

Kliničke i epidemiološke značajke legionarske bolesti u naših hospitaliziranih bolesnika

Ivan PULJIZ, prim., mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Ilija KUZMAN, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Oktavija ĐAKOVIĆ-RODE, mr. sc.,
dr. med., specijalist mikrobiolog
Branka VUKOVIĆ, dr. med.,
specijalist radiolog

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran
Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

pneumonija
legionarska bolest
kliničke značajke
epidemiologija

Key words

pneumonia
legionnaires' disease
clinical characteristics
epidemiology

Primljeno: 2007-07-12

Received: 2007-07-12

Prihvaćeno: 2007-09-05

Accepted: 2007-09-05

Uvod

Legionarska bolest (LB) je upoznata 1976. godine, kada se pojavila epidemijski u jednom hotelu u Philadelphiji među američkim legionarima iz 2. svjetskog rata [1]. Uzročnik bolesti, *Legionella pneumophila* je izolirana godinu dana poslije [2]. No, retrospektivnom analizom zamrznutih seruma iz nekoliko ranijih epidemija, 1957., 1965. i 1974. godine dokazana su protutijela na *L. pneumophila* što potvrđuje da nije bila novi, nego novootkriveni mikroorganizam [2, 3]. Čovjek se inficira inhalacijom kontaminiranog vodenog aerosola ili mikroaspiracijom i izravnom

Znanstveni članak

Retrospektivno su analizirane kliničke i epidemiološke značajke legionarske bolesti u 60 bolesnika, dobi od 26 do 85 godina (53 muškaraca i 7 žena), koji su hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u četverogodišnjem razdoblju, 2000. – 2003. godine. Dijagnoza legionarske bolesti utvrđena je serološkim testovima. Bolest je registrirana tokom cijele godine, a više oboljelih je bilo od lipnja do listopada (58,3 %). Svi bolesnici su se pojavljivali sporadično. Znatno više je bilo muškaraca (88,3 %), nego žena. Većina bolesnika je bila u dobi od 31 – 50 godina (60 %). Više od dvije trećine bolesnika (68,3%) imao je blaži oblik bolesti. Vodeći simptomi bolesti bili su vrućica, glavobolja i kašalj, a najvažniji laboratorijski pokazatelji ubrzana sedimentacija eritrocita, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, leukocitoza u hiponatremija. Rendgenske slike pluća bile su nekarakteristične, a u većine bolesnika infiltrat je bio smješten u jednom plućnom režnju. Pleuralni izljev je registriran u 28,3 % bolesnika. Mehanička ventilacija provedena je u sedam, a četiri bolesnika su razvila ARDS. Jedan bolesnik je umro.

Clinical and epidemiological characteristics of legionnaires' disease in our hospitalized patients

Scientific paper

We retrospectively analysed clinical and epidemiological characteristics of legionnaires' disease in 60 patients, aged 26 to 85 years (53 males, and 7 females), hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in a 4-year period, from 2000 to 2003. The diagnosis of legionnaires' disease was confirmed by serological tests. The disease was registered throughout the year, with more cases reported from June to October (58,3 %). All cases were sporadic. There were more males (88,3 %) than females. Most of the patients were aged 31 – 50 years (60 %). More than two-thirds (68,3 %) of patients had mild form of disease. Main symptoms of disease were fever, headache, and cough, and most significant laboratory findings were accelerated erythrocyte sedimentation rate, increased value of C-reactive protein, leukocytosis, and hyponatremia. Chest X-rays were non-characteristic, in the majority of patients pulmonary infiltrate was localized in a single pulmonary lobe. Pleural effusion was recorded in 28,3 % of patients. Mechanical ventilation was performed in seven patients, and four patients developed ARDS. One patient died.

inokulacijom u pluća, a nema prijenosa bolesti s čovjeka na čovjeka [5]. LB se pojavljuje i u prije toga zdravih ljudi iz svih dobnih skupina, a u rizične čimbenike ubrajaju se starija životna dob, muški spol, kronične bolesti, oslabljen imunološki sustav, pušenje i alkoholizam [6]. Bolest se pojavljuje sporadično i epidemijski, te kao bolnička infekcija. U većini istraživanja incidencija LB kreće se između 0,5 i 15 % izvan bolnice stečenih pneumonija [7–10]. Klinički se očituje različitom težinom, od blagih oblika do vrlo teških pneumonija s visokom stopom smrtnosti [11, 12]. Mortalitet iznosi 5 do 25 % u imunokompetentnih osoba, a u imunokompromitiranih je znatno viši [13, 14].

U Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu legionarska se bolest dijagnosticira i liječi od 1978. godine [15]. Od tada se u nas redovito pojavljuje, uglavnom u sporadičnom obliku, a zabilježeno je i nekoliko manjih epidemija legionarske bolesti. Prva epidemija LB u Hrvatskoj i u bivšoj Jugoslaviji registrirana je 1985. godine u jednom hotelu na Visu gdje je oboljelo više od deset ljudi, od kojih je šest bolesnika liječeno u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu [16]. Dvije godine iza toga, 1987., dogodila se epidemija LB u jednom hotelu u Cavtatu s 20 oboljelih [17]. Poslije toga utvrđene su sigurno još dvije epidemije LB u Hrvatskoj, i to u splitskom brodogradilištu 1989. godine, te 1995. godine na Rabu [18]. U Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu godišnje se hospitalizira između 5 i 20 bolesnika s LB poglavito sa sporadičnim pojavljivanjem. Zapaža se sezonsko pojavljivanje bolesti, uglavnom u toplijim mjesecima. Mjesto i način infekcije u većine naših bolesnika nisu poznati. Bolničke infekcije u našoj zemlji nisu registrirane.

