, pri tome se kao najčešće mjesto krvarenja navodi mjesto kanulacije. Na suprotnoj strani, kao komplikaciju imamo tromboemboliju, koja najčešće nastaje u izvantjelesnom dijelu ECMO kruga. Za uspješnu prevenciju navedenih komplikacija nužno je kontinuirano provjeravati stupanj heparinizacije. Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT), još je jedna od mogućih komplikacija vezanih uz heparin. U slučaju nastanka HIT-a, potrebno je u zamjenu heparinu uvesti neheparinski antikoagulans.⁸

4.5. Indikacije u ARDS-u

Vodeće svjetsko udruženje koje vodi registar i izdaje smjernice za ECMO, je ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*). Prema njihovim smjernicama, osobe sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i uz očekivani mortalitet veći od 80% imaju indikaciju za ECMO. Preciznije, 80% rizik od smrti povezan je sa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ na $\text{FiO}_2 > 90\%$ i „Murray score“ od 3 do 4, tijekom šest sati ili duže; prikazano u tablici 1. Pri tome se „Murray score“ izračunava pomoću vrijednosti $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, broja zahvaćenih kvadranta na rendgenskoj snimci pluća, popustljivosti pluća i vrijednosti tlaka na kraju ekspirija. Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tim kriterijima dodao je i oksigenacijski indeks $\text{OI} > 30$ ($\text{FiO}_2 \times \text{MAP}/\text{PaO}_2$).^{6,9} Uzevši u obzir da se liječenje provodi u visokospecijaliziranim centrima, nužna je selekcija pacijenata koji su potencijalni kandidati za ECMO, kako bi se omogućio pravovremeni transport i početak procedure, prije nastanka teških hipoksičnih oštećenja i posljedične multiorganske disfunkcije ili zatajenja. U skladu s tim Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ donio je kriterije za kontakt s njihovim zavodom u slučaju pacijenta sa ARDS-om. Oni uključuju $\text{SpO}_2 < 85\%$ tijekom jednog sata uz $\text{FiO}_2 100\%$, oksigenacijski indeks $\text{OI} > 20$ nakon šest sati optimalne ventilacije, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ uz $\text{PEEP} > 10$ više od 6 sati, te perzistentnu hiperkapniju uz $\text{pH} < 7,25$; prikazano u tablici 2.⁶

Tablica 1.

ELSO smjernice za respiratorno zatajenje u odraslih, kriteriji za 80% rizik od smrti i indikaciju za ECMO.

¹Dodatni kriterij Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

PaO ₂ /FiO ₂ uz FiO ₂ > 90%	< 100
„Murray score“, tijekom 6h ili duže	3-4
Oksigenacijski indeks (OI) ¹	> 30

Tablica 2.

Kriteriji za kontakt s Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u slučaju pacijenta s ARDS-om.

SpO ₂ tijekom jednog sata uz FiO ₂ 100%	< 85%
Oksigenacijski indeks (OI) nakon šest sati optimalne ventilacije	> 20
PaO ₂ /FiO ₂ uz PEEP > 10 više od 6 sati	< 100
pH	< 7,25

5. Legionarska bolest

5.1. Povijest

Legionarska bolest po prvi puta je prepoznata 1976. godine, nakon izbijanja epidemije među američkim veteranima iz II. svjetskog rata, koji su prisustvovali konferenciji koja se održavala u jednom Philadelphijskom hotelu. Pritom je od ukupnog broja prisutnih, od pneumonije oboljelo 9%, a smrtnost je iznosila 15%. Već iduće godine uspješno je izoliran uzročnik koji je nazvan *Legionella pneumophila*. Tijekom slijedećih godina dokazane su nove epidemije, ali i retrogradnom analizom utvrđeno je da je *Legionella* bila uzročnik nekoliko nerazjašnjenih epidemija. Jedna od tih epidemija dogodila se 1968. u gradu Pontiac, u jednoj javnozdravstvenoj ustanovi. Glavna karakteristika te epidemije je bila odsutnost pneumonije, uz izražene opće simptome. Takav oblik bolesti nazvan je „Pontiac fever“, pontijačna vrućica.¹⁰

5.2. Definicija

Legionella pneumophila, gram negativna je, intracelularna bakterija koja uzrokuje dva različita klinička oblika bolesti. „Pontiac fever“, pontijačna vrućica, kratkotrajna je i samolimitirajuća febrilna bolest bez upale pluća. Legionarska bolest češća je manifestacija, a očituje se kao atipična pneumonija.¹¹

5.3. Mikrobiologija

U porodicu *Legionellaceae* do sada je svrstano više 50 vrsta i nešto više od 70 serogrupa.^{12,13} Za ljude je najpatogenija *L. pneumophila* i to serotipovi 1, 4 i 6, među kojima je najvažniji serotip 1 koji je odgovoran za oko 80% slučajeva bolesti.¹⁴ Druge vrste odgovorne su za 10-15% od ukupnih legioneloza one načelno ne uzrokuju bolest u zdravih ljudi, već samo u imunokompromitiranih. Mikrobiološki gledano radi se o aerobnom, unutarstaničnom, gram negativnom bacilu, koji nema staničnu stijenku iz čega proizlazi njegova otpornost prema beta-laktamskim antibioticima. *Legionella* je zahtjevna za uzgoj, ne raste na uobičajenim hranjivim podlogama, a najbolje uspijeva na agaru s puferiranim drvenim ugljenom i ekstraktom kvasnica, koji je obogaćen L-cisteinom i solima željeza.^{10,11}

