

Received: 2008.03.19
Accepted: 2008.06.05
Published: 2008.07.10

Występowanie i chorobotwórczość bakterii z rodziny *Legionellaceae*

Occurrence and pathogenicity of the family of *Legionellaceae*

Marta Palusińska-Szys¹, Monika Cendrowska-Pinkosz²

¹ Zakład Genetyki i Mikrobiologii, Instytutu Mikrobiologii i Biotechnologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

² Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Akademii Medycznej w Lublinie, Zakład Alergologii i Immunoterapii Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie

Streszczenie

Naturalnym środowiskiem występowania bakterii z rodziny *Legionellaceae* jest woda o różnym zakresie temperatury, pH, zawartości tlenu i substancji odżywczych. Zdolność do przetrwania w zmieniających się fizyko-chemicznych warunkach w wodzie umożliwia im związek z innymi mikroorganizmami, z którymi tworzą biofilm. Wewnątrzkomórkowy tryb życia w określonych gatunkach pierwotniaków zapewnia *Legionellaceae* nie tylko stały dopływ substancji odżywczych, umożliwiając im intensywne podziały, ale również ochronę przed działaniem bakterio-bójczych środków dezynfekcyjnych. Bakterie po przedostaniu się do sztucznych systemów dystrybucji wody stają się źródłem niebezpiecznego dla zdrowia człowieka wodno-powietrznego aerozolu. *Legionellae* odpowiedzialne są zarówno za grypopodobne infekcje (gorączka Pontiac), ciężką postać zapalenia płuc, jak i pozapłucne umiejscowienie choroby, szczególnie u osób z supresją immunologiczną. Pacjenci z chorobą legionistów wymagają szybkiej interwencji medycznej. Lekiem z wyboru okazała się erytromycyna. Obecnie w leczeniu legionelozy stosuje się nowsze makrolidy oraz fluorochinolony. Spośród 52 opisanych gatunków zaliczonych do rodziny *Legionellaceae*, *Legionella pneumophila* w tym serotyp 1 jest najczęstszym czynnikiem wywołującym legionelozowe zapalenie płuc. Bakteria ta odpowiada za 80% przypadków legionelozy nabytej zarówno w środowisku zamieszkania jak i zakażeń szpitalnych.

Słowa kluczowe:

Legionellaceae • wewnątrzkomórkowe patogeny • choroba legionistów • gorączka Pontiac

Summary

Legionella are widespread in natural aquatic environments and are able to exist in water of different temperatures, pH level, and nutrient and oxygen content. Their occurrence in nature can be attributed to their relationships with other microorganisms. When *Legionella* co-exist with algae and other bacteria, especially in biofilms, the availability of nutrients increases. They also are able to infect protozoa and subsequently reproduce within these organisms. As a result of these relationships, *Legionella* are protected against adverse conditions, including standard water disinfection techniques. Consequently, they are also prevalent in anthropogenic water such as drinking water, whirlpools, and cooling tower reservoirs. Aerosol-generating systems aid in the transmission of *Legionella* from water to the air. Human inhalation of contaminated aerosols leads to *Legionella* infection and disease outbreaks. Legionellosis in humans has typically been characterized as either a potentially fatal pneumonic condition, known as Legionnaires' disease, or an acute, self-limiting, non-pneumonic condition known as Pontiac fever. In addition, *Legionella*

spp. cause extrapulmonary infection, especially in immunosuppressed patients. Timely treatment of Legionnaires' disease is extremely important for the patient's recovery. Although erythromycin has historically been used to treat patients with Legionnaires' disease, newer macrolides and fluoroquinolones are gaining acceptance as the first choice for treatment. Although 52 species of *Legionella* are known, *Legionella pneumophila* serogroup 1 is responsible for more than 80% of hospital- and community-acquired cases of Legionnaires' disease.

Key words: *Legionellaceae* • intracellular pathogens • legionnaires' disease • Pontiac fever

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=864197>

Word count: 5144

Tables: 5

Figures: 1

References: 172

Adres autorki: dr Marta Palusińska-Szys, Zakład Genetyki i Mikrobiologii, Instytut Mikrobiologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin; e-mail: marta.szysz@poczta.umcs.lublin.pl

WPROWADZENIE

Masowe zachorowania na atypowe zapalenie płuc, które wystąpiły wśród uczestników Konwentu Legionu Amerykańskiego w Filadelfii w 1976 r. doprowadziły do odkrycia nowego gatunku patogennej bakterii o nazwie *Legionella pneumophila* – dziś dobrze znanej, ale ciągle budzącej duże zainteresowanie [109]. Od chwili wybuchu pierwszej epidemii wyizolowano – zarówno z naturalnych, jak i klinicznych – i opisano 52 gatunki oraz 72 serotypy bakterii zaliczonych do rodziny *Legionellaceae* [20,43]. Na podstawie badań genetycznych 16SrRNA w ramach γ – 2 podgrupy *Proteobacteria* utworzono rząd *Legionellales*, który łączy dwie rodziny: *Legionellaceae* i *Coxiellaceae*. W oparciu o różnicujące cechy fenotypowe oraz homologię DNA, w rodzinie *Legionellaceae* wyodrębniono trzy rodzaje: *Legionella*, *Tatlockia* i *Fluoribacter*. W rodzinie *Coxiellaceae* wyodrębniono dwa rodzaje: *Coxiella* i *Rickettsia* [19]. Bakterie z rodziny *Legionellaceae* należą do wewnątrzkomórkowych patogenów pierwotniaków i makrofagów płucnych człowieka, które wykształciły liczne strategie pozwalające im na przetrwanie i replikację w środowisku gospodarza [156].

1. EKOLOGIA

1.1. Naturalne źródła występowania

Głównym miejscem bytowania bakterii z rodziny *Legionellaceae* jest środowisko wodne. Pałeczki *Legionella* izoluje się z różnego rodzaju zbiorników wodnych, naturalnych (rzek, jezior i potoków) oraz sztucznych, zwłaszcza zawierających muł lub osad denny. Stosując metody hodowlane, stwierdzono obecność pałeczek *Legionella* w 40%, a przy zastosowaniu metody amplifikacji 16S rRNA w 80% badanych słodkowodnych zbiorników wodnych [9,103]. Ortiz-Rogue i Hanzen izolowali bakterie z wody morskiej, a Palmer z wody oceanicznej [128,130]. Pałeczki *Legionella* występowały również w próbkach wody pobranych z epifitów lasów deszczowych [128]. *Legionellae* przeżywają w temperaturze 0–63°C, w pH 5,0–8,5 oraz przy zawartości tlenu w wodzie 0,2–15 ppm [125]. Optymalna temperatura

wzrostu to 32–42°C, nie mnożą się wcale lub w znikomym stopniu, gdy temperatura spada poniżej 20°C.

Legionellae są przede wszystkim związane ze środowiskiem wodnym, ale również izolowano je z błota, piasku oraz z wielu próbek glebowych, w tym gleby doniczkowej. Jeden z gatunków *L. longbeachae* znaleziono w wilgotnej glebie doniczkowej [149].

Wymienione środowiska są głównymi naturalnymi rezerwuarami *Legionella* i stanowią jednocześnie jedno ze źródeł transmisji tych bakterii na odpowiednich gospodarzy.

1.2. Oddziaływania z innymi organizmami

W przyrodzie *Legionella* są izolowane z różnych, często skrajnie odmiennych, ubogich w składniki pokarmowe środowisk, a hodowane na sztucznych podłożach wymagają ściśle określonych warunków, takich jak: odpowiednia temperatura (35°C), wąski zakres pH 6,8–7,0 oraz obecność L-cysteiny i soli żelaza. Możliwość przetrwania w zmieniających się fizyko-chemicznych warunkach w wodzie umożliwia im związek z innymi mikroorganizmami: pierwotniakami [141,162], glonami [79,160] oraz fotosyntetyzującymi i heterotroficznymi bakteriami [163], z którymi tworzą biofilm.

Pionierskie badania Rowbothama wykazały, że główną rolę w patogenezie i ekologii pałeczek *Legionella* odgrywają interakcje z pierwotniakami powszechnie występującymi w środowisku wodnym i glebowym. Naturalnym gospodarzem *L. pneumophila* jest 13 gatunków ameb z rodzaju *Acanthamoeba*, *Naegleria*, *Echinamoeba*, *Hartmanella*, orzęski z rodzaju *Cyclidium* oraz *Tetrahymena pyriformis* i *T. vorax*, a także w fazie ameboidalnej – *Dictyostelium discoideum* [52,92,140,141,162]. Pozostałe gatunki pałeczek *Legionella* mają mniej lub bardziej ograniczony zakres gospodarza. *L. anisa* namnaża się wyłącznie w *H. vermiformis* [53], a *L. longbeachae* zakaża amebę z rodzaju *Vahlkampfia*, *Hartmanella* oraz orzęski z rodzaju *Tetrahymena* [150].

Żywa, aktywnie metabolizująca komórka pierwotniaka zapewnia pałeczkom *Legionella* nie tylko stały dopływ sub-

stancji odżywczych, co pozwala na ich intensywne podziały, ale daje ochronę w często niesprzyjających warunkach środowiska. Wyczerpanie się puli składników pokarmowych indukuje w ich komórkach morfologiczne i biochemiczne zmiany, które umożliwiają im ucieczkę z wyeksploatowanej komórki gospodarza, dyspersję do otaczającego środowiska, przetrwanie w nim oraz ponowną inwazję [156]. Cechy fenotypowe, które determinują zdolność do przeżycia i namnażania się w pierwotniakach są również niezbędne do podtrzymania wzrostu patogena w komórkach żernych ssaków. Uwolnione z komórki pierwotniaka pałeczki są cytotoksyczne, urzęsione, a w porównaniu z bakteriami hodowanymi na sztucznym podłożu – mniej wrażliwe na podwyższoną temperaturę, stres oksydacyjny i osmotyczny oraz na kwaśne pH. Wzrasta również ich odporność na działanie chemicznych środków dezynfekcyjnych, substancji bakteriobójczych oraz antybiotyków stosowanych w leczeniu pneumonii. Ponad 70% komórek *L. pneumophila* namnożonych w *A. polyphaga* przeżywało 24-godziną ekspozycję na ryfampicynę o stężeniu 5 µg/ml w dawce, która zabija 99,9% *L. pneumophila* uzyskanych z hodowli bulionowej [156].

Uwolnione z ameb bakterie są ruchliwe, a synteza ich rzęsek jest ściśle skorelowana z cechami wirulencji. Komórki *L. pneumophila* po namnożeniu w *A. castellanii* w porównaniu z bakteriami hodowanymi na sztucznym podłożu są znacznie skuteczniej fagocytowane przez monocyty ludzkiej krwi obwodowej, monocyty RAW 264.7 i komórki linii THP-1 niezależnie od udziału składników dopełniacza [28,29]. *Legionellae* izolowane z ameb są inwazyjne i wirulentne nie tylko dla makrofagów i komórek nabłonkowych ssaków *in vitro*, ale również dla świnek morskich. Bakterie hodowane na sztucznym podłożu ulegają atenuacji; są słabiej fagocytowane i mniej wirulentne [21,29,52].

Pierwotniaki biorą udział w bezpośredniej transmisji *Legionella* do organizmu człowieka oraz przyczyniają się do zwiększenia ich wirulencji [126,140]. Badania przeprowadzone na myszach wskazują, że inhalacja samych bakterii *L. pneumophila* wywołuje wieloogniskowe zapalenie płuc o małej śmiertelności, podczas gdy inhalacja *L. pneumophila* z *H. vermiformis* wywołuje rozlane zapalenie płuc z wystąpieniem ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrom – ARDS) o dużej śmiertelności [21]. W badaniach *in vitro* *L. gormanii*, *L. micdadei*, *L. steigerwalti*, *L. longbeachae* i *L. dumoffii* po współhodowli z *A. castellanii* zwiększały infekcyjność i namnażanie w komórkach linii MM6 [123].

W trakcie epidemii wywołanych przez pałeczki *Legionella* w Filadelfii [59], Murcji [62] lub na wystawie kwiatów w Holandii [30] okazało się, że tylko niewiele osób (około 1%), którzy mieli kontakt z bakteriami zachorowało. Taka mała zapadalność jest nietypowa dla infekcji przenoszonych drogą kropelkową. W przypadku legionelozy można to wyjaśnić jedynie tym, że zainfekowane pierwotniaki nie tworzą jednorodnego aerozolu.

Podobny przebieg cyklu rozwojowego *Legionella* w odległych filogenetycznie gospodarzach (pierwotniakach i makrofagach człowieka) wskazuje, że infekcje ludzi są konsekwencją nabycia cech wirulencji w procesie pasożytniczego trybu życia w określonych gatunkach pierwotniaków.

Pierwotniaki są gospodarzem nie tylko dla *Legionella*, ale również dla drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Listeria*, *Francisella* ricketzjopodobnych endosymbiontów [165]. Pełnią one wówczas rolę „koni trojańskich” bakterii chorobotwórczych dla człowieka.