Naše dugogodišnje iskustvo upozorava da je legionarska bolest stalno prisutna u našoj zemlji. Ona je svakako učestalija nego što se dijagnosticira, pa na nju treba češće misliti pri diferencijalnoj dijagnozi pneumonija, te što prije započeti odgovarajuće antimikrobno liječenje. To je sada omogućeno upotrebom brzog imunokromatografskog testa za otkrivanje antigena *L. pneumophila* serotip 1 u mokraći, koji je vrlo jednostavan za izvođenje, ima dobru specifičnost i osjetljivost, a uz to je i jeftin [19]. Brojna dosadašnja istraživanja upozoravaju da je za ishod bolesti najvažnija što ranija primjena učinkovitog antibiotika, a zakašnjela je primjena označena kao loš prognostički čimbenik [20].

Ciljevi rada

Osnovni su ciljevi ovog rada istražiti i utvrditi učestalost LB u naših bolesnika s pneumonijom, prisutnost čimbenika rizika za stjecanje bolesti, kao i stupanj rizika za mortalitet, te raspodjelu bolesnika prema mjestu stanovanja i mjestu stjecanja infekcije, odnosno po dob-nim skupinama, spolu i mjesecu hospitalizacije. Isto tako, cilj je istražiti učestalost i težinu kliničkih simptoma i laboratorijskih nalaza u bolesnika s LB, te kliničke osobitosti bolesti.

Bolesnici i metode

Retrospektivno su prikupljeni i analizirani epidemiološki i klinički pokazatelji bolesnika koji su zbog LB liječeni u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2003. godine. Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bolesnici su razvrstani prema vjerojatnom mjestu i vremenu stjecanja infekcije, dobi i spolu, te čimbenicima rizika. Posebno su analizirani klinički simptomi, laboratorijski nalazi i rendgenske slike pluća, te tijek i ishod bolesti.

Dijagnoza LB postavljena je otkrivanjem antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu imunokromatografskim membranskim testom (ICA, Binax, SAD) i/ili određivanjem specifičnih protutijela IgM i IgG za *L. pneumophila* serotip 1–7 u parnim uzorcima seruma enzimskim imunitestom (ELISA, Virion-Serion, Njemačka) [21]. Kriteriji pozitivnog nalaza specifičnih protutijela određenih ELISA metodom izraženi su kvalitativno i kvantitativno u jedinicama po mililitru (U/mL). Vrijednosti IgM veće od 140 U/mL, te IgG veće od 70 U/mL smatrane su pozitivnim. ICA test u urinu se interpretira kvalitativno prema prisutnosti ili odsutnosti vizualno detektibilne roza do ljubičasto obojane crte na membrani. Taj test ima sličnu osjetljivost kao i druge metode i vrlo visoku specifičnost [19]. Nedostatak mu je što otkriva samo tipospecifični antigen *L. pneumophila* serotip 1, ali je taj tip odgovoran za više od 80 % svih legioneloza.

Kriteriji za dijagnozu LB bili su pozitivan antigen *L. pneumophila* serotip 1 u urinu, serokonverzija titra protutijela, odnosno dvostruki ili veći porast titra protutijela u parnim uzorcima seruma, te perzistencija visokog titra specifičnih protutijela (najmanje dvostruko veća vrijednost od granične vrijednosti testa) u parnim uzorcima seruma.

Svi bolesnici su imali pneumoniju, dijagnosticiranu uz karakterističnu kliničku sliku i rendgenskim nalazom infiltrata na plućima. Analizirali smo 60 bolesnika u kojih je serološki dokazana LB. U većine bolesnika (46 ili 76,7 %) bolest je dijagnosticirana ELISA metodom, a u 8/46 bolesnika i dokazom antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu ICA-testom. U 14 bolesnika LB je utvrđena samo dokazom antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu.

U svih bolesnika učinjene su i serološke pretrage na najčešće uzročnike drugih atipičnih pneumonija (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*), koje su bile negativne. Također su u svih uzete hemokulture, a u nekih bolesnika i iskašljaj za bakteriološku obradu.

Podaci su obrađeni na osobnom računalu, a u statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Vrijednosti kontinuiranih varijabli opisane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Razliku između skupina ispitanika s obzirom na kontinuirane varijable testirane su Wilcoxonovim matched pairs testom.

Rezultati

Od 1710 odraslih bolesnika koji su zbog pneumonije hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2003. godine, u 60 bolesnika dokazana je legionarska bolest, što čini 3,51 % svih hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom. Od njih 60, muškaraca je bilo 53 (88,3 %) i samo 7 (11,7 %) žena.

Većina bolesnika su stanovnici grada Zagreba ili njegove okolice, odnosno 59 ili 98,3 %, a samo je jedan bolesnik izvan zagrebačkog područja. Najviše bolesnika, 46 ili 76,7 % se inficiralo u mjestu boravka. Šest ili 10 % bolesnika je vjerojatno inficirano na jadranskoj obali, a osam ili 13,3 % bolesnika je u inkubacijskom razdoblju boravilo u inozemstvu. U svih bolesnika riječ je o sporadičnoj pojavi LB, a ni jedna ne potječe iz nama poznate epidemije.

