

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Legionnaire's disease: etiology, epidemiology, clinical manifestation, diagnosis, treatment: a review of the literature

Paulius Kristupas Baikauskas¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

Abstract

Background. Legionnaire's disease is an acute infectious disease caused by bacteria, usually presenting as pneumonia. In the last decade an increasing incidence of legionnaire's disease has been observed, which in 2017-2019 in the European Union was equal to 1.8-2.2/100000. Legionnaire's disease usually affects people with concomitant diseases. Legionnaire's disease has a mortality rate of between 9 and 25 %.

Aim. Based on the latest scientific literature, summarize and present information on the latest guidelines for the diagnosis and treatment of legionnaire's disease.

Methods. Literature review was performed using PubMed, ScienceDirect databases. Scientific articles analyzed according to keywords and their combinations: legionnaire's disease epidemiology, diagnosis, treatment. 23 publications reviewed.

Results. The most widely used diagnostic test is the urinary antigen test, but culture remains the gold standard for diagnosis. These tests should be performed in the case of severe community-acquired pneumonia or when the disease is suspected from an epidemiological history. A polymerase chain reaction (PCR) test can be used for the examination of the respiratory tract secretions, which has a very high sensitivity and specificity, but is still difficult to access for low-budget institutions. For the treatment of mild form of legionnaire's disease levofloxacin or azithromycin is prescribed for 3-7 days, in case of moderate or severe form of pneumonia a course of 7-10 days is prescribed.

Conclusions. The PCR test has the highest diagnostic sensitivity and specificity. Culture remains the gold standard for diagnosis. For the treatment of legionnaire's disease levofloxacin and azithromycin is prescribed.

Keywords: Legionnaire's disease prevalence, symptoms, culture, polymerase chain reaction, urine antigen test, antibiotic therapy.

Legioneliozė: etiologija, epidemiologija, klinika, diagnostika, gydymas: literatūros apžvalga

Paulius Kristupas Baikauskas¹

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Legioneliozė yra ūminė bakterijų sukelta infekcinė liga paprastai pasireiškianti pneumonijos klinika. Paskutinį dešimtmetį stebimas vis didėjantis legioneliozės sergamumas, kuris 2017-2019 m. Europos Sąjungoje buvo lygus 1,8-2,2/100000. Legionelioze dažniausiai serga gretutinių ligų turintys žmonės. Legionelioze sergančiųjų mirtingums siekia tarp 9 ir 25 %.

Tikslas. Remiantis naujausia mokslinė literatūra, apibendrinti ir pateikti informaciją apie naujausias legioneliozės diagnostikos ir gydymo gaires.

Metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: legioneliozės epidemiologija, diagnostika, gydymas. Apžvelgtos 23 publikacijos.

Rezultatai. Plačiausiai naudojamas diagnostinis testas yra legioneliozės antigeno šlapime nustatymo tyrimas, tačiau auksiniu diagnostikos standartu išlieka mikrobiologinis pasėlis. Šiuos tyrimus reikia atlikti esant sunkiai visuomenėje įgytos pneumonijos formai arba įtariant susirgimą iš epidemiologinės anamnezės. Tiriant kvėpavimo takų sekretą gali būti naudojamas polimerazių grandininės reakcijos (PGR) tyrimas, pasižymintis labai dideliu jautrumu ir specifiskumu, tačiau kol kas sunkiau prieinamas mažo biudžeto įstaigoms. Lengvos formos legioneliozės gydymui 3-7 dienų kursui yra skiriamas levofloksacinas arba azitromicinas, esant vidutinei ar sunkiai pneumonijos formai skiriamas 7-10 dienų kursas.

Išvados. Didžiausiu diagnostiniu jautrumu ir specifiskumu pasižymi PGR testas. Auksiniu diagnostikos standartu išlieka mikrobiologinis pasėlis. Legioneliozės gydymui yra skiriamas levofloksacinas arba azitromicinas.

Raktažodžiai: Legioneliozės paplitimas, simptomai, pasėlis, polimerazių grandininė reakcija, antigeno šlapime tyrimas, antibiotikoterap

1. Įvadas

Legioneliozė yra ūminė infekcinė liga sukeliama Legionella rūšies bakterijų ir įprastai pasireiškianti pneumonijos klinika [1]. Pastaruoju metu legioneliozė tampa vis svarbesne visuomenės sveikatos problema pasaulyje, Europoje stebimas augantis legioneliozės susirgimų skaičius, kuris 2011 m. buvo lygus 0,97/100000, 2015 m. susirgimų dažnis buvo lygus 1,3/100000, paskutiniaisiais duomenimis 2017-2019 m. Europos Sąjungoje registruotas susirgimų dažnis buvo lygus 1,8-2,2/100000 [1,2]. Legioneliozės diagnostika grindžiama Legionella pneumophilla 1 serogrupės antígeno aptikimu šlapime. Siūloma testuoti sunkia visuomenėje įgyta pneumonijos forma sergančius pacientus, patvirtinus legioneliozės diagnozę rekomenduojamas stacionarinis gydymas ir empirinė antibiotikoterapija [3].

