

Neumonía nosocomial por *Legionella pneumophila* en un trasplantado renal

R. Enríquez, D. Sanz Guajardo, J. L. Gallego, J. Fernández, M. I. Tomás, M. Salvá, F. Berisa, C. Sanz Moreno, J. Hernández Jara, J. Botella *

Resumen

Las infecciones pulmonares son una importante causa de mortalidad en los pacientes trasplantados, aunque algunas pueden curar si se realiza un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Presentamos un varón de 49 años, que 4 ½ meses después de haber recibido un riñón de cadáver, comenzó con diarrea. Veinte días después presentó de forma brusca una alta temperatura y condensación en el pulmón izquierdo. Se realizó una broncoscopia, siendo diagnosticado de neumonía por *L. Pn.* mediante inmunofluorescencia directa, cultivo del germen y elevación del título de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta. Se realizó también un diagnóstico de infección por megalovirus, en base al aislamiento del virus en el material obtenido por broncoscopia y a la seroconversión.

El paciente fue tratado con eritromicina, quedando apirético en pocas horas, pero la imagen radiológica no se ha resuelto totalmente a los 3 meses de evolución, aunque ha mejorado considerablemente.

A la vista de este caso, consideramos que la *L. Pn.* debe ser sistemáticamente incluida en el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares con fiebre en los pacientes trasplantados y que la eritromicina puede ser un antibiótico a usar empíricamente en las neumonías de origen no filiado en el trasplante renal.

Nosocomial pneumonia through *Legionella pneumophila* (LP) in a renal transplant

Pulmonary infections are an important cause of mortality in transplant patients, although some of them may be cured if an adequate diagnosis and treatment is made.

We present a 49 year-old male four and a half months after having received a cadaveric kidney, beginning with diarrhea. 20 days later he suddenly had a high temperature and condensation in the left lung. A bronchoscopy was made, giving a diagnosis of pneumonia through LP by means of direct immunofluorescence, culture of the germ and elevation of the titre of anti-bodies by indirect immunofluorescence. A diagnosis was also made of infection through citomegalovirus, on the basis of isolation of the virus in the

* Servicio de Nefrología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

material obtained by bronchoscope and at the seroconversion.

The patient was treated with Eritromicine, becoming afebrile in a few hours, but the radiological image has not been completely solved after 3 months evolution, although there has been a considerable improvement.

In view of this case, we believe that LP must be systematically included in the differential diagnosis of pulmonary infiltrations with high temperatures in transplant patients and that Eritromicine can be an antibiotic to be used empirically for pneumonias of an origin not connected to the renal transplant.

Introducción

Las infecciones pulmonares constituyen un importante problema en el trasplante renal, tanto por su frecuencia como por la mortalidad que conllevan, que alcanza en algunas series hasta el 30 y 50 %. El pronóstico mejora considerablemente con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado (1-3).

La *Legionella pneumophila* (*L. Pn.*), agente etiológico de la Enfermedad de los legionarios (EL), es un bacilo aerobio gram (-), aislado en 1977 por McDade et al. (4), a raíz del brote de neumonía que se produjo en el verano de 1976 en Filadelfia (5). La enfermedad puede producirse tanto en forma epidémica como esporádica (6-8).

Posteriormente, se comprobó que la *L. Pn.* podía comportarse como un agente oportunista en el medio hospitalario y que los pacientes inmunosuprimidos, y en concreto los trasplantados renales, eran particularmente susceptibles a la misma (7, 9-14). Existen numerosas publicaciones internacionales que hacen referencia a trasplantados renales con infecciones por *L. Pn.* (15-21), si bien son todavía escasas las publicaciones nacionales (22).

En el presente trabajo, analizamos el caso de un paciente que recibió un trasplante renal (TR) de cadáver y que posteriormente desarrolló una neumonía por *L. Pn.* asociada a una infección por citomegalovirus (CMV).

Caso clínico (fig. 1)

Varón de 49 años, con IRC secundaria a nefroangioesclerosis maligna, en programa de hemodiálisis desde julio de 1979.