Tablica 1. prikazuje čimbenike rizika za stjecanje LB u naših bolesnika. Jedna trećina bolesnika bolovala je od neke kronične bolesti, dva su bila na imunosupresivnoj terapiji, a jedan bolesnik je bio HIV-pozitivan. Deset, odnosno 16,7 % bolesnika bili su stariji od 65 godina. Nešto više od polovice ili 53,3 % bolesnika bili su pušači, a jedna petina bolesnika bili su alkoholičari.

Bolesnici su svrstani u pet skupina s obzirom na težinu bolesti, odnosno rizik mortaliteta unutar 30 dana od početka bolesti, prema uobičajenim kriterijima Finea i suradnika za procjenu težine pneumonije [22]. Iz tablice 2. vidljivo je da više od dvije trećine bolesnika, odnosno 41 ili 68,3 % pripada u skupine lakših oblika bolesti, u kojima je vrlo nizak mortalitet (skupina I, II i III).

Najviše bolesnika, 36 ili 59,9 % bilo je u dobi od 31 do 50 godina (tablica 3). Najmlađi bolesnik imao je 26, najstariji 85 godina, a prosječna dob je bila 49,2±13,1 godina.

Iz slike 1 se vidi da se bolest pojavljivala tokom čitave godine, ali s većom učestalošću u toplijem dijelu godine. Najviše je bolesnika hospitalizirano u srpnju (14 ili 23,3 %), zatim u lipnju (8 ili 13,3 %), a od lipnja do listopada 35

Tablica 1. Čimbenici rizika za stjecanje bolesti u 60 bolesnika s legionarskom bolesti

Table 1. Risk factors for acquiring disease in 60 patients with legionnaires' disease

Čimbenici rizika/ Risk factors	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
Muški spol/ Male gender	53	88,3
Starija dob (> 65 godina)/ Older age (> 65 years)	10	16,7
Kronične bolesti*/ Chronic diseases	20	33,3
Imunosupresivno liječenje/ Immunosuppressive therapy	2	3,3
Pušenje/ Smoking	32	53,4
Alkoholizam/ Alcoholism	12	20,0

* Neoplazme, kronične plućne, jetrene, srčanožilne i bubrežne bolesti/
Malignancy, chronic pulmonary, liver, cardiovascular and renal diseases

Tablica 2. Raspodjela 60 bolesnika s legionarskom bolesti prema težini bolesti (Pneumonia PORT sustav)*

Table 2. Distribution of 60 patients with legionnaires' disease according to severity of the disease (Pneumonia PORT system)

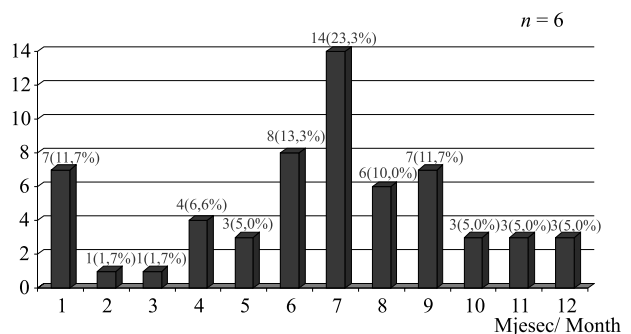
Skupina rizika/ Risk class	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
I	17	28,3
II	10	16,7
III	14	23,3
IV	11	18,4
V	8	13,3
Ukupno/Total	60	100,0

* Pneumonia Patient Outcome Research Team, prema/according to Fine i sur./et al.

Tablica 3. Raspodjela 60 bolesnika s legionarskom bolesti po dobnim skupinama

Table 3. Distribution of 60 patients with legionnaires' disease by age-group

Dob bolesnika (godine)/ Age of patients (years)	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
≤ 20	0	0
21 – 30	3	5,0
31 – 40	10	16,0
41 – 50	26	43,3
51 – 60	7	11,7
61 – 70	7	11,7
> 70	7	11,7
Ukupno/Total	60	100,0



Slika 1. Raspodjela 60 bolesnika s legionarskom bolesti po mjesecima

Figure 1. Distribution of 60 patients with legionnaires's disease by months

ili 58,3 % bolesnika. Najmanje je bolesnika hospitalizirano u veljači i ožujku, odnosno samo po jedan bolesnik.

Do prijama bolesnika u bolnicu bolest je trajala od 1 – 15 dana, u prosjeku 4,0±2,4 dana, a bolesnici su bili hospitalizirani od 5 do 60 dana, u prosjeku 16,5±8,9 dana.

Tablica 4. Učestalost kliničkih simptoma i znakova bolesti u 60 bolesnika s legionarskom bolesti**Table 4.** Frequency of clinical symptoms and signs of disease in 60 patients with legionnaires' disease

Simptom ili znak bolesti/ Symptom or sign of the disease	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
Vrućica/Fever	60	100,0
Zimica/Chill	56	93,3
Tresavica/Shiver	33	55,0
Glavobolja/Headache	38	63,3
Mijalgije ili artralgijske/Myalgias or arthralgias	34	56,7
Kašalj/Cough	42	70,0
Podražajni kašalj/Nonproductive cough	29	48,3
Bolovi u prsima/Chest pain	15	25,0
Hunjavica/Rhinitis	5	8,3
Povraćanje/Vomiting	12	20,0
Proljevi/Diarrhea	18	30,0
Neurološki znakovi/Neurologic signs	2	3,3
Pleuralni izljev/Pleural effusion	17	28,3

Tablica 5. Laboratorijski nalazi u 60 bolesnika s legionarskom bolesti**Table 5.** Laboratory findings in 60 patients with legionnaires' diseases