2. Metodai

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius: legioneliozės epidemiologija, diagnostika, gydymas. Apžvelgtos 23 publikacijos.

3. Rezultatai

3.1. Etiologija ir epidemiologija

Legionelės yra gramneigiamos lazdelės formos y-proteobakterijos. Bakterijos gali būti aptinkamos visuose laukiniuose gėlo vandens telkiniuose, drėgnoje dirvoje, komposte, taip pat antropomorfiniuose gėlo vandens telkiniuose, tokiuose kaip oro kondicionavimo sistemos, gyvenamųjų pastatų vandens sistemos, vandens parkai ar baseinai [3,4]. Legionelioze paprastai užsikrečiama įkvėpus oro, kurio aerozolyje yra Legionella bakterijų. Aerolis susidaro iš mažų vandens lašelių, kurie gali atsirasti purškiant ar burbuliuojant vandenį, o taip pat vandeniui veikiant

kietus paviršius [5]. Labai retais atvejais Legionella bakterijomis galima užsikrėsti aspiruojant užterštą vandeniu, kuris į paciento kvėpavimo takus gali pakliūti taikant oksigenoterapiją naudojant užterštą medicininę įrangą [5]. Literatūroje taip pat aprašyta atvejų, kai registruotas Legionella bakterijų perdavimas iš žmogaus žmogui, tačiau apskritai toks bakterijos plitimo kelias yra laikomas atsitiktiniu [6].

Šiai dienai yra žinomos 65 Legionella genties bakterijų rūšys, tačiau ne visos jos yra vienodai atsakingos už laboratoriškai patvirtintus susirgimus. L. pneumophilla sudaro apie 80-90 % atvejų Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose [7]. Be to, net ir šioje rūšyje ligas sukeliančios L. pneumophilla padermės pasiskirsto netolygiai, nes 1 serogrupės padermė yra atsakinga už maždaug 90 % atvejų [8]. L. longbeachae aptinkama maždaug 1 % diagnozuotų pacientų visame pasaulyje, tačiau įdomu tai, kad Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje ši rūšis sudaro 50-60 % diagnozuotų atvejų [8].

Pastarąjį dešimtmetį augantis legioneliozės susirgimų skaičius gali būti siejamas su klimato pokyčiais, ypač tam įtakos gali turėti lietūs ir auganti vidutinė temperatūra [9,10]. Įtakos augančiam susirgimų skaičiui taip pat turi visuomenės senėjimo procesai, didesnę riziką užsikrėsti turi >50 m. amžiaus vyrai, taip pat pacientai turintys kitas gretutines būkles tokias kaip diabetas, onkologinės ligos, imunosupresija, kardiovaskulinės ligos, plaučių ligos, rūkymas [11,16]. 2021 m. atliktos sisteminės apžvalgos metu stebėtas tarp 9 ir 25 % siekiantis Legionella genties bakterijų sukeltos pneumonijos mirtingumas [12]. Intensyvios terapijos skyriuje gydytų pacientų mirtingumas siekė tarp 20 ir 27 % [13].

3.2. Klinika ir diagnostika

Legionelioze sergančio paciento klinikiniai simptomai yra nespecifiški, gali varijuoti ir apimti

kelias organų sistemas. Paprastai legioneliozė pasireiškia pneumonija ir ekstrapulmoniniais požymiais tokiais kaip virškinamojo trakto simptomai, neurologiniai simptomai, bradikardija, hipofosfatemija, padidėjęs feritino kiekis kraujyje [14]. Dažniausi visuomenėje įgytos legioneliozės simptomai yra kosulys, skrepliavimas, krūtinės skausmas, galvos skausmas, sumišimas, viduriavimas [15]. Klinikiniuose atvejuose taip pat aprašomi ekstrapulmoniniai reiškiniai tokie kaip pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas, traukuliai, židininiai neurologiniai sutrikimai, letargija, neaiški kalba [16,17]. 2022 m. aprašyto klinikinio atvejo metu minimas jau kurį laiką stebėtas simptomų triados pasireiškimas, kai galimai dėl Legionella genties bakterijų išskiriamo endotoksino, be jau nustatytos pneumonijos, išsivysto inkstų nepakankamumas ir rambdomiolizė [18].

Diagnozės patvirtinimui pasitelkiami ne tik klinikiniai simptomai, bet ir laboratorinis patvirtinimas. Šiuo metu plačiausiai naudojami laboratoriniai tyrimai yra antigeno šlapime nustatymo testas ir PGR testas.