Poza pierwotniakami opisywano także udział bakterii heterotroficznych w umożliwianiu wzrostu pałeczek *Legionella*. Obecność osadów bogatych w składniki mineralne i organiczne oraz bakterii z rodzaju *Flavobacterium*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes* i *Acinetobacter*, które wydzielają do środowiska różne substancje, w tym L-cysteinę, umożliwia pozakomórkowe namnażanie *Legionella* [153]. Niedawno wykazano również zdolność pałeczek *L. pneumophila* do wzrostu na zabitych temperaturą komórkach *Pseudomonas putida* – organizmu często zasiedlającego naturalne biofilmy [158].

W literaturze przedmiotu występują doniesienia sugerujące związki *L. pneumophila* serotyp 1 z zielenicami z gromady *Scenedesmus*, *Chlorella*, *Gleocystis* oraz z sinicami z rodzaju *Fischerella* [92]. Przypuszczalnie *L. pneumophila* wykorzystuje jako źródło węgla i energii zewnątrzkomórkowe związki wydzielane przez glony i sinice [160].

Ludzie i zwierzęta nie stanowią rezerwuaru dla pałeczek *Legionella*. *Legionellae* są patogenne dla zwierząt doświadczalnych: myszy, szczurów, chomików, a przede wszystkim dla świnek morskich, które reagują na infekcję podobnie jak osoby z supresją immunologiczną. Bakterie izolowano z płuc cieląt, a przeciwciała anti-*Legionella* wykazano w surowicach koni, antylop i owiec, co sugeruje możliwość występowania zakażeń tymi patogenami również w świecie zwierzęcym [17]. Nie udokumentowano bezpośredniego zakażenia człowieka od zwierzęcia ani zwierzęcia od człowieka, co wskazuje na występowanie wspólnego źródła zakażenia.

Mimo to, że pałeczki *Legionella* są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, w środowisku naturalnym stanowią mniej niż 1% ogólnej populacji bakterii i nie stanowią zagrożenia higienicznego [6,57]. Bakterie po przedostaniu się z wód powierzchniowych i gleby poprzez stacje uzdatniania wody do instalacji wodnych w budynkach są zdolne do bytowania w sztucznych systemach stworzonych przez człowieka.

1.3. Sztuczne systemy dystrybucji wody jako źródła infekcji

Pałeczki *Legionella* zasiedlają sieci wodociągowe głównie wody ciepłej, jak i zimnej, zaopatrujące budynki użyteczności publicznej, gospodarstwa domowe i systemy przemysłowe. Próbkę wody pobrane z domowych gospodarstw w Anglii, Finlandii i Niemczech były odpowiednio w 22,6, 30 i 26% zakażone pałeczkami *Legionella*. Zagrożenie stwarzają systemy dystrybucji wody używane nie w sposób ciągły, lecz okresowo, dodatkowo zaopatrzone w ślepe pętle instalacji oraz miejsca poboru wody (krany, kurki), z których około 6-krotnie częściej izoluje się *Legionellae*. Domowe instalacje wodne są źródłem sporadycznych infekcji nabytych w miejscu zamieszkania.

Duże zagrożenie stanowi obecność *Legionella* w systemach wodnych występujących w ośrodkach ochrony zdro-

wia: szpitalach, sanatoriach, prewentoriach, stacjach dializ i gabinetach stomatologicznych. Ludzie przebywający w tych placówkach są szczególnie narażeni na infekcje *Legionella*.

W szpitalach duże zagrożenie stwarza płukany w niesterylnej wodzie sprzęt medyczny (nawilżacze, respiratory, inhalatory, aparatura do spirometrii), za pośrednictwem którego, niejednokrotnie szczepy szpitalne bakterii wieloopornych, bezpośrednio są wprowadzane do dróg oddechowych.

Siedliskiem *Legionella*, mogącym być źródłem zakażenia są różnego rodzaju urządzenia, w których dochodzi do wytworzenia rozproszonych kropli wody o średnicy mniejszej niż 5 µm [56]. Do urządzeń tych należą systemy klimatyzacyjne, wieże chłodnicze, chłodnie kominowe, komory zraszania, skraplacze pary, fontanny, spryskiwacze ogrodowe. Przy sprzyjających warunkach meteorologicznych (duża wilgotność, zachmurzenie i mgła) z tego typu miejsc bakterie mogą rozprzestrzeniać się w postaci aerozolu na znaczne odległości (3 km, a nawet więcej) i dostawać się do budynków m.in. drogą otwartych przewodów kominowych [1]. Skażona woda z wieży chłodniczej szpitala miejskiego w hiszpańskiej Murcji w 2001 r. była przyczyną największej jak dotąd (449 potwierdzonych przypadków) epidemii legionellozy [62]. Uważa się, że bakterie emitowane z wież chłodniczych są źródłem nie tylko epidemii, ale odpowiadają za co najmniej 28% wszystkich sporadycznych przypadków legionellozy [14].

Zanieczyszczenie pałeczkami *Legionella* systemu klimatyzacyjnego zakładów petrochemicznych we Francji w miejscowości Pas-de Calais było odpowiedzialne za 86 przypadków zachorowań, w tym 21 śmiertelnych. Chorowali nie tylko pracownicy fabryki, ale również mieszkańcy przedmieścia [113].

Zakażona woda pitna oraz wspomniane klimatyzatory są częstą przyczyną infekcji nabytych w czasie pobytu w hotelach, kurortach, centrach rekreacyjnych oraz na statkach, gdzie przechowywana w zbiornikach stojąca woda szybko się nagrzewa, stwarzając dogodne warunki rozwoju *Legionella* [7].

Badania przeprowadzone w szpitalach południowej Francji wykazały, że 68,9% instalacji wodno-kanalizacyjnych zanieczyszczonych było amebami, a 63,2% pałeczkami *Legionella*. Ponad 50% próbek wody pochodzących z wodociągów amerykańskich szpitali zawierało pierwotniaki. Z systemów wodnych o temperaturze poniżej 45°C izolowano przede wszystkim ameby z rodzaju *Acanthamoeba* i *Naegleria*, a z systemów z wodą o temperaturze powyżej 45°C ameby należące do rodzajów *Hartmannella* i *Volkampfia*.

Obecność naturalnych gospodarzy *Legionella* w systemach z zimną i ciepłą wodą ułatwia bakteriom kolonizację, odpowiada za ich namnażanie i umożliwia powstanie biofilmu. Liczne bakterie Gram-ujemne w procesie kolonizacji i dojrzewania biofilmu wykorzystują system sekrecji typu II oraz fimbrie typu IV. Ruch za pomocą fimbrii odgrywa zasadniczą rolę w tworzeniu mikrokolonii *P. aeruginosa* na powierzchni nieożywionej. Fimbrie te nie

tylko uczestniczą w aktywnej migracji pojedynczych komórek *P. aeruginosa*, ale także odpowiadają za wzajemne kontaktowanie się drobnoustrojów bytujących w biofilmie [133]. *L. pneumophila* wykorzystuje fimbrie typu IV oraz peptydazę prepilinową w procesie adhezji do różnego typu komórek i powierzchni abiotycznych. Badania przeprowadzone na modelu biofilmu zaproponowanego przez Murga i wsp. [120] wykazały, że mutanty *L. pneumophila* niezdolne do tworzenia fimbrii typu IV i niesyntetyzujące peptydazy prepilinowej są zdolne do wzrostu w obecności pierwotniaków [97], tym samym sugerując udział innych adhezyj powierzchniowych w przyleganiu do różnych powierzchni. Autorzy tych doświadczeń jednocześnie podkreślają, jak ważną rolę, odgrywają pierwotniaki w rozprzestrzenianiu się pałeczek *Legionella*.

Komórki *L. pneumophila* występujące w biofilmie charakteryzują się opornością na działanie środków czynnych powierzchniowo, preparatów dezynfekcyjnych i antybiotyków, co stwarza poważny problem w doborze odpowiednich stężeń substancji bakteriobójczych optymalnych dla eradykacji biofilmu.

Sztuczne systemy dystrybucji wody zapewniają pałeczkom *Legionella* sprzyjające warunki wzrostu, gdyż woda o temperaturze 25–45°C, która zawiera wiele różnych substancji odżywczych (w tym jonów Fe, Mg, Ca, Cu) oraz mikroorganizmów, a zwłaszcza pierwotniaków, które mogą stać się źródłem niebezpiecznego dla zdrowia człowieka aerozolu.

2. CHOROBTWÓRCZOŚĆ PAŁECZEK *LEGIONELLA*

Do infekcji ludzi dochodzi w wyniku wdychania zakażonego wodnego aerozolu bądź aspiracji do dróg oddechowych bakterii kolonizujących nosogardziel [4]. W organizmie człowieka pałeczki *Legionella* są zdolne do proliferacji wewnątrz monocytów, makrofagów alveolarnych, komórek nabłonkowych typu I i II pęcherzyków płucnych, fibroblastów, wywołując zespół objawów chorobowych określanych w literaturze jako legionellozy. Zakres objawów klinicznych będących następstwem zakażeń patogennymi *Legionella* jest szeroki, począwszy od bezobjawowych infekcji poprzez zespół grypopodobny do ciężkiego zapalenia płuc połączonego z niewydolnością wielonarządową.

2.1 Choroba legionistów

2.1.1 Objawy kliniczne

Mianem „choroby legionistów” określa się postać zapalenia płuc, niejednokrotnie obustronnego i wielopłatowego. Po okresie inkubacji trwającym 2–18 dni, najczęściej 7 dni [30,94], pojawiają się pierwsze nieswoiste objawy: gorączka (40°C) i dreszcze, złe samopoczucie, brak łaknienia, bóle głowy i mięśni (tabela 1). Symptomy ze strony górnych dróg oddechowych (ból gardła, zapalenie śluzówki nosa, katar) występują rzadziej w przebiegu choroby legionistów niż w pneumokokowym zapaleniu płuc. Chorzy skarżą się na suchy, nieproduktywny i dławiący kaszel, któremu towarzyszy u części pacjentów śluzowo-ropna, a niekiedy krwawa płwocina. Dusznosc oraz bóle w klatce piersiowej odczuwane przez około 30% pacjentów są związane z zapaleniem opłucnej, a skojarzone z krwio-

Tabela 1. Charakterystyka objawów zachorowań wywołanych przez pałeczki *Legionella*

| | Legionelozowe zapalenie płuc (choroba legionistów) [%] | Gorączka Pontiac |
|------------------------------|---|---|
| Częstotliwość występowania | 0,1–5 całej populacji, 0,4–14 w szpitalach, 1–5 (do 30) wszystkich pneumonii | około 10 razy częściej niż pneumonia |
| Współczynnik zapadalności | 1–5 | 90–98% |
| Poziom śmiertelności | różny w zależności od indywidualnej wrażliwości, wśród szpitalnych pacjentów może sięgać do 40-80 | brak |
| Okres inkubacji | 2–10 dni, rzadko 20 dni | od 5 godzin do 3 dni (najczęściej 24–48 godzin) |
| Czas trwania choroby | 2–3 tygodnie i dłużej | 2–5 dni |
| Objawy kliniczne: ogólne | <ul style="list-style-type: none"> • często nieswoiste • osłabienie (astenia) • gorączka • ból głowy • bóle mięśniowe • dreszcze | <ul style="list-style-type: none"> • objawy przypominające grypę • osłabienie (astenia) • uczucie zmęczenia • ból mięśni i stawów • gorączka i dreszcze • ból głowy • bolesne zaczerwienienie spojówek |
| ze strony układu oddechowego | <ul style="list-style-type: none"> • suchy, bezproduktywny kaszel • trudność w oddychaniu • ból w klatce piersiowej • krwioplucie | <ul style="list-style-type: none"> • ból gardła • suchy, bezproduktywny kaszel • trudność w oddychaniu z uczuciem duszności |
| ze strony układu pokarmowego | <ul style="list-style-type: none"> • nudności i wymioty • ból brzucha i biegunka (10–30 przypadków) | <ul style="list-style-type: none"> • nudności i wymioty (w niewielkiej liczbie przypadków) • biegunka |
| ze strony układu nerwowego | <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia świadomości (25–50 przypadków) • dezorientacja i majaczenie (50% przypadków) | brak |
| badania laboratoryjne ogólne | <ul style="list-style-type: none"> • rozmaz płwociny bogaty w neutrofile przy braku bakterii • neutrofile $82,6 \pm 7,8$ • liczba krwinek białych $>10000/\text{mm}^3$ • stężenie sodu we krwi $<131\text{mmol/l}$ (hiponatremia) • aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) $>40\text{ U/l}$ • aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) $>40\text{ U/l}$ • poziom dehydrogenazy mleczanowej >700 jednostek/ml • stężenie kreatyniny w surowicy $>1,4\text{ mg/dl}$ • stężenie mocznika $57,03 \pm 44,39$ • stężenie fosforu w surowicy $<2,5\text{ mg/dl}$ • stężenie azotu pozabiałkowego w surowicy $>44,8\text{ mg/dl}$ • HCO_3^- $23,12 \pm 4,27$ (mmHg) • pCO_2 $32,02 \pm 7,40$ (mmHg) • białkomocz • krwinkomocz | <ul style="list-style-type: none"> • zmiany aktywności enzymów wątrobowych, • hiponatremia, • trombocytoza |

Według [4,51,121,152,167].

płuciem mogą mylnie sugerować zator tętnicy płucnej. Oprócz zmian typowych dla każdego zapalenia płuc mogą wystąpić objawy ze strony układu pokarmowego i nerwowego. U ponad połowy osób pojawiają się nasilone objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak: ból brzucha, nudności, wymioty i wodnista biegunka, występująca znacznie częściej u chorych na legionelozę niż u chorych na zapalenie płuc o innym pochodzeniu. Zmiany w stanie psychicznym pacjentów nasuwają podejrzenie toksycznej encefalopatii. W takich przypadkach obserwuje się: nadmierną senność, zaburzenia świadomości bez objawów oponowych,

dezorientację, letarg, sztywność karku [114]. Objawy neurologiczne pojawiają się w pierwszym tygodniu choroby i są najprawdopodobniej reakcją organizmu na toksyczne produkty metabolizmu bakterii.

