



## SERIE I: Sección LEXIONELOSE: Informe 1

### PROTOCOLO DE VIXILANCIA DA PNEUMONÍA POR LEXIONELA

#### O protocolo de vixilancia da pneumonía por lexionela forma parte do Programa Galego de Prevención e Control da Lexionelose

(Data de edición: novembro 2003)

#### ÍNDICE

- |                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| - INTRODUCCIÓN  | - MEDIDAS DE CONTROL |
| - EPIDEMIOLOXÍA | - BIBLIOGRAFÍA       |

#### INTRODUCTION

A pneumonía por lexionela é unha das dúas formas clínicas da lexionelose, termo xenérico co que se designa a enfermidade que causan as bacterias do xénero *Legionella*, sinaladamente a *L. pneumophila*.

Cando producen pneumonía, esta pódese presentar acompañada da afectación de diversos órganos; en xeral: cerebro, riles, fígado e intestinos, polo que se poden presentar síntomas de confusión mental, fallo hepático e /ou dos riles e diarrea.

A outra forma clínica da lexionelose, a Febre de Pontiac, non é obxeto deste protocolo de vixilancia. Trátase dun cadro gripal que se presenta de 4 a 66 horas despois da exposición á lexionela ou os seus antíxenos. Foron descritos cadros producidos por *L. pneumophila*, *L. micdadei*, *L. anisa* e *L. feeleii*.

Como enfermidade, a pneumonía por lexionela foi decrita por vez primeira con motivo dun abrocho que ocorreu en 1976, no Hotel Bellevue Stratford en Filadelfia, Estados Unidos. De entón a hoxe declaráronse numerosos abrochos de pneumonía por lexionela, asociados preferentemente a sistemas de refrixeración e humidificación do aire. Un destes abrochos, con 35 casos e unha letalidade do 11'4%, ocorreu en Vigo no mes de outubro de 2000.<sup>1</sup>

Ademais de abrochos, a pneumonía por lexionela pode producir casos illados, dos ca súa frecuencia está a medrar nos últimos anos. Como se mira na táboa 1, o número de casos notificado en 2002 tanto en Galicia como en España é moito máis elevado que o de 1998.

<sup>1</sup> DXSP. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol XIII, nº1.

**TÁBOA 1: Casos illados de pneumonía por lexionela notificados en Galicia e España: 1998-2002**

Ano	1998	1999	2000	2001	2002
Galicia	10	8	13	29	68
España	295	303	452	632	1050

Este aumento na frecuencia de casos illados de pneumonía por lexionela pódese deber, en parte, a un aumento da poboación exposta, polo uso crecente nos países industrializados dos sistemas de climatización, instalacións productoras de aerosois, humidificadores, bañeiras de hidromasaxe, etc. Mais tamén se debe á xeralización, como proba diagnóstica, da detección nos ouriños do antíxeno de *L. pneumophila* do serogrupo 1, que pola súa rapidez, sinxeleza e sensibilidade, permite identificar como lexionelose un maior número de casos de pneumonía<sup>2</sup>.

Esta proba de detección do antíxeno en ouriños, que está xa a muda-la percepción que se tiña da incidencia de pneumonía por lexionela, é unha máis das técnicas diagnóstica dispoñibles, das que é convinte facer unha pequena lembranza.

### **TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS**

**Illamento.** A mostra cultivase en medio BCYE $\alpha$  ou BMPA, tarda de 3 a 9 días e as mostras danse como negativas ós 15 días.

**Seroloxía.** Os estudos de anticorpos están baseados en técnicas de inmunofluorescencia (IF) e de inmunoensaio encimático (ELISA) que, como seroconversión, teñen unha sensibilidade do 50% e unha especificidade do 96-99%. Este tipo de determinación é máis útil en estudos epidemiolóxicos que nos clínicos, debido ó retraso na determinación da fase convalescente. Ademais, é importante que a determinación sexa tanto de IgG como IgM porque, deste

xeito, mellórase ostensiblemente a sensibilidade da proba.

Os estudos cunha soa mostra, especialmente cando son da fase aguda, son problemáticos, pola prevalencia de anticorpos contra a *Legionella pneumophila* do serogrupo 1 na poboación adulta san, que varía de 1 a 16%, un valor que non está claro se é o resultado do contacto con lexionela ou dunha resposta antixénica a outras bacterias comúns e próximas antixenicamente á lexionela.