En junio de 1983 recibió un riñón de cadáver. Donante y receptor eran isogrupo y tenían en común una identidad en el locus A, una en el locus B y otra en el DR.

La medicación inmunosupresora se inició a dosis de 3 mg/kg/día de metilprednisolona y 2 mg/kg/día de azatioprina, disminuyendo paulatinamente hasta llegar a 0,5 mg/kg/día de prednisona y a 1,5 mg/kg/día de azatioprina al final del primer mes.

La creatinina plasmática disminuyó hasta 3,3 mg % a los 27 días del TR, comenzando posteriormente a elevarse de modo progresivo. El deterioro de la función renal se acompañó de una ligera disminución en la diuresis, pero no hubo fiebre, aumento de tamaño o dolorimiento sobre el injerto, ni cambios significativos en la tensión arterial, proteinuria y excreción urinaria de sodio.

Se realizaron urografía intravenosa, ecografía

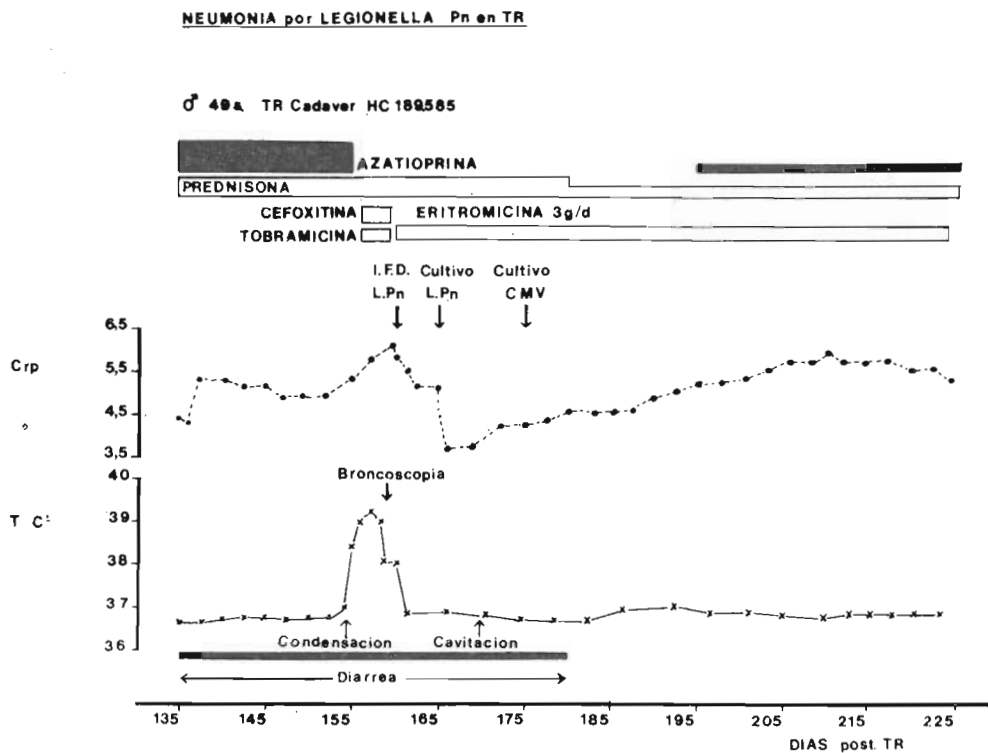


Fig. 1.

y estudios isotópicos, descartándose problema urológico o vascular severo, por lo que ante la posibilidad de que se tratase de una crisis de rechazo se administraron cinco bolus de 500 mg de metilprednisolona, sin que mejorase la función renal de forma evidente.

Cuatro meses y medio después del TR comenzó con diarrea acuosa sin fiebre ni dolor abdominal, sin que los diversos estudios que se realizaron determinaran la causa de la misma. Veinte días más tarde, presentó de forma brusca fiebre de 38,4 °C sin disnea, tos, expectoración

ni dolor torácico. En la auscultación pulmonar, destacaban estertores en ambas bases y soplo tubárico en la base izquierda, siendo el resto de la exploración normal. La radiografía de tórax reveló imagen de condensación en el lóbulo superior izquierdo (fig. 2).