Brak odpowiedniego bądź najczęściej włączonego zbyt późno leczenia, prowadzi do wielu powikłań, takich jak: wstrząs septyczny, niewydolność nerek (proteinuria, azotemia i hematuria), ropień płuca, ropniak opłucnej, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego, skaza małopłytkowa oraz wielonarządowa niewydolność, a w konsekwencji śmierć

Tabela 2. Zmiany radiologiczne w przebiegu choroby legionistów

| Objaw | Liczba pacjentów (%) | | |
|------------------------|----------------------|------------|---------|
| | [157] | [88] | [66] |
| Wysięk | 34 (78) | 26 (76) | 7 (41) |
| śródmiaższowy | 1 (2) | nie podano | 1 (6) |
| zlewający | 8 (18) | nie podano | 9 (53) |
| Rozmieszczenie nacieku | | | |
| jednopłatowe | 25 (60) | 25 (75) | 11 (65) |
| wielopłatowe | 12 (28) | nie podano | 6 (35) |
| obustronne | 6 (16) | nie podano | 3 (18) |
| Umiejscowienie nacieku | | | |
| płat górny | 16 (37) | nie podano | 6 (35) |
| języczek płuca lewego | 6 (14) | nie podano | 3 (18) |
| płat środkowy | 4 (9) | nie podano | 2 (12) |
| płat dolny | 32 (74) | 27 (79) | 15 (88) |
| Zmiany w opłucnej | | | |
| wysięk opłucnowy | 30 (70) | nie podano | 14 (82) |
| jednostronny | 8 (19) | 12 (35) | 1 (6) |
| dwustronny | 2 (5) | nie podano | 2 (12) |
| powstanie jam | 1 (2) | nie podano | 0 |

pacjenta. Mniej groźne skutki przedłużającej się w czasie infekcji to powstanie zrostów w obrębie tkanki płucnej, trudności w zapamiętywaniu, uczucie ciągłego zmęczenia utrzymujące się przez kilka miesięcy. Do symptomów ogólnoustrojowych dołączają się objawy dysfunkcji mózgowej, w tym stosunkowo często występująca w przebiegu choroby legionistów nie pamięć wsteczna [40].

2.1.2 Zmiany radiologiczne

Obraz radiologiczny klatki piersiowej nie jest na tyle charakterystyczny, by na jego podstawie można odróżnić legionellozowe zapalenie płuc od typowych zapaleń o innej etiologii [121]. Jednak pewne zmiany, takie jak umiejscowienie nacieku blisko opłucnej, wyraźnie ograniczone obwodowe zacienienia oraz rozwój zmian pomimo zastosowania odpowiedniej terapii antybiotykowej, mogą wskazywać na legionellozę [89].

Zmiany w obrazie radiologicznym pojawiają się w trzecim dniu infekcji i są widoczne w postaci nacieków i guzków. Najczęściej nacieki są umiejscowione jednostronnie, głównie w płatach dolnych, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością spowodowaną terapią kortykosteroidami mogą mieć wygląd okrągłych, guzkowatych cieni z tendencją do rozpadu. Zmiany te często przechodzą w jamy, które pojawiają się nawet po 14 dniach leczenia. Cechy zapalenia płuc z płynem w jamie opłucnej bądź w świetle pęcherzyków płucnych stwierdza się u 1/3 pacjentów (tabela 2). Ciężki przebieg choroby może prowadzić do wystąpie-

nia ogniska niedodmy, ognisk wysięku, ropniaków w jamie opłucnej i przetoki oskrzelowo-opłucnowej. Zmiany w rentgenogramie są niewspółmiernie większe od zmian osłuchowych i utrzymują się długo mimo wyraźnej poprawy klinicznej, a ustępują nawet po 12 tygodniach od zakończenia leczenia [100,152,172].

Obrazy uzyskane w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) wskazują na występowanie w licznych segmentach nacieków obwodowych, pogrubienie tkanki śródmiaższowej oraz stan zapalny pęcherzyków płucnych z obrzękiem nabłonka. Pierwotne zmiany w obwodowej przestrzeni pęcherzykowej rozprzestrzeniają się przez pory Kohna i kanały Lamberta, dając nacieki obwodowych części płuca, co potwierdza obwodowe zacienienie w obrazie RTG. Peryferyjna lokalizacja w obrębie płuc pozwala odróżnić legionellozę od mikoplazmatycznego zapalenia, które charakteryzuje się naciekiem centralnej części płata, pogrubieniem oskrzelowo-pęcherzykowym i pogrubieniem drzewa oskrzelowego [170].

2.2. Gorączka Pontiac

2.2.1. Objawy kliniczne

Oprócz ostrej pneumonii pałeczki *Legionella* uznano za czynnik etiologiczny grypopodobnej infekcji określanej mianem „gorączki Pontiac”. Po okresie wylegania trwającym 24–48 godzin pojawiają się objawy przypominające przeziębienie: bóle głowy, mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, krót-

Tabela 3. Epidemie gorączki Pontiac

| Rok | Miejsce | Źródło zakażenia | Liczba chorych | Serokonwersja (% pacjentów)* | Czynnik chorobotwórczy | Piśmiennictwo |
|------|--------------------------------|---|----------------|------------------------------|---|---------------|
| 1949 | Richmond, Stan Virginia | oczyszczacz parowy | 12 | bd | <i>L. pneumophila</i> | [5] |
| 1968 | Pontiac, Stan Michigan | system klimatyzacji | 144 | 84 | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | [65,87] |
| 1973 | James River, Stan Virginia | sprężone powietrze użyte do czyszczenia turbiny parowej | 10 | 56 | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | [58] |
| 1980 | Stan Vermont | wieża chłodnicza | 2 | 100 | <i>L. pneumophila</i> | [64] |
| 1981 | Stan Vermont | wanna wirowa | 34 | 67 | <i>L. pneumophila</i> sg 6 | [148] |
| 1981 | Windsor, Kanada | płyn chłodzący | 317 | 64 | <i>L. feeleii</i> | [76] |
| 1982 | Stan Michigan | wanna wirowa | 14 | 86 | <i>L. pneumophila</i> sg 6 | [102] |
| 1984 | Nowy Jork, Manhattan | wieża chłodnicza | 86 | 42 | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | [60] |
| 1984 | Podróż statkiem (wokół Europy) | system klimatyzacji | 295 | 88 | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | [138] |
| 1986 | Anglia | wieże chłodnicze | 3 + 15 LD | bd | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | [80] |
| 1987 | Szkocja | wanna wirowa | 170 | 60 | <i>L. micdadei</i> | [67] |
| 1988 | Stan California | fontanna | 34 | 63 | <i>L. anisa</i> | [49] |
| 1991 | Stan Vermont | wanna wirowa | 6 | 100 | <i>L. pneumophila</i> | [159] |
| 1992 | Stan Colorado | system ciepłej wody | 13 | 64 | <i>L. pneumophila</i> sg 6 | [112] |
| 1994 | Tokio, Japonia, | wieża chłodnicza | 45 | 100 | <i>L. pneumophila</i> sg 7 | [169] |
| 1995 | Anglia | wanna wirowa | 40 | bd | <i>L. micdadei</i> | [124] |
| 1995 | Dania | wanna wirowa | 13 | 67 | <i>L. pneumophila</i> sg 1 + <i>L. micdadei</i> | [98] |
| 1997 | Dania | | 5 | 80 | <i>L. pneumophila</i> sg1 | [71] |
| 1998 | Stan Wisconsin | wanna wirowa | 45 | 33 | <i>L. micdadei</i> | [55] |
| 1999 | Szwecja | wanna wirowa | 29 | bd | <i>L. micdadei</i> | [69] |
| 1999 | Stan Georgia | wanna wirowa | 22 + 2 LD | 11 | <i>L. pneumophila</i> sg 6 | [11] |
| 2002 | Stan Tennessee | fontanna w restauracji | 117 | 50 | <i>L. anisa</i> | [83] |

Objaśnienia: bd – brak danych; LD – Legionnaires' Disease (legionelozowe zapalenie płuc); *liczba pacjentów, u których stwierdzono czterokrotny wzrost miana przeciwciał w stanie ostrym i zdrowienia; sg – serotyp (wg [83]).

ki oddech i uczucie ogólnego rozbicia. Częsty jest kaszel, katar i ból gardła. Niekiedy występują mdłości, wymioty i biegunka. Nie stwierdza się typowego dla choroby legionistów zapalenia płuc, tylko w niewielkiej liczbie przypadków zapalenie opłucnej bez zmian w płucach. Zapadalność osób narażonych na zakażenie jest wysoka i sięga 80–95% wrażliwej populacji. Choroba objawia się nagłym początkiem i u większości chorych nie wymaga specjalistycznego leczenia, a objawy ustępują samoistnie w ciągu 2 do 5 dni.

Występowanie gorączki Pontiac jest wskaźnikiem skażenia środowiska pałeczkami *Legionella*. Z miejsc, w których występowały zachorowania, często w postaci epidemii, izolowano *L. pneumophila* serotyp 1 i pozostałe serotypy 2-14, *L. anisa*, *L. feeleii*, *L. micdadei*, a w surowicy chorych stwierdzano obecność przeciwciał anti-*Legionella*

(tabela 3). Jednak dokładna patogenezę gorączki Pontiac pozostaje niewyjaśniona. Podstawową różnicą w stosunku do legionelozowego zapalenia płuc jest brak namnażania się bakterii w makrofagach płucnych i samoograniczający się charakter infekcji. W hotelu w Oklahomie, gdzie źródłem bakterii była niedezynfekowana woda w rurze wodociągowej, 101 w większości młodych osób miało grypopodobne objawy, pozostałych 6 zachorowało na legionelozowe zapalenie płuc. Prawie połowa osób z gorączką Pontiac wytwarzała przeciwciała dla *L. pneumophila* serotyp 1, a u 36% chorych stwierdzono antygen w moczu [23]. Występowanie u części chorych gorączki Pontiac, u innych zaś legionelozowego zapalenia płuc przy tym samym źródle zakażenia, wskazuje, że postać legionelozu zależy od sprawności funkcjonowania układu odpornościowego człowieka.

Tabela 4. Pozapłucne umiejscowienie pałeczek *Legionella* w zakażeniach szpitalnych

| Wiek pacjentów (liczba przypadków) | Umiejscowienie infekcji | Gatunek odpowiedzialny za infekcję | Sposób transmisji |
|---------------------------------------|---|--|--------------------------------|
| 40 (1) | zatoka szczękowa | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | nieznany |
| 62 (1) | ropień skórny | <i>L. micdadei</i> | dyspersja z płuc |
| 33 (1) | ropień mózgu | <i>L. jordanis</i> | nieznany |
| 70 (1) | jelito, wątroba, nerka, śledziona, zapalenie otrzewnej | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | prawdopodobnie drogą pokarmową |
| 71 (1) | rana biodra | <i>L. pneumophila</i> sg 4 | kontakt z wodą |
| 51 (1) | mięsień serca | <i>Legionelle</i> | nieznany |
| 22 (1) | wysięk osierdziowy | <i>Legionelle</i> | nieznany |
| 43 (1) | wysięk osierdziowy | <i>L. pneumophila</i> sg 3 | dyspersja z płuc |
| 33 (1) | wysięk osierdziowy | <i>L. pneumophila</i> | dyspersja z płuc |
| 27 (1) | przetoka tętniczko-przedsionkowa | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | dyspersja z płuc |
| 69 (1) | przetoka tętniczko-przedsionkowa | <i>L. pneumophila</i> sg 1 | dyspersja z płuc |
| 62 (1) | odmiedniczkowe zapalenie nerek z ropniem | <i>L. pneumophila</i> sg 4 | dyspersja z płuc |
| 46 (1) | ropień okołoodbytniczy | <i>L. pneumophila</i> sg 3 | kontakt z wodą |
| 51 (7) | wsierdzie po wszczepieniu sztucznej zastawki | <i>L. pneumophila</i> sg 1, <i>L. dumoffii</i> | nieznany |
| 3 tygodnie (1), 27 (1), 85 (1) | rana mostkowa | <i>L. pneumophila</i> sg 1, <i>L. dumoffii</i> | kontakt z wodą |

Objaśnienia: sg – serotyp, wg [96].