5.4. Epidemiologija

Prirodno stanište legionele različite su vodene površine, poput jezera i potoka, a lako se razmnožava i u vlažnom tlu. U prirodnim vodenim sustavima legionele se nalaze u malenom broju, za razliku od toga, umjetni ljudskom rukom stvoreni vodeni sustavi poput vodovoda, sustava za zagrijavanje i hlađenje ili ovlaživanje zraka mogu u određenim uvjetima postati idealna mjesta za kolonizaciju u velikom broju. Neki od čimbenika koji pogoduju rastu i razmnožavanju unutar takvih sustava su: dulji zastoj vode, slijepi završetci cijevi, temperatura vode od 20 do 40°C, korozija, te stvaranje mulja. Prisutnost komenzalnih mikroorganizama poput modrozelenih algi, ameba i trepetljikaša, također pogoduje rastu i razmnožavanju.^{10,11} Epidemiološka istraživanja navode legionelu kao uzročnika 2-9% pneumonija opće populacije, te 2-15% pneumonija opće populacije koje zahtijevaju hospitalizaciju.¹⁵ Prema podacima europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (ECDC) za 2013. godinu, incidencija legionarske bolesti je 11 na milijun, prosječna dob oboljelih je bila je 63 godine, te je zabilježen porast incidencije sa porastom dobi, uz nešto veću učestalost pojave u muškaraca u odnosu na žene, 2.4:1. Pri tome 73% slučajeva bilo je iz opće populacije, 19% je povezano sa putovanjem izvan matične države, a 9% je bilo nozokomijalnih, odnosno na drugi način povezano sa zdravstvenim sustavom. Dominirali su uglavnom sporadični slučajevi, dok su klasteri od minimalno dvoje oboljelih na istoj lokaciji, bili zastupljeni samo u 8% slučajeva. Prosječno, vrijeme potrebno za postavljenje dijagnoze bilo je 5 dana, uočena je povećana frekvencija slučajeva u ljetnim mjesecima i ranoj jesen. Ukupna smrtnost je iznosila 10%, što odgovara i smrtnosti za pacijente iz opće populacije, dok je najveća smrtnost zabilježena u skupini nozokomijalnih infekcija, 32%.¹⁴

5.5. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika vezani uz pacijente izdvojeni do sada su: pušenje¹⁶, starija životna dob¹⁴, alkoholizam, kronične bolesti srca, pluća i bubrega.¹⁰ Imunokompromitirajuća stanja također su rizični čimbenik. U bolesnika nakon transplantacije solidnih organa najčešće dolazi do obolijevanja unutar prvih nekoliko tjedana nakon transplantacije, a može se javiti i kao nozokomijalna infekcija.¹⁷ Bolesnici liječeni od tumorskih bolesti također su pod povećanim rizikom, ujedno imaju i povećanu smrtnost, 31%.¹⁸ Biološka terapija, a posebice anti-TNF terapija, povećava rizik, najrizičniji je period unutar prvih nekoliko mjeseci od početka terapije, te kada je ona kombinirana sa

drugim immunosupresivima, posebice kortikosteroidima. Smrtnost unutar ove skupine pacijenata također je povećana i iznosi do 19%.¹⁹ S druge strane, u pacijenata sa HIV infekcijom, unatoč tome što im je u osnovi oštećen odgovor na intracelularne uzročnike, zbog smanjenog TH1 odgovora. Nije uočena povećana incidencija obolijevanja od legioneloza. Pretpostavka je da to povezano sa uzimanjem sulfometoksazola-trimetoprima, kao profilakse protiv *Pneumocistis jiroveci* pneumonije, a koji pokazuje aktivnost i prema legioneli.²⁰

5.6. Patogeneza

Infekcija pluća legionelom nastupa kao posljedica inhalacije ili aspiracije, a postoji i mogućnost i hematogenog širenja iz nekog drugog žarišta infekcije. Prijenos s čovjeka na čovjeka do sada nije utvrđen. Legionele dospjele u gornji dio dišnog trakta bivaju odstranjene pomoću mukocilijarnog transportnog sustava. Upravo oštećenje funkcije mukocilijarnog transportnog sustava dovodi se u vezu sa povećanim rizikom obolijevanja u skupinama pušača, alkoholičara i kroničnih plućnih bolesnika.¹⁰ Protiv ovog mehanizma legionele se bore adheriranjem na epitelne stanice i alveolarne makrofage pomoću fimbrija. Unutar genoma legionele pronađen je gen homologan genu nađenom u drugim bakterijama, a koji kodira tip IV pilin. Mutacija ovog gena dovodi do smanjene adherencije legionele na epitelne stanice i makrofage, međutim bez utjecaja je na intracelularnu replikaciju.²¹ Dospjevši do donjeg respiratornog trakta, legionele se susreću sa posrednicima zaštite alveola od mikroorganizama i stranih čestica, alveolarnim makrofazima, koji ih fagocitiraju. Proces fagocitoze posredovan je putem monocitnih receptora komplementa, C3 komponente komplementa, te proteina Mip (macrophage infectivity potentiator protein) na površini legionele.^{22,23} Nakon fagocitoze legionele pomoću gena dot (defective organelle trafficking) i icm (intracellular multiplication) inhibiraju stvaranje kompleksa fagosom-lizosom, te na taj način izbjegavaju svoje uništenje unutar makrofaga.¹¹ Potom se legionele repliciraju unutar stanice sve dok ona ne repturira oslobađajući tako nove bakterije koje ponovo bivaju fagocitirane i tako se ciklus razmnožavanja nastavlja.¹⁰ Pojedine serogrupe *L. pneumophila* virulentnije su od drugih.¹⁵ Neki od čimbenika za koje se pretpostavlja da su nositelji virulencije jesu egzotoksini poput hemolizina, citotoksina, i proteaze.^{24,25} Osim toga ustanovljeno je da legionele proizvode i slab lipopolisaharidni endotoksin²⁶, a ugljikohidratni dio tog lipopolisaharida ima sposobnost aktivirati komplemet klasičnim putem.²⁷ Ipak,

pretpostavlja se da je oštećenje tkiva dominantno uzrokovano produkcijom citokina i poslijedičnim upalnim odgovorom, pri čemu je interleukin 1 odgovoran za vrlo visoke temperature u legionarskoj bolesti.¹⁰ Stanična imunost osnovni je obrambeni mehanizam od infekcije legionelama. Upravo iz te činjenice proizlazi predispozicija infekcije u transplantiranih pacijenata kojima je stanična imunost oslabljena uslijed terapije kortikosteroidima i imunosupresivima u cilju sprječavanja odbacivanja organa. Premda se razvijaju tipno-specifična protutijela imunoglobulinskih razreda IgG i IgM unutar nekoliko tjedana od infekcije, humoralna imunost ne igra veću ulogu u obrani domaćina, jer specifična protutijela ne inhibiraju intracelularno razmnožavanje legionela niti uzrokuju komplementom posredovanu lizu mikroorganizama.¹¹ Do danas nije razjašnjen etiološki, patogenetski ili imunološki čimbenik zbog kojeg postoje dva različita klinička oblika bolesti: pontijačna vrućica i pneumonija, jer se izolirani sojevi ni po čemu ne razlikuju.¹⁰