Laboratorijski nalaz/ Laboratory finding	Referentne vrijednosti/ Reference ranges	Patološki nalaz/Pathological finding Broj bolesnika (%)/Number of patients (%)	Srednja vrijednost ± SD/ Mean ± SD
Sedimentacija eritrocita / Erythrocyte sedimentation rate	<20 mm/1. sat/hours	60 (100,0)	81,6±18,2
C-reaktivni protein (n = 40) / C-reactive protein (n = 40)	1–10 mg/L	40 (100,0)	269,2±116,4
Leukociti/Leukocytes	4–10 × 10 ⁹ /L	43 (71,7)	12,8±4,3
Neutrofili/Neutrophils	50–70 %	55 (91,7)	83,2±8,5
Hemoglobin/Hemoglobin ↓	140–180 g/L	22 (36,7)	123,8±17,4
Hematokrit/Hematocrit ↓	38–52 %	24 (40,0)	36,2±5,4
Natrij/Sodium ↓	136–142 mmol/L	34 (56,7)	134,6±4,1
Kalij/Potassium ↓	3,6–5,4 mmol/L	22 (36,7)	3,85±0,4
Ureja/Urea	1,8–8,0 mmol/L	18 (30,0)	7,2±4,4
Kreatinin/Creatinine	60–120 μmol/L	17 (28,3)	117,0±62,1
Bilirubin/Bilirubin	2–20 μmol/L	6 (10,0)	14,4±4,8
Aspartat aminotransferaza / Aspartate aminotransferase	11–38 i.j. IU/L	35 (58,3)	67,1±91,6
Alanin aminotransferaza / Alanine aminotransferase	12–48 i.j. IU/L	36 (60,0)	75,1±72,7
Gama glutamiltransferaza / Gamma glutamyltransferase	11–55 i.j. IU/L	34 (56,7)	77,2±64,7
Kreatin fosfokinaza (n = 20) / Creatine phosphokinase (n = 20)	0–170 i.j. IU/L	7 (35,0)	239,8±368,0
Laktat dehidrogenaza (n = 24) / Lactic dehydrogenase (n = 24)	0–460 i.j. IU/L	10 (41,7)	452,1±253,8
Ukupni proteini (n = 47) / Total proteins (n = 47)	64–82 g/L	5 (10,6)	69,3±10,5
Albumini (n = 47) / Albumins (n = 47)	38–52 g/L	13 (27,7)	34,8±7,6
Alfa-2 globulini (n = 47) / Alpha-2 globulins (n = 47)	5,5–9,5 %	46 (97,9)	15,0±4,4

– Povišene vrijednosti/Increased values

↓ – Snižene vrijednosti/Decreased values

i.j. Internacionalne jedinice/IU International Unit

Učestalost kliničkih simptoma i znakova bolesti prikazana je u tablici 4. Svi bolesnici su bili febrilni, s najvišom prosječnom temperaturom $40,0 \pm 0,7$ °C. Većina bolesnika je imala zimicu, a više od polovice i tresavicu. Do prijama u bolnicu kašalj je bio zabilježen u 42 ili 70 % bolesnika, a od njih, dvije trećine (29/42) je imalo podražajni kašalj. Većina bolesnika je imala glavobolju, te bolove u mišićima i zglobovima, a neki povraćanje, proljev i hunjavicu. U dva bolesnika zabilježene su neurološke komplikacije, u jednog klinički znakovi encefalitisa, a u drugog moždani udar.

Ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) i povišenu vrijednost CRP-a imali su svi bolesnici (tablica 5). Više od tri četvrtine (46/60) bolesnika je imalo izrazito ubrzanu SE ($>70/1$. sat), a srednja vrijednost je bila 81,6/1. sat. Vrijednost CRP-a višu od 200 mg/L imalo je 30/40, a višu od 400 mg/L 6/40 bolesnika. Srednja vrijednost CRP-a bila je $269,2 \pm 116,4$ mg/L. Leukocitoza je zabilježena u 43 ili 71,6 % bolesnika, a u većine (27/43) se radilo o umjerenoj leukocitozi ($10,1 - 15,0 \times 10^9/L$). Srednja vrijednost leukocita bila je $12,8 \pm 4,3 \times 10^9/L$. Neutrofilija je registrirana u 55, odnosno 91,6 % bolesnika. Snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita registrirane su u 22 ili 36,7 %, odnosno u 24 ili 40 % bolesnika.

Hiponatremija je zabilježena u 34 ili 56,6 % bolesnika, a znatnija hiponatremiju (<130 mmol/L) u 14, odnosno 23,3 % bolesnika. U 18 bolesnika koji su imali proljev srednja vrijednost koncentracije natrija bila je $132 \pm 4,6$ mmol/L, a u ostalih 42 bolesnika $135 \pm 3,6$ mmol/L. Razlika je statistički značajna ($p = 0,03$; Wilcoxon matched pairs test). Povišene vrijednosti ureje i kreatinina zabilježene su u 18 ili 30 %, odnosno u 17 ili 28,3 % bolesnika. Dva ili 3,3 % bolesnika su imala prolazno akutno zatajenje bubrega. Blagu hiperbilirubinemiju je imalo 6 bolesnika. Oštećenje jetre koje se manifestiralo povišenim vrijednostima aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), te gama glutamiltransferaze (γ GT) zabilježeno je 35 (58,3 %), 36 (60 %), odnosno 34 (56,7 %) bolesnika. Vrijednosti AST, ALT i γ GT tri i više puta veće od normalnih imalo je 7 (11,7 %), 7 (11,7 %), odnosno 5 (8,3 %) bolesnika. Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) imalo je 7/20 ili 35 % bolesnika. U većine bolesnika radilo se o blago povišenoj vrijednosti CPK, a samo jedan je imao vrijednost trostruko veću od normalne. Povišena vrijednost laktat dehidrogenaze (LDH), poglavito blažeg stupnja zabilježena je u 10/24 (41,7 %) bolesnika. Snižene vrijednosti ukupnih proteina u serumu imalo je 5/47 ili 10,6 %, hipoalbuminemiju 13/47 ili 27,7 %, a povišene vrijednosti alfa-2 globulinske frakcije 46/47, odnosno 97,9 % bolesnika.

