

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ -ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΟΡΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ**  
**ΠΥΡΕΤΟΥ Q ΣΤΗ ΚΡΗΤΗ, ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ**  
**ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΤΗΣ**  
***Coxiella burnetii***

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
**ΔΙΑΜΑΝΤΗ Π. ΚΟΦΤΕΡΙΔΗ**  
ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1998**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου στην Κλινική Γενικής Παθολογίας με Διευθυντή τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Τσαπάρα, και στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, με Διευθυντή τον Καθηγητή κ. Τσελέντη Ιωάννη, από το 1991 μέχρι τον Μάρτιο του 1996.

Στην πραγματοποίηση της παρούσης μελέτης βοήθησαν οι παρακάτω στους οποίους εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες.

- Τον Πανεπιστημιακό δάσκαλο, καθηγητή κ Τσαπάρα Νικόλαο, για την ανεκτίμητη προσφορά του στην επιστημονική μου κατάρτιση, την συνεχή του βοήθεια, τις πολύτιμες συμβουλές του και το συνεχές ενδιαφέρον, κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.
- Τον Καθηγητή κ Τσελέντη Ιωάννη, ο οποίος με την πολύχρονη πείρα του στις ρικέτσιες με βοήθησε και με καθοδήγησε, καθώς και το προσωπικό του εργαστηρίου ρικετσιώσεων στο οποίο εκπονήθηκε το εργαστηριακό τμήμα της παρούσης μελέτης.
- Τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γκίκα Αχιλλέα, λοιμωξιολόγο, που με τις συμβουλές του συνέβαλε ουσιαστικά στον σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της παρούσης μελέτης.
- Την κ. Ψαρουλάκη Άννα, για την βοήθεια της στην εκπαίδευση μου στο εργαστήριο.
- Την κ Σπυριδάκη Ιωάννα συνεργάτιδα του εργαστηρίου ρικετσιώσεων για την βοήθεια της.

- Τον κ Κυριακάκη Ευστάθιο, και την κ. Λυδατάκη Νίκη, Ιατρούς του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, για την βοήθεια τους στην συγκέντρωση του κλινικού υλικού.
- Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αν. καθηγητή Πανεπιστημίου Κρήτης κ Μπούρο Δημοσθένη και την Λέκτορα Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Βολουδάκη Αργυρώ για την συμβολή τους στην συγγραφή των δημοσιεύσεων τμημάτων της διδακτορικής διατριβής.

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΤΣΕΛΕΝΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΤΣΑΠΑΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΣΑΜΩΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΤΣΕΛΕΝΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΤΣΑΠΑΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΣΑΜΩΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΠΟΥΡΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Στους γονείς μου  
για την ανατροφή και  
την παιδεία που μου πρόσφεραν  
με πολλές στερήσεις

Στον Ιωάννη Κοφτερίδη

Στη Μαίρη και στα παιδιά μας  
για την αγάπη και την κατανόησή τους.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Του: **Διαμαντή Π. Κοφτερίδη**  
 Δωδεκάνησου 6, Τ.Κ. 71306  
 Ηράκλειο, Κρήτης  
 Τηλ: (081) 347685

Γεννήθηκα στην Σταυρούπολη Θεσσαλονίκης στις 15/06/1962.

- 1980** Αποφοίτησα από το 12<sup>ο</sup> Λύκειο Θεσσαλονίκης.
- 9/1980-3/1988** Φοίτησα στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου "G. D' ANNUNZIO –CHIETI" (Ιταλία)
- 1985-1987** Εκπόνησα διπλωματική πειραματική εργασία με θέμα: DHEA'S παχυσαρκία και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων (Deidroepiandrosteronesolfato, obesita e dismetabolismo glico-lipidico) υπό τον καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου "ΓΚ. ΝΤ'ANNOYNTΣΙΟ"-ΚΙΕΤΙ (ΙΤΑΛΙΑ) κ. Sergio Sensi.
- 3/1988** Πήρα το πτυχίο της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου "ΓΚ. ΝΤ' ANNOYNTΣΙΟ"-ΚΙΕΤΙ (ΙΤΑΛΙΑ) με βαθμό "Άριστα".
- 5/1988:** Έδωσα επιτυχώς την Κρατική εξέταση Ικανότητας στην άσκηση του επαγγέλματος του Ιατροχειρουργού στην Ιταλία.
- 10/1988 -3/1990:** Υπηρέτησα την στρατιωτική μου θητεία ως οπλίτης ιατρός.
- 6/1989- 4/1991** Εκπλήρωσα την υπηρεσία υπαίθρου στο Π.Ι. Τεφελίου του Κ.Υ. Χάρακα του Νομού Ηρακλείου.
- 5/1991-5/1996** Εργάστηκα σαν ειδικευόμενος Ιατρός, στην Γενική Παθολογία, στην Α' Παθολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ), με διευθυντή τον Αν. καθηγητή κ. Ν. Τσαπάρα.
- 27/06/1996** Μετά από επιτυχείς εξετάσεις απέκτησα τον τίτλο της Ιατρικής ειδικότητας του Παθολόγου.
- 07/98** Εκπόνησα διδακτορική διατριβή με θέμα : "Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη απομόνωση και καλλιέργεια της *Coxiella burnetii*."

Είμαι παντρεμένος με την Μαίρη Εμμ. Κουλεντάκη και πατέρας τριών παιδιών. Ομιλώ την Αγγλική και Ιταλική γλώσσα.



## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΤΑΙΡΙΕΣ-ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

- α. Ιατρικός σύλλογος Ηρακλείου
- β. Ιατρική εταιρεία Λοιμώξεων

## A) ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Δ. Κοφτερίδης, Γ. Βρέντζος, Α. Χριστίδου, Α. Γκίκας, Ν. Τσαπάρας. Ιριδοκυκλίτιδα και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη οφειλόμενη σε λοίμωξη από *Rickettsia Typhi*. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. Πρακτικά συνεδριάσεων. Τόμος Α:96-97. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992.
2. Ε. Γανωτάκης, Μ. Αλεξανδράκης, Κ. Καλμπάκης, Δ.Κοφτερίδης, Σ. Αγγελάκη. Θρομβοκυττάρωση και καρκίνος του πνεύμονα. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992 Πρακτικά Συνεδριάσεων Τόμος Β σελ 567-569.
3. Ι. Παπαδάκης, Μ. Αλεξανδράκης, Δ. Κοφτερίδης, Ι. Ιεραπετρίτης, Ε. Κυρλάκη, Ε. Γανωτάκης, Ν. Τσαπάρας: Διαγνωστική αξία της LDH των πρωτεϊνών και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο ασκитικό υγρό. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. Πρακτικά συνεδριάσεων. Τόμος Β : 558-560. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992.
4. Κ. Καλμπάκης, Σ. Κακολύρης, Π. Τολούδης, Δ. Κοφτερίδης, Χ. Χριστοφyllάκης, Ε. Γανωτάκης, Γ. Σαμώνης, Β. Γεωργούλιας. Θεραπεία προχωρημένου καρκίνου του παχέως εντέρου με 5-fluouracil, φολλικό οξύ και ιντερφερόνη Α2. (183). 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1992.
5. Μ. Αναστασάκη, Π. Αγγουριδάκης, Χ. Γιγourτσή, Μ. Νεονάκη, Φ. Χανιωτάκη, Κοφτερίδης, Ε. Ασκητοπούλου. Καταστολή στη Μ.Ε.Θ. με ε.φ. έγχυση Προποφολής. 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας 1993. Πρακτικά σελ 28 .
6. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Γ. Φάντη, Δ. Κοφτερίδης, Ν. Τσαπάρας. Αξιολόγηση της αμλοδιπίνης στη θεραπεία της ήπιας και μέτριας ιδιοπαθούς Αρτηριακής Υπέρτασης. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. 7<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 1994. Πρακτικά σελ 4.
7. Γ. Βρέντζος, Ι. Παπαδάκης, Α. Γκίκας, Δ. Κοφτερίδης, Σ. Αγγελάκη, Γ. Μεταξάρης, Ν. Τσαπάρας. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια : Επιδημιολογική καταγραφή ενός έτους. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. 7<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 17-20 Νοεμβρίου 1994. Πρακτικά σελ 449.
8. Ι. Παπαδάκης, Σ. Αγγελάκη, Α. Γκίκας, Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Ν. Τσαπάρας. Προδιαθεσικοί παράγοντες σε αιμορραγικού και ισχαιμικού τύπου αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. 7<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 17-20 Νοεμβρίου 1994. Πρακτικά σελ 452.

9. Α. Γκίκας, Ε. Κυριακάκης, Ν. Λυδατάκη, Δ. Κοφτερίδης, Ε. Γανωτάκης, Δ. Μπούρος, Μ. Φρουδαράκης, Α. Χανιωτάκη, Ε. Μοσχοβιτάκη, Ι. Τσελέντης. Πολυκεντρική μελέτη της οξείας λοίμωξης από *C. Burnetii* στην Κρήτη. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 17-21 Μαΐου 1994, περιλήψεις σελ 62.
10. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Σ. Αγγελάκη, Ν. Τσαπάρας. Ετήσια καταγραφή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στο περιφερικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ηρακλείου. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης "ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ", Ηράκλειο. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-13 Μαΐου 1995, Περιλήψεις σελ 107.
11. Ι. Σπυριδάκη, Δ. Κοφτερίδης, Α. Γκίκας, Α. Ψαρουλάκη, Ι. Μανιατάς, Θ. Μπάμπαλης, Ι. Τσελέντης. Ανίχνευση, απομόνωση, και καλλιέργεια στελεχών *coxiella burnetii* με την τεχνική των Shell-vials. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. 21<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-13 Μαΐου 1995 Περιλήψεις σελ 35.
12. Παπαδάκης, Γ. Μεταξάρης, Δ. Κοφτερίδης, Γ. Βρέντζος, Π. Χέρας, Ν. Τσαπάρας. Η σημασία των πρωτεϊνών C και S και της αντιθρομβίνης III στον τύπο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πανεπιστημίου Κρήτης, "ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ", Ηράκλειο. 22<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 7-11 Μαΐου 1996 Περιλήψεις σελ 96.
13. Α. Γκίκας, Σ. Καστανάκης, Χ. Κουρούσης, Σ. Ντουκάκης, Δ. Κοφτερίδης, Α. Ψαρουλάκη και Ι. Τσελέντης. Κλινική μελέτη μιας εστίας ενδημικού τύφου στα Χανιά. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. 22<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 7-11 Μαΐου 1996. Περιλήψεις σελ 45.
14. Α. Γκίκας, Δ. Κοφτερίδης, Δ. Μπούρος, Ε. Χρονάκης, Γ. Μεταξάρης, Α. Ψαρουλάκη και Ι. Τσελέντης. Q fever πνευμονία και ακτινολογικά ευρήματα. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Παθολογική και Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης. 22<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 7-11 Μαΐου 1996 Περιλήψεις σελ 52.
15. Δ. Κοφτερίδης, Δ. Μπούρος, Ι. Παπαδάκης, Ε. Μπαρμπουνάκης, Ι. Σπυριδάκη, Α. Γκίκας και Ι. Τσελέντης. Q fever πνευμονία και ακτινολογικά ευρήματα. Παθολογική και Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης και Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Αθήνα 14-17 Μαρτίου 1996 περιλήψεις σελ 33.

16. Γ. Βρέντζος, Σ. Αγγελάκη, Ι. Παπαδάκης, Δ. Κοφτερίδης, Ε. Χρονάκης, Ι. Σουγλάκος, Μ. Γιγυρτάκη, Ν. Τσαπάρας. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια Διетής εμπειρία. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης "ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ", Ηράκλειο. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 86. (Περίληψη)
17. Παπαδάκης, Σ. Αγγελάκη, Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Μ. Γιγυρτάκη, Ε. Μπαρμπουνάκης, Ε. Χρονάκης, Ν. Τσαπάρας. Διαφορές αιμορραγικών και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης "ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ", Ηράκλειο. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 103. (Περίληψη)
18. Γ. Μεταξάρης, Ι. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Κ. Αλυσσανδράκης, Λ. Βαμβακάς, Α. Ντελάκη, Ν. Τσαπάρας. Οι πρωτείνες C, S και αντιθρομβίνη III στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης "ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ", Ηράκλειο. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 134. (Περίληψη)
19. Παπαδάκης, Γ. Μεταξάρης, Σ. Μαράκη, Α. Ντελάκη, Δ. Κοφτερίδης, Μ. Σαριδάκη, Μ. Βλατά, Α. Γκίκας. Ελονοσία ένα ξεχασμένο πρόβλημα : Ανάλυση επτά περιστατικών. Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Κρήτης. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 263. (Περίληψη)
20. Σ. Ντουκάκης, Α. Γκίκας, Σ. Καστανάκης, Ι. Κασσελάκης Χ. Κουρούσης, Α. Ψαρουλάκη Δ. Κοφτερίδης, και Ι. Τσελέντης. Ανάλυση 40 περιπτώσεων λοιμώξεως από Rickettsia Typhi στα Χανιά. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 264. (Περίληψη)
21. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Α. Χριστίδου, Δ. Κοφτερίδης, Ε. Μπαρμπουνάκης, Ι. Σουγλάκος, Μ. Βλατά, και Ι. Τσελέντης. Βακτηραιμία από Gram-αρνητικά βακτηρίδια : Τριετής εμπειρία. Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Κρήτης. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 267. (Περίληψη)
22. Κρητικός Η.Δ, Παπαδάκης Ι, Κοφτερίδης Δ, Βρέντζος Γ. Περίπτωση κεχροειδούς φυματίωσης πνευμόνων και φυματιώδους σπονδυλίτιδας σε ασθενή με Ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό μεθοτρεξάτη. 9<sup>0</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Γενικής Ιατρικής. 30 Απριλίου-4 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ 121.
23. Παπαδάκης Ι, Κοφτερίδης Δ, Βρέντζος Γ. Αξιολόγηση φλεροξασίνης σε πειραματική ψευδομοναδική ενδοκαρδίτιδα σε κόνικλο. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 40.

24. Δ. Κοφτερίδης, Ι. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Σ. Αγγελάκη, Ε. Μπαρμπουνάκης, Α. Ντελάκη, Ν. Τσαπάρας. Αναζήτηση διαφορών μεταξύ δύο τύπων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 48.
25. Ι. Παπαδάκης, Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Φ. Παρθενάκης, Α. Χριστίδου, Γ. Μεταξάρης, Α. Γκίκας. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου: επιδημιολογία, κλινικά ευρήματα και θεραπεία. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 109.
26. Δ. Κοφτερίδης, Ι. Σουγλάκος, Γ. Βρέντζος, Ε. Μπαρμπουνάκης, Μ. Σαριδάκη, Ε. Χρονάκης, Ι. Παπαδάκης. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και θεραπεία της οξείας γαστρεντερίτιδος στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 107.
27. Ι. Παπαδάκης Δ. Κοφτερίδης, Γ. Βρέντζος, Σ. Αγγελάκη, Γ. Φάντη, Ι. Σουγλάκος, Ν. Τσαπάρας. Διετής καταγραφή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 20.
28. Δ. Κοφτερίδης, Γ. Μεταξάρης, Γ. Βρέντζος, Ε. Μπαρμπουνάκης, Κ. Αλυσανδράκης, Λ. Βαμβακάς, Ι. Παπαδάκης. Κλινικά και βακτηριολογικά ευρήματα ασθενών με λοίμωξη του ουροποιητικού στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 111.
29. Παπαδάκης Δ. Κοφτερίδης, Γ. Βρέντζος, Λ. Βαμβακάς, Α. Χρηστίδου, Γ. Μεταξάρης, Α. Γκίκας. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα: Ανάλυση 21 περιστατικών. 3<sup>0</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας. 2-5 Οκτωβρίου 1997, Θεσσαλονίκη. Βιβλίο περιλήψεων σελ 87.
30. Δ. Κοφτερίδης, Λ. Βαμβακάς, Ι. Παπαδάκης, Π. Μαλλιωτάκης, Ε. Μαρκάκης, Ν. Βαρδάκης, Κ. Στεφανάκη, Ι. Ιζμπιράχ, Δ. Εμμανουήλ. Αποφρακτική βρογχολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP): Περιγραφή δύο περιπτώσεων. Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας. 2-5 Οκτωβρίου 1997, Θεσσαλονίκη. Βιβλίο περιλήψεων σελ 92.
31. Ε. Παπαδάκη, Μ. Αλεξανδράκης, Α. Χατζηβασίλη, Ι. Κόνσολας, Δ. Κοφτερίδης, Γ. Ηλιόπουλος. Μειωμένη ικανότητα των στρωματικών κυττάρων του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος επαγωγής σχηματισμού κοκκιο-και /ή μονοκυτταρικών αποικιών in vitro από φυσιολογικά μονοπύρηννα μυελικά κύτταρα σε πάσχοντες από χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία του ενήλικου. 8<sup>0</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό συνέδριο Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 195.