5.7. Klinička slika

Legionarska bolest u početku se većinom manifestira kao atipična penumonija, a u prosijeku je teža od ostalih atipičnih pneumonija.¹⁰ Inkubacijski period legionarske bolesti iznosi između 2 do 10 dana, a u imunokompromitiranih može trajati i dulje. Bolest ima nagli početak. Vrućica, koja često prelazi i 40 °C, vodeći je simptom, a praćena je zimicom i tresavicom. Prisutni su i drugi opći simptomi poput jake glavobolje, opće slabosti, artralgija i mijalgija. Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i proljeva često su prominentni u početku, a odraz su prisutnosti legionela u crijevnoj stijenci, što se može dokazati izravnom imunofluorescencijom i kultivacijom. Respiratorni simptomi u početku su često odsutni, a nakon 2 do 5 dana javlja se suhi nadražajni kašalj, tipičan je i nedostatak kataralnih simptoma gornjeg dišnog sustava. Progresijom bolesti kašalj postaje produktivan, a javlja se i pleuralna bol, dispneja, tahipneja. Moguće je zapaziti i poremećaje funkcije središnjeg živčanog sustava poput somnolencije, encefalopatije, delirija i cerebelarne ataksije.^{10,28} U starijih bolesnika u slučajevima teže pneumonije prisutna je i relativna bradikardija.²⁹ Auskultatorni i rendgenski znakovi pneumonije pojavljuju se obično tek 4. ili 5. dana od početka bolesti. Rendgenski nalaz je nespecifičan, najčešće prikazuje unilobarne mrljaste infiltrate koji progrediraju do konsolidacije, međutim može se javiti i intersticijski ili bronhopneumonični infiltrati, često su prisutni i pleuralni izljevi. Unutar prvog tjedna od početka bolesti rendgenski nalaz pokazuje progresiju infiltrata,

unatoč odgovarajućoj terapiji.³⁰ Bilateralne promjene nalaze se u otprilike polovice slučajeva, a katkada se može zapaziti i hilarna adenopatija. U težim slučajevima mogu nastati opsežni homogeni multifokalni infiltrati. U imunokompromitiranih inicijalno se mogu javiti okrugla, nodularna zasjenjenja, koja u bolesnika na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji često progrediraju do kavitacija i apscesa. Do potpune regresije radiološkog nalaza dolazi u razdoblju od jednog do nekoliko mjeseci.^{10,28} Dok klinička slika više nalikuje atipičnoj pneumoniji, laboratorijski nalazi više odgovaraju prezentaciji tipične bakterijske pneumonije. U gotovo svih bolesnika jače je ubrzana sedimentacija, a koncentracija C-reaktivnog proteina izrazito je povišena, u većine bolesnika prisutna je leukocitoza sa skretanjem lijevo. Često su prisutne povišene vrijednosti aminotferaza, te ureje i kreatinina, a u urinu možemo naći hematuriju i proteinuriju.^{10,28,31} Uočeno je da je legionarska bolest češće povezana sa elektrolitnim poremećajima poput hipofosfatemije, a posebice hiponatremije koja se nalazi i u do 80% slučajeva.^{10,31,32} Novija istraživanja također ističu izrazito povišenje razine feritina tijekom legionarske bolesti, te pokazuju da su razine prokalcitonina bolji prognostički marker težine bolesti u usporedbi sa brojem leukocita, C-reaktivnim proteinom, te kliničkim prognostičkim alatima poput PSI (pneumonia severity index) i CURB-65.^{33,34} Ekstrapulmonalni oblici bolesti su rijetki, do sada su opisani, celulitis, sinusitis, septički artritis, perirektalni apsces, peritonitis, pankreatitis te pijelonefritis, većinom u imunosuprimiranih.^{35,36} Bakterijemija u tijeku pneumonije dovodi do diseminacije legionela. Pri tome može doći do razvoja miokarditisa, perikarditisa, te infekcije umjetnih zalistaka.^{35,37,38} Opisane su i infekcije kirurških rana, nastale kao posljedica kontaminacije rane vodom koja je sadržavala legionele.³⁹

5.8. Dijagnoza

Brzo postavljanje dijagnoze legionarske bolesti od velikog je značaja, jer je rano započinjanje ispravne terapije povezano sa boljim ishodom liječenja.⁴⁰ Budući da je klinička, laboratorijska i radiološka prezentacija legionarske bolesti nespecifična, za uspješno postavljanje dijagnoze potrebni su specifični mikrobiološki testovi. Bojenje iskašljaja po Gramu, nije od većeg značaja budući da legionele u iskašljaju nisu prisutne u velikom broju, te se teško boje. Nalaz obilja polimorfonukleara, bez prisutnosti bakterija u iskašljaju trebao bi pobuditi sumnju na legionelu.¹⁰ Po Zeihl-Neelsenu, *L.micdadei* može se bojiti slabo acidorezistentno, te se u ponekim