Se suspendió la azatioprina, no se modificó la dosis de prednisona y se añadieron cefoxitina y tobramicina, persistiendo sin embargo la fiebre y aumentando de tamaño la condensación. Cuatro días después de comenzar con la fiebre, se realizó broncoscopia para obtener material de

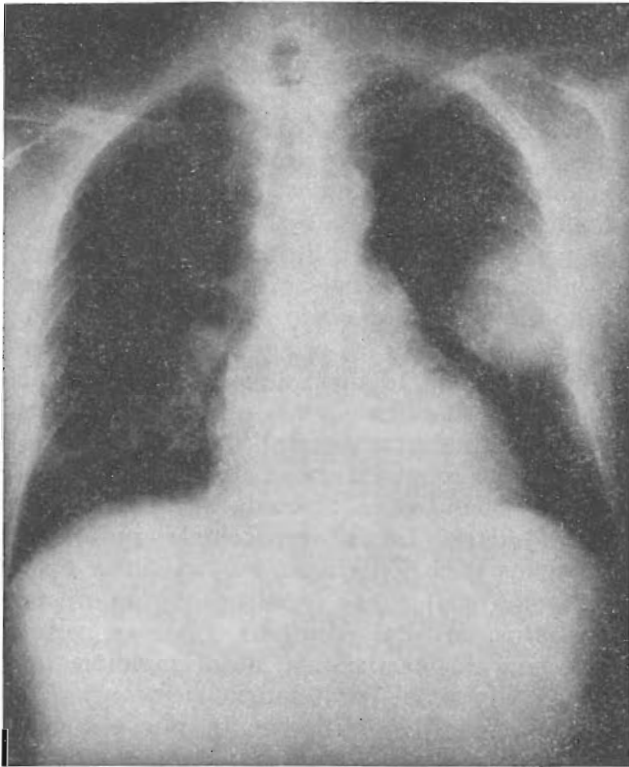


Fig. 2.

cultivo, siendo la inmunofluorescencia directa positiva para la L. Pn. serogrupo 5, por lo que se comenzó con eritromicina.

Días más tarde se cultivaron sobre dicho material L. Pn. serogrupo 5 y CMV. Los anticuerpos anti-*Legionella* (cuadro I) por inmunofluorescencia indirecta fueron negativos al comienzo de la fiebre, alcanzaron un título de 1/256 para el serogrupo 5 a los 20 días y descendieron a 1/64 a los 3 meses y medio.

CUADRO I

Anticuerpos anti-*Legionella* (IFI)

Día	Título
+ 5	Negativos
+ 20	1/256
+ 100	1/64

Los anticuerpos anti-CMV por técnica de fijación del complemento mostraron los siguientes títulos: — 1/64 un mes antes del cuadro febril, + 1/64 al inicio del mismo y + 1/256 a los 3 meses y medio.

Coincidiendo con el cuadro febril, el paciente mostró una elevación de la creatinina plasmática de 4,8 a 6,1 mg %, descendiendo hasta 3,6 mg %, días después de comenzar con la eritromicina.

Otros datos analíticos a destacar fueron: leucocitos de 13.000/mm³ con 6 cayados, 93 segmentados y 1 linfocito, hipofosfatemia y elevación de GOT, GPT, gamma-GT y fosfatasa alcalina.

La eritromicina se administró a dosis de 3 g/día, 9 días por vía i. v. y 55 días por vía oral. La mejoría clínica del paciente fue rápida, quedando apirético en pocas horas; por el contrario, la evolución radiológica ha sido menos favorable: a las 2 semanas de aparecer la condensación, se observó en su porción central una zona radiolúcida sugestiva de cavitación (fig. 3); posteriormente, aunque la imagen ha mejorado considerablemente, no se ha resuelto por completo (fig. 4).