## B) Ανακοινώσεις σε Διεθνή Ιατρικά συνέδρια

1. A. Gikas, E. Kyriakakis, N. Lydataki, D. Bouros, T. Babalis, M. Saridaki, M. Gigourtaki, M. Koulentaki, G. Metaxaris, M. Froudarakis, D. Kofteridis, I. Tselentis. Etude multicentrique de l' infection aigue a Coxiella burnetii en Crete (Grece). 13 TH Interdisciplinary meeting on anti-infectious chemotherapy. Paris Decembre 1993.
2. J.A. Papadakis, G.E. Vrentzos, D.P. Kofteridis, N.P. Tsaparas. INCIDENCE OF CEREBROVASCULARE EVENTS IN IRAKLION, KRETE. Fourth European Stroke Conference. Selected Abstracts p:250. June 1-3, 1995, Bordeaux, France.
3. D.Bouros, D.Kofteridis, A.Gikas, N.Tsaparas, N.Siafakas, Y.Tselentis: Radiographic findings in Q fever pneumonia. Depts of Thoracic Medicine and Internal Medicine, Medical School University of Crete, Heraklion, Greece. Respiratory and Critical Care Medicine vol 153.Number 4-April 1996:A180. (Abstract)
4. Psaroulaki A, Gikas A., Doukakis S, Spyridaki I, Kofteridis D, Kastanakis S, Tselentis I. Molecular epidemiology of murine typhus in a focus in Greece. European Society of Chemotherapy Infectious disease. 4<sup>th</sup> Scientific Meeting. May 23-25,1996.Abstract FP1.
5. Achilleas Gikas, Ioanna Spyridaki, Diamantis Kofteridis, Aikaterini Charvalou, Anna Psaroulaki, and Yannis Tselentis. Isolation and Genotypic Identification of C. Burnetii in 158 cases of Q fever. European Society of Chemotherapy Infectious disease. 4<sup>th</sup> Scientific Meeting. May 23-25,1996 Abstract FP25.
6. Kastanakis S, Doukakis S, Gikas A, Psaroulaki A, Kofteridis D, Tselentis Y. Clinical and molecular epidemiological study of a focus of Murine typhus on the island of Crete, Greece. 35<sup>th</sup> annual meeting of the infectious diseases society of America (IDSA) September 13-16 San Francisco 1997. Section 39, Page 85.
7. Kofteridis D, Gikas A, Spyridaki I, Psaroulaki A, Vamvakas L, Tselentis Y. Clinical response to Q fever infection to macrolides. The fourth international conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides. January 21-23 Barcelona Spain. 1988 Poster abstracts page 47.
8. Spyridaki I, Gikas A, Kofteridis D, Psaroulaki A, Vamvakas L, Tselentis Y. In vitro susceptibility of Coxiella burnetii to Clarithromycin. The fourth international conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides. January 21-23 Barcelona Spain. 1988 Poster abstracts page 47.

### Γ) Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Ιατρικά Περιοδικά

1. Θ.Δ. Μαρής, Δ.Π. Κοφτερίδης, Ι.Α. Παπαδάκης, Ν.Π. Τσαπάρας. Τσίμπημα απο το ψάρι Μαύρος Αετός (*Myliobatis aquila*) : Ενα ασύνηθες πρόβλημα. ΙΑΤΡΙΚΗ 68, 1995 : 192-194.
2. Μ. Αλεξανδράκης, Ε. Γανωτάκης, Χ. Χρυστοφυλάκης, Ρ. Αλεξανδράκη, Δ. Κοφτερίδης. Θρομβοκυττάρωσις και κακοήθη νοσήματα. ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Τόμος ΙΖ', Τεύχος 9, Σελ 458-461
3. Δ. Κοφτερίδης, Λ. Βαμβακάς, Ν. Βαρδάκης, Κ. Στεφανάκη, Π. Μαλλιωτάκης, Δ. Εμμανουήλ. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP). ΙΑΤΡΙΚΗ 1998. (έχει γίνει δεκτή)

### Δ) Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Ιατρικά Περιοδικά

1. Y. Tselentis, A. Gikas, D. Kofteridis, E. kyriakakis, N. Lydataki, D. Bouros, and N. Tsaparas. Q Fever in the Greek Island of Krete : Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Data from 98 Cases. *Clinical Infectious Disease*. 1995;20:1311-6.
2. Spyridaki I, Gikas A, *Kofteridis D*, Psaroulaki A, Tselentis Y. Q fever in the Greek Island of Crete: Detection, isolation, and molecular identification of eight strains of *Coxiella burnetii* from clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*. 1988; 36(7): 2063-2067
3. A. Gikas, G. Samonis, A. Christidou, J. Papadakis, D. Kofteridis, Y. Tselentis. Gram negative bacteremia in non-neutropenic patients: A three year review. *INFECTION* 1998. (accepted)
4. Kofteridis D, Malliotalis P, Sotsiou et al. Acute onset of dermatomyositis with rbdomyolysis and fetal loss. *Sc J of Rheumatology* 1998.(accepted)
5. Achilleas Gikas, Diamantis Kofteridis, Demostenes Bouros, Argiro Voloudaki, and Nikolaos Tsaparas. Radiographic appearance of Q fever pneumonia. *Radiology* 1998. (Revised)

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Συμμετείχα σε 19 ελληνικά και 6 διεθνή συνέδρια.

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Ετήσια μετεκπαιδευτικά μαθήματα στο Σακχαρώδη Διαβήτη από 23/11/92-27/11/92. Διαβητολογικό κέντρο Β Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Ιπποκράτειο Νοσοκομείο.
2. Εφαρμοσμένο Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα ΠΛΕΥΡΙΤΙΔΕΣ. 20<sup>0</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα, 17-21 Μαΐου 1994.
3. Εφαρμοσμένο Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα ΚΩΜΑ. 20<sup>0</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα, 17-21 Μαΐου 1994.
4. Μαθήματα Βασικής Ανοσολογίας. Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Κρήτης από 20/02/96-14/05/96. Υπεύθυνος των μαθημάτων Καθηγητής Γ. Ηλιόπουλος.

Κατά την διάρκεια της ειδικότητας εκπαιδεύτηκα:

- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας** της Αναισθησιολογικής Κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η. για 4 μήνες με διευθύντρια την καθηγήτρια κ. Ε. Ασκητοπούλου.
- **Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική** για 4 μήνες με διευθυντή τον Αν. καθηγητή κ. Π Βάρδα
- **Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική** για 3 μήνες με διευθυντή τον καθηγητή κ. Ν. Μ. Σιαφάκα και στην
- **Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική κλινική** για 4 μήνες με διευθυντή τον καθηγητή κ. Ορέστη Ν. Μανούσο.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Κλινικό φροντιστήριο. Τίτλος : Παρουσίαση περιστατικών Παθολογίας. Πρόεδρος Ν. Τσαπάρας. Ομιλητές : Γ. Βρέντζος, Δ. Κοφτερίδης, Α. Ντελάκη, Ι. Παπαδάκης. 8<sup>0</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 24-27 Οκτωβρίου 1996.
- Α. Γκίκας, Δ. Κοφτερίδης. Η άτυπη πνευμονία. Συμπόσιο 7 : Λοιμώξεις αναπνευστικού αντιμετώπιση. 23<sup>0</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 13-17 Μαΐου 1997.

- Από 1/8/96 συμμετέχω ως επιστημονικός συνεργάτης στην λειτουργία της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ. με καθήκοντα Επιμελητή και συμμετοχή στην εκπαίδευση των Ειδικευομένων Παθολογίας, όπως και στην άσκηση φοιτητών Ιατρικής.
- Από το 1995 παρακολουθώ τους ασθενείς του Τακτικού Ιατρείου Λοιμώξεων του ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ υπό την διεύθυνση του επίκουρου Καθηγητή κ. Γκίκα Αχιλλέα.

Από την διδακτορική διατριβή ανακοινώθηκαν σε συνέδρια ή δημοσιεύτηκαν σε ιατρικά περιοδικά οι παρακάτω εργασίες: **A/9, 11,14,15, B/1,3,5,7,8 Δ/1,2**



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....</b>	<b>17</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>19</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>20</b>
<b>ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ.....</b>	<b>22</b>
<b>ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>22</b>
<i>Μορφολογία .....</i>	<i>23</i>
<i>Φυσικό περιβάλλον.....</i>	<i>23</i>
<i>Φάση I και II .....</i>	<i>24</i>
<i>Λοιμογόνος δύναμη.....</i>	<i>24</i>
<i>Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....</i>	<i>25</i>
<i>Άμεση αντίγνωση.....</i>	<i>27</i>
<i>Απομόνωση.....</i>	<i>27</i>
<i>Ταυτοποίηση-PCR.....</i>	<i>27</i>
<i>Γενετική.....</i>	<i>27</i>
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>29</b>
<b>ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....</b>	<b>32</b>
<b>ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ</b>	<b>35</b>
<i>ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ .....</i>	<i>45</i>
<b>ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟΣ .....</b>	<b>46</b>
<i>ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ.....</i>	<i>46</i>
<i>Αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα .....</i>	<i>46</i>
<i>Πνευμονία.....</i>	<i>46</i>
<b>ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....</b>	<b>47</b>
<b>Η ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ)</b>	<b>48</b>
<b>ΚΑΡΔΙΑ -ΑΓΓΕΙΑ .....</b>	<b>50</b>
<i>Ουροποιητικό.....</i>	<i>50</i>
<i>Ενδοκρινείς αδένες.....</i>	<i>51</i>
<i>Προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος.....</i>	<i>51</i>
<i>Άλλες σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις.....</i>	<i>51</i>
<i>Coxiella burnetii και κήση .....</i>	<i>51</i>
<i>Coxiella burnetii και ανοσοκαταστολή.....</i>	<i>52</i>
<b>ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ .....</b>	<b>52</b>
<i>Ενδοκαρδίτιδα.....</i>	<i>52</i>
<i>Άλλες χρόνιες μορφές .....</i>	<i>55</i>
<b>ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ .....</b>	<b>55</b>
<b>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ</b>	<b>57</b>
<i>Ακτινογραφία θώρακος.....</i>	<i>57</i>
<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....</b>	<b>59</b>
<i>Εργαστηριακή διάγνωση.....</i>	<i>59</i>
<i>Άμεση διάγνωση .....</i>	<i>59</i>
<i>Έμμεση διάγνωση.....</i>	<i>60</i>
<b>ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ.....</b>	<b>60</b>
<i>Οξεία νόσος.....</i>	<i>60</i>
<i>Χρόνια νόσος.....</i>	<i>61</i>
<i>ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....</i>	<i>62</i>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....</b>	<b>62</b>
<i>Οξεία νόσος.....</i>	<i>62</i>
<b>ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>	<b>65</b>

<b>ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ</b> .....	66
<i>Περιγραφή πρωτοκόλλου</i> .....	66
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	
<b>ΟΡΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ</b>	68
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	74
<i>Οξεία νόσος</i> .....	74
<i>Ηλικία</i> .....	74
<i>Φύλο</i> .....	74
<i>Η εποχιακή κατανομή</i> .....	76
<i>Γεωγραφική κατανομή</i> .....	77
<i>Κατά επαρχία Ν. Ηρακλείου</i> .....	77
<i>Παράγοντες κινδύνου</i> .....	78
<i>Λεμφαδένες</i> .....	79
<i>Άλλα συμπτώματα</i> .....	79
<i>Δερματικές εκδηλώσεις</i> .....	81
<i>Λεμφαδένες</i> .....	81
<i>Σπλήνας</i> .....	81
<i>Αναπνευστικό</i> .....	81
<i>A) Συμπτώματα</i> .....	82
<i>B) Ακροαστικά ευρήματα</i> .....	82
<i>Ακτινογραφία θώρακος</i> .....	82
<i>Ηπατική προσβολή</i> .....	92
<i>Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος</i> .....	94
<i>Προσβολή της καρδιάς</i>	96
<i>Νεφρική προσβολή</i> .....	97
<i>Ευρήματα από την γενική αίματος</i>	99
<i>Βιοχημικός έλεγχος</i> .....	102
<i>Θεραπεία</i>	103
<b>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ</b> .....	106
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	111
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	120

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο πυρετός Q οφείλεται στη *Coxiella burnetii*, ένα ενδοκυττάριο, Gram αρνητικό παθογόνο που ζει στα φαγολυσσοσώματα των κυττάρων του ξενιστή. Είναι μία ζωνοσός διαδεδομένη σε ολόκληρο τον κόσμο (1). Ο άνθρωπος μολύνεται με την εισπνοή μολυσμένων κόνεων, με την βρώση μη παστεριωμένου γάλακτος και τυριών καθώς και με τον χειρισμό μολυσμένων υλικών (2).

Η πρώτη περιγραφή της νόσου ανήκει στον Derrick (3). Η *Coxiella burnetii* παρουσιάζει μεγάλη φαινοτυπική και κλινική πολυμορφία. Η νόσος μπορεί να εμφανισθεί με οξεία ή χρόνια μορφή. Η οξεία μορφή εκδηλώνεται ως ψευδογριπώδης συνδρομή, αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας, πνευμονία, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα ή ως λοίμωξη του ΚΝΣ. Η χρόνια μορφή της νόσου μπορεί να εκδηλωθεί ως ενδοκαρδίτιδα (σε έδαφος βαλβιδοπάθειας, προσθετική βαλβίδα κ.λ.π.) ή ως οστεομυελίτιδα (4-12,18,19).

Οι ξενιστές της *Coxiella burnetii* στη φύση είναι τα αιγοπρόβατα, τα βοοειδή αλλά και οι γάτες, τα τσιμπούρια, τρωκτικά κ.α. (30, 31).

Η c.b. βρίσκεται στο γάλα, στα ούρα, στα κόπρανα και στα λόχεια των μολυσμένων ζώων χωρίς να υπάρχει κλινικά εμφανής λοίμωξη σε αυτά (13).

Ο μικροοργανισμός είναι εξαιρετικά ανθεκτικός στους φυσικούς και χημικούς παράγοντες και μπορεί να επιζήσει για πολλά χρόνια διατηρώντας αναλλοίωτη την λοιμογόνο του δράση, ένας μόνον μικροοργανισμός μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη (14).

Η εργαστηριακή διάγνωση της *Coxiella burnetii* είναι ορολογική. Αντισώματα εναντίον της φάσης I και εναντίον της φάσης II μπορούν να ανιχνευθούν με διάφορες μεθόδους. Τις δύο προηγούμενες δεκαετίες η μέθοδος εκλογής ήταν αυτή της συγκόλλησης του συμπληρώματος (CF). Σήμερα οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFAT) και η μέθοδος ELISA (15,16,17).

Η *Coxiella burnetii* μπορεί να καλλιεργηθεί σε αυγά εμβρύου κότας, σε ινοβλάστες εμβρύου ποντικού, σε μακροφάγα like καρκινικές σειρές κυττάρων κ.α. (18,19).