slučajevima može zamijeniti za *Mycobacterium spp.*⁴¹ Danas je dostupno nekoliko različitih dijagnostičkih metoda, poput izravne imunofluorescencije, serologije, lančane reakcije polimerazom (PCR), antigena u urinu, a zlatnim standardom smatra se izolacija u kulturi.⁴² Kultivacija uspijeva samo na posebnim selektivnim podlogama, najbolje na agaru s puferiranim drvenim ugljenom i ekstraktom kvasnica, obogaćenog L-cisteinom i solima željeza uz dodatak anizomicina, polimiksina i vankomicina, te boja. Dodatak boja omogućuje lakše prepoznavanje kolonija legionele, a pojedine vrste se boje i drugačijim bojama.⁴¹ Za porast legionele u kulturi potrebno je između 2 do 8 dana. Osjetljivost kultivacije niska je pri uzorkovanju iz krvi, znatno je viša u iskašljaju, a najviša je u traheobronhalnom aspiratu, bronhoalveolarnom lavatu i bioptičkom materijalu.¹⁰ Izravna imunofluorescencija metoda je kojom se brzo može dokazati legionela u iskašljaju te drugim respiratornim uzorcima, osjetljivost metode jako je varijabilna, jer ovisi o broju legionela u uzorku. Danas postoje setovi sa monoklonalnim protutijelima koji su se pokazali superiorniji, prijašnjim poliklonalnim, jer je rizik od križne reakcije sa drugim gram negativnim bakterijama smanjen. Serologija je danas uvelike potisnuta pojavom brzih testova. Serološki dijagnostički kriterij je četverostruki porast titra protutijela, koji nastaje za otprilike 8 do 12 tjedana. Osjetljivost serologije iznosi do 75%, a specifičnost 90%. Metoda se najviše primjenjuje u epidemiološkim istraživanjima.²⁸ Prema podacima ECDC-a danas se dijagnoza legionarske bolesti najčešće, u čak 78% slučajeva, postavlja uz pomoć otkrivanja antigena u urinu. Test je jednostavan, brz i jeftin za izvođenje. Postoji imunokromatografska metoda koja je nešto brža i rezultat daje već za 15ak minuta, te enzimski imunokemijska analiza (ELISA) kojoj treba otprilike 90ak minuta. Oba testa imaju komparabilnu osjetljivost od 80% i visoku specifičnost od 97-100%. Antigen se u mokraći pojavljuje već prvih dana bolesti, a može se zadržati i do nekoliko tjedana. Glavni nedostatak testa je njegova specifičnost za *L. pneumophilu* serogrupe 1, međutim nasreću, to je ujedno i najčešći uzročnik, sa zastupljenošću od 80%.^{10,14,28} U zadnjih nekoliko godina bilježi se trend porasta postavljanja dijagnoze putem PCR-a, međutim ona zahtjeva visokospecijaliziranu opremu i osposobljeno osoblje, što ograničava njenu upotrebu. Također, do danas nije utvrđeno da PCR ima bolju osjetljivost od kultivacije.²⁸ U kliničkom radu preferiraju se brzi dijagnostički testovi, jer omogućuju pravodobno postavljanje dijagnoze i primjenu odgovarajućeg antibiotika.

5.9. Liječenje

Povijesno se u liječenju legionarske bolesti upotrebljavao eritromicin, koji se primjenjivao u dozi od 4 grama/dan podijeljeno u četiri doze intravenski, ili 2 grama/dan podijeljeno u četiri doze peroralno. Danas je eritromicin uvelike potisnut novijim makrolidima i fluorokinolonima, koji imaju nekoliko prednosti: bolju unutarstaničnu aktivnost, postizanje većih koncentracija u plućnom tkivu i alveolarnim makrofazima, bolja farmakokinetička svojstva, zbog kojih im je dovoljan manji broj dnevnih doza, te značajno nižu učestalost gastrointestinalnih nuspojava.^{41,43} Unutarstanično prodiranje i aktivnost prema legioneli pokazuju i rifampicin, doksiciklin, te trimetoprim-sulfometoksazol.¹⁰ Do danas nije provedeno randomizirana kontrolirana studija koja uspoređuje učinkovitost liječenja makrolidima i fluorokinolonima. Do sada objavljene studije govore o podjednakoj učinkovitosti, uz napomenu da se uz fluorokinolone veže nešto brža stabilizacija pacijenta, te manje komplikacija u težim slučajevima i kraći boravak u bolnici.^{44,45} S druge strane retrospektiva kohortna studija koja je uključivala više od 3000 slučajeva legionarske bolesti, a koja je uspoređivala monoterapiju azitromicinom ili fluorokinolonom, pokazala je slične stope smrtnosti i dužinu hospitalizacije u obje skupine.⁴⁶ Danas postoje preporuke da se liječenje odvija sekvencijski. Pri tome liječenje započinje intravenski, zbog često prisutnih gastrointestinalnih simptoma bolesti, a po stabilizaciji kliničke slike prelazi se na peroralnu primjenu antibiotika. Pri tome se koriste slijedeće sheme: azitromicin prvi dan u loading dozi od 1g, a dalje 500mg jedanput dnevno kroz 7-10 dana, a levofloksacin u dozi od 750mg u jednoj dozi dnevno kroz 10 do 14 dana. U imunokompromitiranih i pacijenata sa teškom kliničkom slikom preporučuje se levofloksacin u dozi od 750mg kroz 21 dan, to posebice vrijedi za pacijente koji se po transplantaciji organa nalaze na imunosupresiji ciklosporinom i takrolimusom, zbog mogućih interakcija sa makrolidima.⁴³

5.10. Mjere sprječavanja

Specifična profilaksa bolesti ne postoji, stoga je u prevenciji važan stalan mikrobiološki nadzor nad različitim vodoopskrbnim uređajima, primjerice sustavima za zagrijavanje vode i spremnicima za toplu vodu, posebice na mjestima gdje boravi veći broj ljudi poput bolnica, hotela, i poslovnih zgrada. Bolest se uvijek prenosi kontaminiranim vodenim aerosolom, a interhumani prijenos do sada nije nepobitno

utvrđen i stoga nije potrebno smještati bolesnike u izolaciju. U slučaju epidemije, potrebno je uzeti uzorke vode sa sumnjivih mjesta kako bi se utvrdio izvor i rezervoar legionela, te na taj način omogućilo njegovo uklanjanje.¹⁰ Danas se u sanaciji izvora preporuča instalacija uređaja za ionizaciju putem bakra i srebra, jer se pokazalo da hiperklorinacija često nije dostatna za eradikaciju.⁴⁷ Alternativno se za kratkotrajnu sanaciju može koristiti metoda zagrijavanja vode iznad 70°C, te potom ispiranja distalnih krajeva vodoopskrbnog sustava tijekom 30 minuta.