W trakcie badań kilku epidemii gorączki Pontiac zaobserwowano, że źródłem zakażenia była woda zakażona martwymi bakteriami oraz uwolnioną z nich endotoksyną [25,55,71,119]. Dokładnie nie wiadomo, czy inhalacja endotoksyn żywych czy też martwych komórek *Legionella* może być odpowiedzialna za infekcję [38]. Wiadomo jednak, że świnki morskie wytwarzają przeciwciała w odpowiedzi na donosowe wprowadzenie oczyszczonych fragmentów membran ściany komórkowej *L. pneumophila* [15]. Jednak lipopolisacharyd *L. pneumophila* w testach na pirogenność u królików, letalną toksyczność u myszy oraz w badaniach nad indukcją cytokin wykazuje małą aktywność endotoksyczną [166]. Słaba indukcja cytokin jest wynikiem braku wiązania LPS-u m.in. przez białko CD14 występujące na powierzchni makrofagów [122].

2.3. Pozapłucne postacie legionelozy

Wśród legioneloz wyodrębniono tzw. pozapłucne objawy kliniczne związane z bakteriami, która dotyczy około 1/3 pacjentów z klasyczną postacią legionelozy, bądź lokalną ekspozycją na skażoną pałeczkami wodę [37,152]. Biopsja narządów wykazała obecność *Legionella* w mózgu, śledzionie, wątrobie, nerkach, sercu, kościach i szpiku kostnym, stawach, pachwinowych i śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz w przewodzie pokarmowym.

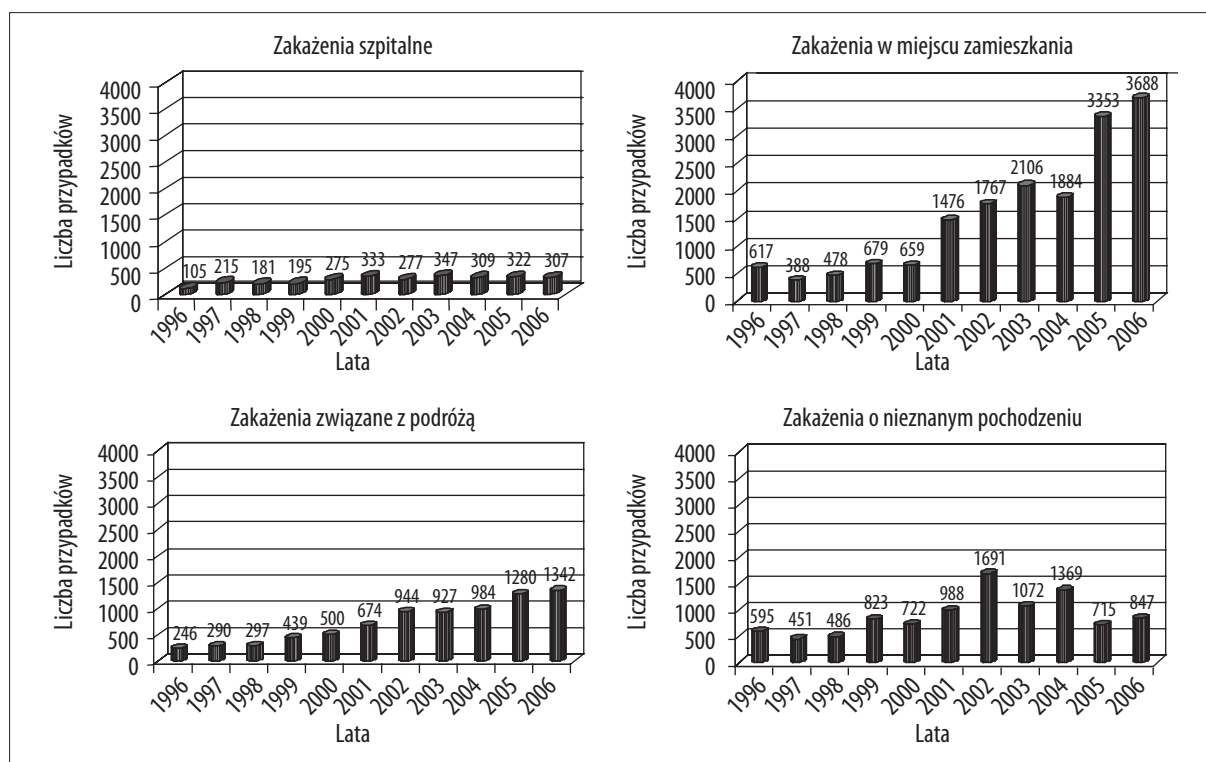
Szczególnym miejscem pozapłucnych lokalizacji pałeczek *Legionella* jest serce, stąd często opisywane zapalenie mię-

śnia sercowego, zapalenie osierdzia i wsierdzia po zabiegach chirurgicznych (kardiomiometrii) [22,152], zwłaszcza po wszczepieniu sztucznych zastawek [26,108,161]. Równie częstym umiejscowieniem pozapłucnym są nerki. Podczas epidemii w Filadelfii w 1976 r. u 14 osób spośród 123, które zachorowały, wystąpiły objawy ostrej niewydolności nerek [145]. W kolejnych latach notowano przypadki zapalenia kanalików nerkowych [50], średniąższowego zapalenia nerek [73] i kłębuszków nerkowych [129,164].

Infekcje pałeczkami *Legionella* były również przyczyną zapalenia zatok, trzustki, tkanki łącznej, odmiedniczkowego zapalenia nerek, otrzewnej i ran pooperacyjnych [42,152] (tabela 4). Pałeczki *Legionella* izolowano również z ropni okołoodbytniczych, ropni skóry i wątroby. W przewlekłej białacze szpikowej obserwowano zakażenie szpiku kostnego. W nielicznych przypadkach stwierdzono rozszanie *Legionella* do układu nerwowego i związane z tym objawy zapalenia mózgu, opon oraz rdzenia kręgowego. Opisywano również zespół mózdkowy oraz czaszkową i obwodową neuropatię [146]. Symptomy zapalenia mózgu i opon mózgowych przypominały objawy zapalenia wywołanego wirusem opryszczki [86].

2.4. Nabywanie legioneloz i czynniki ryzyka

W Stanach Zjednoczonych corocznie ponad 4,5 miliona dorosłych osób zapada na nabyte w miejscu zamieszkania zapalenie płuc (community-acquired pneumonia



Ryc. 1. Zestawienie przypadków legioneloz w latach 1996–2006 w Europie [wg 10,136]

CAP). Prawie $\frac{1}{3}$ z nich wymaga leczenia szpitalnego, a poziom śmiertelności wśród hospitalizowanych pacjentów sięga 35%. Najczęstszą przyczyną pneumonii (CAP) jest *Streptococcus pneumoniae*, który wywołuje około 70% wszystkich zachorowań, a za 30% przypadków odpowiedzialne są inne patogeny: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* oraz *Legionella pneumophila* [16]. Prowadzone w ostatnich latach badania epidemiologiczne wykazały, że *Legionellae* są izolowane z wzrastającą częstością od pacjentów z ostrymi objawami zapalenia płuc, co wysuwa je na drugie miejsce wśród bakteryjnych najczęstszych przyczyn ostrej pneumonii [137]. Jednak w dalszym ciągu prawie 30% przypadków zapalenia płuc ma nierozpoznany czynnik etiologiczny, a choroby płuc zajmują szóste miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów.

Według danych Europejskiej Grupy Roboczej ds. zakażeń Legionella [EWGLI] rocznie w 35 krajach europejskich około 10 000 przypadków pneumonii z rozpoznaniem czynnikiem etiologicznym jest wywołanych przez *Legionellae*. W Stanach Zjednoczonych 8000–18000 osób corocznie hospitalizuje się z powodu choroby legionistów [105], zaś na całym świecie, według szacunków WHO – 15 000–250 000. Duża rozbieżność w ocenie skali zachorowań wynika z niewystarczającej liczby badań lekarskich i laboratoryjnych oraz z powodu trudności w diagnostyce.

Zachorowania wywołane przez pałeczki *Legionella* odnotowano już w większości krajów świata, głównie uprzemysłowionych, w tym także w Polsce. W Europie w latach 2005–2006 zanotowano 11980 zakażeń bakteriami *Legionella*, w wyniku których 377 osób zmarło [136]. Największą liczbę zachorowań w tych dwóch latach zarejestrowano we Francji (2967 przypadków) oraz w Hiszpanii

(2541 przypadków). W Polsce w 2006 r. zarejestrowano 97 przypadków legionelozy, ponad 4,5 razy więcej niż w 2005 r., w którym zgłoszono 21 zachorowań. Wszystkie rozpoznane zachorowania dotyczyły chorych hospitalizowanych [155, <http://www.pzh.gov.pl>].

Do infekcji ludzi dochodzi zarówno w miejscu zamieszkania (CAP), jak i w czasie pobytu w szpitalu (nosocomial infection), czy podczas podróży (travel associated). Z danych zgromadzonych przez Krajowe Ośrodki ds. Legionelozy, które współpracują z EWGLI wynika, że 41% – stanowią zakażenia komunalne, 6,8% – zachorowania szpitalne, a 21% – jest związanych z podróżami, zwłaszcza poza granice własnego kraju. Dla ponad 30% infekcji pałeczkami *Legionella* nie ustalono źródła (ryc. 1).

Środowisko zamieszkania jest najczęstszym miejscem infekcji i odpowiada za prawie połowę wszystkich przypadków, a nabyte w nim legionelozy mają bardzo ostry przebieg [75]. Większość pacjentów wymaga pobytu w szpitalu, a 30% chorych, leczonych jest na oddziałach intensywnej terapii [99,168]. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, Europie, Izraelu i Australii wśród hospitalizowanych osób z zapaleniem płuc nabytym w środowisku zamieszkania wykazały, że 0,5–10% pacjentów stanowią chorzy na chorobę legionistów [18,39,47,54,95,101,105,135,152]. Objawy choroby tych osób są bardziej ostre niż u chorych z zapaleniem płuc o innej etiologii, czego konsekwencją jest większa śmiertelność sięgająca 15–20% pomimo odpowiedniego leczenia [44].

Swoistą postacią legionelozy są infekcje związane z podróżą i pobytem w hotelach, monitorowane w ramach Europejskiej Grupy ds. Kontroli i Prewencji Legionelozy

Związanej z Podróżą [European Guidelines for the Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease]. Szczególnym zadaniem tego programu badawczego jest odnajdowanie zachorowań grupowych połączonych z pobytami w hotelach w celu podjęcia niezbędnych środków zapobiegających kontaminacji wody i uniknięcia dalszych infekcji. Badania przeprowadzone w północnej Europie wykazały, że w ponad połowie przypadków legionelozy do infekcji doszło w czasie podróży, a częstym źródłem bakterii była skontaminowana woda systemu hotelowego [85]. Większość przypadków (60%) stanowią zachorowania sporadyczne, rzadziej występują zachorowania powiązane z jednym źródłem.

Analiza danych epidemiologicznych o zachorowaniach związanych z podróżą wykazała, że najczęściej do infekcji ludzi dochodzi między majem a listopadem, z największą liczbą przypadków w czerwcu i wrześniu. W tych miesiącach (poza sezonem turystycznym) z wyjazdów z krajów północnych do strefy basenu Morza Śródziemnego korzystają zazwyczaj osoby starsze, bardziej podatne na zachorowania.

Duży problem kliniczny stanowią zakażenia pochodzenia szpitalnego zarówno epidemiczne, jak i sporadyczne. Źródłem epidemii legionelozy może być skażona woda szpitalnej wieży chłodniczej [63], systemów dystrybucji zimnej i ciepłej wody [143], a nawet kostek lodowych stosowanych przez pacjentów do ssania [154].

Ważnym czynnikiem ryzyka szpitalnych zapaleń płuc wywołanych przez pałeczki *Legionella* jest zastosowanie wspomaganego oddychania u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie głowy i szyi. Konieczność intubacji lub mechanicznej wentylacji może się wiązać z wprowadzeniem do płuc bakterii, które kolonizowały jamę nosowo-gardłową, rurki intubacyjne, nebulizator lub inne części aparatu wentylacyjnego [81,117].

U chorych karmionych dożołądkowo do zakażenia układu oddechowego może dojść w wyniku aspiracji skażonej wody wprowadzanej przez sondy nosowo-żołądkowe [152].

Znaczny odsetek wewnątrzszpitalnych zakażeń pałeczkami *Legionella* notuje się wśród chorych na oddziałach transplantologicznych [147], zwłaszcza po przeszczepie serca [77,107], nerek [33,68], płuc [8], rzadziej szpiku kostnego [27]. Wiąże się to z osłabieniem mechanizmów odpornościowych u chorych poddanych terapii immunosupresyjnej. Paradoksalnie, nie obserwuje się zwiększonej liczby zakażeń wśród chorych na białaczkę i zakażonych HIV pod warunkiem, że osoby te nie przyjmowały leków kortykosteroidowych [72]. Znaczną liczbę zakażeń obserwuje się wśród pacjentów z chorobą nowotworową. Przyczyną infekcji jest upośledzenie mechanizmów obronnych, będące wynikiem choroby podstawowej, stosowanego leczenia (radioterapii i chemioterapii) oraz czynności jatrogennych podczas hospitalizacji.