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου χρονολογείται το 1935 και ανήκει στον Derrick ο οποίος παρατήρησε ότι εννέα εργαζόμενοι σε σφαγείο στο Brisbane, στην Αυστραλία παρουσίασαν ένα εμπύρετο αυτοπεριοριζόμενο νόσημα άγνωστης αιτιολογίας. (querry fever) (3).

Το έτος 1937 Burnet και Freeman απομόνωσαν και ταυτοποίησαν από guinea pigs έναν μικροοργανισμό ο οποίος έμοιαζε με ρικέτσια. Ο Derrick τα είχε μολύνει με αίμα από νοσούντες εργάτες σφαγείων και ο μικροοργανισμός που απομονώθηκε ονομάστηκε αρχικά *Rickettsia burnetii*. (20), και στη συνέχεια *Coxiella burnetii* (21).

Το 1938 Cox και Davis απομόνωσαν την *Coxiella burnetii* από το τσιμπούρι *Dermacentor andersoni*.

Το 1948 ο Phillip πρότεινε τη δημιουργία ενός γένους *Coxiella* με ένα μόνο είδος την *Coxiella burnetii* (21).

Κατά την διάρκεια του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου ξέσπασαν επιδημίες πυρετού Q σε στρατιώτες στην Ελλάδα και στην Ιταλία. Στην Ελλάδα ο Καμμινόπετρος απομόνωσε την *Coxiella burnetii* κατά την διάρκεια του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου (180).

## ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ

### Ταξινόμηση

Σήμερα στην ευρύτερη τάξη των Rickettsiales κατατάσσονται όλα τα βακτήρια που δεν αναπτύσσονται σε θρεπτικά υλικά (εκτός από τις Bartonellae), αλλά μόνο σε ενδοκυττάριο περιβάλλον και δεν εμφανίζουν πολύπλοκο ενδοκυττάριο κύκλο ανάπτυξης.

Η τάξη αυτή περιλαμβάνει τρεις οικογένειες: Anaplasmataceae, Bartonellaceae και Rickettsiaceae.

Από τις παραπάνω οικογένειες λοιμώξεις στον άνθρωπο προκαλούν μόνο οι δύο τελευταίες.

Η οικογένεια των Rickettsiaceae διαιρείται σε τρία φύλα τις Rickettsiae, τις Ehrlichiae, και τις Wolbachiae.

Από τα τρία αυτά φύλα παθογόνα για τον άνθρωπο είναι μόνο τα δύο πρώτα.

Στη φυλή των Rickettsiae κατατάχθηκαν αρχικά τρία γένη : Rochalimaea, Coxiella και Rickettsia. Με φαινοτυπικά ταξινομικά κριτήρια τα είδη του γένους Rickettsia χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: Την ομάδα α) των εξανθηματικών τύφων β) των κηλιδωδών πυρετών και γ) την ομάδα του τύφου των θάμνων.

Τα τελευταία χρόνια με την εφαρμογή των τεχνικών της μοριακής βιολογίας έγινε δυνατή μία περισσότερο ακριβής ταξινόμηση των ρικετσιών. Τελικά με την νέα αυτή ταξινόμηση η οικογένεια των Rickettsiae η οποία περιελάμβανε αρχικά 3 γένη (Coxiella, Rochalimaea και Rickettsia) κατέληξε σήμερα να περιλαμβάνει μόνο το γένος Rickettsia με τρεις ομάδες όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως.

Το γένος Coxiella περιλαμβάνει ένα μοναδικό εκπρόσωπο, την Coxiella burnetii.

### **Μορφολογία**

Η Coxiella burnetii είναι ένα υποχρεωτικά ενδοκυττάριο βακτήριο, μορφής κόκκου με μήκος 0,4-1 μm και πλάτος 0,2-0,4 μm.

Έχει την τυπική δομή των Gram αρνητικών βακτηριδίων και ζει και πολλαπλασιάζεται μέσα στα φαγολυσosσώματα των μακροφάγων (22).

### **Φυσικό περιβάλλον**

Η Coxiella burnetii είναι παθογόνο που βρίσκεται σε όλα τα μέρη του κόσμου και έχει πολλούς ξενιστές που περιλαμβάνουν τσιμπούρια, (Dermacentor marginatus, Amphyoma, Ornithodoros, Rhipicephalus κ.α.), τρωκτικά, πουλιά, άγρια και κατοικίδια ζώα (αιγοπρόβατα, βοοειδή, γάτες), ψάρια και τον άνθρωπο.

Η νόσος ανευρίσκεται κυρίως σε αιγοπρόβατα και βοοειδή αλλά έχει βρεθεί και σε άλογα, σκύλους, χοίρους, βουβάλια, περιστέρια, χήνες, πάπιες, πολλά είδη άγριων πουλιών, σκίουρους, ελάφια, ζαρκάδια, ποντίκια, αρουραίους, γάτες και κουνέλια.

Στα ζώα η νόσος είναι είτε ασυμπτωματική, είτε προκαλεί αποβολές (13,30,31).

### **Φυσικές ιδιότητες**

Η *Coxiella burnetii* παρουσιάζει μεγάλη αντοχή στους φυσικούς και χημικούς παράγοντες όπως όλα τα σπορογόνα βακτηρίδια. Η *Coxiella burnetii* παρουσιάζει μεγάλη αντοχή στη θερμοκρασία: αντέχει για 1 ώρα στους 60<sup>0</sup> C και 30 λεπτά στους 70<sup>0</sup> C. Παραμένει επίσης ζωντανή στους -20<sup>0</sup> C σε καλλιέργειες. Δεν αδρανοποιείται από τους διάφορους χημικούς παράγοντες όπως φορμόλη 5%, phenol, hypochlorite 0.5%. Το χλωροφόρμιο 5% και η αλκοόλη 70<sup>0</sup> βρέθηκε ότι την αδρανοποιούν. Ο μικροοργανισμός παρουσιάζει επίσης αυξημένο μεταβολισμό και πολλαπλασιάζεται σε χαμηλό pH κάτω από 4.5 γεγονός που του επιτρέπει να αναπτύσσεται μέσα στα φαγολυσσοσώματα των κυττάρων του ξενιστή (22,33).

### **Φάση I και II**

Ο μικροοργανισμός παρουσιάζει δύο αντιγονικές μορφές, τη φάση I και τη φάση II, που οφείλονται στο λιποπολυσακχαρίτη (LPS) της μεμβράνης. Η φάση II είναι λιγότερο λοιμογόνος.

Η ύπαρξη των δύο φάσεων I και II διαφοροποιεί την *coxiella burnetii* από τις άλλες *Rickettsie*, ενώ προσομοιάζει με την μεταβολή φάσης των εντεροβακτηριοειδών. Η φάση I αντιστοιχεί στη λεία φάση (Smooth) των Gram αρνητικών βακτηριδίων που είναι περισσότερο λοιμογόνος και η φάση II στην κοκκώδη φάση (Rough) η οποία είναι με μικρότερη λοιμογόνο δύναμη.

Στον άνθρωπο και στα ζώα η *Coxiella burnetii* βρίσκεται στη φάση I, αλλά μετά από 10-100 ανακαλλιέργειες από αυγά εμβρύου όρνιθας ή από κυτταροκαλλιέργειες μετατρέπεται στη φάση II. Εάν περάσει ξανά σε ζώα η *Coxiella burnetii* μετατρέπεται σε φάση I. (24,25,26)

### **Λοιμογόνος δύναμη**

Η *Coxiella burnetii* είναι εξαιρετικά λοιμογόνος, αρκεί ένας μικροοργανισμός για να προκαλέσει την νόσο. Πολλαπλασιάζεται στον πλακούντα των θηλαστικών και στα σωματικά υγρά των πουλιών, από εκεί αποβάλλεται με την γέννα στο έδαφος το οποίο μολύνεται (14,33). Ο άνθρωπος μολύνεται με την εισπνοή μολυσμένων



κόνεων, με την βρώση μη παστεριωμένου γάλακτος και τυριών καθώς και με τον χειρισμό μολυσμένων υλικών. (2)

### **Ανοσολογικοί μηχανισμοί**

Η ανοσολογική απάντηση στη λοίμωξη από *Coxiella burnetii*, είναι ανάλογη με αυτή που παρατηρείται και σε άλλους ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς όπως το Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή την Λεισμάνια.

Η κυτταρική ανοσία είναι υπεύθυνη για την εξουδετέρωση της C.b, ενώ η χυμική ανοσία με την παραγωγή αντισωμάτων έχει βοηθητικό ρόλο και ευνοεί την φαγοκυττάρωση. Όπως συμβαίνει και σε πολλά άλλα λοιμώδη νοσήματα, στην οξεία μορφή της νόσου, οι ανοσοσφαιρίνες τύπου IgM είναι οι πρώτες που εμφανίζονται και συνήθως ανιχνεύονται για λίγες εβδομάδες ή μερικούς μήνες, ενώ οι ανοσοσφαιρίνες τύπου IgG εμφανίζονται αργότερα και μπορεί να ανιχνεύονται για έτη ή για όλη την διάρκεια της ζωής. Τα ειδικά αντισώματα τύπου IgM έναντι της φάσης I, εμφανίζονται κατά την διάρκεια της αποδρομής της οξείας νόσου μαζί με τα αντισώματα IgM, IgG, IgA έναντι της φάσης II. Τα ειδικά IgM αντισώματα μπορούν να ανιχνεύονται για τουλάχιστον 678 ημέρες από την έναρξη της οξείας νόσου.

Ασθενείς με χρόνια μορφή της νόσου έχουν ειδικά IgM αντισώματα έναντι της φάσης I και II σε πολύ χαμηλούς τίτλους ή μη ανιχνεύσιμα ενώ παρουσιάζουν ειδικά IgG και IgA αντισώματα σε υψηλούς τίτλους έναντι και των δύο φάσεων και η ύπαρξή τους είναι διαγνωστική της χρόνιας νόσου.

Σε ανθρώπους που έχουν εμβολιασθεί αρχικά εμφανίζονται αντισώματα τύπου IgM έναντι της φάσης I και στη συνέχεια IgM και IgG έναντι της φάσης II. Σε ανθρώπους που έχουν ορομετατροπή πριν τον εμβολιασμό εμφανίζονται IgA και IgG αντισώματα έναντι της φάσης I και IgG έναντι της φάσης II (15,16, 17).

Φαίνεται ότι ο ρόλος των T κυττάρων είναι επίσης πολύ σημαντικός στην εξουδετέρωση της *Coxiella burnetii*. Σε μία μελέτη λεμφοκύτταρα από ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από Q fever απέτυχαν να πολλαπλασιασθούν in vitro, σε παρουσία αντιγόνου της *Coxiella burnetii*, ενώ σε παρουσία αντιγόνου της candida η απάντηση των λεμφοκυττάρων ήταν φυσιολογική γεγονός που δείχνει ότι η μη απάντηση είναι

ειδική για το αντιγόνο της *Coxiella burnetii*. Σε αντίθεση με τα άτομα με ενδοκαρδίτιδα όλοι οι ασθενείς με οξεία νόσο ή κοκκιωματώδη ηπατίτιδα, είχαν φυσιολογική κυτταρική ανοσία.

Ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, γενετικούς, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, ύπαρξη μεγάλης ποσότητας ελεύθερου αντιγόνου.

Η καταστολή της κυτταρικής ανοσίας μπορεί να οφείλεται είτε στα T λεμφοκύτταρα, είτε στα B κύτταρα είτε στα μακροφάγα.

Στην άνω μελέτη φαίνεται ότι αυτή η καταστολή της κυτταρικής ανοσίας γίνεται μέσω PGE<sub>2</sub> (18).

Τα προαναφερθέντα στοιχειοθετούν την υπόθεση ότι άτομα με ενδοκαρδίτιδα έχουν ελαττωματική απάντηση των λεμφοκυττάρων και της ενεργοποίησης των μακροφάγων με συνέπεια να μην μπορούν να εμποδίσουν την συνεχή ρικετσιαμία και την προσβολή των βαλβίδων.

Επίσης έχει παρατηρηθεί *in vitro* επανενεργοποίηση της *Coxiella burnetii* σε ινδικά χοιρίδια με ανοσοκαταστολή από κορτιζόνη ή ακτινοβολία γεγονός που συνηγορεί για τον σημαντικό ρόλο της κυτταρικής ανοσίας και της ελαττωματικής αντίδρασης των T λεμφοκυττάρων στον έλεγχο της λοίμωξης (19,20,21).

### **Καλλιέργεια**

Ο πολλαπλασιασμός της *C. burnetii* είναι αυστηρά ενδοκυττάριος και για αυτό δεν κατέστη δυνατή η καλλιέργεια της σε θρεπτικά υλικά ελεύθερα κυττάρων.

Η *C. burnetii* μπορεί να καλλιεργηθεί

- **με ενοφθαλμισμό σε πειραματόζωα.** Έχουν χρησιμοποιηθεί ινδικά χοιρίδια, και ποντίκια. Ο ενοφθαλμισμός γίνεται συνήθως ενδοπεριτοναϊκά
- **σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας** με ενοφθαλμισμό του παθολογικού υλικού στην μεμβράνη του εμβρυοφόρου σάκου,
- **σε κυτταρικές σειρές** Χρησιμοποιούμενες κυτταρικές σειρές είναι τα
  1. Hel (Human embryonic lung) που είναι διπλοειδή κύτταρα μορφής ινοβλαστών, (18,19).

2. Τα L929 ακτινοβολημένα κύτταρα ποντικού
3. Τα Vero επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα πιθήκου

### **Άμεση ανίχνευση**

Η χρώση Gimenez μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την άμεση ανίχνευση της *Coxiella burnetii*. Η βασική φουξίνη χρωματίζει κόκκινα τα κύτταρα, τις ρικέτσιες και το υπόστρωμα. Ακολουθεί η επίδραση του πράσινου του μαλαχίτη που έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τα κύτταρα και το υπόστρωμα παρά για τις ρικέτσιες. Έτσι η βασική φουξίνη παραμένει μόνο στις ρικέτσιες οι οποίες εμφανίζονται κόκκινες ενώ τα κύτταρα και το υπόστρωμα διατηρούν το πράσινο χρώμα.

Η *Coxiella burnetii* ανιχνεύεται επίσης με τον άμεσο ανοσοφθορισμό. Η μέθοδος βασίζεται στη καθήλωση της σεσημασμένης με φθορίζουσα ουσία αντιανθρώπινης σφαιρίνης, πάνω στο σύμπλεγμα αντιγόνου αντισώματος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε βιοψιακό υλικό ή σε καλλιέργειες.

### **Απομόνωση**

Η απομόνωση γίνεται με ενδοπεριτοναϊκό ενοφθαλμισμό παθολογικού υλικού σε α) ινδικά χοιρίδια. β) αυγά εμβρύου όρνιθας ή γ) καλλιέργεια σε κυτταρικές σειρές.

### **Ταυτοποίηση-PCR**

Η απομόνωση της *Coxiella burnetii* στο εργαστήριο είναι εξαιρετικά δύσκολη και γίνεται με τις κυτταροκαλλιέργειες σε κύτταρα HEL ή L929 και με την τεχνική των Shell-vials. Στη συνέχεια η χρώση Gimenez αναδεικνύει τις ρικέτσιες, ενώ με την τεχνική PCR, RFLP και Pulse field eletrophoresis γίνεται η ταυτοποίηση στελεχών της *Coxiella burnetii* και των πλασμιδίων τους (32).

### **Γενετική**

Η γονιδιακή ανάλυση της *Coxiella burnetii* έχει περιορισθεί σε λίγα στελέχη, (Nine Mile φάση I, Nine Mile φάση II, Priscilla, Dugwaynd Q212) προερχόμενα κυρίως από χρόνιες μορφές της νόσου.

Από την ανάλυση του γονιδιώματος και των πλασμιδίων τους έχουν βρεθεί διαφορετικά στελέχη *Coxiella burnetii* με διαφορετική λοιμογόνο δράση, ανεξάρτητη από τις φάσεις I και II.

Στελέχη που έχουν απομονωθεί από οξεία και χρόνια νόσο διαφέρουν στον LPS, τις πρωτεΐνες επιφανείας (26) και στο τύπο του πλασμιδίου (27).