EKG je učinjen u svih bolesnika pri prijemu u bolnicu, a patološki nalaz se opisuje u 38 ili 63,3 %. Smetnje ritma bilježe se u 17, smetnje provodnog sustava u 11, te nespecifične smetnje repolarizacije ventrikula u 10 bolesni-

ka. Poglavito se radilo o subkliničkim promjenama koje su bile reverzibilne i nisu imale većih kliničkih reperkusija na tijek bolesti. U četvero, odnosno 6,7 % bolesnika, na osnovu fizikalnog statusa, EKG-a i nalaza Mb-frakcije CPK opisuje se akutni miokarditis.

Rendgenska slika pluća učinjena je u svih bolesnika kod prijama u bolnicu. U 30 ili 50 % bolesnika opisani su intersticijski upalni infiltrati, u 24 ili 40 % alveolarni, te u 6, odnosno 10 % bronhopneumonični. U više od dvije trećine, odnosno u 44 ili 73,3 % bolesnika pneumonični infiltrat je bio lokaliziran u jednom, poglavito (32/44) u donjem plućnom režnju. Od 16 ili 26,7 % bolesnika koji su imali infiltrate u više plućnih režnjeva, u 7 su infiltrati bili smješteni u istom plućnom krilu, a u preostalim 9 u oba plućna krila. Pleuralni izljev je zabilježen u 17 ili 28,3 % bolesnika.

U sedam ili 11,7 % bolesnika, zbog nastupa globalne respiratorne insuficijencije, bila je potrebna umjetna ventilacija, odnosno bili su priključeni na respirator od 3 do 19 dana. Četvero od njih, odnosno 6,7 % od svih bolesnika razvilo je akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Jedan (1,7 %) bolesnik s teškim oblikom bolesti je umro sa slikom višestrukog zatajenja organa.

Rasprava

Retrospektivno smo analizirali kliničke i epidemiološke osobitosti LB u hospitaliziranih bolesnika u četverogodišnjem razdoblju. Naši bolesnici su stanovnici grada Zagreba i njegove okolice od kojih je većina infekciju stekla u mjestu prebivališta obavljajući svakodnevne poslove. No, približno četvrtina bolesnika boravila je u inkubacijskom razdoblju izvan mjesta prebivališta. Iscrpnom epidemiološkom anamnezom nije se mogla naći povezanost između pojedinih bolesnika.

Prosječno godišnje je bilo hospitalizirano 15 bolesnika. *L. pneumophila* je na četvrtom mjestu po učestalosti uzročnika pneumonije u naših hospitaliziranih bolesnika (Izveštje u radu Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu za 2000., 2001., 2002. i 2003. godinu). Vodeće mjesto zauzima *Streptococcus pneumoniae*, te *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*, a iza njih *Haemophilus influenzae*, *Coxiella burnetii* i drugi uzročnici. Poznato je da se LB pojavljuje mnogo češće nego što se dijagnosticira [23]. Sporadično pojavljivanje LB znatno je češće nego epidemijsko i tada se bolest teže otkriva. Uvođenjem vrlo jednostavne imunokromatografske metode za otkrivanje antigena u mokraći, posljednjih godina povećava se broj dijagnosticiranih LB u nas i u svijetu. Poznato je da se LB pojavljuje 2–3 puta češće u muškaraca nego u žena [24]. Golemi nerazmjerni odnos broja muškaraca i žena (53 : 7) u našem istraživanju proističe iz činjenice da je specifična dijagnostika LB češće provođena na odjelu na kojemu se liječe samo bolesnici muškog spola.

L. pneumophila je vrlo važan i čest uzročnik izvanbolničkih pneumonija, iako njezin udio u blažim oblicima bolesti nije još istražen [11]. U bolesnika s težim oblikom pneumonije koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi, LB je po učestalosti na drugom mjestu, odmah iza pneumokoknih pneumonija. Woodhead prikazuje pregled 41 kliničkog istraživanja o učestalosti uzročnika pneumonija iz opće populacije. U njih se legionela identificira kao uzročnik u 1,9 % ambulantno liječenih pneumonija, 4,9 % hospitaliziranih, te u 7,9 % bolesnika koji su liječeni u jedinici intenzivne skrbi [25]. Stvarna incidencija LB je vjerojatno veća, dijelom i zbog toga što se neki serotipovi *L. pneumophila* ne mogu otkriti brzim testom dokaza antigena u urinu [21]. Osim toga, broj novootkrivenih vrsta legionela je u stalnom porastu [12]. Tako je do danas otkriveno najmanje 48 vrsta sa oko 70 serotipova, a neke vrste za koje se ranije mislilo da nisu patogene sada se povezuju s bolestima u ljudi [5, 12].