**DetECCIÓN DO ANTÍXENO EN OURIÑOS.** As diferentes probas detectan antíxenos solubles de *L. pneumophila* do serogrupo 1 mediante radioinmunoensaio (RIA), ELISA ou inmunocromatografía (IC). Os resultados están dispoñibles en poucas horas no caso da detección mediante ELISA ou RIA, e en 15 minutos mediante IC. Detectan lexionela cunha especificidade de preto do 100% e unha sensibilidade de, aproximadamente, o 80%, aínda que esta, sen que varíe a especificidade, aumenta a medida que o fai a concentración dos ouriños, tanto coa RIA de Binax como cos ELISA de Binax, Bartels e Biotest, e a IC de Binax. Hai que ter en conta tamén que estas probas, aínda que foron deseñadas para detectar antíxenos de *L. pneumophila* do serogrupo 1, amosan certa heteroxeneidade que lles permite detectar, con maior ou menor sensibilidade, outras especies e serogrupos de Lexionela.

Polo demais, o antíxeno pódese manter positivo en ouriños durante semanas despois de que se iniciase o tratamento antibiótico axeitado, aínda que este período pode ser tan curto como 4 días e mesmo supera-los 6 meses.

**Identificación mediante IF directa.** É unha proba rápida, os falsos positivos son debidos normalmente a reaccións cruzadas con outras bacterias. A sensibilidade para a detección directa de *L. pneumophila* serogrupo 1 en mostras respiratorias varía do 33 ó 70%, e a súa especificidade do 96 ó 99%.

<sup>2</sup> DXSP. Boletín Epidemiolóxico de Galicia; vol XVI, nº3.

## EPIDEMIOLOXÍA

**1.- Axente etiolóxico.** Os microorganismos do xénero *Legionella* son bacilos gram-negativos. Crecen en condicións de aerobiosis, aínda que toleran pequenas cantidades de CO<sub>2</sub>. A pesar de que non presentan formas de resistencia (esporas), poden sobrevivir en condicións físico-químicas moi variadas. Asemade, pódense desenvolver intracelularmente nos macrófagos humanos e nos protozoos, e é isto último o que as protexe fronte ós tratamentos de eliminación e contribúe a aumenta-la súa virulencia.

O xénero *Legionella* inclúe 42 especies distintas (ve-la táboa 2), non todas elas patóxenas para os homes, e 64 serogrupos diferentes: un por cada especie, agás certas delas que conteñen máis de un serogrupo (indicados como "Sg" na táboa 2). Como acontece con moitas bacterias telúricas, o estudo sistemático do medio ambiente foi o que permitiu illar novas especies, e segue a ser moi probable que o seu número aumente durante algún tempo.

A *Legionella pneumophila* do serogrupo 1 é a que se illa con máis frecuencia en mostras clínicas (máis

do 80%), seguida da *L. pneumophila* serogrupo 6. Outras especies, como *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae* tamén produciron pneumonía en persoas inmunodeprimidas ou persoas hospitalizadas.

**2.- Reservorio e fonte de infección.** A auga constitúe o hábitat natural da *Legionella*, e por iso pódese atopar en ecosistemas acuáticos naturais como ríos, lagos, fangos, augas termais e terras de circulación da auga. Dende eles o microorganismo pode pasar ó sistema de distribución xeral da auga, mais o fai en tan pouca cantidade que non supón perigo para a saúde.

Para causar enfermidade é necesario que a bacteria poda proliferar, feito que adoita ter lugar en sistemas ou instalacións que necesitan auga para o seu funcionamento e onde se poden atopar temperaturas axeitadas (entre 20 e 45°C), protección física e sustancias nutritivas; e, ademais, que as instalacións dispersen as bacterias en gotiñas de auga. Cando estas teñen tamaños de 5 micrómetros ou menos, quedan suspendidas no aire e poden penetrar polas vías respiratorias ata os alvéolos pulmonares.

Os factores que favorecen a supervivencia da *Legionella* nos aerosois inclúen humidade alta, e ausencia de luz solar. A velocidade do vento e factores climáticos como inversión térmica, poden influír na supervivencia e na distancia que a bacteria pode viaxar.