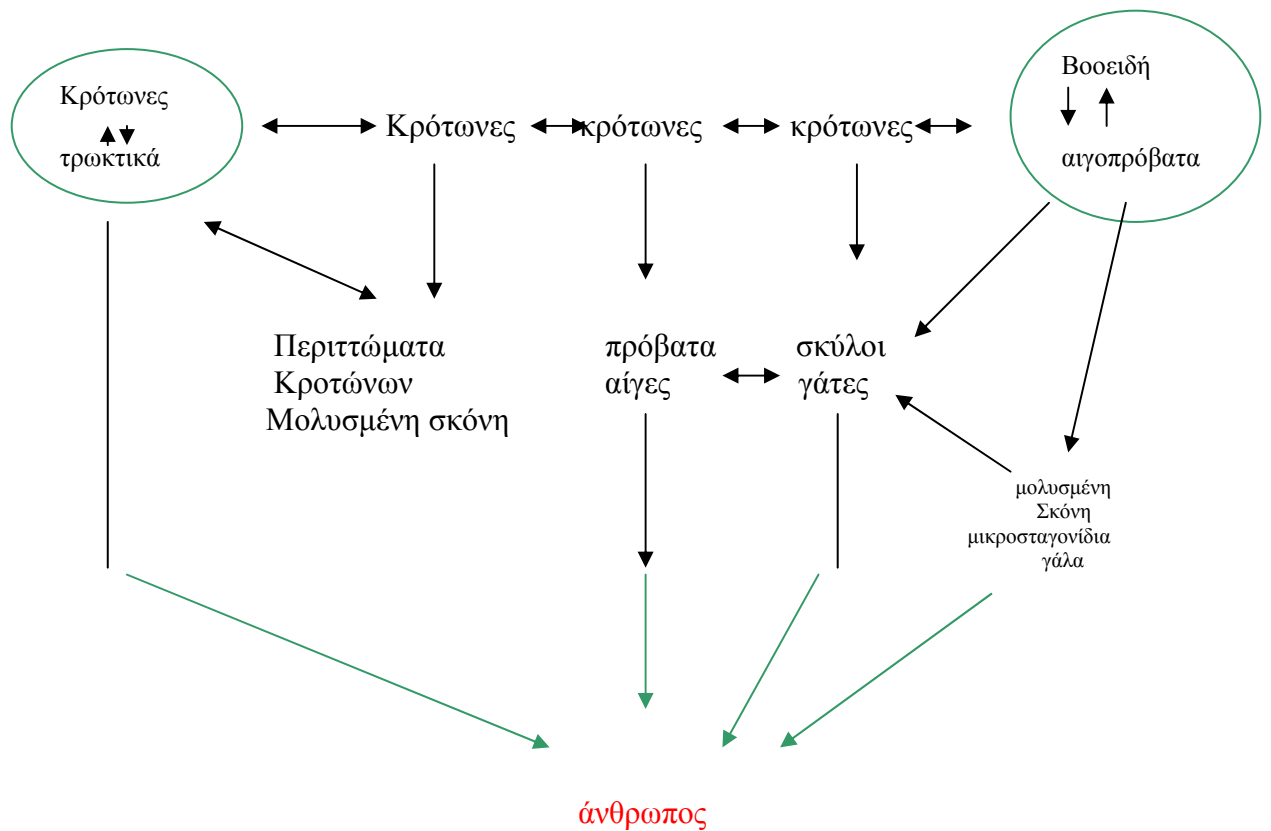
Το πρώτο πλασμίδιο που βρέθηκε στο στέλεχος Nine Mile φάση I, ονομάστηκε QpH<sub>1</sub> και έχει μέγεθος 36 kb, το δεύτερο πλασμίδιο ονομάστηκε QpRS και βρέθηκε σε ζωικό υλικό (πλακούντα αποβολής προβάτου) επονομαζόμενο Priscilla, αλλά και από 4 ασθενείς με χρόνια ενδοκαρδίτιδα, μοιάζει με το QpH<sub>1</sub> αλλά έχει μέγεθος 39 kb. Το τρίτο πλασμίδιο είναι περίπου 51 kb και ονομάζεται QpDG από το στέλεχος Dugway. Με τον τρόπο αυτό συσχετίστηκε ο τύπος του πλασμιδίου με την οξεία ή χρόνια νόσο (27). Σε όλες τις περιπτώσεις οξείας νόσου που απομονώθηκε πλασμίδιο αυτό ήταν το QpH<sub>1</sub> ενώ σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας, το απομονωθέν πλασμίδιο ήταν το QpRS (28) ή υπήρχε αλληλουχία του QpRS ενσωματωμένη στο χρωμόσωμα. Στελέχη που περιέχουν το πλασμίδιο QpDG έχουν χαρακτηριστεί σαν λοιμογόνα αλλά δεν έχουν απομονωθεί από ανθρώπους (29). Η σχέση αυτή δεν είναι αποδεκτή από όλους σήμερα (232,233).

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η *Coxiella burnetii* είναι ένα μικρόβιο που ανευρίσκεται σε ολόκληρο τον κόσμο, και η επίπτωση της νόσου διαφέρει στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Οι ξενιστές της *Coxiella burnetii* στη φύση είναι οι κρότωνες, τα τρωκτικά, άγρια και κατοικίδια ζώα και ο άνθρωπος.

### ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ COXIELLA BURNETII (D. AITKEN et al: Review of Q fever)



Οι κύκλοι συμβολίζουν τις φυσικές δεξαμενές του μικροοργανισμού ( μεταφορά της νόσου από τους κρότωνες και ανεξάρτητα από αυτούς μέσω των βοοειδών) Με τις πράσινες γραμμές σημειώνεται ο κύριος τρόπος μετάδοσης με μολυσμένη σκόνη ή με μικροσταγονίδια.

Οι κρότωνες κοινώς τσιμπούρια (*Dermacentor marginatus*) παραμένουν μολυσμένα σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής τους και μεταφέρουν τον μικροοργανισμό σε ζώα και στον άνθρωπο. Μέσα στον κρότωνα η *Coxiella burnetii* πολλαπλασιάζεται σε

πολύ υψηλούς τίτλους και περισσότεροι από  $10^{10}$  μικροοργανισμοί ανευρίσκονται στα κόπρανα, πειραματικά μολυσμένων τσιμπουριών. Σε αποξηραμένα κόπρανα κροτώνων, ο μικροοργανισμός παραμένει ζωντανός σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για τουλάχιστον ένα έτος. Φαίνεται ότι οι κρότωνα αποτελούν την φυσική δεξαμενή της νόσου, την οποία μεταδίδουν στη συνέχεια, σε κατοικίδια ζώα, κυρίως αιγοπρόβατα, βοοειδή, σκύλοι, γάτες κ.ά τα οποία μολύνονται είτε με δείγμα από τσιμπούρι, είτε έμμεσα από επαφή με μολυσμένα περιττώματα.

Φαίνεται ότι υπάρχει και ένας κύκλος, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τσιμπούρια σε κατοικίδια ζώα και αφορά κυρίως αιγοπρόβατα και βοοειδή.

Σε μερικές χώρες της Ευρώπης εκτός από τα αιγοπρόβατα υπάρχει αυξημένη επίπτωση της νόσου κατά τα τελευταία χρόνια, και στα βοοειδή. Περισσότερο από 80% των βοοειδών και αιγοπροβάτων με προβλήματα γονιμοποίησης βρέθηκαν μολυσμένα από τον μικροοργανισμό.

Η *Coxiella burnetii* πολλαπλασιάζεται ταχέως στον πλακούντα και το αμνιακό υγρό των ζώων και κατά την διάρκεια του τοκετού μολύνει το έδαφος με μεγάλες ποσότητες του μικροβίου, λόγω δε της μεγάλης του ανθεκτικότητας σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες δημιουργείται μία πολύ μολυσματική σκόνη η οποία μεταφερόμενη μπορεί να μολύνει ανθρώπους και ζώα.

Η *Coxiella burnetii* ανευρίσκεται επίσης στο γάλα, σε υψηλούς τίτλους μεγαλύτερους από  $10^5$ /ml. Σε γαλακτομικά προϊόντα από μη παστεριωμένο γάλα η *Coxiella* παραμένει ζωντανή για περισσότερο από 2 μήνες.

Αδέσποτα σκυλιά και γάτες μπορεί να μολυνθούν από κρότωνα ή από βρώση μολυσμένου πλακουντικού υλικού, στη συνέχεια ο μικροοργανισμός περνά από τον πεπτικό τους σωλήνα και με τα περιττώματα μολύνεται το έδαφος, με αποτέλεσμα να συντηρείται ένας κύκλος ανεξάρτητος από τους κρότωνα, με μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου της νόσου την εποχή της γέννας των ζώων (25).

Άλλος τρόπος μόλυνσης στα ζώα, είναι η σεξουαλική μετάδοσης της νόσου, η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε ποντίκια (155).

Υπάρχουν πολλές οροεπιδημιολογικές μελέτες οι οποίες δείχνουν την αυξημένη επίπτωση της νόσου, κυρίως σε κατοικίδια ζώα. Σε δύο οροεπιδημιολογικές μελέτες στην Ελβετία το 29% και 45% των σκύλων βρέθηκαν φορείς της *Coxiella burnetii*, ενώ σε μία άλλη μελέτη στη Γερμανία βρέθηκαν φορείς το 13% των σκυλιών και το 26% των γατιών. Πουλιά κυρίως σπουργίτια έχουν βρεθεί μολυσμένα ενώ έχει αναφερθεί επίσης η μόλυνση και σε ψάρια (25).

Ο άνθρωπος μολύνεται με μικροσταγονίδια ή μολυσμένη σκόνη, που εισέρχονται από την αναπνευστική οδό ή ακόμη και με την βρώση μολυσμένου γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (8,156). Έχει επίσης αναφερθεί μετάδοση της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο, όπως η περίπτωση γυναίκας με οξεία νόσο η οποία μετέδωσε την νόσο κατά την διάρκεια του τοκετού, στον μαιευτήρα πιθανόν με μικροσταγονίδια δια μέσου της αναπνευστικής οδού, καθώς επίσης και η μετάδοση της νόσου με μετάγγιση αίματος (26).

Η κλινική εικόνα της νόσου στον άνθρωπο, διαφέρει στα διάφορα μέρη του κόσμου με αποτέλεσμα αλλού να είναι επικρατέστερη η ηπατίτιδα, σε άλλη περιοχή ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας και αλλού η πνευμονία (27) γεγονός που μπορεί να οφείλεται,

- στη διαφορετική οδό μόλυνσης
- την ποσότητα του μικροοργανισμού που ενέχεται στη λοίμωξη
- την πλασμιδιακή διαφορά των στελεχών
- στο αμυντικό σύστημα του ξενιστή.

Στην Αυστραλία για παράδειγμα η συχνότερη μορφή της νόσου είναι ένα αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο (10) στην Γαλλία και στον Καναδά η ηπατική νόσος, (8,9) ενώ στη Σκωτία και Ελβετία η πνευμονική μορφή της νόσου (41,157).

## ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

### Προσβολή δια μέσου της αναπνευστικής οδού (Εισπνοή μολυσμένων κόνεων-μικροσταγονίδια)

Ο συχνότερος τρόπος μετάδοσης της νόσου, είναι η εισπνοή από το αναπνευστικό μολυσμένων μικροσταγονιδίων (Aerosols). Η σχέση ποσότητας εισπνεομένων μικροοργανισμών προς το χρόνο επώασης έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους (εθελοντές) (158).

Στα πειραματόζωα η έκθεση σε  $10^5$  μολυσματικούς μικροοργανισμούς ακολουθείται από χρόνο επώασης 7 ημερών, σε αντίθεση με τις 13 ημέρες μετά από έκθεση σε  $10$  μικροοργανισμούς (158,159).

Τα ίδια αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί σε ασθενείς που απέκτησαν την νόσο μετά από έκθεση σε πλακουντιακό υλικό γαλής κατά την διάρκεια τοκετού. Η περίοδος επώασης διήρκησε 7-30 ημέρες και σχετίζεται με την μικρότερη ή μεγαλύτερη επαφή με το πλακουντιακό υλικό (159).

Η *Coxiella burnetii* είναι επαγγελματική νόσος και προσβάλλει κυρίως αγρότες, κτηνοτρόφους και κτηνιάτρους σε άμεση επαφή με μολυσμένα ζώα κυρίως κατά την διάρκεια του τοκετού. Υποκλινική νόσος μπορεί να επανενεργοποιηθεί σε κυοφορούντα αιγοπρόβατα τα οποία αποβάλλουν την *C. burnetii* με ούρα και κόπρανα, ανιχνεύεται επίσης στο αίμα και το αμνιακό υγρό. Ο πλακούντας μπορεί να περιέχει περισσότερους από  $10^{12}$  μικροοργανισμούς/g. Η μεταφορά της μολυσμένης σκόνης με σταγονίδια μεταδίδει την νόσο ενώ δείγματα μολυσμένου αέρα βρέθηκαν σε μεγάλες αποστάσεις από τον τόπο όπου γεννούν τα ποίμνια (23,39,160) με αποτέλεσμα την πρόκληση επιδημιών. Στην Ελβετία περισσότεροι από 350 άνθρωποι προσβλήθηκαν από την νόσο, με κύριο κοινό χαρακτηριστικό ότι διέμεναν σε ένα δρόμο που χρησιμοποιούσαν οι κτηνοτρόφοι για την μεταφορά των ποιμνίων τους προς τα βουνά. (161).

Η μεταφορά μολυσμένης σκόνης από κτηνοτροφικές περιοχές μπορεί να προκαλέσει την νόσο σε πολύ μεγάλες αποστάσεις ακόμη και σε πόλεις. (162)



Αλλά η νόσος μπορεί να μεταδοθεί και από γάτες προσβεβλημένες κατά την διάρκεια του τοκετού όπου αποβάλουν μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών (163).

Η έκθεση μπορεί να συμβεί ακόμη και με μολυσμένα ρούχα όπως σε εργάτες πλυντηρίου που εμφάνισαν πυρετό Q (164).

### **Προσβολή δια μέσου της γαστρεντερικής οδού**

Πολλές μελέτες συνηγορούν για προσβολή δια μέσου του γαστρεντερικού συστήματος. με την βρώση μολυσμένων τροφών, κυρίως γάλακτος και μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων.

Σήμερα η μετάδοση της νόσου δια μέσου του γαστρεντερικού έχει γίνει σπάνια εξ' αιτίας της παστερίωσης των γαλακτοκομικών προϊόντων (165,166,167).

### **Μετάδοση της νόσου στο εργαστήριο**

Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές μετάδοσης της νόσου σε ερευνητές στο εργαστήριο από μολυσμένα υλικά, κυρίως προβάτων.

Ανάμεσα στα έτη 1938-1955, 226 ερευνητές ανέπτυξαν λοίμωξη από *Coxiella burnetii* (168,169) ενώ μεταξύ 1950-1965 οι Jonson and Kardull (170) περιέγραψαν 50 περιπτώσεις πυρετού Q σε εργαστήριο. Ο Christopher Hall και συν. το 1981, περιγράφουν μία επιδημία Q fever σε εργαστήριο, με προσβολή 28 ατόμων, η οποία αποδόθηκε σε κυοφορούν πρόβατο, το οποίο χρησιμοποιείτο για αναπνευστικές μελέτες των νεογνών. Το μεγαλύτερο ποσοστό των νοσούντων είχαν έρθει σε επαφή άμεση ή έμμεση με τον τοκετό, αλλά υπήρξαν και περιπτώσεις λοίμωξης σε άτομα που είχαν έρθει σε επαφή με το πρόβατο σε άλλα τμήματα του εργαστηρίου εκτός από την αίθουσα όπου επήλθε ο τοκετός (171).