Legionelozy nabyte w trakcie leczenia szpitalnego cechuje wyższa śmiertelność niż gdy do zachorowania dochodzi w miejscu zamieszkania. Ocenia się, że w USA i Australii poziom śmiertelności wśród pacjentów ze szpitalnym za-

paleniem płuc wynosi 14%, a nabytym w środowisku 5–10% [11].

W Europie zaś, bez względu na miejsce, w którym doszło do zakażenia, śmiertelność waha się w granicach 12%.

Pełny zakres objawów klinicznych w przebiegu legionelozy zależy od zjadliwości szczepu bakteryjnego, dawki infekcyjnej oraz sprawności systemu immunologicznego. Przyjmuje się, że istnieje kilka czynników predysponujących do rozwoju choroby legionistów. Należą do nich: wiek powyżej 50 lat, palenie papierosów, alkoholizm oraz płęć. Wyniki uzyskane w trakcie diagnozowania przypadków pneumonii, która wystąpiła w Hiszpanii w 2001 r., wykazały, że ponad 70% chorych stanowiły osoby powyżej 50 roku życia, a 29% powyżej 70 lat. Ponad 40% paliło papierosy i nadużywało alkoholu [62]. Legionelozowe zapalenie płuc 3 razy częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet i występuje również u dzieci. Większość opisanych przypadków dotyczyła dzieci w immunosupresji, poddanych długotrwałej terapii np. kortykosteroidami, zakażonych w okresie pooperacyjnym lub tych, które przebywały w okresie noworodkowym na oddziałach intensywnej terapii [4,70]. Obecnie stwierdza się chorobę legionistów także u dzieci uprzednio zdrowych [115]. Na 144 próbek surowicy pobranych od dzieci z objawami zakażeń dróg oddechowych, 23,3% miało znamienny poziom przeciwciał klasy IgM swoistych dla *L. pneumophila* sg. 1 [131]. Dane te sugerują, że legionelozowe zapalenia płuc mogą być znacznie częstsze wśród dzieci niż przypuszczano.

Duże niebezpieczeństwo zakażenia występuje u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, nerek, serca oraz z cukrzycą [106,144]. Innym czynnikiem stwarzającym zagrożenie chorobą legionistów jest obniżona odporność wrodzona lub nabyta, zwłaszcza w wyniku przyjmowania glukokortykosteroidów [24,93,132,144].

Wymienione czynniki sprzyjają rozwojowi zakażeń, ale sporadyczne infekcje obserwuje się również u młodych, wcześniej zdrowych osób, które nie należały do grupy ryzyka. Często infekcja przebiega bezobjawowo, a jedyną jej konsekwencją jest pojawienie się przeciwciał w zakażonym organizmie [46].

L2.2.5. Gatunki i serotypy odpowiedzialne za rozwój choroby

Dotąd wyizolowano zarówno z naturalnych, jak i klinicznych źródeł 52 gatunki i 72 serotypy bakterii, które włączono do rodziny *Legionellaceae*. Wyodrębniono 16 serotypów w obrębie gatunku *L. pneumophila*, po dwa serotypy dla gatunków *L. bozemaanae*, *L. longbeachae*, *L. feeleii*, *L. hackeliae*, *L. sainthelensi*, *L. spiritensis*, *L. erythra* i *L. quinlivanii* i pojedyncze serotypy w każdym z pozostałych gatunków. Aktualną listę gatunków oraz serotypów i ich związek z chorobotwórczością przedstawiono w tabeli 5.

W Stanach Zjednoczonych i Europie częstą przyczyną legionelozy jest *L. pneumophila* serotyp 1, która odpowiada za około 70% wszystkich potwierdzonych przypadków legionelozy, serotypy 2–16 odpowiadają za 20–30% zachorowań [84,106]. W Australii i Nowej Zelandii od chorych izoluje się najczęściej *L. longbeachae* [34,127]. Drugie

Tabela 5. Lista gatunków bakterii z rodziny *Legionellaceae*

| Lp. | Nazwa gatunku | Liczba grup serologicznych | Stopień patogenności | Potwierdzona chorobotwórczość |
|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1. | <i>L. pneumophila</i> | 15 | 2 | L, P |
| 2. | <i>L. bozemanae</i> | 2 | 2 | L |
| 3. | <i>L. dumoffii</i> | 1 | 2 | L |
| 4. | <i>L. micdadei</i> | 1 | 2 | L, P |
| 5. | <i>L. pittsburghensis</i> | 1 | 2 | - |
| 6. | <i>L. gormanii</i> | 1 | 2 | L |
| 7. | <i>L. jordanis</i> | 1 | 2 | L |
| 8. | <i>L. longbeachae</i> | 2 | 2 | L |
| 9. | <i>L. wadsworthii</i> | 1 | 2 | L |
| 10. | <i>L. oakridgensis</i> | 1 | 2 | - |
| 11. | <i>L. sainthelensi</i> | 2 | 2 | L |
| 12. | <i>L. feeleeii</i> | 2 | 2 | L, P |
| 13. | <i>L. anisa</i> | 1 | 2 | L, P |
| 14. | <i>L. cherrii</i> | 1 | 1 | - |
| 15. | <i>L. erythra</i> | 1 | 1 | - |
| 16. | <i>L. hackeliae</i> | 2 | 2 | L |
| 17. | <i>L. jamestowniensis</i> | 1 | 1 | - |
| 18. | <i>L. maceachernii</i> | 1 | 2 | L |
| 19. | <i>L. parisiensis</i> | 1 | 1 | - |
| 20. | <i>L. rubrilucens</i> | 1 | 1 | - |
| 21. | <i>L. santacrucis</i> | 1 | 1 | - |
| 22. | <i>L. spiritensis</i> | 1 | 1 | - |
| 23. | <i>L. steigerwaltii</i> | 1 | 1 | - |
| 24. | <i>L. israelensis</i> | 1 | 1 | L |
| 25. | <i>L. birminghamensis</i> | 1 | 2 | L |
| 26. | <i>L. cincinnatiensis</i> | 1 | 2 | L |
| 27. | <i>L. brunensis</i> | 1 | 1 | - |
| 28. | <i>L. moravica</i> | 1 | 1 | - |
| 29. | <i>L. quinlivanii</i> | 2 | 1 | - |
| 30. | <i>L. tucsonensis</i> | 1 | 2 | L |
| 31. | <i>L. adelaidensis</i> | 1 | 1 | - |
| 32. | <i>L. gratiana</i> | 1 | 1 | - |
| 33. | <i>L. fairfieldensis</i> | 1 | 1 | - |
| 34. | <i>L. shakespearei</i> | 1 | 1 | - |
| 35. | <i>L. geestiana</i> | 1 | 1 | - |
| 36. | <i>L. londiniensis</i> | 1 | 1 | - |

Tabela 5. c.d. Lista gatunków bakterii z rodziny *Legionellaceae*

| Lp. | Nazwa gatunku | Liczba grup serologicznych | Stopień patogenności | Potwierdzona chorobotwórczość |
|-----|------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 37. | <i>L. nautarum</i> | 1 | 1 | - |
| 38. | <i>L. quateirensis</i> | 1 | 1 | - |
| 39. | <i>L. worsleiensis</i> | 1 | 1 | - |
| 40. | <i>L. lansingensis</i> | 1 | 2 | - |
| 41. | <i>L. waltersii</i> | 1 | 1 | - |
| 42. | <i>L. lytica</i> | 1 | 1 | L |
| 43. | <i>L. taurinensis</i> | 1 | 1 | - |
| 44. | <i>L. drozanskii</i> | 1 | 1 | - |
| 45. | <i>L. fallonii</i> | 1 | 1 | - |
| 46. | <i>L. rowbothamii</i> | 1 | 1 | - |
| 47. | <i>L. beliardensis</i> | 1 | ? | - |
| 48. | <i>L. gresilensis</i> | 1 | ? | - |
| 49. | <i>L. busanensis</i> | 1 | ? | - |
| 50. | <i>L. drancourtii</i> | 1 | ? | - |
| 51. | <i>L. impletisoli</i> | 1 | ? | - |
| 52. | <i>L. yabuuchiae</i> | 1 | ? | - |

Objaśnienia: L – wywołuje chorobę legionistów; P – wywołuje gorączkę Pontiac; stopień patogenności – grupa ryzyka wg klasyfikacji niemieckiej [19].

miejsce pod względem częstości wywoływanych zachorowań zajmuje *L. micdadei*, a *L. bozemanae* i *L. dumoffii* odpowiednio trzecie i czwarte miejsce [48,134].

Gatunek *L. pneumophila* jest najczęściej izolowany, zarówno od chorych na legionelozę nabytą w środowisku, jak i od chorych zakażonych w czasie pobytu w szpitalu. Pozostałe gatunki, takie jak *L. micdadei*, *L. bozemanae*, *L. dumoffii*, *L. longbeachae* wywołują chorobę głównie (choć nie tylko) w środowisku szpitalnym u pacjentów z obniżoną odpornością oraz u osób z wyciętą śledzioną [90]. Bakterie te izolowano od chorych na nowotwory krwi i osób po zabiegach transplantacji serca i nerek [118].

Badania z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych (MAb2) [82], MAb3/1 [75] umożliwiły wykrycie w obrębie *L. pneumophila* serotyp 1 kilku epitopów, które występują częściej w szczepach izolowanych od pacjentów niż w szczepach środowiskowych. Stwierdzono wyraźną korelację między określonym epitopem i wirulencją [32,41,74,151]. Świadczą o tym wyniki europejskich badań diagnozowania 1335 przypadków choroby legionistów wywołanych przez różne serotypy i szczepy należące do gatunku *L. pneumophila* [75]. Większość (78,5%) uzyskanych izolatów należało do serotypu 1, z których 66,8% reagowało pozytywnie z przeciwciałami monoklonalnymi MAb3/1, a 11,7% nie zawierało epitopu rozpoznawanego przez te przeciwciała. Najczęściej izolowaną odmianą należącą do serotypu 1 była odmiana Filadelfia (299 potwier-

dzonych przypadków). Pozostałe serotypy 2–16 stanowiły 21,5% wszystkich izolatów, spośród których dominowały serotypy 3 i 6 [75]. Występowanie z dużą częstotliwością szczepów *L. pneumophila* serotyp 1 z epitopem rozpoznawanym przez przeciwciała MAb3/1 wśród osób, które zachorowały w miejscu zamieszkania lub w czasie podróży, wskazuje na ich większy potencjał wirulencji. Brak jest molekularno-biologicznych dowodów wyjaśniających zwiększoną wirulencję tych szczepów. Najbardziej prawdopodobna hipoteza wiąże obecność grupy 8-O-acetylowej kwasu legionaminowego lipopolisacharydu ze zwiększoną hydrofobowością warstwy powierzchniowej, zatem większą przeżywalnością bakterii w aerozolu [31].

Szczepy, które nie reagowały z przeciwciałami MAb3/1, w większości przypadków (53,5%) należały do izolatów szpitalnych, rzadziej izolowano je od pacjentów z chorobą legionistów nabytą w środowisku zamieszkania (27,3%) lub podczas podróży (14,2%). Ponadto w przypadku szczepów szpitalnych rozmieszczenie serotypów odpowiadało w przybliżeniu ich występowaniu w wodzie, co z kolei jest dowodem na to, że u pacjentów o obniżonej odporności każda odmiana *Legionella* może wywoływać zachorowania.

Wyniki analizy występowania na terenie Europy szczepów *L. pneumophila* serotyp 1 poparte analizą statystyczną wykazały, że szczepy o zwiększonej wirulencji (reagujące z przeciwciałem MAb3/1) występują częściej w Anglii, Szkocji, Walii i w krajach basenu Morza Śródziemnego

(np. Francji, Włoszech, Hiszpanii) niż w krajach skandynawskich [75].

2.5.1. Legionellopodobne patogeny ameb

Droźański w 1954 r. po raz pierwszy zaobserwował w hodowli ameb glebowych bakterie, która powodowała zmiany w rozmieszczeniu organelli komórkowych, ich uszkodzenie, a następnie całkowitą lizę komórki gospodarza [35]. Patogenna bakteria nazwana początkowo *Sarcobium lyticum* na podstawie analizy sekwencyjnej 16S rRNA oraz genu kodującego białko Mip (macrophage infectivity potentiator) została włączona do rodziny *Legionellaceae* i przemianowana na *Legionella lytica* [78].