Neste protocolo, ós sistemas que fan posible a proliferación e ulterior difusión da bacteria dáselles nome de **fontes de exposición** ou **instalacións de risco**. Entre elas atópanse: torres de refrixeración, condensadores evaporativos, equipos de enfriamento evaporativo, equipos de terapia respiratoria, humidificadores e humectadores, conductos de aire acondicionado, instalacións termais, piscinas climatizadas con movemento, fontes ornamentais, sistemas de rego por aspersion, elementos de refrixeración por aerosolización ó aire libre e tódolos aparellos que acumulen auga e poidan producir aerosois.

Pola súa banda, á fonte de exposición ou instalación de risco responsable da enfermidade dos casos dáselle, neste protocolo, o nome de **fonte de infección**.

**TÁBOA 2: Legionella species**

L. adelaidensis	L. longbeachae: Sg1 e 2
L. anisa	L. londiniensis
L. birminghamensis	L. maceachernii
L. bozemanii: Sg1 e 2	L. micdadei
L. brunensis	L. moravica
L. cherii	L. nautarum
L. cincinnatiensis	L. oakridgensis
L. dumoffii	L. parisiensis
L. erytra	L. pneumophila: Sg1 a 15
L. feeleii: Sg1 e 2	L. quateirensis
L. fairfieldensis	L. quinlivanii: Sg1 e 2
L. geestiana	L. rubrilucens
L. genomoespecies	L. sainthelensi: Sg1 e 2
L. gormanii	L. santicrucis
L. gratiana	L. shakespearei
L. hackeliae: Sg1 e 2	L. spiritensis
L. israelensis	L. steigerwaltii
L. jamestownensis	L. tucsonensis
L. jordanis	L. wadsworthii
L. lansingensis	L. wartersii
L. lytica	L. worsleiensis

**3.- Mecanismo de transmisión.** A transmisión prodúcese pola vía aérea, a través da inhalación de aerosois de auga contaminada.

**4.- Período de incubación.** O período de incubación oscila entre 2 e 10 días, aínda que é máis frecuente que sexa de 5 ou 6 días, e pode chegar a ser de ata tres semanas nos individuos inmunodeprimidos.

**5.- Período de transmisibilidade.** Non se documentou a transmisión persoa a persoa.

**6.- Susceptibilidade e resistencia.** A susceptibilidade é xeneral para toda a poboación, aínda que a enfermidade é máis frecuente segundo aumenta a idade (a maioría dos casos teñen máis de 50 anos), especialmente naquelas persoas que fuman ou teñen antecedentes de diabetes mellitus, enfermidades crónicas pulmonares, de enfermidades renais, tumores, deficiencias inmunitarias ou son pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras. É pouco frecuente que se vexan afectadas persoas por debaixo dos 20 anos. A razón de masculinidade é aproximadamente de 2'5/1.

**7.- Formas de presentación da enfermidade.** A pneumonía por lexionela pode adoptar as dúas formas de presentación seguintes:

**Caso illado:** Todo caso de pneumonía por lexionela que non estea vencellado epidemioloxicamente con outro caso. Nos casos illados establecerase relación causal cun lugar de exposición, cando o caso permaneceu sen saír del alomenos os 10 días previos ó inicio dos síntomas.

**Abrocho:** A efectos deste protocolo, considerase abrocho toda situación na que se producen dous ou máis casos de pneumonía por lexionela que están vencellados epidemioloxicamente; é dicir, que hai evidencia que permite pensar que os casos se produciron pola exposición a unha mesma fonte de infección. Alomenos un dos casos ten que ser "caso confirmado" (ver logo).

Para facilitala comunicación coa poboación, e segundo o lugar onde se produciu a exposición, fálase de abrocho (a) **pechado**, cando a exposición

ocorreu dentro dun establecemento; (b) **aberto**, cando a exposición ocorreu ó aire libre, nun espazo aberto; e (c) **mixto**, cando a exposición ocorreu tanto no interior como no exterior dun establecemento.

## MEDIDAS DE CONTROL

A vixilancia da pneumonía por lexionela atópase integrada no Programa Galego de Prevención e Control da Lexionelose co obxectivo de detectar as fontes de infección que están a producir enfermidade, e mesmo como sistema de avaliación dos resultados do dito programa.