Većina naših bolesnika bila je u srednjoj životnoj dobi. Kada smo bolesnike razvrstali u pet skupina prema težini bolesti [22], utvrdili smo da je 41 bolesnik (68,3 %) imao lakši oblik bolesti (skupina I–III prema Pneumonia PORT-u), odnosno nizak rizik mortaliteta. Teži oblik bolesti (skupina IV) zabilježen je u 11 (18,4 %), a vrlo težak (skupina V) u 8 (13,3 %) naših bolesnika. Klinički se bolest očituje različitom težinom, od blagih do teških i smrtonosnih pneumonija. Iako poznati čimbenici rizika za stjecanje LB obično obilježavaju i teži oblik bolesti, svi pa i najteži oblici mogu se pojaviti i u prije toga zdravih ljudi.

Sopena i sur. u istraživanju u hospitaliziranih bolesnika LB najčešće registriraju u muškaraca srednje životne dobi, a od čimbenika rizika najčešće je prisutan alkoholizam [26]. U istraživanju Falguera i sur. lakši oblici bolesti (skupina I–III prema Pneumonia PORT-u) pojavljivali su se samo u prije toga zdravih ljudi mlađih od 50 godina [27]. LB se češće pojavljuje u toplijem dijelu godine, zbog povoljnih epidemioloških uvjeta, s čime se slažu i naši rezultati [15–18].

Vrućica je vodeći simptom u naših bolesnika, a jedna trećina bolesnika kod prijama nije imala kašalj. U tih bolesnika, poglavito ako su prisutni povraćanje i proljev u početku bolest se može pogrešno dijagnosticirati. Kuzman opisuje vrućicu i glavobolju u svih bolesnika s LB, kašalj i mijalgije u 87 %, a povraćanje i proljev u 27 % bolesnika [18]. U drugom istraživanju vrućica je također bila prisutna u svih bolesnika s LB, glavobolja u 94 %, mijalgije u 75 %, proljev u 50 %, a povraćanje u 38 % bolesnika [28]. U tome istraživanju 88 % bolesnika je imalo temperaturu višu od 40,0 °C. U nekoliko radova, proljev se opisuje u 25–50 %, a mučnina i povraćanje u 10–20 % bolesnika s LB [1, 8, 29]. Oštećenje tkiva koje nastaje u LB rezultat je produkcije citokina i upalnog odgovora, više nego izravnog djelovanja legionela. Interleukin-1 je najvažniji citokin, a odgovoran je za vrlo visoku temperaturu u LB [30]. Miyamoto i sur. su dokazali da vrućica i

hipertermija nemaju većeg značenja kao nespecifična obrana domaćina u početku LB [31].

U nekoliko je bolesnika zbog pozitivnog meningitičkog sindroma učinjena lumbalna punkcija, no likvorski je nalaz bio uredan. Jedan bolesnik je u tijeku bolesti razvio encefalitis kao komplikaciju, a jedan je doživio ishemički moždani udar. Oba bolesnika su imali teži klinički oblik bolesti s razvojem globalne respiratorne insuficijencije. Encefalitis smo shvatili kao uobičajenu komplikaciju središnjeg živčanog sustava u tijeku legionarske bolesti. S druge strane, ishemički moždani udar patogenetski smo pripisali moždanoj hipoperfuziji u bolesnika koji je razvio sindrom višestruke disfunkcije organskih sustava. Nekoliko istraživanja navodi različitu učestalost neuroloških manifestacija u tijeku legionarske bolesti [32–34]. Njihova patogeneza ostaje nejasna, iako je legionela u nekih bolesnika bila izolirana u mozgu [34]. Svi ti klinički entiteti opisuju se i u drugim atipičnim pneumonijama, jedino je encefalopatija karakteristična za legionarsku bolest. Njemački autori je pripisuju toksinu kojeg proizvodi legionela [35].

Reaktanti akutne faze upale (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, leukociti, alfa-2 globulini) bili su povišeni u većine naših bolesnika, te mogu stvarati dijagnostičke poteškoće prema bakterijskim, poglavito pneumokoknim pneumonijama. Ipak, klinička prezentacija u naših bolesnika je sličnija atipičnim, a laboratorijski nalazi bakterijskim pneumonijama.

Brojna komparativna istraživanja pokazuju da su klinička, rendgenska i laboratorijska obilježja LB nespecifična u odnosu na druge upale pluća [11, 12, 26, 36, 37]. Čak, ako se i iznađu neke laboratorijske razlike između LB i drugih vrsta pneumonija, one najčešće nemaju veliko kliničko značenje. Tako su u jednom istraživanju visoka koncentracija kreatin-fosfokinaze i proljev sugerirali LB [26]. Sopena i sur. izdvajaju glavobolju, proljev, te neuspjeh liječenja beta-laktamskim antibioticima kao indikativne pokazatelje za LB, za razliku od pneumokokne pneumonije i pneumonije uzrokovane klamidijom pneumonije [38]. Stout i sur. naglašavaju da slijedeći nalazi sugeriraju dijagnozu LB: visoka temperatura, hiponatremija, neurološki simptomi, visoka vrijednost LDH (> 700 i.j./mL) i težina bolesti [10]. Hiponatremija (< 130 mmol/mL) se registrira znatno češće u LB nego u drugim pneumonijama [26, 28, 39]. Neki autori smatraju da je hiponatremija vjerojatno rezultat sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) koja je nastala kao posljedica pneumonije [40, 41]. No, Richards to opovrgava i smatra da hiponatremija nastaje iz više razloga, i to hipotenzije, oligurije, infuzije hipotoničkih otopina, proljeva, te adrenalne insuficijencije [42]. Iako je patogeneza hiponatremije spekulativna, mi smo skloniji mišljenju Richardsa, tim više što smo potvrdili da je hiponatremija češća u bolesnika s proljevom.