6. Prikaz slučaja

Dana 4. lipnja, 33 godišnji pacijent javlja se u hitni prijem KC Crne Gore zbog febriliteta do 40.1 °C, malaksalosti, produktivnog kašlja, boli u leđima, te dvije do tri proljevaste stolice dnevno, navodi da je bolest počela 29. svibnja. Pacijent do tada nije teže bolovao i ne uzima nikakvu kroničnu terapiju. Puši do dvije kutije cigareta dnevno, povremeno konzumira marihuanu, navodi da je bivši intravenski ovisnik. Redovito je procijepljen. Pri fizikalnom pregledu je bio pri svijesti i orijentiran, blijed, dehidriran, orošen hladnim znojem, ikteričan te dispnoičan u mirovanju. Nad plućima obostrano, ali dominantno lijevo, čujno je pooštreno disanje sa krepitacijama. Ostatak kliničkog pregleda bio je bez patoloških odstupanja. Na RTG snimci torakalnih organa opisuje se nehomogena infiltracija lijevog plućnog krila. Laboratorijski nalazi prikazani su u tablici 3. i tablici 4. Zbog teškog općeg stanja pacijent je hospitaliziran na odjelu pulmologije, te mu je uvedena antimikrobna terapija meropenemom, vankomicinom i metronidazolom.

U slijedećim danima postupno dolazi do pogoršanja kliničke slike, te se pacijent 8. lipnja premješta u jedinicu intenzivnog liječenja. CT toraksa učinjen 9. lipnja opisuje u potpunosti bezračno lijevo plućno krilo, s ekstenzivnim infiltrativnim promjenama i pleuralnim izljevom, te multifokalne infiltrativne promjene desnog plućnog krila. Dana 10. lipnja dolazi do nastupa respiratorne insuficijencije, te se pacijent intubira i mehanički ventilira. Istog dana dolazi nalaz pozitivnog *Legionella* antigena u urinu, te pozitivan nalaz anti-HCV protutijela, tada se korigira antimikrobna terapija i uvodi se azitromicin. Zbog teškog ARDS-a i potrebe za provođenjem VV ECMO potpore pacijent se 12. lipnja sanitetskim zrakoplovom premješta u Zavod za intenzivno

liječenje i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Pri prijemu u Zavod, pacijent je bio febrilan 40.2 °C, hemodinamski stabilan, analgosediran i na mehaničkoj ventilaciji, ikteričnih sklera, sa hematomima u obje konjunktive i po ekstremitetima. Auskultatorni nalaz pluća, lijevo oslabljen šum disanja uz krepitacije. Abdomen mekan, palpabilne jetre 3-4cm i slezene 2 cm ispod rebrenog luka. Ostatak kliničkog pregleda bio je bez odstupanja. Laboratorijski nalazi i procjena ARDS-a pri prijemu u Zavod, 12. lipnja prikazani su u tablici 4. i tablici 5.

<i>Tablica 3.</i>					
<i>Acidobazni status za vrijeme hospitalizacije u KC Crne Gore.</i>					
<i>MV = mehanička ventilacija</i>					
	04.06.	05.06	10.06.	11.06. (MV)	Referente vrijednosti
pH	7.45	7.56	7.55	7.42	7.35-7.45
PaCO ₂ [kPa]	4.4	7.39	3.42	5.3	4.30-6.20
PaO ₂ [kPa]	7.7	7.5	5.8	12.16	10.6-12.8
HCO ₃ ⁻ [mmol/L]	23	26	22	25	22.0-22.7
Višak baza, BE [mmol/L]	0	4	1.2	0.5	-2 do +2
SaO ₂ [%]	91	92	86.2	98.7	92-96

<i>Tablica 4.</i>				
<i>Laboratorijski nalazi</i>				
	04.06.	12.06.	09.08.	Referentne vrijednosti
Prokalcitonin (PCT) [ng/L]	14.4	16.72	0.115	<0.5
C-reaktivni protein (CRP) [mg/L]	264.7	178.5	8.1	<5
Leukociti [$\times 10^9$]	3.25	3.2	18.9	3.5-9.7
Eritrociti [$\times 10^{12}$]	3.45	2.68	3.77	4.34-5.72
Trombociti [$\times 10^9$]	66.7	88	349	158-424
Hemoglobin [g/L]	114	85	113	138-175
Bilirubin, ukupni [$\mu\text{mol/L}$]	72.2	58.6		3-20
Aspartat-aminotransferaza (AST) [U/L]	984	77		11-38
Alanin-aminotransferaza (ALT) [U/L]	719	41		12-48
Gama-glutamilttransferaza (GGT) [U/L]	34	27		11-55
Alkalna fosfataza (ALP) [U/L]	39	29		60-142
Laktat dehidrogenaza (LDH) [U/L]	767	738		<241
Albumin [g/L]	24	26.7		40.6-51.4
Urea [mmol/L]	4.2	14.6	6.1	2.8-8.3
Kreatinin [$\mu\text{mol/L}$]	68	106	55	79-125

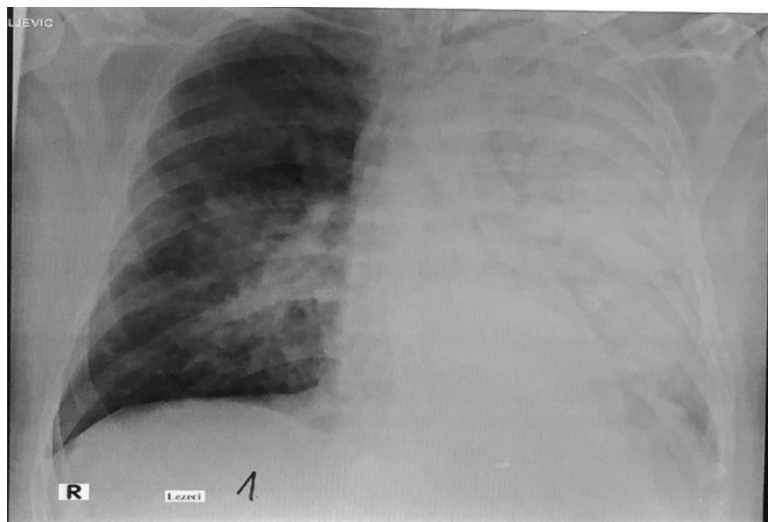
<i>Tablica 5.</i>	
<i>Procjena ARDS-a pri prijemu u Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“</i>	
PaO ₂ /FiO ₂	82.0
Oksigenacijski indeks	27.8
„Murray score“	3.2

RTG srca i pluća 12. lipnja opisuje opsežne infiltrate parenhima lijevog plućnog krila uz veliki pleuralni izljev lijevo, te infiltrate desnog plućnog krila izraženije parahilarno, a prikazan je na slici 2. Odmah po prijemu u Zavod, započinje se VV ECMO potpora, te se učini perkutana traheotomija zbog potrebe za produženom mehaničkom ventilacijom. Nastavlja se liječenje azitromicinom do ukupno 9 dana, a potom još i moksifloksacinom u trajanju od 14 dana. Dana 13. lipnja zbog akutnog renalnog oštećenja, započinje se kontinuirano nadomještanje renalne funkcije, koje traje ukupno 25 dana.