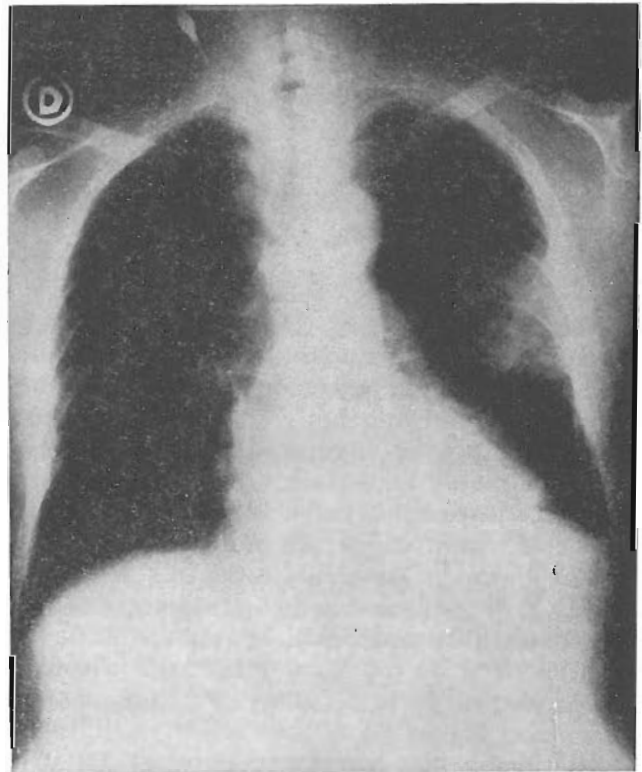


Fig. 3.

A los 64 días de tratamiento se suspendió la eritromicina, el paciente se encontraba apirético y la creatinina plasmática se mantenía alrededor de 5 mg %.

Comentarios

El diagnóstico diferencial de la fiebre con infiltrados pulmonares en el trasplante renal engloba, tanto agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos, protozoos, helmintos...), como no infecciosos (edema pulmonar, embolismo pulmonar, efecto de fármacos, neoplasia, reacción por

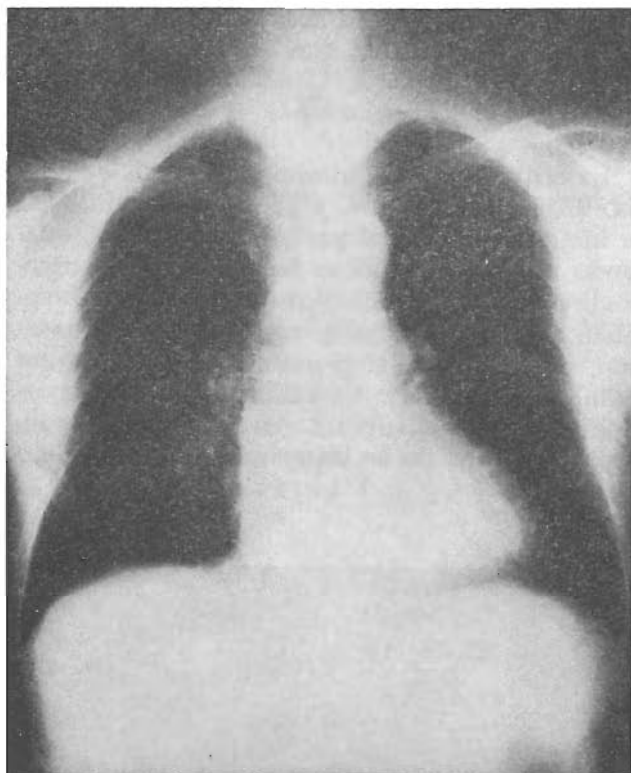


Fig. 4.

leucoaglutininas, etc.) (2, 23). Aunque puede realizarse una aproximación diagnóstica, considerando el tiempo de aparición tras el trasplante, la rapidez de la evolución y la radiología (2, 23), estos datos pueden carecer de valor en un paciente concreto.

La L. Pn. es un germen bien reconocido actualmente como causa de neumonía en el TR (15-22), llegando en algunos Centros a afectar casi al 15 % de los pacientes trasplantados (13, 20), siendo de adquisición intrahospitalaria en más del 60 % de los casos y llegando a constituir la tercera parte del total de neumonías nosocomiales (24).