W Anglii, ze środowiska gdzie występowały przypadki legionelozy, Rowbotham izolował bakterie, które podobnie jak *L. pneumophila* i *L. lytica* namnażały się w cytoplazmie pierwotniaków, ale w odróżnieniu od nich nie dały się hodować lub rosły bardzo słabo na podłożach pozbawionych żywych komórek gospodarza. Bakterie te w literaturze anglosaskiej nazwano LLAPs – *Legionella*-like amoebal pathogens. Do 2001 r. wyizolowano 15 szczepów LLAP, którym ze względu na brak fenotypowych cech diagnostycznych nadano liczby porządkowe. W oparciu o badania genetyczne (analizę sekwencyjną 16S rRNA, analizę genu mip i hybrydyzację DNA), badania serologiczne i biochemiczne wśród szczepów LLAP wyodrębniono 4 nowe gatunki, które uzyskały oficjalne nazwy: *L. drozanski* (LLAP-1), *L. rowbothamii* (LLAP-6), *L. fallonii* (LLAP-10) i *L. drancourtii* (LLAP-12) [2,91]. Do gatunku *L. lytica* zaliczono trzy odmiany środowiskowe: LLAP-7FL (szczep fluoryzujący), LLAP-7NF (niefluoryzujący) i LLAP-9 oraz szczep LLAP-3, który został wyizolowany poprzez inkubację z *A. polyphaga* z płwociny osoby chorej na zapalenie płuc [3,61,139].

Badania nad występowaniem przeciwciał w surowicy chorych na pneumonię o nierozpoznanej etiologii wykazały czterokrotny wzrost miana przeciwciał lub jednorazowy

powyżej 256 u 2% pacjentów dla *L. lytica* oraz LLAP 10, a u 1% swoistych dla każdego ze szczepów LLAP 1, 6 i 9 [110]. Ponad 4% spośród 255 osób hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc nabytego w środowisku zamieszkania zawierało przeciwciała dla *L. drancourtii*. Uzyskane wyniki wskazują, że LLAP mogą być przyczyną pneumonii u ludzi [3,12,104,139].

Legionellopodobne patogeny ameb wzbogaciły listę bakterii zgrupowanych w rodzinie *Legionellaceae*. Należą do protozoontów – łączy je nie tylko podobny genotyp, ale wspólny dla wszystkich gatunków pasożytniczy tryb życia w komórkach eukariotycznych.

2.6. Leczenie

Pacjenci z objawami legionelozy wymagają niezwłocznej interwencji medycznej. Podczas leczenia zapalenia płuc pojawiają się trudności, które wynikają z tego, że pałeczki *Legionella* wytwarzają β -laktamazy, co czyni je opornymi na penicyliny i cefalosporyny. Lekiem z wyboru okazała się erytromycyna, która ma zdolność wnikania do makrofagów [59,111]. Obecnie nowsze makrolidy, zwłaszcza azytromycyna oraz ketolidy (telitromycyna) wykazują silniejsze działanie *in vitro* na szczepy *Legionella* sp., a także w większym stopniu przenikają tkankę płucną [36,142]. Fluorowane chinolony (np. lewofloksacyna, ciprofloksacyna) oraz mniej rozpowszechnione moksyfloksacyna, gemifloksacyna stanowią grupę antybiotyków skutecznie zwalczających infekcje pałeczkami *Legionella* [45,142]. Liczne badania wskazują na dużą skuteczność gemifloksacyny wobec *L. pneumophila* wywołującej pozaszpitalne zapalenie płuc [171]. Zastosowanie ofloksacyny i lewofloksacyny daje dobre wyniki u pacjentów z immunosupresją i skraca czas pobytu w szpitalu [142] Chorzy leczeni ambulatoryjnie przyjmują doustnie tetracykliny (np. doksyklina, minocyklina) oraz makrolidy (spiramycyna, klarytromycyna) [13,39]. Pacjenci w ciężkim stanie, którzy wymagają hospitalizacji, leczeni są dożylnie podanym preparatem antybiotyku azytromycyny lub fluorochinolonu [89,116].

PIŚMIENICTWO

- [1] Addiss D.G., Davis J.P., LaVenture M., Wand P.J., Hutchinson M.A., McKinney R.M.: Community-acquired Legionnaires' disease associated with a cooling tower: evidence for longer-distance transport of *Legionella pneumophila*. *Am. J. Epidemiol.*, 1989; 130: 557–568
- [2] Adeleke A.A., Fields B.S., Benson R.F., Daneshvar M.I., Pruckler J.M., Ratcliff R.M., Harrison T.G., Weyant R.S., Birtles R.J., Raoult D., Halablab M.A.: *Legionella drozanski* sp. nov., *Legionella rowbothamii* sp. nov. and *Legionella fallonii* sp. nov: tree unusual new *Legionella* species. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2001; 51: 1151–1160
- [3] Adeleke A.A., Pruckler J.M., Benson R.F., Rowbotham T., Halablab M.A., Fields B.S.: *Legionella*-like amoebal pathogens – phylogenetic status and possible role in respiratory disease. *Emerg. Infect. Dis.*, 1996; 2: 225–230
- [4] Akbas E., Yu V.L.: Choroba legionistów i legionelowe zapalenie płuc. Nie wolno lekceważyć tych pozornie egzotycznych zakażeń. *Med. Dopl.*, 2001; 10: 89–96
- [5] Armstrong C.W., Miller G.B.: A 1949 outbreak of Pontiac fever-like illness in steam condenser cleaners. *Arch. Environ. Health*, 1985; 40: 26–29
- [6] Atlas R.M.: *Legionella*: From environmental habitats to disease pathology, detection and control. *Environ. Microbiol.*, 1999; 1: 283–293
- [7] Azara A., Piana A., Sotgui G., Dettori M., Deriu M.G., Masia M.D., Are B.M., Muresu E.: Prevalence study of *Legionella* spp. contamination in ferries and cruise ships. *BMC Public Health*, 2006; 6: 1–6
- [8] Bangsberg J.M., Uldum S., Jensen J.S., Bruun B.G.: Nosocomial legionellosis in three heart-lung transplant patients: case reports and environmental observations. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995; 14: 99–104
- [9] Barker J., Brown R.W.: Trojan horses of the microbial world: protozoa and the survival of bacterial pathogens in the environment. *Microbiology*, 1994; 140: 1253–1259
- [10] Bartnam J., Chartier Y., Lee J.V., Pond K., Surman-Lee S.: *Legionella* and the prevention of legionellosis, red.: WHO Press World Health Organization, 2007; 1–276
- [11] Benin A.L., Benson R.F., Arnold K.E., Fiore A.E., Cook P.G., Williams L.K., Fields B., Besser R.E.: An outbreak of travel-associated Legionnaires' disease and Pontiac fever: the need for enhanced surveillance of travel-associated legionellosis in the United States. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185: 237–243
- [12] Benson R.F., Droźański W.J., Rowbotham T.J., Fields B.S., Białkowska I., Łosoś D., Butler J.B., Breiman R.F.: Serological evidence of infection with nine *Legionella*-like amoebal pathogens in pneumonia patients. *ASM 95th General Meeting*, Washington D.C., 1995; Poster C200, p. 35
- [13] Beović B., Bonac B., Kese D., Avsic-Zupanc T., Kreft S., Lesnicar G., Gorisek-Rebersek J., Rezar L., Letonja S.: Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2003; 22: 584–591

- [14] Bhopal R.: Source of infection of sporadic Legionnaires' disease: a review. *J. Infect.*, 1995; 30: 9–12
- [15] Blander S.J., Horwitz M.A.: Vaccination with *Legionella pneumophila* membranes induces cell-mediated and protective immunity in a guinea pig model of Legionnaires' disease: protective immunity independent of the major secretory protein *Legionella pneumophila*. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1054–1059
- [16] Blasi F.: Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 171–181
- [17] Boldur I., Cohen A., Tamarin-Landau R., Sompolinsky D.: Isolation of *Legionella pneumophila* from calves and the prevalence of antibodies in cattle, sheep, horses, antelopes, buffaloes and rabbits. *Vet. Microbiol.*, 1987; 13: 313–320
- [18] Boldur I., Hoffmann S., Kazak R., Benjamin B.: *Legionellosis* in Israel—a view of the situation. *Harefuah*, 1999; 136: 257–261
- [19] Brenner D.J., Krieg N.R., Staley J.T., Garrity G.M.: *Legionellales*. W: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, V.2 (The Proteobacteria), part B (The Gammaproteobacteria), red: Springer, New York, 2005, p. 210
- [20] Brenner D.J., Steigerwalt A.G., McDade J.E.: Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova of the family *Legionellaceae*, familia nova. *Ann. Intern. Med.*, 1979; 90: 656–658
- [21] Brieland J., McClain M., Heath L., Chrisp C., Huffnagle G., LeGendre M., Hurley M., Fantone J.C., Engleberg C.: Coinoculation with *Haemophilus influenzae* enhances replicative *Legionella pneumophila* lung infection in a murine model of Legionnaires' disease. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 2449–2456
- [22] Brouqui P., Raoult D.: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001; 14: 177–207
- [23] Burnsed L.J., Hicks L.A., Smithee L.M., Fields B.S., Bradley K.K., Pascoe N., Richards S.M., Mallonee S., Littrell L., Benson R.F., Moore M.R.: A large travel-associated outbreak of legionellosis among hotel guests: utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever. *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 44: 222–228
- [24] Carratala J., Gudiol F., Pallares R., Dorca J., Verdaguera R., Ariza J., Manresa F.: Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 1994; 149: 625–629
- [25] Castor M.L., Wagstrom E.A., Danila R.N., Smith KE., Naimi T.S., Besser J.M., Peacock K.A., Juni B.A., Hunt J.M., Bartkus J.M., Kirkhorn S.R., Lynfield R.: An outbreak of Pontiac fever with respiratory distress among workers performing high-pressure cleaning at a sugar-beet processing plant. *J. Infect. Dis.*, 2005; 191: 1530–1537
- [26] Chen T.T., Schapiro J.M., Loutit J.: Prosthetic valve endocarditis due to *Legionella pneumophila*. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1996; 37: 631–633
- [27] Chow J. W., Yu V.L.: *Legionella*: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Semin. Respir. Infect.*, 1998; 13: 132–139
- [28] Cirillo J.D., Cirillo S.L., Yan L., Bermudez L.E., Falkow S., Tompkins L.S.: Intracellular growth in *Acanthamoeba castellanii* affects monocyte entry mechanisms and enhances virulence of *Legionella pneumophila*. *Infect. Immun.*, 1999; 67: 4427–4434
- [29] Cirillo J.D., Falkow S., Tompkins L.S.: Growth of *Legionella pneumophila* in *Acanthamoeba castellanii* enhances invasion. *Infect. Immun.*, 1994; 62: 3254–3261
- [30] DenBoer J.W., Yzerman E.P., Schellekens J., Lettinga K.D., Boshuizen H.C., Van Steenberghe J.E., Bosman A., Van den Hof S., Van Vliet H.A., Peeters M.F., Van Ketel R.J., Speelman P., Kool J.L., Conyn-Van Spaendonck M.A.: A large outbreak of Legionnaires' disease at a Dutch flower show. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002; 8: 37–43
- [31] Dennis P.J., Lee J.V.: Differences in aerosol survival between pathogenic and non-pathogenic strains of *Legionella pneumophila* serogroup 1. *J. Appl. Bacteriol.*, 1988; 65: 135–141
- [32] Dournon E., Bibb W.F., Rajagopalan P., Desplaces N., McKinney R.M.: Monoclonal antibody reactivity as a virulence marker for *Legionella pneumophila* serogroup 1 strains. *J. Infect. Dis.*, 1988; 157: 496–501
- [33] Dowling J.N., Pasculle A.W., Frola F.N., Zaphyr M.K., Yee R.B.: Infections caused by *Legionella micdadei* and *Legionella pneumophila* among renal transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 1984; 149: 703–713
- [34] Doyle R.M., Steele T.W., McLennan A.M., Parkinson I.H., Manning P.A., Heuzenroeder M.W.: Sequence analysis of the mip gene of the soilborne pathogen *Legionella longbeachae*. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 1492–1499
- [35] Drozdański W.J.: Fatal bacterial infection of soil amoebae. *Acta Microbiol. Polon.*, 1956; 5: 315–317
- [36] Edelstein P.H.: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: Time for a change. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 328–330
- [37] Edelstein P.H.: Legionnaires' disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 16: 741–747
- [38] Edelstein P.H.: Urine antigen tests positive for Pontiac fever: implications for diagnosis and pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 44: 229–231
- [39] Edelstein P.H., Cianciotto N.P.: *Legionella*. W: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease, 6th ed., red.: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Philadelphia, Churchill Livingstone 2005, 2711–2724
- [40] Edelstein P.H., Meyer R.D.: Legionnaires' disease: a review. *Chest*, 1984; 85: 114–120
- [41] Ehret W., Specht von B.U., Ruckdeschel G.: Discrimination between clinical and environmental strains of *Legionella pneumophila* serogroups 1, 2 and 3. *Isr. J. Med. Sci.*, 1986; 22: 715–723
- [42] Eitrem R., Forsgren A., Nilsson C.: Pneumonia and acute pancreatitis most probably caused by a *Legionella longbeachae* infection. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1987; 19: 381–382
- [43] Euzéby J.P.: List of prokaryotic names with standing in nomenclature. <http://www.bacterio.cict.fr> (10.06.2008)
- [44] Ewig S., Torres A.: Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.*, 1999; 20: 575–587
- [45] Ewig S., Tuschy P., Fatkenheuer G.: Diagnosis and treatment of legionella pneumonia. *Pneumologie*, 2002; 56: 695–703
- [46] Falguera M., Sacristan O., Nogues A., Ruiz-Gonzalez A., Garcia M., Manonelles A., Rubio-Caballero M.: Non-severe community-acquired pneumonia. Correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 1866–1872
- [47] Fang G.D., Fine M., Orloff J., Arisumi D., Yu V.L., Kappor W., Grayston J.T., Wang S.P., Kohler R., Muder R.R.: New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1990; 69: 307–316
- [48] Fang G.D., Yu V.L., Vickers R.M.: Disease due to the *Legionellaceae* (other than *Legionella pneumophila*). Historical, microbiological, clinical, and epidemiological review. *Medicine (Baltimore)*, 1989; 68: 116–132
- [49] Fenstersheib M.D., Miller M., Diggins C., Liska S., Detwiler L., Werner S.B., Lindquist D., Thacker W.L., Benson R.F.: Outbreak of Pontiac fever due to *Legionella anisa*. *Lancet*, 1990; 336: 35–37
- [50] Fenves A.Z.: Legionnaires' disease associated with acute renal failure: a report of two cases and review of the literature. *Clin. Nephrol.*, 1985; 23: 96–100
- [51] Fernandez J.A., Lopez P., Orozco D., Merino J.: Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002; 21: 729–735
- [52] Fields B.S.: The molecular ecology of legionellae. *Trends Microbiol.*, 1996; 4: 286–290
- [53] Fields B.S., Barbaree J.M., Sanden G.N., Morrill W.E.: Virulence of *Legionella anisa* strain associated with Pontiac fever: an evaluation using protozoan, cell culture, and guinea pig models. *Infect. Immun.*, 1990; 58: 3139–3142
- [54] Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E.: *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002; 15: 506–526
- [55] Fields B.S., Haupt T., Davis J.P., Arduino M.J., Miller P.H., Butler J.C.: Pontiac fever due to *Legionella micdadei* from a whirlpool spa: possible role of bacterial endotoxin. *J. Infect. Dis.*, 2001; 184: 1289–1292
- [56] Fitzgeorge R.B., Baskerville A., Broster M., Hambleton P., Dennis P.J.: Aerosol infection of animals with strains of *Legionella pneumophila* of different virulence: comparison with intraperitoneal and intranasal routes of infection. *J. Hyg. (Lond.)*, 1983; 90: 81–89
- [57] Fliermans C.B., Cherry W.B., Orrison L.H., Smith S.J., Tison D.L., Pope D.H.: Ecological distribution of *Legionella pneumophila*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1981; 41: 9–16
- [58] Fraser D.W., Deubner D.C., Hill D.L., Gilliam D.K.: Nonpneumonic, short incubation period legionellosis (Pontiac fever) in men who cleaned a steam turbine condenser. *Science*, 1979; 205: 690–691
- [59] Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W., Parkin W.E., Beecham H.J., Sharrar R.G., Harris J., Mallison G.F., Martin S.M., McDade J.E., Shepard C.C., Brachman P.S.: Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 297: 1189–1197