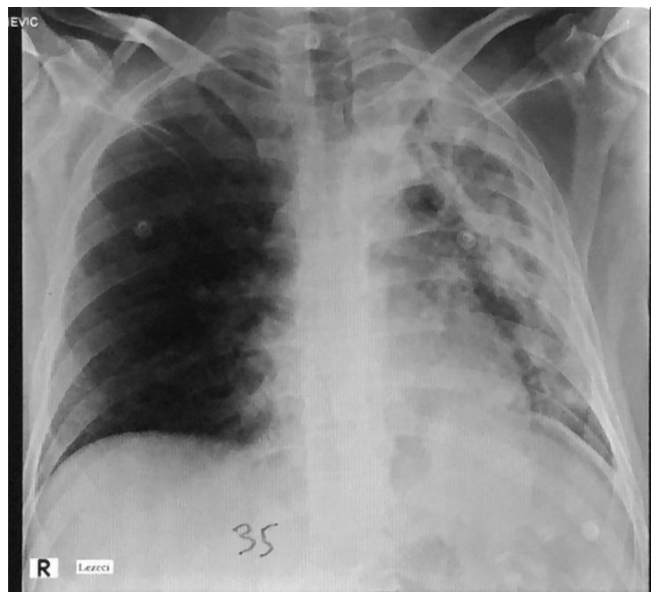
U daljnjem tijeku liječenja RTG srca i pluća pokazuje progresiju infiltrata, a bolest se komplicira pojavom pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom, uzrokovane s *A. baumannii* i *S. maltophilia*, koja se liječi ciljanom antibiotskom terapijom. Tijekom provođenja VV ECMO potpore nije bilo većih krvarenja, osim minimalno u traheji, a utrošeno je 57 doza koncentrata eritrocita, 182 doze koncentrata trombocita, te 40 doza svježe smrznute plazme. Prvi pokušaj „weaningsa“ bio je 1. srpnja i nije bio uspješan, slijedeći weaning pokušao je 3. srpnja i prolazi uredno, te se pacijent odvaja od ECMO aparata. Istog dana, uvečer, dolazi do pogoršanja kliničke slike i razvoja hipotenzije, te potrebe za održavanjem tlaka uz pomoć niskih doza noradrenalina. Tijekom noći pacijent se ponovo kanilira i uvodi se VV ECMO potpora. Nakon ukupno 27 dana provedenih na VV ECMO potpori, pacijent se odvaja od ECMO aparata 8. srpnja, te ostaje ovisan o mehaničkoj ventilaciji do 16. srpnja, dekaniliran je 23. srpnja. U nastavku liječenja javlja se perzistirajući febrilitet, za koji se nakon detaljne obrade utvrdi da nije infektivnog porijekla, te se započinje terapija kortikosteroidima zbog liječenja mogućeg fibrozirajućeg alveolitisa. Pacijent dobro odgovara na kortikosteroidnu terapiju, postaje afebrilan, a radiološki nalaz, plućni status i vitalni kapacitet pokazuju poboljšanje.

Tijekom oporavka, u nalazu elektroforeze od 30. srpnja pojavljuju se oligoklonalne vrpce u gama-globulinskoj frakciji. Imunoelektroforeza pokazuje povećanu razinu IgM, te povišene ukupne lake lance kappa i lambda. Imunofiksacijom su dokazane oligoklonalne vrpce, jedna IgG kappa, a druga IgM kappa + lambda. Vrijednosti kalcija u serumu bile su uredne. Konzultirani hematolog savjetuje daljnju obradu, nakon poboljšanja općeg stanja, usmjerenu na dijagnostiku monoklonalne gamapatije neodređenog značaja (MGUS). Dana 10. kolovoza pacijent se premješta sanitetskim zrakoplovom u KC Crne Gore, na daljnju rehabilitaciju. Pri otpustu

pacijent je bio pri punoj svijesti, urednih funkcija, neovisan o suplementaciji kisikom, umjereno tetraparetičan vjerojatno kao posljedica polineuropatije intenzivnog liječenja. Samostalno sjedi u kolicima, a kraće se i vertikalizira uz pomoć fizioterapeuta. Objektivne skale pri otpustu, „Karnofsky performance status scale“ od 50%, te „Glasgow outcome scale“ od 3. Godinu dana poslije, pacijent je bez funkcionalnih deficita.



Slika 2. RTG srca i pluća, 12. lipnja, 15. dan od početka bolesti.



Slika 3. RTG srca i pluća, 23. srpnja, 56. dan od početka bolesti.



Slika 4. Vremenski slijed događaja

7. Rasprava

Prikazan je slučaj pacijenta koji se prezentira s kliničkom slikom pneumonije, koja se komplicira sa razvojem teškog ARDS-a i potrebom za VV ECMO potporom. Etiološka dijagnoza pneumonije postavljena je kasno, 13. dana od početka bolesti, europski prosjek iznosi 5 dana.¹⁴ Odabir antibiotika pri inicijalnom kontaktu, nije u skladu sa preporukama za liječenje pneumonije opće populacije, a shodno tome ne sadrži antibiotik aktivan protiv *L. pneumophila*. Poznato je da je pravovremeno uvedena terapija povezana sa boljim ishodom.⁴⁰ Kombinacija ova dva čimbenika vjerojatno je odgovorna za razvoj teškog ARDS-a. Klinička slika legionarske bolesti u ovog pacijenta je u prvom tjednu bolesti bila praćena značajnom lezijom jetre, za koju je moguće da je djelomice bila precipitirana starom, do tada ne prepoznatom infekcijom sa HCV.