1) Antigeno šlapime nustatymo testas

Šlapimo antigeno testas, aptinkantis Legionella sienelės komponentą šlapimo mėginyje, dėl savo kainos ir paprastumo dabar plačiai naudojamas kaip pirmos eilės atrankos metodas. Šis tyrimas leidžia aptikti tik *L. pneumophila* 1 serogrupės bakteriją, todėl vis dar reikia sukurti tyrimus, kurie leistų nustatyti skirtingas serogrupes ir Legionella rūšis [8]. Antigeno šlapime ištyrimą rekomenduojama atlikti pacientams sergantiems sunkia visuomenėje įgyta pneumonijos forma arba esant epidemiologiniam pagrįstumui dėl galimos Legionella genties sukeltos infekcijos [20].

2) Mikrobiologinis pasėlis

Kvėpavimo takų pasėlis vis dar išlieka legioneliozės diagnostikos auksiniu standartu kartu leidžiantis atlikti ir jautrumo antibiotikams nustatymo testą, tačiau šis diagnostikos būdas reikalauja labai daug pastangų ir laiko. Pasėlio testą rekomenduojama atlikti pacientams sergantiems sunkia visuomenėje įgyta pneumonijos forma arba esant epidemiologiniam pagrįstumui dėl galimos Legionella genties sukeltos infekcijos [13,19].

3) Polimerazių grandininė reakcija (PGR)

PGR yra metodas galintis aptikti visas žinomas Legionella rūšis. Tai tyrimas pasižymintis aukštu jautrumu ir specifiškumu, ypač, kai tiriamasis ėminys paimtas iš kvėpavimo takų. Visgi šis tyrimas turi keletą trūkumų: PGR tyrimas pasižymi žemu jautrumu tiriant mėginius iš šlapimo ir serumo, galimi klaidingai teigiami testo rezultatai dėl technologijos negebėjimo įvertinti bakterijos gyvybingumo po gydymo antibiotikais, dėl didelės kainos ir didelio aukštos kvalifikacijos specialistų poreikio ši technologija gali būti sunkiai prieinama mažo biudžeto ligoninėms [13].

3.3. Gydymas

Dabartinėse visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo gairėse rekomenduojamas gydymas antibiotikais kaip pirmo pasirinkimo vaistą skiriant fluorokviloną (levofloksaciną arba moksifloksaciną) arba makrolidą (azitromiciną) [21]. 2021 m. atliktos meta analizės duomenimis nebuvo stebėta jokio skirtumo tarp fluorokvilonų ir makrolidų veiksmingumo mažinant Legionella bakterijos sukelta pneumonija sergančiųjų mirtingumą [22].

Rekomenduojama bendra gydymo trukmė sergant lengva pneumonijos forma yra 3-7 dienos ir iki tol, kol pacientas taps kliniškai stabilus ir nekarščiuos bent 24 valandas. Esant vidutinio sunkumo ir sunkiai

legioneliozei rekomenduojama 7-10 dienų vartoti levofloksaciną arba azitromiciną. Imunosupresuotiems pacientams paprastai rekomenduojamas 21 dienos levofloksacino arba 10 dienų azitromicino kursas [23].

4. Išvados

Legioneliozė yra ūminė *Legionella* bakterijų sukelta infekcinė liga pasireiškianti pneumonijos klinika. Auksiniu standartu legioneliozės diagnostikoje išlieka mikrobiologinis pasėlis, tačiau laiko sąnaudomis šis tyrimas nusileidžia didžiausiu diagnostiniu jautrumu ir specifiskumu pasižyminčiam PGR tyrimui. Legioneliozės gydymui skiriamas fluorokvinolonų grupės vaistas levofloksacinas arba makrolidų grupės vaistas azitromicinas.

Literatūros šaltiniai:

1. Beauté J; The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill.* 2017 Jul 6;22(27):30566. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30566. Erratum in: *Euro Surveill.* 2017 Nov;22(46): PMID: 28703097; PMID: PMC5508329.
2. Samuelsson J, Payne Hallström L, Marrone G, Gomes Dias J. Legionnaires' disease in the EU/EEA*: increasing trend from 2017 to 2019. *Euro Surveill.* 2023 Mar;28(11):2200114. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.11.2200114. PMID: 36927719; PMID: PMC10021471.
3. Fitzhenry R, Weiss D, Cimini D, Balter S, Boyd C, Alleyne L, Stewart R, McIntosh N, Econome A, Lin Y, Rubinstein I, Passaretti T, Kidney A, Lapierre P, Kass D, Varma JK. Legionnaires' Disease Outbreaks and Cooling Towers, New York City, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2017 Nov;23(11):1769–76. doi:

10.3201/eid2311.161584. PMID: 29049017; PMID: PMC5652439.