El tiempo que transcurre entre el TR y la EL es muy variable, pudiendo oscilar entre pocos días y más de 1 año (20). En nuestro paciente, transcurrieron más de 5 meses entre el TR y la neumonía por L. Pn. y menos de 4 entre la misma y el último bolus de metilprednisolona.

Se conocen diez serogrupos de L. Pn., siendo el más frecuente el 1, mientras que el 5, como el de nuestro paciente, es mucho más raro (25-28).

Desde el punto de vista epidemiológico, debe señalarse que los trasplantados renales representan una fracción dentro de los sujetos inmunodeprimidos con riesgo particularmente elevado de contraer la EL y que la evolución en ellos es más severa (7, 13).

La enfermedad de los legionarios (EL) puede

producirse tanto en el seno de brotes epidémicos como en forma de casos esporádicos, con una incidencia máxima entre los meses de junio y octubre (6-8).

Junto a la posibilidad de seroconversión asintomática (13), la L. Pn. produce fundamentalmente dos cuadros clínicos: 1) la Enfermedad de los legionarios, forma neumónica con importante mortalidad y morbilidad (5); 2) la Fiebre de Pontiac, cuadro gripal no neumónico, con un período de incubación corto y autolimitado (29).

La EL se caracteriza por un período de incubación entre 2 y 10 días, aunque puede llegar hasta 28. Las manifestaciones iniciales consisten en anorexia, malestar general, mialgias, diarrea, fiebre, etc. La temperatura se eleva de forma escalonada, siendo poco afectada por corticoides y antitérmicos. La sintomatología pulmonar (disnea, tos seca o poco productiva, dolor torácico, hemoptisis) puede acompañarse de afectación gastrointestinal (diarreas, náuseas, vómitos...), neurológica (cefalea, desorientación, obnubilación) y renal (proteinuria, hematuria, insuficiencia renal). Analíticamente, puede encontrarse leucocitosis, hiponatremia, hipofosfatemia y elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y CPK (5-7, 30).

Nuestro paciente no tuvo sintomatología pulmonar, a pesar de la afectación radiológica. Tampoco sabemos si la diarrea, que empezó 20 días antes que la fiebre, ha estado relacionada con la L. Pn. o con el CMV (31).

Radiológicamente, comienza por infiltrados alveolares no homogéneos, con predominio en los lóbulos inferiores. Al evolucionar la enfermedad, se produce la progresión hasta la imagen de condensación, a veces con afectación contralateral. Más rara es la resolución del infiltrado inicial y la aparición de infiltrados en otras zonas o el comienzo como derrame pleural sin infiltrados pulmonares (7, 30, 32). La cavitación, como sucedió en nuestro paciente, no es excepcional, sobre todo en inmunosuprimidos, aunque no siempre se ha excluido que estuviera producida por otros gérmenes acompañantes (11, 12, 20, 22, 33-35).

Con frecuencia, existe disociación entre la evolución clínica y radiológica, de forma que la desaparición de las alteraciones radiológicas puede tardar varios meses e incluso no ser completa, como en nuestro paciente (7, 35, 36).

Actualmente, no se considera que existan datos clínicos, analíticos ni radiológicos específicos de la EL (24, 25), por lo que el diagnóstico debe realizarse por métodos de laboratorio, de entre los que cabe destacar: 1) Inmunofluorescencia directa sobre muestras clínicas: tiene una sensibilidad baja, pero permite realizar un diag-

nóstico rápido, como en nuestro paciente. 2) Cultivo del germen: establece el diagnóstico con certeza, pero se necesitan de 4 a 7 días para el crecimiento. 3) Detección de anticuerpos anti-Legionella, fundamentalmente por inmunofluorescencia indirecta: se considera diagnóstico un aumento por lo menos de cuatro veces hasta títulos $\geq 1/128$, mientras que títulos únicos $\geq 1/256$, junto a un cuadro clínico compatible, son sólo sospechosos de infección reciente. Los anticuerpos tardan varias semanas en elevarse y a veces no lo hacen nunca y, por otra parte, presentan reacciones cruzadas con otros gérmes (4, 7, 28, 37, 38).