### **Διαδερμική αιματική μετάδοση**

Σε 29 εθελοντές Πορτογάλους αποδείχθηκε η διαδερμική μετάδοση της νόσου, οι οποίοι ανέπτυξαν την νόσο μετά από ενδοδερμική ένεση μολυσματικού υλικού. (172)

Η μετάδοση της νόσου δια μέσου του δέρματος οφείλεται κυρίως στους κρότωναes (τσιμπούρια) (173).

Έχει αναφερθεί επίσης μετάδοση της νόσου με μετάγγιση αίματος (174).

**Μετάδοση της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο**

Η μετάδοση της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι πολύ σπάνια, κατά συνέπεια δεν είναι κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης, κατά την επαφή με άτομα που νοσούν. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται όμως μερικές περιπτώσεις μετάδοσης της νόσου, είτε με ενδοοικογενειακή διασπορά είτε μετά από επαφή άτομα που νοσούν (175,176,177).

Η άμεση μετάδοση της νόσου από άνθρωπο που νοσεί στο οικογενειακό του κύκλο, στηρίζεται κυρίως σε υποθέσεις με βάση την ορομετατροπή που παρατηρείται στο οικογενειακό περιβάλλον. Σε μία μελέτη 9 Πολωνοί βοσκοί που εργάζονταν στην Ισπανία μετέδωσαν την νόσο στις συζύγους των μετά την επιστροφή στην χώρα τους, ενώ όλα τα άλλα μέλη της οικογένειας παρέμειναν οροαρνητικοί. Το βακτήριο απομονώθηκε στα ούρα και στο προστατικό έκκριμα των νοσούντων, ενώ ανιχνεύθηκε επίσης κολλημένο και στα σπερματοζωάρια, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της σεξουαλικής μετάδοσης της νόσου (178).

## ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ COXIELLA BURNETII

Υπάρχουν αναφορές της νόσου από ολόκληρο τον κόσμο. Kaplan and Bertagna (179) περιέγραψαν το 1955 για πρώτη φορά την γεωγραφική κατανομή της νόσου (Πίνακας 1), ενώ μία δεύτερη περιγραφή της παγκόσμιας κατανομής της *Coxiella burnetii* έγινε από τον Raoult το 1988 (Πίνακας 1).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Χώρες στις οποίες έχει καταγραφεί η νόσος

#### ΕΥΡΩΠΗ

Γερμανία  
Αυστρία  
Βουλγαρία  
Κύπρος  
Φιλανδία  
Γαλλία  
Μεγάλη Βρετανία  
Ελλάς  
Ουγγαρία  
Ιταλία  
Πολωνία  
Ρουμανία  
Ελβετία  
Σουηδία  
Ρωσία  
Γιουγκοσλαβία

#### ΑΣΙΑ

Κεϋλάνη  
Κίνα  
Ινδία  
Ινδονησία  
Ιαπωνία  
Μαλαισία  
Πακιστάν  
Ρωσία  
Βιετνάμ  
Ιράν  
Ιράκ  
Ισραήλ  
Ιορδανία  
Λίβανος  
Τουρκία

#### ΑΦΡΙΚΗ

Αλγερία  
Τυνησία  
Μαρόκο  
Λιβύη  
Αίγυπτος  
Μαδαγασκάρη  
Μοζαμβίκη  
Αγκόλα  
Κάπο-Βέρντε  
Ροδεσία  
Κένυα  
Τανζανία  
Ουγκάντα  
Ρουάντα  
Cote d' Invoire  
Κονγκό  
Καμερούν  
Αιθιοπία  
Κεντρική Αφρική  
Δημοκρατία Νοτίου Αφρικής

#### ΑΜΕΡΙΚΗ

Αργεντινή  
Βραζιλία  
Guyane  
Μαρτινίκα  
Μεξικό  
Παναμάς  
ΗΠΑ  
Καναδάς

#### ΩΚΕΑΝΙΑ

Αυστραλία

## **ΕΥΡΩΠΗ**

Η επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη είναι υψηλή, κυρίως στις Μεσογειακές χώρες. Στην Γαλλία η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη σε ορισμένες περιοχές όπως η Μασσαλία 4.03%, ενώ σε ένα χωριό στις Άλπεις βρέθηκε στο 30%. Στην Ιταλία σε ορισμένες περιοχές η επίπτωση φθάνει στο 6.1%, ενώ ακόμη υψηλότερη είναι η επίπτωση στην Ισπανία όπου σε ορισμένες αγροτικές περιοχές πλησιάζει το 15.4%, ενώ στις αστικές το 8.8% και στη χώρα των Βάσκων κυμαίνεται από 5.4-30.2%. Τέλος στην Ελβετία σε ορισμένες αστικές περιοχές η επίπτωση προσεγγίζει το 11%, και η κλινική μορφή της νόσου που επικρατεί, είναι της άτυπης πνευμονίας.

### **Ελλάδα**

Είναι γνωστή η ύπαρξη της νόσου στον Ελλαδικό χώρο από τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, κατά την διάρκεια του οποίου είχαν ξεσπάσει επιδημίες πυρετού Q σε στρατιώτες στην Ελλάδα και στην Ιταλία. Την ίδια εποχή ο Καμμινόπετρος μελέτησε και απομόνωσε την *Coxiella burnetii* (180), αλλά έκτοτε δεν υπάρχουν αναφορές της νόσου στον Ελλαδικό χώρο εκτός από την οροεπιδημιολογική μελέτη των Τσελέντη και συν (1995) (12).

### **Κύπρος**

Η πρώτη αναφορά της νόσου έγινε το 1951 και φαίνεται ότι η νόσος είναι ενδημική κυρίως στην νότιο-ανατολική πλευρά της νήσου. Ανάμεσα στα έτη 1974-1975, προσβλήθηκαν από την νόσο 78 Βρετανοί στρατιώτες. Δεν υπάρχουν στατιστικά στοιχεία για την επίπτωση της νόσου στον γενικό πληθυσμό αλλά το 1974 η επίπτωση στους στρατιώτες ήταν 1.51/1000 ενώ το 1975 0.73/1000 (181,182).

Σποραδικές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί ανάμεσα στους πρόσφυγες μετά το 1974. Σε μία άλλη μελέτη εξετάσθηκαν ορολογικά 106 Κύπριοι χωρικοί και από αυτούς 14 είχαν ορολογική ένδειξη πρόσφατης οξείας νόσου (55).

### **Μεγάλη Βρετανία**

Η νόσος είναι ενδημική σε ολόκληρη την Αγγλία και Ουαλία. Από το 1967 έως το 1974, περίπου 59 περιπτώσεις Q fever καταγράφονται ανά έτος. Το 1975

παρουσιάσθηκε αύξηση των κρουσμάτων, 104 περιπτώσεις, καθώς επίσης και το 1976 με 114 κρούσματα και το 1977 με 98 περιπτώσεις (183).

Στη μελέτη του Plymouth μεταξύ 1972-1988 (από τις περιοχές στο νοτιοδυτικό Devon με πληθυσμό 425000 κατοίκους και ανατολικό Cornwall με 91000 κατοίκους αντίστοιχα) γίνεται αναφορά σε 103 ορολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις, εκ των οποίων 46 ήταν οξείες, 5 χρόνιες ενώ 52 είχαν παλαιά λοίμωξη. Λεπτομερής αναφορά γίνεται σε 61 περιπτώσεις, εκ των οποίων 46 ήταν οι οξείες μορφές της νόσου, 5 οι χρόνιες ενώ στους υπόλοιπους 10 δεν ήταν δυνατό να διακριθεί εάν είχαν οξεία ή παλαιά λοίμωξη. Από τις οξείες περιπτώσεις το 80% είχε προσβολή του αναπνευστικού ενώ πνευμονία είχαν το 63% των ασθενών. Υψηλό εμφανίζεται το ποσοστό των νευρολογικών επιπλοκών 22%, ενώ 40% εξ' αυτών είχαν υπολειπόμενη νόσο. Ένας ασθενής κατέληξε με οξεία ηπατίτιδα (7).

Οι αναφορές στα έτη 1984 έως 1994, από το PHLS Communicable Disease Surveillance Centre εμφανίζουν μία τάση σταθεροποίησης πάνω από 100 κρούσματα ανά έτος, συνολικά έχουν καταγραφεί 1117 περιπτώσεις, το 1/3 των οποίων προέρχεται από τις νότιο-δυτικές περιοχές της χώρας.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 45 έτη και το 74% ήταν άνδρες, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου παρατηρήθηκε κατά τον μήνα Μάιο. Επαφή με ζώα βρέθηκε σε 60 ασθενείς, ενώ επαγγελματική έκθεση σε 24. Η αναπνευστική νόσος παρατηρήθηκε στο 74% των περιπτώσεων, 7% των ασθενών είχε καρδιακή νόσο ενώ 5% ηπατική. Το 7% είχε ταξιδεύσει στο εξωτερικό πριν νοσήσει (184).

### **Βόρειος Ιρλανδία**

Ο πυρετός Q είναι ενδημική νόσος στη Βόρειο Ιρλανδία. Από το 1962 έως το 1989 έχουν διαγνωσθεί 443 ασθενείς. Αύξηση της επίπτωσης της νόσου παρατηρήθηκε το 1987 με 107 περιπτώσεις εκ των οποίων οι 47 στην Ballycastle, Co Antrim. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίσθηκαν τους μήνες Απρίλιο και Μάιο, εποχή που γεννούν τα πρόβατα, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 40-49 έτη και οι περισσότεροι άνδρες. Η περιοχή του Antrim έχει πολλά πρόβατα και ο πληθυσμός τους διπλασιάσθηκε την τελευταία δεκαετία γεγονός που εξηγεί την αυξημένη

επίπτωση της νόσου στην άνω περιοχή. Η συχνότερη κλινική εκδήλωση της νόσου προέρχεται από το κατώτερο αναπνευστικό με 63% των περιπτώσεων, 25% είχε συνδρομή που θύμιζε λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, 7.2% ενδοκαρδίτιδα και 1.6% ηπατίτιδα. Από τους 32 ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα οι 20 είχαν προσθετική βαλβίδα, ενώ η *Coxiella burnetii* απομονώθηκε σε 7 ασθενείς, από βαλβίδες που αντικαταστάθηκαν χειρουργικά. (185).

Ανάμεσα στα έτη 1971-1974 εξετάστηκαν 1587 ορροί ασθενών με πυρετική νόσο και με την τεχνική της δέσμευσης του συμπληρώματος βρέθηκαν 86 ασθενείς με αντισώματα έναντι της φάσης II της *Coxiella burnetii*, ενώ σε μία άλλη οροεπιδημιολογική μελέτη, βρέθηκε ότι το 28% των εξετασθέντων είχαν αντισώματα (186, 187).

### **Ισπανία**

Ανάμεσα στα έτη 1981-1985 έχουν καταγραφεί 249 περιπτώσεις Q fever. Οι περισσότεροι ασθενείς προέρχονταν από τις βόρειες περιοχές της χώρας κυρίως από τη περιοχή των Βάσκων και την περιοχή της Navarra, περιοχές με αυξανόμενη κτηνοτροφία. κυρίως βοοειδών. (188). Η νόσος υπερέχει στους άνδρες 77% στις ηλικίες 15-45, που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου την επαγγελματική έκθεση στην νόσο.

Μία όρο-επιδημιολογική μελέτη από την περιοχή της Μαδρίτης έδειξε ότι το 15.4% στις αγροτικές περιοχές και το 8.8% στις αστικές είχαν αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii*, ενώ στις ίδιες περιοχές το 76.6% των αιγοπροβάτων και το 17.7% των βοοειδών ήσαν οροθετικά. (189) Μία δεύτερη μελέτη στην πόλη της Μαδρίτης έδειξε επίπτωση της νόσου 27.5%, Έγινε προσπάθεια συσχέτισης με την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση του πληθυσμού, εξ' αιτίας της υψηλής επίπτωσης 32.3% σε χαμηλά κοινωνικό-οικονομικά στρώματα και 18% σε υψηλά. (190)

Μία άλλη οροεπιδημιολογική μελέτη στη χώρα των Βάσκων έδειξε ότι οι κάτοικοι αραιοκατοικημένων περιοχών είχαν μεγαλύτερη επίπτωση 38.5%, από περιοχές πυκνοκατοικημένες. Η νόσος υπερέχει στους άνδρες 36.3% έναντι 29% στις γυναίκες,

ενώ η ενασχόληση με αγροτικές εργασίες και την κτηνοτροφία ανήκουν στους παράγοντες κινδύνου για την νόσο (191).

Το 1993 έγινε μία ανάλογη μελέτη στην επαρχία της Soria, η οποία έδειξε ότι σε 298 εξετασθέντες ορούς (150 άνδρες και 148 γυναίκες) αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii* σε τίτλους μεγαλύτερους 1/40 με IFAT, βρέθηκαν στο 20.8% (32.7% άνδρες, 8.8% γυναίκες), σε όλες τις περιοχές υπήρχαν οροθετικοί και σε μερικές η επίπτωση ήταν υψηλή 38% (192).

Τέλος σε μία ορολογική μελέτη στην βόρειο-δυτική Ισπανία, σε 406 ορούς ασθενών από αγροτικές περιοχές κατά την διάρκεια του χειμώνα και της άνοιξη του 1994 έδειξε μία επίπτωση της νόσου 40.6%, με τιμές ορολογικών τίτλων από 1/80 έως 1/640, με τίτλους 1/80 στο 60.6% των οροθετικών ασθενών. Υπάρχει και σε αυτή την μελέτη υπεροχή των ανδρών και οι ηλικίες που παρουσίαζαν την μεγαλύτερη επίπτωση ήσαν 15-44 και 45-64 έτη. Μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρήθηκε επίσης σε αγρότες, καθώς και σε άτομα που ασχολούνται με την κτηνοτροφία ή έχουν στενή επαφή με ζώα (193).

Η εποχιακή επίπτωση των περιπτώσεων το 1983 έδειξε ότι οι περισσότερες περιπτώσεις επισυνέβησαν την άνοιξη, το 1984 κατά τους χειμερινούς μήνες, ενώ το 1985 από τον Ιανουάριο έως τον Σεπτέμβριο. Οι σποραδικές περιπτώσεις ήταν κατανεμημένες σε ολόκληρο το χρόνο χωρίς συγκεκριμένη εποχιακή αύξηση (188).

Η ποιά συχνή κλινική εμφάνιση της νόσου ήταν η άτυπη πνευμονία 75%, λιγότερο συχνά η νόσος εκδηλώθηκε σαν εμπύρετο 18%, και σε μερικές περιπτώσεις σαν πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, ενώ η ηπατική νόσος συνυπήρχε με τις προαναφερόμενες δύο μορφές σε ποσοστό 7.4% και 19% αντίστοιχα. Οι χρόνιες μορφές ήσαν 15, εκ των οποίων 13 είχαν ενδοκαρδίτιδα, με συχνότερη την προσβολή της μιτροειδούς και με τους περισσότερους ασθενείς να μην έχουν εκδηλώσει τις περιφερικές εκδηλώσεις της ενδοκαρδίτιδας (188).

### **Γαλλία**

Οροεπιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η νόσος είναι ενδημική και στη Γαλλία. Από διάφορες μελέτες, φαίνεται ότι σε ορισμένες περιοχές υπάρχει υψηλή

επίπτωση αντισωμάτων έναντι της νόσου στο γενικό πληθυσμό (σε ένα χωριό στις Γαλλικές Άλπεις ανέρχεται στο 30%)(184), ενώ σε άλλες περιοχές η επίπτωση είναι μικρότερη (στην Cote d' Or είναι 4.4% και στη Μασσαλία 5%) (185,196).

Ορολογικές μελέτες στα βοοειδή έδειξαν επίσης υψηλή επίπτωση της νόσου στα ποίμνια με μεγάλες όμως διακυμάνσεις στις διάφορες μελέτες από 15-70% (194, 197).