- [60] Friedman S., Spitalny K.C., Barbaree J.M., Faur Y., McKinney R.: Pontiac fever outbreak associated with a cooling tower. *Am. J. Public Health*, 1987; 77: 568–572
- [61] Fry N.K., Rowbotham T.J., Saunders N.A., Embley T.M.: Direct amplification and sequencing of the 16S ribosomal DNA of an intracellular *Legionella* species recovered by amebal enrichment from the sputum of a patient with pneumonia. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1991; 83: 165–168
- [62] Garcia-Fulgueiras A., Navarro C., Fenoll D., Garcia J., Gonzalez-Diego P., Jiménez-Bunuales T., Rodriguez M., Lopez R., Pacheco F., Ruiz J., Segovia M., Baladrón B., Pelaz C.: Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003; 9: 915–921
- [63] Garcia-Fulgueiras A., Navarro C., Fenoll D., Garcia J., Gonzalez-Diego P., Jimenez-Bunuales T., Rodriguez M.: Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain 2001. Proceedings of the 17th annual meeting, Malta, EWGLI, 26–28 May 2002
- [64] Girod J.C., Reichman R.C., Winn W.C., Klauke D.N., Vogt R.L., Dolin R.: Pneumonic and nonpneumonic forms of legionellosis: the result of a common source exposure to *Legionella pneumophila*. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 545–547
- [65] Glick T.H., Gregg M.B., Berman B., Mallison G., Rhodes W.W., Kassanoff I.: Pontiac fever: an epidemic of unknown etiology in a health department I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am. J. Epidemiol.*, 1978; 107: 149–160
- [66] Godet C., Frat J.P., Le Moal G., Roblot F., Michalakos G., Cabon E., Tasu J.P.: Legionnaires' pneumonia: is there really an interstitial disease? *Eur. J. Radiol.*, 2007; 61: 150–153
- [67] Goldberg D.J., Wrench J.G., Collier P.W., Emslie J.A., Fallon R.J., Forbes G.I., McKay T.M., Macpherson A.C., Markwick T.A., Reid D.: Lochgoilhead fever: outbreak of non pneumonic legionellosis due to *Legionella micdadei*. *Lancet*, 1989; 1: 316–318
- [68] Gombert M.E., Josephson A., Goldstein E.J., Smith P.R., Butt K.M.: Cavitary Legionnaires' pneumonia: nosocomial infection in renal transplant recipients. *Am. J. Surg.*, 1984; 147: 402–405
- [69] Gotz H.M., Tegnell A., De Jong B., Broholm K.A., Kussi M., Kallings I., Ekdahl K.: A whirlpool associated outbreak of Pontiac fever at a hotel in northern Sweden. *Epidemiol. Infect.*, 2001; 126: 241–247
- [70] Greenberg D., Chiou C., Famigilletti R., Lee T.C., Yu V.L.: Problem pathogens: paediatric legionellosis – implications for improved diagnosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2006; 6: 529–535
- [71] Gregersen P., Grunnet K., Uldum S.A., Andersen B.H., Madsen H.: Pontiac fever at a sewage treatment plant in the food industry. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1999; 25: 291–295
- [72] Gutierrez Rodero F., Ortiz de la Tabla V., Martinez C., Masia M.M., Chiner E., Calpe J.L.: Legionnaires' disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 712–713
- [73] Haines J.D., Calhoun H.: Interstitial nephritis in a patient with Legionnaires' disease. *Postgrad. Med.*, 1987; 81: 77–79
- [74] Harrison T.G., Doshi N., Fry N.K., Joseph C.A.: Comparison of clinical and environmental isolates of *Legionella pneumophila* obtained in the UK over 19 years. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2007; 13: 78–85
- [75] Helbig J.H., Bernander S., Castellani Pastoris M., Etienne J., Gaia V., Lauwers S., Lindsay D., Lück P.C., Margues T., Mentula S., Peeters M.F., Pelaz C., Struelens M., Uldum S.A., Wewalka G., Harrison T.G.: Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002; 21: 710–716
- [76] Herwaldt L.A., Gorman G.W., McGrath T., Toma S., Brake B., Hightower A.W., Jones J., Reingold A.L., Boxer P.A., Tang P.W.: A new *Legionella* species, *Legionella feeleii* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 333–338
- [77] Hofflin J.M., Potasman I., Baldwin J.C., Oyer P.E., Stinson E.B., Remington J.S.: Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 209–216
- [78] Hookey J.V., Saunders N.A., Fry N.K., Birtles R.J., Harrison T.G.: Phylogeny of *Legionellaceae* based on small-subunit ribosomal DNA sequences and proposal of *Legionella lytica* comb. nov. for Legionella-like amoebal pathogens. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1996; 46: 526–531
- [79] Hume R.D., Hann W.D.: Growth relationships of *Legionella pneumophila* with green algae (Chlorophyta). W: *Legionella*: Proceedings of the 2nd International Symposium, ASM, red.: C. Thornsberry et al., ASM Press, Washington 1984, 323–324
- [80] Hunt D.A., Cartwright K.A., Smith M.C., Middleton J., Bartlett C.L., Lee J.V., Dennis P.J., Harper D.: An outbreak of Legionnaires' disease in Gloucester. *Epidemiol. Infect.*, 1991; 107: 133–134
- [81] Johnson J.T., Yu V.L., Best M.G., Vickers R.M., Goetz A., Wagner R., Wicker H., Woo A.: Nosocomial legionellosis in surgical patients with head-and-neck cancer: implications for epidemiological reservoir and mode of transmission. *Lancet*, 1985; 2: 298–300
- [82] Joly J.R., McKinney R.M., Tobin J.O., Bibb W.F., Watkins I.D., Ramsay D.: Development of a standardized subgrouping scheme for *Legionella pneumophila* serogroup 1 using monoclonal antibodies. *J. Clin. Microbiol.*, 1986; 23: 768–771
- [83] Jones T.F., Benson R.F., Brown E.W., Rowland J.R., Crosier S.C., Schaffner W.: Epidemiologic investigation of a restaurant-associated outbreak of Pontiac fever. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 37: 1292–1297
- [84] Joseph C.A.: Legionnaires' disease in Europe 2000–2002. *Epidemiol. Infect.*, 2004; 132: 417–424
- [85] Joseph C.A., Harrison T.G., Ilijic-Car D., Bartlett C.: Legionnaires' disease in residents of England and Wales: 1997. *Commun. Dis. Public Health*, 1998; 1: 252–258
- [86] Karim A., Ahmed S., Rossoff L.J.: Legionnaires' disease associated with acute encephalitis and arrhythmia. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 1028–1029
- [87] Kaufmann A.F., McDade J.E., Patton C.M., Bennett J.V., Skaliy P., Feeley J.C., Anderson D.C., Potter M.E., Newhouse V.F., Gregg M.B., Brachman P.S.: Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (*Legionella pneumophila*) and demonstration of its mode of transmission. *Am. J. Epidemiol.*, 1981; 114: 337–347
- [88] Kroboth F.J., Yu V.L., Reddy S.C., Yu A.C.: Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1983; 141: 263–268
- [89] Kuš J.: Komentarz do artykulu: Akbas E., Yu V.L.: Choroba legionistów i legionellowe zapalenie płuc. *Med. Dopl.*, 2001; 10: 89–96
- [90] Kumpers P., Tiede A., Kirschner P., Girke J., Ganser A., Peest D.: Legionnaires' disease in immunocompromised patients: a case report of *Legionella longbeachae* pneumonia and review of the literature. *J. Med. Microbiol.*, 2008; 57: 384–387
- [91] La Scola B., Birtles R.J., Greub G., Harrison T.J., Ratcliff R.M., Raoult D.: *Legionella drancourtii* sp. nov., a strictly intracellular amoebal pathogen. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2004; 54: 699–703
- [92] Lee J.V., West A.A.: Survival and growth of *Legionella pneumophila* in the environment. *Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser.*, 1991; 20: 121S–129S
- [93] Lepine L.A., Jernigan D.B., Butler J.C., Pruckler J.M., Benson R.F., Kim G., Hadler J.L., Cartter M.L., Fields B.S.: A recurrent outbreak of nosocomial Legionnaire's disease detected by urinary antigen testing: evidence for long-term colonization of a hospital plumbing system. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1998, 19: 905–910
- [94] Lettinga K.D., Verbon A., Weverling G.J., Schellekens J.F., Den Boer J.W., Yzerman E.P., Prins J., Boersma W.G., van Ketel R.J., Prins J.M., Speelman P.: Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002; 8: 1448–1454
- [95] Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C., Harrison T.G., Rose D., Leinonen M., Saikku P.: Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*, 2001; 56: 296–301
- [96] Lowry P.W., Tompkins L.S.: *Nosocomial legionellosis*: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *Am. J. Infect. Control*, 1993; 21: 21–27
- [97] Lucas C., Brown E., Fields B.: Type IV pili and type II secretion play a limited role in *Legionella pneumophila* biofilm colonization and retention. *Microbiol.* 2006; 152: 3569–3573
- [98] Luttichau H.R., Vinther C., Uldum S.A., Moller J., Faber M., Jensen J.S.: An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1374–1378
- [99] Macfarlane J.T., Colville A., Guion A., Macfarlane R.M., Rose D.H.: Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet*, 1993; 341: 511–514
- [100] Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., Morris A.H., Rose D.H.: Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax*, 1984; 39: 28–33
- [101] Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., File T.M., Musher D.M., Whitney C.: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 37: 1405–1433