Otras técnicas de diagnóstico rápido son el RIA y el ELISA para antígeno de L. Pn. en orina (39).

En el paciente inmunosuprimido, el diagnóstico diferencial de la EL debe hacerse fundamentalmente con: neumonía necrotizante por gram (—), aspergilosis invasiva, forma pulmonar de la ficomycosis e infección por Nocardia asteroides (27).

La asociación entre L. Pn. y otros agentes infecciosos, entre ellos el CMV, como en nuestro caso, ya ha sido referida en la literatura con anterioridad (7, 11, 12, 15, 20).

Aunque son bien conocidos el efecto inmunodepresor y la tendencia a las sobreinfecciones que ocasiona el CMV, no podemos precisar si existió alguna relación entre CMV y L. Pn. en nuestro paciente; por otra parte, se ha sugerido la posibilidad de que la EL represente la reactivación de una infección latente en pacientes inmunosuprimidos (40).

La eritromicina es el antibiótico de elección en la EL. La dosis recomendada oscila entre 2 y 4 g/día, durante un mínimo de 3 semanas. Parece conveniente, sobre todo en pacientes con mal estado general, iniciarla por vía intravenosa y continuar luego por vía oral. Se han comunicado recaídas en pacientes tratados durante menos de 3 semanas, e incluso en un trasplantado renal que recibió eritromicina oral durante 3 semanas. La rifampicina es también eficaz, pero no debe darse nunca aislada, por el rápido desarrollo de resistencia. Se ha recomendado asociarla a la eritromicina, cuando la resolución es lenta o se produce cavitación. Conviene puntualizar, sin embargo, que la rifampicina es un inductor microsomal, por lo que puede disminuir los niveles plasmáticos de eritromicina, y que actualmente no hay pruebas objetivas de que la asociación rifampicina más eritromicina proporcione mejores resultados que la eritromicina sola en la EL (7, 11, 12, 18, 27, 41).

Como no se conoce la duración óptima del tratamiento, ante la imagen de cavitación que

presentó nuestro paciente, mantuvimos la eritromicina durante más de 2 meses, suspendiéndola por la buena evolución clínica y la apreciable mejoría radiológica.

Hay autores que, al igual que hicimos nosotros, se muestran partidarios de reducir la inmunosupresión (15, 20), mientras que otros la mantienen e incluso no vacilan en aumentarla si se produce un episodio de rechazo (12, 42).

Por último, queremos insistir en la ausencia de datos clínico-radiológicos patognomónicos de la EL, por lo que ésta debe ser considerada de manera sistemática en cualquier trasplantado renal con fiebre e infiltrados pulmonares, y que puede usarse la eritromicina como antibiótico de cobertura hasta establecer el diagnóstico definitivo (17, 43).

Nota de agradecimiento: A la Dra. M. Rodríguez Creixems, del Centro Ramón y Cajal, y al Centro Nacional de Virología de Majadahonda.