Το 1996 έγινε στην κεντρική Γαλλία μία οροεπιδημιολογική μελέτη και εξετάστηκαν 208 ορροί για ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii*, με σκοπό να εκτιμηθεί η επίπτωση της νόσου σε άτομα που έχουν επαφή με αιγοπρόβατα. Οι ορροί ελήφθησαν από 168 κτηνοτρόφους και από 40 κτηνιάτρους και παραϊατρικό προσωπικό. Αντισώματα έναντι της φάσης II, ανιχνεύθηκαν σε τίτλους  $>1/40$  στο 78%, των κτηνοτρόφων και των οικογενειών των, ενώ όταν αυξήθηκαν οι τίτλοι στο  $1/320$  μόνο το 37% ήταν θετικοί, από την άλλη μεριά αντισώματα έναντι της φάσης I, σε τίτλους  $>1/40$ , ανιχνεύθηκαν στο 15% των κτηνοτρόφων και των οικογενειών τους. Όσον αφορά τους κτηνιάτρους και το παραϊατρικό προσωπικό των εργαστηρίων, μόνο 3/12 κτηνιάτρους, είχαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της φάσης I και II ενώ σε κανένα από τα 28 άτομα των εργαστηρίων δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικοί τίτλοι έναντι των δύο φάσεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν την ανάγκη για στενή παρακολούθηση των πληθυσμών υψηλού κινδύνου, για την πρόληψη της νόσου και τον κίνδυνο να εξελιχθεί στις χρόνιες μορφές (198). Η συχνότερη κλινική μορφή είναι η ηπατίτιδα (196).

### **Ιταλία**

Αναφορές της νόσου υπάρχουν από τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο από επιδημίες σε στρατιώτες αλλά και αργότερα από το 1949-1955, από ολόκληρη την Ιταλία. (199)

Έκτοτε η νόσος είναι ενδημική με συνηθέστερη κλινική εκδήλωση την άτυπη πνευμονία και κυριότερο τρόπο μετάδοσης την αναπνευστική οδό με την εισπνοή μολυσμένων κόνεων κυρίως κοντά σε περιοχές από τις οποίες περνούν τα κοπάδια των αιγοπροβάτων (200).



## **Γερμανία**

Οι πρώτες αναφορές της νόσου αφορούν τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο. Γερμανοί στρατιώτες προσβλήθηκαν κατά την παραμονή τους σε Ελλάδα και Ιταλία. Έκτοτε υπάρχουν αναφορές για 31 επιδημίες με προσβολή περισσότερων από 5000 ατόμων από την νόσο στην Δυτική τότε Γερμανία (201).

Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί τρεις επιδημίες στο Βερολίνο το 1992, στο Ντόρντμουντ το 1993 και στο Ντύσελντοφ το 1996. Πηγή μόλυνσης θεωρούνται τα κοπάδια των αιγοπροβάτων κοντά στον ποταμό Ρήνο. Η άτυπη πνευμονία είναι η συχνότερη κλινική εκδήλωση της νόσου, και η εισπνοή μολυσμένων κόνεων από το αναπνευστικό η συνηθέστερη οδός μετάδοσης (202).

## **Ελβετία**

Η επίπτωση της νόσου είναι υψηλή στην Ελβετία γύρω στο 11% σε αστικές περιοχές. (203) Έχουν αναφερθεί επιδημίες όπου περισσότεροι από 350 άνθρωποι προσβλήθηκαν από την νόσο, με κύριο κοινό χαρακτηριστικό ότι διέμεναν σε ένα δρόμο που χρησιμοποιούσαν οι κτηνοτρόφοι για την μεταφορά των ποιμνίων τους προς τα βουνά, καθώς επίσης και το 1983 που 415 άνθρωποι προσβλήθηκαν από την νόσο με κύριο παράγοντα κινδύνου την διέλευση ποιμνίων βοοειδών από την περιοχή τους. Η αναπνευστική οδός ενοχοποιήθηκε σαν οδός μετάδοσης (204,205).

## **Άλλες ευρωπαϊκές χώρες**

Η νόσος έχει αναφερθεί σε όλες σχεδόν τις ευρωπαϊκές χώρες, αλλά με μικρότερη επίπτωση ή ίσως είναι λιγότερο διαγνωσμένη στις βόρειες χώρες. Υπάρχουν αναφορές από Σουηδία, Φιλανδία, Ουγγαρία, Πολωνία, Τσεχία, Σλοβακία, Ρουμανία και την παλαιά Σοβιετική Ένωση Αξίζει να αναφερθεί ότι στην Ουγγαρία η κύρια κλινική μορφή της νόσου είναι η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα ενώ στις άλλες προαναφερθείσες χώρες επικρατεί η πνευμονική μορφή (205-211).

## **ΒΟΡΕΙΟΣ ΑΜΕΡΙΚΗ**

### **Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής**

Η πρώτη επιδημία στις Ηνωμένες πολιτείες εμφανίσθηκε το 1940, 3 χρόνια μετά την πρώτη καταγραφή της νόσου από τον Derrick στην Αυστραλία. Ανάμεσα στα έτη 1948-1977 αναφορές της νόσου σε ανθρώπους υπάρχουν από 31 κράτη των ηνωμένων πολιτειών, ενώ σε ζώα από 5 κράτη. Το 65% όλων των περιστατικών προέρχεται από την Καλιφόρνια (212,213).

### **Καναδάς**

Στον Καναδά στη περιοχή της Nova Scotia, υπάρχει η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου, σε άτομα κυρίως που ασχολούνται με την κτηνοτροφία, 38% σε εργάτες σφαγείων και 49% σε κτηνιάτρους από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Σε οροεπιδημιολογική μελέτη σε δωρητές αίματος στη περιοχή Nova Scotia και στην νήσο Prince Edouard, το 11.8% των εξετασθέντων ορρών είχε αντισώματα έναντι της *C. burnetii*. (214). Οροεπιδημιολογικές μελέτες σε ζώα στην ίδια περιοχή, έδειξαν αυξημένη επίπτωση σε γάτες 24.1%, σε πρόβατα 6.7%, σε βοοειδή 23.8%, σε αίγες 7%, ενώ κανένας από τους κύωνες από τους 447 που εξετάστηκαν δεν είχε αντισώματα έναντι της *C. burnetii* (215).

Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι η άτυπη πνευμονία, παρατεινόμενο εμπύρετο καθώς και η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα (9,216).

## **ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΜΕΡΙΚΗ**

Από την ορολογική μελέτη του Peacock et al σε 6 χώρες της κεντρικής Αμερικής φαίνεται ότι η νόσος είναι ενδημική στη Κόστα Ρίκα, Ελ Σαλβαδόρ, Γουατεμάλα, Ονδούρα, Νικαράγουα και στον Παναμά (217).

## **ΝΟΤΙΟΣ ΑΜΕΡΙΚΗ**

Η νόσος είναι ενδημική στη Βραζιλία, Κολομβία και Ουρουγουάη (218,219,220)

## **ΑΦΡΙΚΗ**

Η νόσος είναι ενδημική με αναφορές από διάφορες χώρες, αλλά κυρίως στην βόρειο-ανατολική, δυτική και κεντρική Αφρική.

Στην βόρειο -ανατολική Αφρική η επίπτωση της νόσου στην Αίγυπτο σε

δωρητές αίματος βρέθηκε, 20% στην διώρυγα του Σουέζ, 16% στην κοιλάδα του Νείλου και 10% στο δέλτα του Νείλου. Όταν εξετάστηκαν ενήλικες με εμπύρετο νόσημα, η επίπτωση της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii* ήταν 28%, ενώ η επίπτωση σε εργαζόμενους με βοοειδή είναι στην Αίγυπτο 10%, στο Σουδάν 10% και στη Σομαλία 37%.

Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου, βρέθηκε στο Σουδάν, όπου το 54% των ασθενών που εξετάστηκαν με εμπύρετο νόσημα και το 53% χωρίς πυρετό είχαν IgG αντισώματα, ενώ IgM αντισώματα βρέθηκαν στο 29% και 15% αντίστοιχα. (221, 222).

Οι αναφορές από την δυτική και κεντρική Αφρική αφορούν κυρίως την Νιγηρία και την Δημοκρατία της κεντρικής Αφρικής. Στην Νιγηρία σε μελέτες σε 16 άγγελες βοοειδών βρέθηκε ότι το 16.8% αποβάλλει τον μικροοργανισμό στο γάλα., ενώ σε 88 αγελάδες που εξετάστηκαν το 54.5% ήσαν οροθετικές και από αυτές μόνο το 22.9% απέβαλε τον μικροοργανισμό στο γάλα. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι η κύρια δεξαμενή της νόσου είναι τα κατοικίδια ζώα (223).

Στην δημοκρατία της κεντρικής Αφρικής έχει βρεθεί επίσης ότι η επίπτωση των οροθετικών ατόμων (ύπαρξης αντισωμάτων τύπου IgG) σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι 16.7% ίδια περίπου με εκείνη του γενικού πληθυσμού 16.3% (224).

## **ΑΣΙΑ**

Οι περισσότερες αναφορές της νόσου προέρχονται από την Κίνα, την Ινδία, το Ισραήλ, το Ιράν, την Σαουδική Αραβία και την Ιαπωνία.

Στην Κίνα οροεπιδημιολογικές μελέτες σε 10 επαρχίες έδειξαν μια ορολογική επίπτωση από 1.6 έως 28.7%, με κύρια δεξαμενή τα μολυσμένα αιγοπρόβατα και βοοειδή (225).

Στο Ισραήλ η νόσος είναι ενδημική, σε μία μελέτη το 4.3% των εξετασθέντων παρουσίαζαν αντισώματα έναντι της νόσου (226). Ενώ όσον αφορά τις χρόνιες μορφές της νόσου, σε μία αναδρομική μελέτη ανάμεσα στα έτη 1983-1992 βρέθηκαν 35 περιπτώσεις. Η επίπτωση ήταν 0.75 περιπτώσεις ανά 1000000 κατοίκους. (227)

Στην Ιαπωνία φαίνεται ότι η κύρια δεξαμενή σε αστικές περιοχές είναι οι γάτες

με οροθετικότητα σε μία μελέτη 16% (228) ενώ σε αγροτικές περιοχές τα βοοειδή και οι κρότωνες. Η *C. burnetii* βρέθηκε σε γάλα στο 16.8% και σε πλακουντιακό υλικό στο 21.3% αγελάδων με προβλήματα αναπαραγωγής και αποβολών, καθώς και στο 8% σε υγιή ζώα (229).

Τέλος οροεπιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι το 8.6% των εξετασθέντων ορρών για αντισώματα έναντι της φάσης I και το 16.5% έναντι της φάσης II, βρέθηκαν θετικοί (230).

Μια μελέτη σε διάφορους κρότωνες στην Ινδία έδειξε ότι η νόσος είναι ενδημική και τα τσιμπούρια αποτελούν μία από τις δεξαμενές του μικροοργανισμού στην φύση.

## **ΩΚΕΑΝΙΑ**

### **Αυστραλία**

Η πρώτη περιγραφή της νόσου χρονολογείται το 1935 και ανήκει στον Derrick. Αρχικά ο μικροοργανισμός ονομάστηκε *Rickettsia burnetii* και στη συνέχεια *Coxiella burnetii*.

Διάφορες μελέτες αναφέρουν επίπτωση της νόσου από 1% έως 13.3% ανά 100.000 κατοίκους (1). Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις η πνευμονία δεν είναι συχνή, μόλις 3/72 περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί από τον Powell, και 8/111 από τον Spelman. Η συχνότερη κλινική εκδήλωση είναι μία αυτοπεριοριζόμενη εμπύρετη νόσος. Λιγότερο συχνά η νόσος εκδηλώνεται σαν ηπατίτιδα (10,231).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η λοίμωξη στον άνθρωπο από *Coxiella burnetii* μπορεί να είναι υποκλινική, οξεία ή χρόνια (33,34).

Οροεπιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι ο αριθμός των οροθετικών ατόμων είναι πολύ υψηλός σε σχέση με αυτούς που θα εκδηλώσουν κλινική νόσο και αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι συνήθως η νόσος διαδράμει ασυμπτωματικά (25). Υπολογίζεται ότι το 50% των ατόμων που θα εκτεθούν στον μικροοργανισμό δεν θα εμφανίσει κλινική νόσο (61,62).

**Η οξεία μορφή μπορεί να εκδηλωθεί ως:**

- ως ψευδογριππώδης συνδρομή
- αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο
- πνευμονία
- ηπατίτιδα
- λοίμωξη ΚΝΣ
- πυρετός και εξάνθημα
- περικαρδίτιδα
- μυοκαρδίτιδα.
- λοίμωξη κατά την κύηση
- λοίμωξη κατά την παιδική ηλικία

Η λοίμωξη χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις. Την περίοδο *επώασης*, την *πυρετική φάση* κατά την οποία έχουμε τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, και τέλος την *περίοδο μετά την αποδρομή* του πυρετού κατά την οποία η *Coxiella* μπορεί να εξακολουθεί να πολλαπλασιάζεται στον άνθρωπο στον πλακούντα ή τις καρδιακές βαλβίδες, ενώ σε ινδικά χοιρίδια ανευρίσκεται και στους νεφρούς για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (35).

## **ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟΣ**

### **Επώαση**

Η περίοδος επώασης διαρκεί 2-6 εβδομάδες και είναι μεγαλύτερη από εκείνη των άλλων ρικετσιώσεων (10,35,36).

### **Έναρξη της νόσου**

Η έναρξη της νόσου χαρακτηρίζεται από πυρετό με ρίγος έως 39-40<sup>0</sup>C, έντονη καταβολή, μυαλγίες και έντονη μετωπιαία ή οπισθοβολβική κεφαλαλγία (35,56).

### **Γενικά συμπτώματα**

Ο πυρετός που διαρκεί από 1-2 εβδομάδες, και συνοδεύεται από κεφαλαλγία, μυαλγίες και αρθραλγίες είναι τα συχνότερα γενικά συμπτώματα της οξείας νόσου. Η αδυναμία είναι έντονη και μπορεί να υπάρχει σχετική βραδυκαρδία σε σχέση με τον υψηλό πυρετό (10,35,56).

## **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ**

### **Αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα**

Είναι πιθανόν η ποιά συχνή εκδήλωση της οξείας νόσου από *Coxiella burnetii*. Σε πολλές περιοχές 11-12% των ατόμων έχουν αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii* και οι περισσότεροι δεν αναφέρουν στο ιστορικό τους πνευμονία ή άλλη νόσο εκτός από μία γριππώδη συνδρομή που να θυμίζει λοίμωξη από *Coxiella burnetii* (37).

Φαίνεται ότι η ηλικία και η ποσότητα του μικροοργανισμού καθορίζουν την βαρύτητα της λοίμωξης (38,39). Έτσι σε άλλες περιπτώσεις η νόσος διαδράμει τελείως ασυμπτωματική ή σαν γριππώδης συνδρομή και η συχνότητα αυτής της μορφής της νόσου είναι άγνωστη, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορεί (40).

### **Πνευμονία**

Σε μερικές χώρες η πνευμονία είναι η συχνότερη κλινική έκφραση της οξείας νόσου ενώ σε άλλες κυριαρχεί η ηπατίτιδα (42). Το κύριο σύμπτωμα είναι ένας βήχας μη παραγωγικός, ενώ λιγότερο συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν πλευριτικού τύπου άλγος, σπανίως έχει αναφερθεί αιμόπτυση ή αιμόφυρτα πτύελα.

Από την ακρόαση των πνευμόνων συχνόι είναι οι μη μουσικοί όπως επίσης και το φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα.

Η βαρύτητα της πνευμονίας σπάνια είναι τέτοια που να οδηγήσει τον ασθενή στη μονάδα εντατικής και ακόμη σπανιότερα είναι η έκβαση της πνευμονικής νόσου είναι θανατηφόρος (43). Η πνευμονία από *Coxiella burnetii* χαρακτηρίζεται ως άτυπη.

### **Ηπατική νόσος**

Η ηπατική προσβολή είναι συχνή, αλλά συνήθως είναι υποκλινική με ήπια συμπτώματα και ήπια αύξηση των τρανσαμινασών (10,34,42, 53).