Zbog daljnjeg pogoršanja kliničkog stanja pacijenta i razvoja ARDS-a, isprva je bila indicirana mehanička ventilacija, a potom je pravovremeno prepoznata indikacija za VV ECMO, te je pacijent premješten u ustanovu koja pruža ovaj način liječenja. Zadnjih godina u svijetu se sve više ističe uspješnost primjene VV ECMO potpore u liječenju teškog ARDS-a u odraslih.^{4,5} VV ECMO potpora tehnološki je zahtjevna procedura, koja zahtjeva dobru educiranost tima koji ju provodi. Utvrđeno je da je smrtnost tijekom provođenja ECMO procedure, manja u ustanovama koje provode više od 30 ECMO procedura godišnje.⁴⁸ Pregledom literature, u do sad objavljenim prikazima slučajeva teškog ARDS uzrokovanog legionarskom bolesti liječenih ECMO-m, pacijenti su većinom bili prebačeni u ustanove s većim iskustvom u pružanju ECMO potpore.^{4,49-51} U hrvatskoj postoji samo jedan centar koji ima iskustvo i kompetentnost u pružanju respiratorne ECMO potpore, a to je upravo Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb, koja je imenovana referentnim centrom za ECMO u akutnom respiratornom zatajenju. Mortalitet u pacijenata liječenih ECMO-m u ovom centru, ekvivalentan je mortalitetu pacijenata liječenih u većim svjetskim ECMO centrima. Upravo zbog toga vidimo da se u centar slijevaju i pacijenti iz okolnih država koje nemaju svoje vlastite, kao što je bilo i u slučaju ovog pacijenta.⁵²

Glavni nedostatak ovog rada je činjenica da se radi o prikazu slučaja, pa je shodno tome nemoguće donositi generalizacije. Međutim, vrijednost ovog rada je u tome što donosi prikaz uspješnog liječenja teškog ARDS-a pomoću ECMO potpore, i u slučaju manje tipične etiologije.

8. Zaključak

U ovom radu prikazan je kratak pregled do sad poznatih činjenica u liječenju teškog ARDS-a pomoću VV ECMO-a, te pregled kroz literaturu i nove spoznaje o Legionarskoj bolesti. Prikaz slučaja u sklopu ovog rada, donosi još jednu uspješnu priču u primjeni ECMO-a dodajući tako još jedan komadić dokaza, na sada brzo rastuću planinu dokaza o uspješnosti primjene ECMO-a u liječenju teškog ARDS-a. Za očekivati je da će se u slijedećim godinama VV ECMO nametnuti kao metoda izbora u liječenju teškog ARDS-a.

9. Zahvale

Zahvaljujem cijelom osoblju Zavoda za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, koje mi je uvijek izlazilo u susret, a posebice zahvaljujem mentoru dr.sc. Marku Kutleši, dr.med. koji mi je pružio vodstvo u pisanju ovog rada.

10. Literatura

1. Siegel MD. Acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, pathophysiology, pathology, and etiology in adults. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
2. The ARDS Definition Task Force, Ranieri V, Rubenfeld G, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2012;307(23):1. doi:10.1001/jama.2012.5669.
3. Bartlett RH. Extracorporeal life support: History and new directions. *Semin Perinatol*. 2005;29(1):2-7. doi:10.1053/j.semperi.2005.02.002.
4. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
5. APRIL I. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza a(h1n1) acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2009;302(17):1888-1895. doi:10.1001/jama.2009.1535.

6. Kutleša M, Filar B, Mardešić P. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija u liječenju akutnoga respiratornog distres sindroma uzrokovanog pandemijskim virusom influence H1N1. *Medicus*. 2011;20(1):83-86. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861516969&partnerID=tZOtx3y1>.
7. Hemmila MR, Rowe S a, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004;240(4):595-605; discussion 605-607. doi:10.1097/01.sla.0000141159.90676.2d.
8. Haft JW, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
9. ELSO. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013.
10. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Legionella pneumophila (legionarska bolest). In: *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006:645-652.
11. Yu VL, Stout JE, Galindo NS. Epidemiology and pathogenesis of Legionella infection. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
12. Benson R, Fields B. Classification of the genus Legionella. *Semin Respir Infect*. 1998;13(2):90-99.
13. List of prokaryotic names with standing in nomenclature. <http://www.bacterio.net/legionella.html>.
14. European Center for Disease Prevention and Control. *ECDC SURVEILLANCE REPORT Legionnaires' Disease in Europe 2013.*; 2015. doi:10.2900/203078.
15. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337682-687September 4, 1997DOI 101056/NEJM199709043371006. 1997.
16. Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: Investigation and case-control studies. *Med J Aust*. 2004;180(11):566-572.
17. Singh N, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. *Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis*. 2014;2(1):3440-3452. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00313-1.
18. Jacobson KL, Miceli MH, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Legionella pneumonia in cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(3):152-159. doi:10.1097/MD.0b013e3181779b53.
19. Bodro M, Carratalà J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med*. 2014;108(8):1223-1228. doi:10.1016/j.rmed.2014.04.017.
20. Sandkovsky U, Sandkovsky G, Suh J, Smith B, Sharp V, Polsky B. Legionella pneumonia and HIV: case reports and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(6):473-481. doi:10.1089/apc.2007.0111.
21. Stone BJ, Abu Kwaik Y. Expression of multiple pili by Legionella pneumophila: identification and characterization of a type IV pilin gene and its role in adherence to mammalian and protozoan cells. *Infect Immun*. 1998;66(4):1768-1775.
22. Cianciotto NP, Eisenstein BI, Mody CH, Engleberg NC. A mutation in the mip gene results in an attenuation of Legionella pneumophila virulence. *J Infect Dis*. 1990;162(1):121-126. doi:10.1093/infdis/162.1.121.
23. Payne NR, Horwitz M a. Phagocytosis of Legionella pneumophila is mediated by human monocyte complement receptors. *J Exp Med*. 1987;166(5):1377-1389. doi:10.1084/jem.166.5.1377.
24. Baine WB, Rasheed JK, Mackel DC, Bopp CA, Wells JG, Kaufmann AF. Exotoxin activity