- [102] Mangione E.J., Remis R.S., Tait K.A., McGee H.B., Gorman G.W., Wentworth B.B., Baron P.A., Hightower A.W., Barbaree J.M., Broome C.V.: An outbreak of Pontiac fever related to whirlpool use, Michigan, 1982. *JAMA*, 1985; 253: 535–539
- [103] Manz W., Amann R., Szewzyk R., Szewzyk U., Stenstrom T.A., Hutzler P., Schleifer K.H.: *In situ* identification of Legionellae using 16S rRNA targeted oligonucleotide probes and microscopy. *Microbiology*, 1995; 141: 29–39
- [104] Marrie T.J., Raoult D., La Scola B., Birtles R., de Carolis E.: Legionella-like and other amoebal pathogens as agents of community-acquired pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 6: 1026–1029
- [105] Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr, Hackman B.A., Salstrom S.J., Lipman H.B., Kolczak M.S., Breiman R.F.: Incidence of community acquired pneumonia requiring hospitalizations: results of a population-based active surveillance study in Ohio. Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 1709–1718
- [106] Marston B., Lipman H.B., Breiman R.F.: Surveillance for legionnaires' disease, Risk factors for morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med.*, 1994; 154: 2417–2422
- [107] Mathys W., Deng M.C., Meyer J., Junge-Mathys E.: Fatal nosocomial Legionnaires' disease after heart transplantation: clinical course, epidemiology and prevention strategies for the highly compromised host. *J. Hosp. Infect.*, 1999; 43: 242–246
- [108] McCabe R.E., Baldwin J.C., McGregor C.A., Miller D.C., Vosti K.L.: Prosthetic valve endocarditis caused by *Legionella pneumophila*. *Ann. Intern. Med.*, 1984; 100: 525–527
- [109] McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W., Tsai T.R., Redus M.A., Dowdle W.R.: Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 297: 1197–1203
- [110] McNally C., Hackman B., Fields B.S., Plouffe J.F.: Potential importance of *Legionella* species as etiologies in community acquired pneumonia (CAP). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000; 38: 79–82
- [111] Meyer R.D., Finegold S.M.: Legionnaires' disease. *Annu. Rev. Med.*, 1980; 31: 219–232
- [112] Miller L.A., Beebe J.L., Butler J.C., Martin W., Benson R., Hoffman R.E., Fields B.S.: Use of polymerase chain reaction in an epidemiologic investigation of Pontiac fever. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 769–772
- [113] Miquel P.H., Haeghebaert S., Che D., Campese C., Guitard C., Brigaud T., Therouanne M., Panie G., Jarraud S., Ilef D.: Community epidemic of Legionnaires' disease, Pas-de-Calais, France, November 2003. *Bull. Epidemiol. Hebdomadaire*, 2004; 36/37: 179–181
- [114] Morelli N., Battaglia E., Lattuada P.: Brainstem involvement in Legionnaires' disease. *Infection*, 2006; 34: 49–52
- [115] Mrozińska M.: Zapalenie płuc o etiologii *Legionella pneumophila* (LP) u trojga dzieci – opis przypadków. *Przegl. Epidemiol.*, 2005; 59: 851–857
- [116] Muder R.R.: Other Legionella species. W: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 6th ed., red.: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Philadelphia, Churchill Livingstone 2005, 2725–2730
- [117] Muder R.R., Yu V.L., McClure J.K., Kroboth F.J., Kominos S.D., Lumish R.M.: Nosocomial Legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study. *JAMA*, 1983; 249: 3184–3188
- [118] Muder R.R., Yu V.L.: Infection due to Legionella species other than *L. pneumophila*. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: 990–998
- [119] Muittari A., Rylander R., Salkinoja-Salonen M.: Endotoxin and both-water fever. *Lancet*, 1980; 2: 89
- [120] Murga R., Forster T.S., Brown E., Pruckler J.M., Fields B.S., Donlan R.M.: Role of biofilms in the survival of *Legionella pneumophila* in a model potable-water system. *Microbiol.* 2001; 147: 3121–3126
- [121] Mülazimoglu L., Yu V. L.: Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest*, 2001; 120: 1049–1053
- [122] Neumeister B., Faigle M., Sommer M., Zähringer U., Stelter F., Menzel R., Schutt T., Northoff H.: Low endotoxic potential of *Legionella pneumophila* lipopolysaccharide due to failure of interaction with the monocyte lipopolysaccharide receptor CD14. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 4151–4157
- [123] Neumeister B., Reiff G., Faigle M., Dietz K., Northoff H., Lang F.: Influence of *Acanthamoeba castellanii* on intracellular growth of different *Legionella* species in human monocytes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000; 66: 914–919
- [124] Newton L.H., Joseph C.A., Hutchinson E.J., Harrison T.G., Watson J.M., Bartlett C.L.: Legionnaires' disease surveillance: England and Wales, 1995. *Commun. Dis. Report*, 1996; 6: R151–R155
- [125] Nguyen M.L., Yu V.L.: *Legionella* infection. *Clin Chest Med.*, 1991; 12: 257–268
- [126] O'Brien S.J., Bhopal R.S.: Legionnaires' disease: the infective dose paradox. *Lancet*, 1993; 342: 5–6
- [127] O'Connor B.A., Carman J., Eckert K., Tucker G., Givney R., Cameron S.: Does using potting mix make you sick? Results from a *Legionella longbeachae* case-control study in South Australia. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135: 34–39
- [128] Ortiz-Rogue C.M., Hazen T.C.: Abundance and distribution of *Legionellaceae* in Puerto Rican waters. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1987; 53: 2231–2236
- [129] Pai P., Kumar S., Bell G.M., Ahmad R.: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis and Legionnaires' disease. *Clin. Nephrol.*, 1996; 45: 209–210
- [130] Palmer C.J., Tsai Y.L., Paszko-Kolva C., Mayer C., Sangermano L.R.: Detection of *Legionella* species in sewage and ocean water by polymerase chain reaction, direct fluorescent-antibody, and plate culture methods. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1993; 59: 3618–3624
- [131] Pancer K., Pawińska A., Rabczanko D., Milczewska J., Friedman-Gruszczynska J., Książek J., Dzierżanowska D., Stypułkowska-Misiurewicz H.: Odpowiedź odpornościowa w klasie IgM na zakażenie *Legionella pneumophila* u dzieci. *Przegl. Epidemiol.*, 2007; 61: 401–407
- [132] Poupard M., Campese C., Bernillon P., Che D.: Factors associated with mortality in Legionnaires' disease, France, 2002–2004. *Med. Mal. Infect.*, 2007; 37: 325–330
- [133] Preston C.A., Khoury A.E., Reid G., Bruce A.W., Costerton J.W.: *Pseudomonas aeruginosa* biofilms are more susceptible to ciprofloxacin than tobramycin. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1996; 7: 251–256
- [134] Reingold A.L., Thomason B.M., Brake B.J., Thacker L., Wilkinson H.W., Kuritsky J.N.: *Legionella pneumonia* in the United States: the distribution of serogroups and species causing human illness. *J. Infect. Dis.*, 1984; 149: 819
- [135] Rello J., Quintana E., Ausina V., Net A., Prats G.: A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest*, 1993; 103: 232–235
- [136] Ricketts K.D., Joseph C.A.: Legionnaires' disease in Europe: 2005–2006. *Eur. Surveill.*, 2007; 12: E7–E8
- [137] Roig J., Rello J.: Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003; 51: 1119–1129
- [138] Rowbotham T.J.: *Legionellosis* associated with ships: 1977 to 1997. *Commun. Dis. Public Health*, 1998; 1: 146–151
- [139] Rowbotham T.J.: Legionella-like amoebal pathogens. W: Legionella-current status and emerging perspectives, red.: J.M. Barbaree, R.F. Breiman, A.P. Dofour. ASM Press, Washington 1993; 137–140
- [140] Rowbotham T.J.: Current views on the relationships between amoebae, legionellae and man. *Isr. J. Med. Sci.*, 1986; 22: 678–689
- [141] Rowbotham T.J.: Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for freshwater and soil amoebae. *J. Clin. Pathol.*, 1980; 33: 1179–1183
- [142] Sabria M., Pedro-Botet M.L., Gomez J., Roig J., Vilaseca, Sopena N., Banos V.: Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 2005; 128: 1401–1405
- [143] Sabria M., Yu V.L.: Hospital-acquired legionellosis solutions for a preventable infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2002; 2: 368–373
- [144] Sala M.R., Arias C., Oliva J.M., Pedrol A., Roura P., Dominguez A.: Community outbreak of legionnaires' disease in Vic-Gurb, Spain in October and November 2005. *Eur. Surveill.*, 2007; 12: 223
- [145] Shah A., Check F., Baskin S., Reyman T., Menard R.: Legionnaires' disease and acute renal failure: case report and review. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 14: 204–207
- [146] Shelburne S.A., Kielhofner M.A., Tiwari P.S.: Cerebellar involvement in legionellosis. *South Med. J.*, 2004; 97: 61–64
- [147] Singh N., Stout J., Yu V.L.: Legionnaires' disease in a transplant recipient acquired from the patient's home: implications for management. *Transplantation*, 2002; 74: 755–756
- [148] Spitalny K.C., Vogt R.L., Orciari L.A., Witherell L.E., Etkind P., Novick L.F.: Pontiac fever associated with a whirlpool spa. *Am. J. Epidemiol.*, 1984; 120: 809–817
- [149] Steele T.W., Lanser J., Sangster N.: Isolation of *Legionella longbeachae* serogroup 1 from potting mixes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1990; 56: 49–53

- [150] Steele T.W., McLennan A.M.: Infection of *Tetrahymena pyriformis* by *Legionella longbeachae* and other *Legionella species* found in potting mixes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1996; 62: 1081–1083
- [151] Stout J.E., Joly J., Para M., Plouffe J., Ciesielski C., Blaser M.J., Yu V.L.: Comparison of molecular methods for subtyping patients and epidemiologically linked environmental isolates of *Legionella pneumophila*. *J. Infect. Dis.*, 1988; 157: 486–495
- [152] Stout J.E., Yu V.L.: *Legionellosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 682–687
- [153] Stout J.E., Yu V.L., Best M.G.: Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1985; 49: 221–228
- [154] Stout J.E., Yu V.L., Muraca P.: Isolation of *Legionella pneumophila* from the cold water of hospital ice machines: implications for origin and transmission of the organism. *Infect. Control.*, 1985; 6: 141–146
- [155] Stypułkowska-Misiurewicz H., Pancer K.: Legionelloza w Polsce w 2005 roku. *Przegl. Epidemiol.*, 2007; 61: 235–238
- [156] Swanson M.S., Hammer B.K.: *Legionella pneumophila* pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2000; 54: 567–613
- [157] Tan M.J., Tan J.S., Hamor R.H., File T.M. Jr, Breiman R.F.: The radiologic manifestations of Legionnaire's diseases. *Chest*, 2000; 117: 398–403
- [158] Temmerman R., Vervaeren H., Nosedá B., Boon N., Verstraete W.: Necrotrophic growth of *Legionella pneumophila*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72: 4323–4328
- [159] Thomas D.L., Mundy L.M., Tucker P.C.: Hot tub legionellosis. Legionnaires' disease and Pontiac fever after a point-source exposure for *Legionella pneumophila*. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 2597–2599
- [160] Tison D.L., Pope D.H., Cherry W.B., Fliermans C.B.: Growth of *Legionella pneumophila* in association with blue-green algae (cyanobacteria). *Appl. Environ. Microbiol.*, 1980; 39: 456–459
- [161] Tompkins L.S., Roessler B.J., Redd S.C., Markowitz L.E., Cohen M.L.: *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 530–535
- [162] Tyndall R.L., Domingue E.L.: Cocultivation of *Legionella pneumophila* and free-living amoebae. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1982; 44: 954–959
- [163] Wadowsky R.M., Yee R.B.: Satellite growth of *Legionella pneumophila* with an environmental isolate of *Flavobacterium breve*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1983; 46: 1447–1449
- [164] Wegmuller E., Weidmann P., Hess T., Reubi F.C. Rapidly progressive glomerulonephritis accompanying Legionnaires' disease. *Arch. Intern. Med.*, 1985; 145: 1711–1713
- [165] Winięcka-Krusnell J., Linder E. Bacterial infections of free-living amoebae. *Res. Microbiol.*, 2001; 152: 613–619
- [166] Wong K.H., Moss C.W., Hochstein D.H., Arko R.J., Schalla W.O.: Endotoxicity of the Legionnaires' disease bacterium. *Ann. Intern. Med.*, 1979; 90: 624–627
- [167] Woodhead M.A., Macfarlane J.T.: Comparative clinical and laboratory features of *Legionella* with pneumococcal and *Mycoplasma pneumoniae*. *Br. J. Dis. Chest*, 1987; 81: 133–139
- [168] Woodhead M.A., Macfarlane J.T., McCracken J.S., Rose D.H., Finch R.G.: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet*, 1987; 1: 671–674
- [169] Yabuuchi E., Mori M., Saito A., Kishimoto T., Yoshizawa S., Arakawa M., Kinouchi R., Wang L., Furuhashi K., Koide M.: An outbreak of Pontiac fever due to *Legionella pneumophila* serogroup 7. II. Epidemiological aspects. *Kansenshogaku Zasshi*, 1995; 69: 654–665
- [170] Yagyu H., Nakamura H., Tsuchida F., Sudou A., Kishi K., Oh-ishi S., Matsuoka T.: Chest CT findings and clinical features in mild *Legionella pneumoniae*. *Intern. Med.*, 2003; 42: 477–482
- [171] Yoo B.K., Triller D.M., Yong C.S., Lodise T.P.: Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann. Pharmacother.*, 2004; 38: 1226–1235
- [172] Yu V.L.: *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). W: Principles and practice of infectious diseases, red.: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. Churchill Livingstone, Philadelphia 2002; 259–261