Υπάρχει ήπια ευαισθησία του δεξιού υποχονδρίου και ηπατομεγαλία ενώ σπάνια μπορεί να εμφανισθεί ίκτερος. Κατά την πρώτη περιγραφή της νόσου από τον Derrick ένας μόνον ασθενής από τους 9 είχε ίκτερο (3). Συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι συχνά και περιλαμβάνουν ανορεξία, απώλεια βάρους, εμετό, διάρροια, και ήπιο κοιλιακό άλγος (7).

Η ηπατίτιδα από *Coxiella burnetii* μπορεί να εμφανισθεί, είτε α) με εικόνα οξείας ηπατίτιδος είτε β) σαν πυρετός άγνωστης αιτιολογίας με ανεύρεση του χαρακτηριστικού κοκκιώματος στην βιοψία ήπατος είτε τέλος γ) σαν συνοδό τυχαίο εύρημα σε ασθενείς με Q fever πνευμονία (56).

Συχνά υπάρχει μικρή αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της SGOT. Η γGT και η αλκαλική φωσφατάση μπορεί επίσης να βρεθούν αυξημένες στο 75% και 30% των περιπτώσεων αντίστοιχα, ενώ η χολερυθρίνη αναφέρεται αυξημένη στο 5-10% των περιπτώσεων (10). Οι Pellegrin et al σε μία μελέτη 17 ασθενών με Q fever αναφέρουν επίσης μικρή αύξηση των τρανσαμινασών καθώς και μικρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Υψηλή όμως ήταν η τιμή της χολερυθρίνης 11-37 mg (53).

Συχνά η ηπατική νόσος στον πυρετό Q είναι ήπια και υπάρχει δυσαναλογία ανάμεσα στη μικρή βιοχημική ανωμαλία (τρανσαμινάσες) και τις εκτεταμένες παθολογοανατομικές βλάβες (κοκκιώματα) που παρατηρούνται στη βιοψία ήπατος. (53,54,55).

Στη βιοψία ήπατος η βλάβη είναι χαρακτηριστική. Πρόκειται για κοκκίωμα που αποτελείται από ιστιοκύτταρα και επιθηλιοειδή κύτταρα, στο κέντρο παρουσιάζει

λιπιδόειδη νέκρωση που στο 50% των περιπτώσεων περιβάλλεται από ινιδοειδή δακτύλιο. (53,58,59,60). Ο πυρετός Q θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στη διαφορική διάγνωση της κοκκιωματώδους ηπατίτιδας.

Συνύπαρξη ηπατικής νόσου με ενδοκαρδίτιδα σε χρόνια λοίμωξη από *Coxiella burnetii* δεν είναι επίσης σπάνια. (53,57).

### **Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος**

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην οξεία νόσο δεν είναι συχνή (44). Η συχνότερη νευρολογική επιπλοκή είναι η βαριά κεφαλαλγία που πιθανά αποτελεί έκφραση της συμμετοχής του ΚΝΣ. (31,56,63). Στη μελέτη του Plymouth (103 περιπτώσεις) η επίπτωση των νευρολογικών διαταραχών ήταν 22%. Το 66% είχε κεφαλαλγία η οποία σε 15 ασθενείς ήταν βαριάς μορφής (7).

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα συχνότερα (64), αλλά και η εγκεφαλίτιδα και η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα λιγότερο συχνά αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις της συμμετοχής του ΚΝΣ, ενώ μπορεί να συνυπάρχει πνευμονία (63,65,66,67,68).

Το E.N.Y. μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να υπάρχει μία μικρή αύξηση των κυττάρων με λεμφοκυτταρικό τύπο και μικρή αύξηση της πρωτεΐνης. (31,65,67,68).

Η εξέταση του ENY έγινε σε 7/10 ασθενείς και βρέθηκε φυσιολογικό σε έξι. Σε έναν ασθενή βρέθηκε πρωτεΐνη 0,55 gr/l ενώ απουσίαζαν τα κύτταρα (31) Οι M.Drancourt, και D. Raoult το 1991, περιέγραψαν 5 ασθενείς με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα Το ENY ήταν φυσιολογικό σε 1/5, τρεις ασθενείς είχαν 122-586 κύτταρα με λεμφοκυτταρικό τύπο, ενώ σε έναν βρέθηκαν 700 κύτταρα με 92% πολυμορφοπύρηννα, Η πρωτεΐνη στο ENY τρεις ασθενείς κυμάνθηκε από 0,79-3,68 gr/l, και οι τιμές της γλυκόζης ήταν φυσιολογικές. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) ήταν παθολογικό σε 4/5, ενώ η C/T εγκεφάλου και η MRI ήσαν παθολογικές, εγκεφαλικό οίδημα σε 2/5 ασθενείς (65).



Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική ή και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου συνήθως είναι χωρίς ευρήματα. Υπάρχουν βέβαια και αναφορές με εγκεφαλικό όπως στις περιπτώσεις που περιγράφονται από τους M.Drancourt, και D. Raoult με εγκεφαλικό οίδημα, συνηθέστερα στον κροταφικό λοβό που μοιάζει με ερπητική εγκεφαλίτιδα (65).

Σε περίπτωση ενδοκαρδίτιδας από *Coxiella burnetii* η συμμετοχή του ΚΝΣ είναι συνήθως αποτέλεσμα εμβολικών φαινομένων από την πάσχουσα βαλβίδα (65).

Έχουν αναφερθεί επίσης παρεγκεφαλιδική συνδρομή (35) αμφοτερόπλευρη οπτική νευρίτιδα (69), περιφερική πολυνευροπάθεια (70), εγκάρσια μυελίτιδα με επίπεδο διαταραχής αισθητικότητας στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, σπαστική παραπάρεση και διαταραχές του σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστης (71).

Έχει επίσης αναφερθεί μανιακή ψύχωση σε ασθενή με οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* η οποία διήρκησε 2 περίπου μήνες (72).

### **Αιμοποιητικό σύστημα**

Μικρού βαθμού σπληνομεγαλία ανευρίσκεται στο 15-30% των περιπτώσεων και έχει αναφερθεί αυτόματη ρήξη σπληνός σε έναν ασθενή με οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* (73).

Σπάνια ανευρίσκεται περιφερική λεμφαδενοπάθεια. συχνά συνυπάρχει μικρού βαθμού αναιμία, ενώ έχει περιγραφεί και αιμολυτική αναιμία (10,74,75). Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση και ήπια θρομβοπενία, έχουν επίσης περιγραφεί (35,77), Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν και την ύπαρξη κυκλοφορούντος αντιπηκτικού. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι φυσιολογικός στο 89% των περιπτώσεων, λευκοπενία και λευκοκυττάρωση έχουν αναφερθεί στο 8.1% και 2.7% αντίστοιχα ενώ η ΤΚΕ είναι αυξημένη στο 63.6% (10, 36). Κοκκιωματώδης νόσος του μυελού των οστών σε ασθενείς με πυρετό Q έχει επίσης περιγραφεί (76).

### **Καρδιά -αγγεία**

Η συμμετοχή της καρδιάς σε περιπτώσεις λοίμωξης από *Coxiella burnetii* είναι σπάνια. Η προσβολή της καρδιάς περιλαμβάνει την περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ενδοκαρδίτιδα. Η κυριότερη εκδήλωση της χρόνιας νόσου, είναι η ενδοκαρδίτιδα, ενώ η μυοκαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα είναι σπάνιες επιπλοκές της οξείας νόσου (7,25,36,56,77,78,79,80).

Στην προσβολή της καρδιάς σε οξεία νόσο από *Coxiella burnetii*, ενέχεται πιθανόν το ανοσολογικό σύστημα και συχνά πρόκειται για μυοπερικαρδίτιδα (77).

### **Ουροποιητικό**

Σπάνιες είναι οι αναφορές νεφρικής προσβολής σε οξεία νόσο από *Coxiella burnetii*, και η επίπτωση των νεφρικών επιπλοκών είναι άγνωστη ίσως επειδή λείπει από την βιβλιογραφία η συστηματική τους διερεύνηση. Αντίθετα είναι γνωστή η σπειραματονεφρίτιδα που συνοδεύει την ενδοκαρδίτιδα (35,36,56,10, 88).

Σε μία μελέτη σε 111 ασθενείς (Spelman et al), άσηπτη πυουρία με λευκά στα ούρα > 10/κοπ βρέθηκαν στο 13% των περιπτώσεων και πρωτεϊνουρία στο 60% (10). Μικροσκοπική αιματουρία δεν αναφέρεται στην παραπάνω μελέτη, και φαίνεται ότι δεν είναι συνήθης εκδήλωση της οξείας νόσου (89,90).

Υπάρχουν μόνο τρεις βιβλιογραφικές αναφορές με οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε έδαφος σπειραματονεφρίτιδας, και πυρετό Q.

Βιοψία νεφρού έγινε σε δύο περιπτώσεις και τα ευρήματα ήταν συμβατά μεσαγγειοπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα στην μία περίπτωση (90) και υπερπλαστική στην άλλη (88). Στην τρίτη περίπτωση, υπήρχε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία και αιματουρία σε ασθενή με πνευμονία και εξάνθημα (89). Όλες οι περιπτώσεις παρουσίασαν βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας με επάνοδο της ουρίας και της κρεατινίνης εντός φυσιολογικών τιμών. Σε έναν ασθενή η πρωτεϊνουρία και η αιματουρία επέμενε για δύο έτη (90).

Σε ασθενείς με χρόνια νόσο η σπειραματονεφρίτιδα είναι συχνή επιπλοκή της ενδοκαρδίτιδας. Από την μελέτη 14 περιπτώσεων με ενδοκαρδίτιδα η *Coxiella*

επιβεβαιώθηκε με ανοσοφθορισμό (αντισώματα έναντι της φάσης I) και στους 14 ασθενείς, ενώ απομονώθηκε σε 4 περιπτώσεις από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (91,92,93,94,95,96).

### **Ενδοκρινείς αδένες**

Έχουν αναφερθεί ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα, θυρεοειδίτιδα, παγκρεατίτιδα, καθώς και απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* και ορολογική επιβεβαίωση της νόσου (10,35,97).

### **Προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος**

Στην οξεία νόσο οι μυαλγίες είναι συχνό εύρημα, και αναφέρονται στο 35-60% των περιπτώσεων, με συνοδό μικρή αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης (CPK) (7,10).

Οι αρθραλγίες είναι επίσης συχνές ενώ σπάνια μπορεί να εμφανισθεί αρθρίτιδα με οίδημα, θερμότητα και ερυθρότητα (36).

Οστεοαρθρίτιδα και σπονδυλίτιδα έχουν αναφερθεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε χρόνια νόσο (99).

### **Άλλες σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις**

Άλλες σπάνιες εκδηλώσεις της νόσου είναι, η θυρεοειδίτιδα, η διόγκωση αδένων μεσοθωρακίου που θυμίζουν λέμφωμα, η παγκρεατίτιδα, το οζώδες ερύθημα, η επιδιδυμίτιδα, η ορχίτιδα, η οπτική νευρίτιδα και εξωπυραμδική νευρολογική συνδρομή (35,56).

Έχει αναφερθεί επίσης κροταφική αρτηρίτιδα συνεπεία οξείας νόσου από *C.b.* γεγονός που συνηγορεί κατά τους συγγραφείς υπέρ της λοιμώδους αιτιολογίας της κροταφικής αρτηρίτιδας (98).

### ***Coxiella burnetii* και κύηση**

Ο ρόλος της *Coxiella burnetii* κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές αναφορές (100,101,102,103). Στα αιγοπρόβατα και τα βοοειδή μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή, πρόωρα και χαμηλού σωματικού βάρους κνήματα. Ο μικροοργανισμός έχει απομονωθεί από τον πλακούντα ασυμπτωματικών γυναικών (101) και έχει

ενοχοποιηθεί για αποβολές (102). Από την μελέτη 15 περιπτώσεων με λοίμωξη από *Coxiella* κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο μικροοργανισμός απομονώθηκε στο πλακουντιακό υλικό σε 6 από τους 11 ασθενείς που εξετάστηκαν, ενώ η έκβαση της εγκυμοσύνης ήταν φυσιολογική σε 5 ασθενείς, 7 ασθενείς γέννησαν πρόωρα και χαμηλού σωματικού βάρους παιδιά, ενώ σε 3 περιπτώσεις υπήρξε θάνατος του εμβρύου στην μήτρα (103). Ο θάνατος αποδόθηκε σε αγγειίτιδα του πλακούντα αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί και η λοίμωξη του εμβρύου σαν αιτία θανάτου. Σε μία περίπτωση η νόσος προσέβαλε και τον μαιευτήρα (100).

### ***Coxiella burnetii* και ανοσοκαταστολή**

Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή η νόσος δεν διαφέρει από εκείνη σε ανοσοεπαρκείς. Όμως χρόνια προσβολή φαίνεται ότι σχετίζεται με την ανοσολογική επάρκεια του ξενιστή και είναι συχνότερη σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους ή αιματολογικό νόσημα είναι συχνότερη η χρόνια μορφή της νόσου (70).

### **ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ ΑΠΟ COXIELLA BURNETII**

Η χρόνια νόσος, στο 60-70% των περιπτώσεων εκδηλώνεται σαν ενδοκαρδίτιδα, οι άλλες μορφές περιλαμβάνουν την χρόνια κοκκιοματώδη ηπατίτιδα, την μόλυνση ενδαγγειακών προθέσεων και την οστεομυελίτιδα.

#### **Η χρόνια μορφή της νόσου μπορεί να εκδηλωθεί ως:**

- ενδοκαρδίτιδα (σε έδαφος βαλβιδοπάθειας, προσθετική βαλβίδα κ.α.)
- οστεομυελίτιδα
- χρόνια ηπατίτιδα

### **Ενδοκαρδίτιδα**

Η υποξεία ενδοκαρδίτιδα είναι η πρώτη εκδήλωση της χρόνιας νόσου (104-119). Συνήθως προσβάλλονται προσθετικές βαλβίδες ή ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας (120).

Φαίνεται ότι μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του αγγειακού δέντρου, ακόμη και μία ανευρυσματική κοιλότητα αριστερής κοιλίας.

Αναφέρεται ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ελαττωματικούς αμυντικούς μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας έναντι της *Coxiella burnetii* (121).

Η επίπτωση της ενδοκαρδίτιδας από *Coxiella burnetii* έχει αυξηθεί, πιθανόν επειδή γνωρίζουμε σήμερα καλύτερα την νόσο. Από το 1968 έως το 1973 είχαν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία 55 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q (122). Από το 1975 έως το 1980, είχαν περιγραφεί στην Αγγλία 79 περιπτώσεις (123). Η συνολική επίπτωση της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q σε Αγγλία και Ιρλανδία υπολογίζεται στο 3% των διαγνωσμένων κλινικών περιπτώσεων (124).

#### *Κλινική εικόνα*

Η κλινική εμφάνιση της νόσου είναι της υποξείας ενδοκαρδίτιδας, με αρνητικές καλλιέργειες αίματος. Ο πυρετός συνήθως απουσιάζει. Είναι σπάνια στα παιδιά και οι κλινικές εκδηλώσεις δεν διαφέρουν από εκείνες των ενηλίκων (125).

Η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται από πληκτροδακτυλία, ήπατο-σπληνομεγαλία, εξάνθημα τύπου αγγειίτιδας (ψηλαφητή πορφύρα) και εμβολικά επεισόδια στο 1/3 των ασθενών. Υπεργαμσφαιριναιμία, αναιμία, τριψήφια ΤΚΕ και μικροσκοπική αιματοουρία είναι τα συχνότερα εργαστηριακά ευρήματα.