### 1.- Conceptos xerais

**Caso:** Calquera cadro clínico do que un médico sospeite que pode ser unha pneumonía por *Legionella*.

**Notificación de casos e abrochos.** A notificación dos casos de pneumonía por lexionela é obrigatoria, ten periodicidade semanal e se fará de xeito numérico e individualizado, segundo se estipula no Sistema Xeral de Notificación Obrigatoria de Enfermidades (SXNOE).

A sospeita dun abrocho notificarase de forma urxente ó Sistema de Alerta Epidemiolóxica de Galicia (SAEG).

**Cualificación do caso cara á vixilancia.-** Tra-la notificación, haberá que coñecer os resultados das probas de laboratorio para establecer o grao de certidume con que conta o diagnóstico de pneumonía por lexionela. Os resultados desas probas recollense na "Enquisa de caso illado", que se atopa na páxina web da DXSP, e permitirán cualificar o caso como:

**Caso confirmado:** Persoa con diagnóstico clínico ou radiolóxico de pneumonía e resultado positivo nalgunha das probas de laboratorio seguintes: (a) illamento en secrecións respiratorias, tecido pulmonar ou sangue; (b) seroconversión: aumento de ata catro veces ou máis do título de anticorpos entre o soro tomado na fase aguda e a convalescente da enfermidade (de 3 a 6 semanas despois da primeira mostra); (c) detección do antíxeno específico nos ouriños.

**Caso probable:** Persoa con diagnóstico clínico ou radiolóxico de pneumonía con relación epidemiolóxica con un caso confirmado, ou ben persoa con diagnóstico clínico ou radiolóxico de pneumonía e un

dos seguintes parámetros microbiolóxicos: (a) inmunofluorescencia directa positiva con anticorpos monoclonais fronte a calquera especie ou serogrupo de *Legionella*, en secrecións respiratorias ou tecido pulmonar; (b) título elevado de anticorpos nun soro tomado na fase convalescente.

**Caso descartado:** Tódolos casos notificados que non cumpren os criterios para poder ser clasificados como casos confirmados ou probables.

**Identificación dos antecedentes de exposición.** A efectos deste protocolo, o termo exposición fai referencia ós lugares que xenericamente están asociados ó risco de transmisión da *Legionella*; lugares cara ós que pode emitir aerosois alomenos unha instalación capaz de multiplicar e difundir *Legionella* e que, como quedou dito, neste protocolo recibe o nome de “**fonte de exposición**” ou “**instalación de risco**”.

Estes lugares de exposición serán descritos polos doentes ben como establecementos (que é o termo co que neste protocolo se designa o espazo do interior de calquera edificación, mesmo o domicilio do doente), ou ben como zonas (é dicir, espazos abertos, ó aire libre, acotados con precisión variable).

Entrevistar ós casos permitirá identificalos antecedentes de exposición. A entrevista faise coa finalidade de obter unha relación exhaustiva dos lugares de exposición que os casos frecuentaron, ou ós que acudiron, nos 10 días que precederon ó inicio dos síntomas. Esta relación farase constar na enquisa de caso illado.

**Enquisa de caso illado.** A que en cada intre estea na páxina web da DXSP: <http://dxsp.sergas.es>

**Cualificación das exposicións segundo o seu ámbito.** Cara as medidas que se teñen que adoptar en resposta á notificación dun caso, é preciso cualificar cada unha das exposicións identificadas nun dos tres ámbitos seguintes:

**Laboral:** Exposición relacionada co ambiente de traballo do caso.

**Hospitalaria:** Exposición relacionada co ambiente interior dun hospital.

**Comunitaria:** Exposición que nin é laboral nin hospitalaria.

**Cualificación do caso pola súa orixe.** Para facilitar o control da enfermidade tanto dentro como fóra de Galicia, os casos notificados cualificaranse como:

**Caso importado:** Caso que permaneceu fora de Galicia os 10 días que precederon ó inicio dos síntomas.

**Caso de orixe dudosa:** Caso que permaneceu fora de Galicia alomenos 1 dos 10 días que precederon ó inicio dos síntomas.

**Caso autóctono:** Caso que non pode ser cualificado como importado nin dudoso.

**Detección de casos relacionados.** Casos relacionados son aqueles que compartiron unha mesma exposición nun período de 6 meses. Polo tanto, para detectar casos relacionados, estudaríanse os antecedentes de exposición de cada caso para mirar se coinciden coas dalgún outro caso ocorrido nos 6 meses anteriores.