4. Hamilton KA, Prussin AJ 2nd, Ahmed W, Haas CN. Outbreaks of Legionnaires' Disease and Pontiac Fever 2006-2017. *Curr Environ Health Rep.* 2018 Jun;5(2):263-271. doi: 10.1007/s40572-018-0201-4. PMID: 29744757.

5. *European Legionnaire's Disease Surveillance Network (ELDSNet).* (n.d.). https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ELDSNET_2017-revised_guidelines_2017-web_0.pdf

6. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, Gonçalves J, Antunes DM, Almeida S, Mendes A, Guerreiro M, Sampaio DA, Vieira L, Machado J, Simões MJ, Gonçalves P, Gomes JP. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med.* 2016 Feb 4;374(5):497-8. doi: 10.1056/NEJMc1505356. PMID: 26840151.

7. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, Summersgill J, File T, Heath CM, Paterson DL, Chereschsky A. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis.* 2002 Jul 1;186(1):127-8. doi: 10.1086/341087. Epub 2002 May 21. PMID: 12089674.

8. Mondino S, Schmidt S, Rolando M, Escoll P, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Legionnaires' Disease: State of the Art Knowledge of Pathogenesis Mechanisms of *Legionella*. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:439-466. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032742. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31657966.

9. Sakamoto R. Legionnaire's disease, weather and climate. *Bull World Health Organ.* 2015 Jun 1;93(6):435-6. doi: 10.2471/BLT.14.142299. Epub

- 2015 Mar 27. PMID: 26240466; PMCID: PMC4450703.
10. Beauté J, Sandin S, Uldum SA, Rota MC, Brandsema P, Giesecke J, Sparén P. Short-term effects of atmospheric pressure, temperature, and rainfall on notification rate of community-acquired Legionnaires' disease in four European countries. *Epidemiol Infect.* 2016 Dec;144(16):3483-3493. doi: 10.1017/S0950268816001874. Epub 2016 Aug 30. Erratum in: *Epidemiol Infect.* 2017 Nov;145(15):3319. PMID: 27572105; PMCID: PMC5111125.
11. Cunha CB, Cunha BA. Legionnaire's Disease Since Philadelphia: Lessons Learned and Continued Progress. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Mar;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.idc.2016.10.001. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979687.
12. Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, Stevens VW, Gamage SD, Osman F, Safdar N. Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating Legionella Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1;72(11):1979-1989. doi: 10.1093/cid/ciaa441. PMID: 32296816; PMCID: PMC8315122.
13. Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, Carratalà J. Legionnaires' Disease: Update on Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Ther.* 2022 Jun;11(3):973-986. doi: 10.1007/s40121-022-00635-7. Epub 2022 May 3. PMID: 35505000; PMCID: PMC9124264.
14. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Mar;24(1):73-105. doi: 10.1016/j.idc.2009.10.014. PMID: 20171547; PMCID: PMC7127122.
15. Sopena N, Sabrià-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, Tudela P. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest.* 1998 May;113(5):1195-200. doi: 10.1378/chest.113.5.1195. PMID: 9596294.
15. Sims AN, Lewis BS, Prabhakaran P. Legionnaire's Disease in an Immunocompetent Host: An Unlikely Diagnosis. *Clin Pediatr (Phila).* 2018 Dec;57(14):1696-1698. doi: 10.1177/0009922818803402. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30261746.
16. Patel S, Sharma R, Attarha BO, Reddy P. A Prolonged Neurological Presentation of Legionnaire's Disease. *Cureus.* 2021 Jun 15;13(6):e15672. doi: 10.7759/cureus.15672. PMID: 34277263; PMCID: PMC8281780.
17. Prasanna A, Palmer J, Wang S. Legionnaire's Disease Presenting With the Legionella Triad (Pneumonia, Rhabdomyolysis, and Renal Failure) and Cardiac Complications. *Cureus.* 2022 Jun 18;14(6):e26056. doi: 10.7759/cureus.26056. PMID: 35865426; PMCID: PMC9289647.
18. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55. doi: 10.1136/thx.2009.121434. PMID: 19783532.
19. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.

20. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x. PMID: 21951385; PMCID: PMC7128977.
21. Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, Stevens VW, Gamage SD, Osman F, Safdar N. Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating Legionella Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1;72(11):1979-1989. doi: 10.1093/cid/ciaa441. PMID: 32296816; PMCID: PMC8315122.
22. Chahin A, Opal SM. Severe Pneumonia Caused by Legionella pneumophila: Differential Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Mar;31(1):111-121. doi: 10.1016/j.idc.2016.10.009. PMID: 28159171; PMCID: PMC7135102.