- associated with the Legionnaires disease bacterium. *J Clin Microbiol.* 1979;9(3):453-456.
25. Friedman RL, Iglewski BH, Miller RD. Identification of a cytotoxin produced by *Legionella pneumophila*. *Infect Immun.* 1980;29(1):271-274.
 26. Sonesson A, Jantzen E, Bryn K, Larsson L, Eng J. Chemical composition of a lipopolysaccharide from *Legionella pneumophila*. *Arch Microbiol.* 1989;153(1):72-78. doi:10.1007/BF00277544.
 27. Mintz CS, Schultz DR, Arnold PI, Johnson W. *Legionella pneumophila* lipopolysaccharide activates the classical complement pathway. *Infect Immun.* 1992;60(7):2769-2776. doi:0019-9567/92/072769-08\$02.00/0.
 28. Yu VL, Stout JE, Galindo NS. Clinical manifestations and diagnosis of *Legionella* infection. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
 29. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(3):188-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6997673>.
 30. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest.* 2000;117(2):398-403. doi:10.1378/chest.117.2.398.
 31. Mulazimoglu L, Yu L. Can Legionnaires' Disease be diagnosed by clinical criteria. *A Crit Rev Chest.* 2001;120:1049-1053. doi:10.1378/chest.120.4.1049.
 32. Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, Brown a, McDearman S, Magnussen M. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med.* 1982;73(3):357-361. doi:10.1016/0002-9343(82)90727-6.
 33. Mermel L a, Jefferson J, Devolve J. Knowledge and use of cumulative antimicrobial susceptibility data at a university teaching hospital. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1789. doi:10.1086/588050.
 34. Biber A, Parizade M, Taran D, et al. Molecular epidemiology of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1603-1613. doi:10.1007/s10096.
 35. Lowry PW, Tompkins LS. Nosocomial legionellosis: A review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *AJIC Am J Infect Control.* 1993;21(1):21-27. doi:10.1016/0196-6553(93)90203-G.
 36. Bemmer P, Leautez S, Ninin E, Jarraud S, Raffi F, Drugeon H. *Legionella pneumophila* Arthritis: use of medium specific for Mycobacteria for isolation of *L. pneumophila* in culture of articular fluid specimens. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):E6-E7. doi:10.1086/340713.
 37. Wiener CM, Antonarakis ES, Wung PK, Durand DJ, Leyngold I, Meyerson DA. An Atypical Complication of Atypical Pneumonia. *Am J Med.* 2006;119(10):824-827. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.011.
 38. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, Markowitz LE, Cohen ML. *Legionella* Prosthetic-Valve Endocarditis. *N Engl J Med.* 1988;318(9):530-535. doi:10.1056/NEJM198803033180902.
 39. Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, Troup NJ, Tompkins LS. A cluster of legionella sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. *N Engl J Med.* 1991;324(2):109-113.
 40. Heath CH, Grove DI, Looke DE. Delay in appropriate therapy of legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol.* 1996;286(15):286-290.
 41. Muder RR, Yu VL. Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis.* 2002;35:990-998. doi:10.1086/342884.

42. Reischl U, Linde HJ, Lehn N, Landt O, Barratt K, Wellinghausen N. Direct detection and differentiation of *Legionella* spp. and *Legionella pneumophila* in clinical specimens by dual-color real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol.* 2002;40(10):3814. doi:10.1128/JCM.40.10.3814.
43. Yu VL, Galindo NS. Treatment and prevention of *Legionella* infection. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
44. Mykietiuk A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):794-799. doi:10.1086/428059.
45. Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, et al. Antimicrobial Chemotherapy for Legionnaires Disease: Levofloxacin versus Macrolides. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):800-806.
46. Gershengorn HB, Keene a., Dzierba a. L, Wunsch H. The Association of Antibiotic Treatment Regimen and Hospital Mortality in Patients Hospitalized With *Legionella* Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):e66-e79. doi:10.1093/cid/civ157.
47. Stout, Yu. Experiences of the First 16 Hospitals Using Copper-Silver Ionization for *Legionella* Control: Implications for the Evaluation of Other Disinfection Modalities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(8):8.
48. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality: Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):894-901. doi:10.1164/rccm.201409-1634OC.
49. Kassha K, Abuanza I, Hadi S a, Hilton R. Severe Legionnaires disease complicated by multi-organ dysfunction in a previously healthy patient: a case report. *Cases J.* 2009;2:9151. doi:10.1186/1757-1626-2-9151.
50. Harris DJ, Duke GJ, McMillan J. Extracorporeal membrane oxygenation for Legionnaires disease: a case report. *Crit Care Resusc.* 2002;4(1):28-30. doi:AACCM-JMarch02.8 [pii].
51. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(5):497-498. doi:10.1056/NEJMc1505356.
52. Kutleša M, Novokmet A, Josipović Mraović R, Filar B, Mardešić P, Baršić B. Extracorporeal membrane oxygenation treatment for H1N1-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): Results of the croatian referral center for respiratory ECMO. *Int J Artif Organs.* 2014;37(10):748-752. doi:10.5301/ijao.5000356.

11. Životopis

Rođen sam 6.5.1992. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao sam u OŠ „August Harambašić“ u Donjem Miholjcu, nakon toga pohađao sam opću gimnaziju u SŠ Donji Miholjac. Godine 2010. upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu, a 2011. godine dobivam Dekanovu nagradu za postignuti uspjeh tijekom prve godine studija. Tijekom 2011. godine pridružujem se projektu "Transkripcijski faktori TCF-1 i LEF-1 uključeni u signalni put Wnt kod astrocitoma mozga", pod vodstvom prof.dr.sc. Nives Pećine-Šlaus. U sklopu projekta osposobljen sam za imunohistokemijsko bojenje preparata. Zajedno sa kolegom i prijateljem Leonom Markovićem, akademske godine 2012./2013. dobivam Dekanovu nagradu za najbolji znanstveni rad studenata, s radom „Čimbenici transkripcije TCF-1 i LEF-1 uključeni u signalni put WNT izraženi su u tumorima mozga astrocitomima“. Od početka studija, svakog ljeta po mjesec dana aktivno sudjelujem u radu pedijatrijske ordinacije u Donjem Miholjcu. Aktivno se služim engleskim i slovenskim jezikom, te poznajem osnove njemačkog jezika.