Za razliku od toga, ostali patološki laboratorijski nalazi, uključujući jetrene testove, hematološke parametre, te ureu i kreatinin, ne registriraju se mnogo češće u LB nego u drugim pneumonijama [25, 28]. U našim prijašnjim izvješćima opisuju se slični laboratorijski nalazi kao i sada [18, 28].

Seedat i sur. opisuju EKG promjene u 31 % bolesnika s pneumonijom, te ih dovode u vezu s hipoksijom, elektrolitskim disbalansom, adrenergičkom stimulacijom i s izravnim kardiotropnim djelovanjem uzročnika pneumonije [43].

Rendgenska snimka pluća u LB nije karakteristična, no rendgenska progresija infiltrata i pleuralni izljev u prvom tjednu bolesti opisuju se u više od polovice bolesnika, unatoč odgovarajućem liječenju i kliničkom poboljšanju [44]. Isto tako, Muder i sur. opisuju diskrepancu između radiološkog pogoršanja i kliničkog poboljšanja [45]. Stoga se rendgenska snimka pluća u LB koristi samo za praćenje bolesti, a nema neko diferencijalnodijagnostičko značenje u odnosu na druge pneumonije.

U 6/60 naših bolesnika zbog razvoja akutne respiratorne insuficijencije primjenjena je mehanička ventilacija pluća, a u četiri bolesnika registriran je ARDS. Jedan bolesnik je umro s kliničkom slikom višestrukog zatajenja organa, što čini mortalitet od 1,7 %. Nizak mortalitet u naših bolesnika posljedica je više faktora: većina naših bolesnika imali su blaži oblik bolesti, naše dugogodišnje iskustvo s ovom bolesti i u vezi s tim rani početak adekvatne antimikrobne terapije, te vrhunska medicinska skrb u jedinici intenzivne skrbi u najtežih oblika bolesti.

Mortalitet u LB ovisi o težini kliničke slike, imunološkom statusu i drugim rizičnim čimbenicima, o izvoru infekcije (iz opće populacije ili hospitalno stečena), te o inicijalnom empirijskom antimikrobnom liječenju. Najvažniji nepovoljni prognostički faktori u LB jesu: APACHE II skor > 15 kod prijama, endotrahealna intubacija, starija životna dob, stanje nakon transplantacije bubrega, maligna bolest, imunosupresivno liječenje, bolest koju uzrokuje *L. pneumophila* serotip 6 i zakašnjenje odgovarajuće antibiotsko liječenje [46]. Brojna istraživanja ističu da je pravodobno odgovarajuće antimikrobno liječenje vrlo važno za klinički tijek i konačni ishod LB [6, 19, 47, 48]. Isto tako, dokazano je da je visoka koncentracija željeza čimbenik rizika za teži oblik LB, jer rast i razmnožavanje *L. pneumophila* u monocitima ovisi o željezu [49]. S druge strane, interferon-gama ima važnu ulogu u metabolizmu željeza u monocitima, te je snažan aktivator makrofaga i u eksperimentalnim modelima se uspješno koristi u terapiji LB [50]. Mortalitet u LB iznosi 5–25 % u imunokompetentnih bolesnika, a značajno raste u imunokompromitiranih bolesnika [6, 10].

Zaključak

Nema karakterističnih epidemioloških, kliničkih, laboratorijskih ili rendgenskih pokazatelja prema kojima bi

se legionarska bolest sa sigurnošću razlikovala od drugih vrsta pneumonija. Ipak, neki pokazatelji mogu biti indikativni. Tako simptomi bolesti više sliče drugim vrstama atipičnih pneumonija (vrućica, znakovi algičnog sindroma i podražajni kašalj u većine bolesnika), a laboratorijski nalazi bakterijskim pneumonijama (ubrzana SE, visoka vrijednost CRP-a, leukocitoza uz neutrofiliju). Uz to, u više od polovice bolesnika registrira se hiponatrijemija, a u gotovo trećine simptomi sa strane gastrointestinalnog trakta (povraćanje i/ili proljev).

Literatura

- [1] Fraser DW, Tsai T, Ornstein W, i sur. Legionnaires' disease. Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189–97.
- [2] Terranova W, Cohen ML, Fraser DW. Outbreak of legionnaires' disease diagnosed in 1977. *Lancet* 1978;2:122–4.
- [3] Osterholm MT, Chin TD, Osborne DO, i sur. A 1957 outbreak of legionnaires' disease associated with a meat packing plant. *Am J Epidemiol* 1993;117:60–7.
- [4] McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977;297:1197–203.
- [5] Muder RR, Yu VL, Woo A, i sur. Mode of transmission of *Legionella pneumophila*: A critical review. *Arch Intern Med* 1986;146:1607–12.
- [6] Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease: Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417–22.
- [7] Marston BJ, Pluuffe JF, File TM, i sur. 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;157:1709–18.
- [8] Fang GD, Fine M, Orloff J, i sur. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307–16.
- [9] Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, i sur. Community acquired pneumonia: Impact of immune status. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1309–15.
- [10] Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682–7.
- [11] Roig J, Rello J, Yu VL. Legionnaires' disease: A guide to diagnosis and therapy. *J Resp Dis* 2002;23:229–34.
- [12] Fields B, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:506–26.
- [13] Benin AL, Benson RF, Arnold KE, i sur. 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;185:237–43.
- [14] Den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J. i sur. A large outbreak of legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002;18:847–51.
- [15] Petričević I, Presečki V, Soldo I. Legionarska bolest u naših bolesnika. *Liječ Vjesn* 1980;102:181–4.