**Nota:** Os casos relacionados non son necesariamente un abrocho, xa que a enfermidade pódese deber a exposicións distintas daquela que comparten. Pola contra, un abrocho non é mais que un conxunto de casos relacionados que estiveron expostos a unha mesma fonte de infección.

**Comunicación dos antecedentes de exposición.** Se o caso é autóctono ou de orixe dudosa, as exposicións identificadas que pertencen ó ámbito laboral de Galicia, notificaranse á Área de seguridade e saúde laboral; se houberse exposición hospitalaria, comunicarse ó hospital correspondente, que actuará segundo o indicado no protocolo interno de actuación.

As exposicións dos casos importados e dudosos, comunicaranse á DXSP.

**Identificación e avaliación das fontes de exposición.** Cada exposición pode indicar unha ou mais fontes de exposición, fontes que haberá que:

1.- **Identificar**, mediante o Censo de instalacións de risco ou, se é preciso, mediante un estudio de campo.

2.- **Avaliar**, de acordo ó indicado no documento “Avaliación do risco de *Legionella* asociado a instalacións<sup>3</sup>”. Segundo haxa ou non avaliacións anteriores

<sup>3</sup> DXSP. Documento interno.

da fonte, ó face-la avaliación procederáse do xeito seguinte:

- Avaliación nos 6 meses anteriores: utilizarase.
- Avaliación máis antiga: avaliarase de novo.
- Non hai avaliación previa: avaliarase.

#### **Identificación de fontes de infección “probables”.**

En xeral, cando os casos son illados rara vez se pode saber cal das fontes de exposición produciu a doenza; e mesmo tamén compre esperar que, das fontes de exposición identificadas polos antecedentes de exposición, non haxa ningún indicio que faga pensar cal delas xogou un papel na orixe do caso.

Nembargantes, en ocasións certos casos si contan entre os seus antecedentes de exposición con algunha fonte que, coa evidencia dispoñible, semella que foi a fonte de infección do caso, polo que neste protocolo se lle da o nome de “**fonte de infección probable**”. A evidencia que lle da ese carácter de probable constrúese ó xuntar diversos datos relativos á fonte de exposición e á exposición mesma; entre eles, o risco da fonte de exposición; que estea asociada a casos relacionados; que a exposición ocorra preto do foco de emisión; que a exposición teña unha frecuentación baixa (é dicir, que sexan poucas as persoas expostas); e que o caso estivese previamente san.

**Nota:** A relevancia desta consideración de probabilidade límitase ó eido do control da enfermidade, posto que provoca certas actuacións (ve-lo punto que segue), e non interesa ó eido da causalidade, que é imposible establecer nos casos illados agás cando (i) hai constancia da identidade molecular de dous illados microbiolóxicos, un obtido dunha mostra clínica do caso e o outro dunha mostra tomada na instalación de risco á que estivo exposto; ou (ii) cando o caso produciu unha exposición ben delimitada (ver logo) cara á que emite unha soa fonte.

**Investigación das fontes de infección “probables”.** Sempre que se identifique unha fonte de infección probable, haberá que:

- Tomar mostras da fonte.
- Xestionar-lo risco asociado á fonte (ie, toma-las medidas precisas para interrompe-la transmisión se a houbese).

#### **Investigación da exposición ben delimitada.**

Cando, polo motivo que sexa, a persoa estivo confi-

nada nun establecemento durante todo o período de incubación da enfermidade podemos dicir que se coñece de certo a exposición que o produciu. Cando se dea esta circunstancia haberá que:

- Identificar e avaliar tódalas fontes asociadas á exposición.
- Formular unha hipótese sobre a fonte de infección e trata-la do mesmo xeito que as fontes de infección “probables”.

**Investigación e control dun abrocho.** Sempre que se sospeite da existencia dun abrocho, iniciaranse as actividades orientadas á súa investigación e control, que se detallan en documentos diferentes segundo sexa o ámbito no que ocorreu a exposición que se hipotetiza como causa do abrocho, a saber:

- Cando se sospeita que a exposición ocorreu no ámbito laboral ou no comunitario: Recomendacións para a investigación e o control dun abrocho comunitario de lexionellose.
- cando se sospeita que a exposición ocorreu no ámbito hospitalario: O que ó respecto se especifique no protocolo interno de actuación.