Bibliografía

1. Crosnier, J.: Extrarenal complications. En: Hamburger, J., Crosnier, J., Bach, J. F., Kreis, H. (eds.). Renal Transplantation: theory and practice. Baltimore, London, Williams and Wilkins, 232-267, 1981.
2. Ramsey, P. G.; Rubin, R. H.; Tolkoff-Rubin, N. E.; Cosimi, A. B.; Russell, P. S.; Greene, R.: The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: etiology, clinical manifestations and management. Medicina (Baltimore), 59, 206-222, 1980.
3. Williams, D. M.; Kriek, J. A.; Remington, J. S.: Pulmonary infection in the compromised host. Am. Rev. Resp. Dis., 114, 359-394, 593-627, 1976.
4. McDade, J. E.; Shepard, C. C.; Fraser, D. W.; Tsai, T. F.; Redus, M.; Dowdle, W. R. and the Laboratory Investigation Team: Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N. Engl. J. Med., 297, 1197-1203, 1977.
5. Fraser, D. W.; Tsai, T. F.; Orenstein, W. et al.: Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N. Engl. J. Med., 297, 1189-1197, 1977.
6. Gregory, D. W.; Schaffner, W.; Alford, R. H.; Kaiser, A. B.; McGee, Z. A.: Sporadic cases of Legionnaires' disease: the expanding clinical spectrum. Ann. Intern. Med., 90, 518-521, 1979.
7. Kirby, B. D.; Snyder, K. M.; Meyer, R. D.; Finegold, S. M.: Legionnaires' disease: report of sixtyfive nosocomially acquired cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 59, 188-205, 1980.
8. England III, A. C.; Fraser, D. W.; Plikaytis, B. D.; Tsai, T. F.; Storch, G.; Broome, C. V.: Sporadic Legionellosis in the United States: the first thousand cases. Ann. Intern. Med., 94, 164-170, 1981.
9. Beaty, H. N.; Miller, A. A.; Broome, C. V.; Goings, S.; Phillips, C. A.: Legionnaires' disease in Vermont, May to October 1977. JAMA, 240, 127-131, 1978.
10. Eickhoff, T. C.: Epidemiology of Legionnaires' disease. Ann. Intern. Med., 90, 499-502, 1979.
11. Saravolatz, L. D.; Burch, K. H.; Fisher, E. et al.:

- The compromised host and Legionnaires' disease. *Ann. Intern. Med.*, 90, 533-537, 1979.
12. Gump, D. W.; Frank, R. O.; Winn, W. C.; Foster, R. S.; Broome, C. V.; Cherry, W. B.: Legionnaires' disease in patients with associated serious disease. *Ann. Intern. Med.*, 90, 538-542, 1979.
 13. Haley, C. E.; Cohen, M. L.; Halter, J.; Meyer, R. D.: Nosocomial Legionnaires' disease: a continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center. *Ann. Intern. Med.*, 90, 583-586, 1979.
 14. Cohen, M. L.; Broome, C. V.; Paris, A. L.; Martin, W. T.; Allen, J. R.: Fatal nosocomial Legionnaires' disease: clinical and epidemiological characteristics. *Ann. Intern. Med.*, 90, 611-613, 1979.
 15. Bock, B. V.; Edelstein, P. H.; Snyder, K. M. et al.: Legionnaires' disease in renal transplant recipients. *Lancet*, 1, 410-413, 1978.
 16. Foster, R. S.; Win Jr, W. C.; Marshall, W.; Gump, D. W.: Legionnaires' disease following renal transplantation. *Transplant Proc.*, 11, 93-95, 1979.
 17. Canos, H. J.; Ronald, A. R.; Jeffery, J. R.: Legionnaires' disease in a renal transplant recipient. *Can. Med. Assoc. J.*, 120, 1537-1539, 1979.
 18. Sanders, K. L.; Walker, D. H.; Lee, T. J.: Relapse of Legionnaires' disease in a renal transplant recipient. *Arch. Intern. Med.*, 140, 833-834, 1980.
 19. Tobin, J. O. H.; Dunnill, M. S.; French, M. et al.: Legionnaires' disease in a transplant unit: isolation of the causative agent from shower baths. *Lancet*, 2, 118-121, 1980.
 20. Marshall, W.; Foster, R. S.; Winn, W.: Legionnaires' disease in renal transplant patients. *Am. J. Surg.*, 141, 423-429, 1981.
 21. Gafter, U.; Boner, E.; Levi, J.; Shapira, Z.; Zevin, D.: Legionella pneumophila pneumonia in a renal transplant patient. *Isr. J. Med. Sci.*, 19, 274-276, 1983.
 22. Zurbano, F.; Borderías, L.; Sousa, F.; Aguado, S.; Martín de Francisco, A. L.; Arias, M.: Infecciones pulmonares en el transplante renal. *Med. Clin. (Barcelona)*, 82, 563-566, 1984.
 23. Rubin, R. H.; Greene, R.: Etiology and management of the compromised patient with fever and pulmonary infiltrates. En: Rubin, R. H.; Young, L. S. (eds.): *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York and London, Plenum Medical Book Company, 123-161, 1981.
 24. Yu, V. L.; Kroboth, F. J.; Shonnard, J.; Brown, A.; McDearman, S.; Magnussen, M.: Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am. J. Med.*, 73, 357-361, 1982.
 25. MacFarlane, J. T.: Legionnaires' disease: update. *Br. Med. J.*, 287, 443-444, 1983.
 26. England, A. C.; McKinney, R. M.; Skaliy, P.; Gorman, C. W.: A fifth serogroup of Legionella pneumophila. *Ann. Intern. Med.*, 93, 58-59, 1980.
 27. Meyer, R. D.: Legionnaires' disease in the compromised host. En: Rubin, R. H.; Young, L. S. (eds.): *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York and London, Plenum Medical Book Company, 335-364, 1981.
 28. Bouza, E.; Rodríguez-Creixems, M.: Aislamiento de Legionella pneumophila en muestras clínicas. *Med. Clin. (Barc.)*, 82, 187-189, 1984.
 29. 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.*, 107: 149-160, 1978.
 30. Tsai, T. F.; Finn, D. R.; Plikaytis, B. D.; McCauley, W.; Martin, S. M.; Fraser, D. W.: Legionnaires' disease: clinical features of the epidemic in Philadelphia. *Ann. Intern. Med.*, 90, 509-517, 1979.
 31. Simmons, R. L.: Complicaciones infecciosas. Infección por Citomegalovirus. En: Caralps, A.; Gil-Ver-net, J. M.; Vives, J.; Andreu, J.; Brulles, A.; Tornos, D. (eds.): *Trasplante renal*. Barcelona, Toray, S. A., 441-454, 1983.
 32. Kirby, B. D.; Peck, H.; Meyer, R. D.: Radiographic features of Legionnaires' disease. *Chest*, 76, 562-565, 1979.
 33. Rodríguez-Creixems, M.; Bouza, E.; Soriano, F. et al.: Enfermedad de los legionarios. Experiencia con 27 casos. *Med. Clin. (Barc.)*, 77, 349-355, 1981.
 34. Edelstein, P. H.; Meyer, R. D.; Finegold, S. M.: Longterm follow up of two patients with pulmonary cavitation caused by Legionella pneumophila. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124, 90-93, 1981.
 35. Williams, D.; Glassroth, J.: Dense lobar consolidation in an immunocompromised host. *Chest*, 85, 269-271, 1984.
 36. Kariman, K.; Shelburne, J. D.; Gough, W.; Zacheck, M. J.; Blackmon, J. A.: Pathologic findings and longterm sequelae in Legionnaires' disease. *Chest*, 75, 736-739, 1979.
 37. Edelstein, P. H.; Meyer, R. D.; Finegold, S. M.: Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121, 317-327, 1980.
 38. Zuravleff, J. J.; Yu, V. L.; Shonnard, J. W.; David, B. K.; Rihs, J. D.: Diagnosis of Legionnaires' disease. An update of laboratory methods with new emphasis on isolation by culture. *JAMA*, 250: 1981-1985, 1983.
 39. Sathapatayavongs, B.; Kohler, R. B.; Wheat, L. J. et al.: Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by urinary antigen detection. Comparison of ELISA and radioimmunoassay. *Am. J. Med.*, 72, 576-582, 1982.
 40. Naot, Y.; Brown, A.; Elder, E. M.; Shonnard, J.; Luft, B. J.; Remington, J. S.: Ig M and Ig G antibody response in two immunosuppressed patients with Legionnaires' disease. Evidence of reactivation of latent infection. *Am. J. Med.*, 73, 791-794, 1982.
 41. Bradsher Jr., R. W.: Overwhelming Pneumonia. *Med. Clin. North Am.*, 67, 1233-1250, 1983.
 42. Copeland, J.; Wieden, M.; Feinberg, W.; Salomon, N.; Hager, D.; Galgiani, J.: Legionnaires's disease following cardiac transplantation. *Chest*, 79, 669-671, 1981.
 43. Kugler, J. W.; Armitage, J. O.; Helms, C. M. et al.: Nosocomial Legionnaires' disease. Occurrence in recipients of bone marrow transplants. *Am. J. Med.*, 74, 281-288, 1983.