- [16] Petričević I, Kuzman I, Babić K, i sur. Značajke legionarske bolesti u bolesnika iz prve dokazane epidemije u Jugoslaviji. *Liječ Vjesn* 1988;110:265–8.
- [17] Gjenero-Margan I, Draženović V, Vrbica J, i sur. Epidemija legionarske bolesti u jednom hotelu. *Liječ Vjesn* 1989;111:81–4.
- [18] Kuzman I. *Legionella pneumophila*. U: Kuzman I. Pnevmonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1999;199–217.
- [19] Formica N, Yates M, Beers M, i sur. The impact of diagnosis by *Legionella* urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2001;127: 275–80.
- [20] Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:286–90.
- [21] Sočan M, Marinić-Fišer N, Kerše D. Comparison of serologic test with urinary antigen detection for diagnosis of legionnaires' disease in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:201–4.
- [22] Fine MJ, Stone RA, Singer DE, i sur. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: Results from the Pneumonia Patients Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:970–80.
- [23] Bartlett JG. Legionnaires' disease: overtreated, underdiagnosed. *J Crit Illness* 1993;8:755–68.
- [24] Kuzman I. Legionarska bolest u nas nije rijetka. *Liječ Vjesn* 1996;118:59–62.
- [25] Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur Resp J* 2002;20(Suppl. 36):20–7.
- [26] Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, i sur. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;113: 1195–200.
- [27] Falguera M, Sacristan O, Nogues A, i sur. Nonsevere community-acquired pneumonia. Correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001;1866–72.
- [28] Kuzman I, Soldo I, Schonwald S, Čulig J. Azithromycin for treatment of community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: A retrospective study. *Scand J Infect Dis* 1995;27: 503–5.
- [29] Johnson JD, Raff M, VanArsdall J. Neurologic manifestations of legionnaires' disease. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:303–10.
- [30] Gibertini M, Newton C, Klein TW, Fridman H. *Legionella pneumophila*-induced visual learning impairment reversed by anti-interleukin-1 beta. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;210:7–11.
- [31] Miyamoto H, Ogawa M, Maruta K, i sur. Temperature effects on *Legionella pneumophila* killing by an multiplication in phagocytes of guinea pigs. *Micobiol Immunol* 1995;39:647–54.
- [32] Plaschke M, Strohle A, Then Bergh F, Backmund H, Trenkwalder C. Neurologic and psychiatric symptoms of legionella infection. A report and overview of the clinical spectrum. *Nervenartz* 1997; 68:342–5.
- [33] Van Arsdall JA, Wunderlich HF, Melo JC, Nagar D, Ferris FZ....The protean manifestations of Legionnaires' disease. *J Infect* 1983;7:51–62.
- [34] Johnson JD, Raff MJ, Van Arsdall JA. Neurologic manifestations of Legionnaires' disease. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:303–10.
- [35] Schurmann D, Ruf B, Hertel G, Pohle HD. Neurologic symptoms in Legionella infection. A case report ... clinical aspects and diagnosis of legionellosis. *Nervenartz* 1986;57:487–9.
- [36] Roig J, Aquilar X, Ruiz J, i sur. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. *Chest* 1991; 99:434–50.
- [37] Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia. *Chest* 2001;120:1064–71.
- [38] Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M, Garcia-Pares D, Reynaga E, Garcia-Nunez M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004;36:330–4.
- [39] Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, i sur. Legionnaires' disease: New clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982;73:357–61.
- [40] Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: clinical features of 24 cases. *Ann Intern Med* 1978;89:297–309.
- [41] Nusser RA, Tarkoff MP. Legionnaires' disease causing adult respiratory distress syndrome. *West J Med* 1978;128:443-8.
- [42] Richards V. Hyponatremia in Legionnaires' disease. *Ann Intern Med* 1979;90:132–3.
- [43] Seedat MA, Feldman C, Skoularigis J, Promnitz DA, Smith C, Zwi S. A study of acute community-acquired pneumonia, including details of cardiac changes. *Quart J Med* 1993; 86: 669–75.
- [44] Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM, Breiman RF. The radiologic manifestations of legionnaires' disease. The Ohio community-based pneumonia incidence study group. *Chest* 2000;117:398–403.
- [45] Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of *Legionella* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987;2:242–54.
- [46] Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: A rational approach to therapy. *J Antimicrobiol Chemother* 2003;51:1110–29.
- [47] El-Elbiary M, Sarmiento X, Torres A, i sur. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1467–72.
- [48] Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, i sur. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: Prognostic factors, impact of deyaled appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002;28: 686-91.
- [49] Vikram HR, Bia FJ. Severe *Legionella pneumophila* pneumonia in a patient with iron overload. *Scand J Infect Dis* 2002;34:772–4.
- [50] Shinozawa Y, Matsumoto T, Uchida K, Tsujimoto S, Iwakura Y, Yamaguchi K. Role of interferon-gamma in inflammatory responses in murine respiratory infection with *Legionella pneumophila*. *J Med Microbiol* 2002;51:225–30.