## **2.- Actuacións do Sistema Asistencial**

Ademais do diagnóstico e tratamento dos casos, o Sistema Asistencial terá que:

#### **Fronte a un caso illado**

- a) Notifica-lo caso.
- b) Se hai antecedentes de exposición hospitalaria, segui-lo indicado no protocolo interno de actuación.

#### **Fronte a un abrocho**

- a) Notifica-la sospeita de abrocho.
- b) Se se sospeita que o abrocho está relacionado cunha exposición hospitalaria, investigar e controla-lo abrocho.

## **3.- Actuacións de Saúde Pública**

#### **Fronte a un caso illado.**

- a) Cualifica-lo caso cara á vixilancia.
- b) Identifica-los antecedentes de exposición.
- c) Cualifica-las posibles exposicións segundo o seu ámbito.
- d) Cualifica-lo caso segundo a súa orixe.
- e) Buscar casos relacionados.



- f) Comunica-los antecedentes de exposición.
- g) Identificar e avalia-las fontes de exposición.
- h) Identifica-las fontes de infección "probables".
- i) Investiga-las fontes de infección "probables".
- j) Investiga-la exposición ben delimitada.

#### Fronte a un abrocho.

- a) Se se sospeita que o abrocho está relacionado cunha exposición laboral ou comunitaria, investigar e controla-lo abrocho.
- b) Se se sospeita que o abrocho está relacionado cunha exposición hospitalaria, participar na investigación e control do abrocho.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Swanson M.S., Hammer B.K.. *Legionella Pneumophila* pathogenesis: A Fateful Journey from Amoebae to Macrophages. *Annu. Rev. Microbiol* 2000; 54:567-613
2. Yuri Belyi. Intracellular parasitism and molecular determinants of *Legionella* virulence. *Internatl. Microbiol* 1999; 2: 145-54
3. Aerobiological engineering. Legionnaires Disease. Pathogenicity and Design Considerations [consultado 04/07/2002]. Disponible en: <http://www.engr.psu.edu/www/dept/arc/server/wjk/wjkl.htm>.
4. Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose. *Bulletin Epidémiologique Hebdomaire*. N° 20-22.1997
5. Benson RF, Fields BS. Classification of the genus *Legionella*. *Semin Respir Infect*. 1998;13:90-99
6. Williams, J.F. et. al. "Microbial contamination of dental unit waterlines: prevalence, intensity and microbiological characteristics." *J. of American Dental Association*, 124, October 1993, pp. 59-65.
7. Yu VL. *Legionella pneumophila*. In: Mandell G, et al, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª Ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000: 2424-35
8. Murder RR. Other *Legionella* species. In: Mandell G, et al, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª Ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000: 2435-2441
9. Comisión de Salud Pública. *Recomendaciones para la Prevención y Control de la Legionelosis*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998
10. Departament de Sanitat i Seguretat Social. *Guía per la prevenció i el control de la legionel·losi*. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2001
11. Nichol KL, Parenti CM, Johnson JE. High prevalence of positive antibodies to *Legionella pneumophila* among outpatients. *Chest* 1991; 100:663-666.
12. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):506-26. Review
13. Johnson PD, Irving LB, Turnidge JD. Community-acquired pneumonia. *Med J Aust*. 2002 Apr 1;176(7):341-7. Review
14. Cosentini R, Tarsia P, Blasi F, Roma E, Allegra L. Community-acquired pneumonia: role of atypical organisms. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001 Dec;56(6):527-34. Review.
15. Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am*. 2001 Nov;85(6):1349-65, vii. Review.
16. Bochud PY, Moser F, Erard P, Verdon F, Studer JP, Villard G, Cosendai A, Cotting M, Heim F, Tissot J, Strub Y, Pazeller M, Saghafi L, Wenger A, Germann D, Matter L, Bille J, Pfister L, Francioli P. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Mar;80(2):75-87. Review
17. Shelton BG, Kerbel W, Witherell L, Millar JD. Review of Legionnaires' disease. *AIHAJ*. 2000 Sep-Oct;61(5):738-42. Review.