#### *Διάγνωση*

Η διάγνωση είναι κυρίως ορολογική. Τίτλοι  $\geq 1:200$  έναντι του αντιγόνου της φάσης 1, στη δοκιμασία δεύσμεσης του συμπληρώματος είναι διαγνωστικοί χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q. Στην οξεία λοίμωξη οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι της φάσης 1, δεν φθάνουν σε τέτοια επίπεδα. Στη σειρά του Turk et al, δεν παρουσίασαν αυτούς τους τίτλους όλοι οι ασθενείς (126). Με τον μικροανοσοφθορισμό ανευρίσκονται πολύ υψηλότεροι τίτλοι έναντι του αντιγόνου φάσης 1, σε χρόνια λοίμωξη, απ' ότι σε οξεία.

Σε μία μελέτη (127) αναφέρεται ότι υψηλοί τίτλοι IgA αντισωμάτων έναντι φάσης 1, είναι διαγνωστικοί της χρόνιας λοίμωξης ενώ στην οξεία λοίμωξη οι τίτλοι είναι πολύ χαμηλοί (128). Οι τίτλοι των αντισωμάτων αυτών μειώνονται πολύ αργά με την κατάλληλη αγωγή.

### *Παθολογοανατομικά ευρήματα*

Τα ιστολογικά ευρήματα από στις καρδιακές βαλβίδες ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q είναι μη ειδικά. Μακροσκοπικά αναφέρονται μικρές ή μεγάλες εκβλαστήσεις στην μιτροειδή και αορτική ή σε προθετικές βαλβίδες με ανάπτυξη ινώδους ιστού και περιοχές νέκρωσης με εναποθέσεις ασβεστίου. Μικροσκοπικά παρατηρούνται ινώδης ιστός, διήθηση κυττάρων οξείας και χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης, γιγαντοκύτταρα και νέκρωση. Η *Coxiella burnetii* ανιχνεύεται μέσα στα φαγολυσσοσώματα των μακροφάγων και ινοβλαστών. Η παρουσία όμως κενοτοπίων ή η ανεύρεση αφρωδών μακροφάγων είναι ενδεικτικά της νόσου. Χαρακτηριστικά λείπουν τα κοκκιώματα ένδειξη πιθανής ελαττωματικής ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή γεγονός που οδηγεί σε χρόνια νόσο σε αντίθεση με την οξεία νόσο στην οποία ανευρίσκονται συχνά (129). Η οριστική διάγνωση όμως θα τεθεί με την απόδειξη της ύπαρξης του μικροοργανισμού επάνω στις βλαμμένες βαλβίδες με ειδικές χρώσεις, και την ανεύρεση μικροοργανισμών σε μικροαποικίες οι οποίοι μοιάζουν με τις ρικέττιες, με καλλιέργεια και απομόνωση του μικροοργανισμού από την προσβεβλημένη βαλβίδα σε συνδυασμό με ανοσοφθορισμό και με ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο των Cartum and Pederson με μονοκλωνικά αντισώματα (130).

### *Θεραπεία*

Η Τετρακυκλίνη είναι το φάρμακο εκλογής στην ενδοκαρδίτιδα όπως άλλωστε και στην οξεία λοίμωξη. Σε μονοθεραπεία όμως η τετρακυκλίνη παρ' όλο που βελτιώνει την κλινική εικόνα φαίνεται ότι δεν αρκεί. Έχει ανευρεθεί μικροοργανισμός σε βιοψιακό υλικό βαλβίδας μετά από 4 έτη θεραπείας.

Συνήθως ο συνδυασμός τετρακυκλίνης και co-trimoxazole με ή χωρίς ριφαμπικίνη είναι η θεραπεία εκλογής.

Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την χρονική διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής για την ενδοκαρδίτιδα από *Coxiella burnetii* (131,132).

Ορισμένοι μιλούν για θεραπεία δια βίου, άλλοι για 2 έτη αγωγής (133).

### **Άλλες χρόνιες μορφές**

Οστεοαρθρίτιδα, σπονδυλίτιδα, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα και πυρετός αγνώστου αιτιολογίας για χρονικό διάστημα ενός περίπου έτους, έχουν επίσης περιγραφεί και είναι σπάνιες επιπλοκές της χρόνιας νόσου, χωρίς συνύπαρξη ενδοκαρδίτιδας (134-136). Μεικτή κρυσφαιριναιμία έχει περιγραφεί σε ασθενή με χρόνια νόσο από *Coxiella burnetii*. Η κλινική εικόνα του ασθενούς περιελάμβανε, δερματικό εξάνθημα τύπου αγγειίτιδας, σπληνομεγαλία και καρδιακά φύσηματα, και ανταποκρίθηκε στην αγωγή με τετρακυκλίνη (137). Έχει επίσης περιγραφεί περίπτωση ασθενούς με χρόνια νόσο από *Coxiella burnetii* και νεκρωτική βρογχίτιδα, νεκρωτική αγγειίτιδα και δευτεροπαθή αμυλοείδωση. Το ιστορικό η κλινική εικόνα καθώς και η ανοσολογική απάντηση συνηγορούν ότι η *Coxiella burnetii* θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγές το ανοσολογικό σύστημα ώστε να συμπεριφέρεται σαν αυτοάνοσο νόσημα (138).

### **ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ**

Η λοίμωξη από *Coxiella* στην οξεία μορφή είναι καλοήθης νόσος και πολύ λίγα περιστατικά με μη ευνοϊκή πρόγνωση έχουν περιγραφεί με αποτέλεσμα να είναι και πολύ λίγες οι αναφορές σε νεκροψιακό υλικό. Η νεκροψία σε ασθενή με πνευμονία και οξεία νόσο από *coxiella burnetii* έδειξε μακροσκοπικά, την ύπαρξη εξιδρώματος ινικής στον υπεζωκότα και στους κάτω πνευμονικούς λοβούς, και βλεννοπυώδες αιμορραγικό υγρό στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Ο βλεννογόνος ήταν εξέρυθρος και οίδηματώδης χωρίς εξελκώσεις ενώ όλοι οι πνευμονικοί λοβοί ήταν προσβεβλημένοι, με περισσότερες βλάβες στους κάτω λοβούς. Η επιφάνεια του πνεύμονος μετά από τομή ήταν μικροοζώδης γκρι και κόκκινη, και υπήρχε σε ορισμένες περιοχές αιμορραγία και πύο. Οι μεσολόβιες σχισμές ήταν παχυσμένες και περιείχαν βλεννοπυώδες εξίδρωμα. Εκτός από τις περιοχές με νέκρωση και αιμορραγία η αρχιτεκτονική του πνεύμονος δεν είχε διαταραχθεί. Υπήρχε επίσης έντονο οίδημα, αιμορραγική διαπότιση και πύκνωση των άνω λοβών. Τέλος υπήρχε

λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου με διάμετρο 1.5-3.5 cm. Οι λεμφαδένες διατηρούσαν την αρχιτεκτονική τους αλλά περιείχαν εστίες αιμορραγίας.

Η μικροσκοπική εξέταση έδειξε σοβαρού βαθμού κυψελιδική νεκρωτική αιμορραγική πνευμονία, με συνοδό νεκρωτική βρογχίτιδα και βρογχιολίτιδα. Οι κύριες βλάβες αφορούν όμως τα κυψελιδικά διαστήματα με εξίδρωμα από ινική αίμα, ιστιοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα, μερικά φαγοκύτταρα με αιμοσιδερίνη και πλάσμα σε διάφορα στάδια οργάνωσης. Στις περιοχές με την μεγαλύτερη προσβολή τα κυψελιδικά διαφράγματα είναι κατεστραμμένα και υπάρχει φλεγμονώδες εξίδρωμα, με μικροαποστήματα καθώς και πολυμορφοπύρηννα και συντρίματα κυττάρων. Σε αυτές της περιοχές με διάφορες χρώσεις βρέθηκαν πολλοί κοκκοβάκιλοι με χαρακτηριστικά ρικέτσιας. Στις λιγότερο προσβεβλημένες περιοχές βρέθηκαν επίσης μικροοργανισμοί αλλά σαφώς λιγότεροι. Υπήρχε οίδημα και διόγκωση των κυψελιδικών διαφραγμάτων με διήθηση από μονοκύτταρα, ενώ υπήρχε και θρόμβωση των τριχοειδών. Τα ίδια ευρήματα υπήρχαν και στον αυλό των βρόγχων.

Η εξέταση των λεμφαδένων έδειξε υπερπλασία των ιστιοκυττάρων όμοια με αυτά που βρέθηκαν στον πνεύμονα, με εστιακή νέκρωση και διαταραχή της αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων. Στις περιοχές της νέκρωσης ανευρίσκονται κυτταρικά υπολείμματα και διήθηση από πολυμορφοπύρηννα, απουσία γιγαντοκυττάρων ενώ οι σοβαρότερες βλάβες παρατηρούνται στην περιφέρεια του αδένου.

Ο σπλήνας παρουσίαζε τα ίδια με τα ανωτέρω ευρήματα με υπερπλασία των ιστιοκυττάρων. Υπήρχε σοβαρή προσβολή του μυϊκού συστήματος, με εκφύλιση των μυϊκών ινών, και μικρή φλεγμονώδη αντίδραση.

Ο νεφρός ενεφάνιζε αλλοιώσεις του επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων με διάμεσο οίδημα, ενώ στα επινεφρίδια παρατηρείται ιστιοκυτταρική υπερπλασία καθώς και θρόμβωση μικρών φλεβών.



Χωρίς αξιόλογες αλλοιώσεις βρέθηκαν η καρδιά, το πάγκρεας, οι όρχεις και το γαστρεντερικό σύστημα.

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι από τους ασθενείς που απεβίωσαν μόνον ένας είχε νόσο στο ήπαρ ενώ οι υπόλοιποι είχαν πνευμονία (139-141).

### **ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Ο πυρετός Q προκαλεί μία ποικιλία μη ειδικών εργαστηριακών ευρημάτων. Μικρού βαθμού αναιμία είναι συχνό εύρημα ενώ σπανιότερα έχει περιγραφεί και αιμολυτική αναιμία (10,74,75). Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση και ήπια θρομβοπενία, έχουν επίσης περιγραφεί (35,77). Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση παρατηρείται κύρια κατά την αποδρομή της οξείας νόσου (36).

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι φυσιολογικός στο 89% των περιπτώσεων, λευκοπενία και λευκοκυττάρωση έχουν αναφερθεί στο 8.1% και 2.7% αντίστοιχα ενώ η ΤΚΕ είναι αυξημένη στο 63.6% (10, 36).

Συχνά υπάρχει μικρή αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της SGOT. Η γGT και η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να βρεθούν αυξημένες στο 75% και 30% των περιπτώσεων αντίστοιχα, ενώ η χολερυθρίνη αναφέρεται αυξημένη στο 5-10% των περιπτώσεων (10). Οι Pellegrin et al σε μία μελέτη 17 ασθενών με Q fever αναφέρουν επίσης μικρή αύξηση των τρανσαμινασών ( maximum SGOT , SGPT 64 και 91 I.U. αντίστοιχα) καθώς και μικρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (μέγιστη τιμή 188 I.U). Υψηλή όμως ήταν η τιμή της χολερυθρίνης 11-37 mg (53). Συχνά επίσης παρατηρείται αύξηση της LDH και της CPK. Τέλος στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων παρατηρείται αύξηση των γ-σφαιρινών.

### **Ακτινογραφία θώρακος**

Τα ακτινολογικά ευρήματα στην πνευμονία από *Coxiella burnetii* ποικίλουν. Υπερτερούν οι κυψελιδικού τύπου βλάβες, με συχνότερη την τμηματική και λοβώδη πνευμονία η οποία ανευρίσκεται στο 25-83% των περιπτώσεων (44,49,51,52). Επίσης λιγότερο συχνά ανευρίσκεται βρογχοπνευμονία (46,47).

Μεγάλη στρογγύλη σκίαση “mass like” ή πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις έχουν αναφερθεί σε πολλές σειρές και από ορισμένους θεωρούνται χαρακτηριστικές

ακτινολογικές βλάβες της οξείας νόσου (48,49). Τέλος σπανίως έχει αναφερθεί και διάμεση πνευμονία (46).

Οι βλάβες συχνότερα είναι μονήρεις, και η εντόπιση της πνευμονίας δεν είναι χαρακτηριστική, υπερτερούν όμως οι άνω (45) και κάτω λοβοί (47,50).

Χαρακτηριστική είναι η απουσία λεμφαδενοπάθειας (44,47) και μεγάλης πλευριτικής συλλογής, ενώ μικρή πλευριτική συλλογή περιγράφεται στο 13.6-35% των περιπτώσεων (45,49).

### **Ακτινολογική διαφορική διάγνωση της Q fever πνευμονίας**

Ο πυρετός Q δύσκολα διακρίνεται κλινικά και εργαστηριακά από πολλά οξέα εμπύρετα νοσήματα. Συχνά είναι δύσκολη η διάκριση από άτυπες και ιογενείς πνευμονίες, γρίπη και μηνιγγίτιδα άλλης αιτιολογίας.

Ακτινολογικά είναι πολύ δύσκολη η διάκριση από την τυπική πνευμονιοκκοκική πνευμονία. Και οι δύο παρουσιάζουν τμηματική η λοβώδη κατανομή στις βλάβες, και συχνά συνυπάρχει ινώδης πλευρίτιδα. Η πνευμονία από πυρετό Q λύεται πιο αργά από αυτή που οφείλεται σε πνευμονιόκκοκο.

Οι άτυπες πνευμονίες ενώ έχουν πολλές φορές ίδια ακτινολογική εικόνα με την πνευμονία από πυρετό Q, παρουσιάζουν διαφορές όπως η διόγκωση των πυλών και αγγειακή επίταση που είναι συχνή στις άτυπες σχεδόν λείπει στον πυρετό Q. Τμηματική η λοβώδη βλάβη παρουσιάζουν και οι άτυπες και η πνευμονία από *Coxiella burnetii* αλλά είναι πιο συχνές στη δεύτερη. Ομοιογενής σκίαση είναι συχνότερη στην Q fever πνευμονία ενώ τα φλεγμονώδη στοιχεία (κυψελιδικού τύπου) στις άτυπες. Επίσης είναι συχνές οι μεταναστευτικές διηθήσεις στις άτυπες και σπάνιες στον πυρετό Q.

Μυκητικές λοιμώξεις, πρωτοπαθής tbc, εκτός από τις παρεγχυματικές βλάβες παρουσιάζουν και λεμφαδενική συμμετοχή στις πύλες και το μεσοθωράκιο, που δεν παρατηρείται στον πυρετό Q. Με την λύση της παρεγχυματικής βλάβης στις μυκητικές λοιμώξεις και την φυματίωση, μπορεί να παραμένει γραμμοειδής σκίαση, ή ασβέστωση στο παρέγχυμα ή στους λεμφαδένες ενώ στον πυρετό Q μόνο γραμμοειδής σκίαση έχει παρατηρηθεί.

## **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η κλινική υποψία της νόσου τίθεται σε ασθενή που προέρχεται από περιοχή όπου ενδημεί η *Coxiella burnetii* (αγροτική-κτηνοτροφική) με κλινική εικόνα αυτοπεριοριζόμενου εμπύρετου χωρίς εμφανή κλινικά εστία λοίμωξης, ή ψευδογριπώδους συνδρομής ή συνηθέστερα πνευμονίας. Η ηπατίτιδα, το παρατεινόμενο εμπύρετο και η υποψία ενδοκαρδίτιδας αποτελούν λιγότερο συχνές κλινικές καταστάσεις που οδηγούν στην υποψία λοίμωξης από *Coxiella burnetii*.

Η απουσία λευκοκυττάρωσης και η επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία συνηγορούν στην διάγνωση η οποία όμως θα τεθεί με βεβαιότητα μόνο από το μικροβιολογικό εργαστήριο με ορολογικές μεθόδους ή με την απομόνωση του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού.

### **Εργαστηριακή διάγνωση**

Η πρόσφατη ανάπτυξη νέων ορολογικών τεχνικών διάγνωσης ευνόησε κατά κύριο λόγο την άμεση εργαστηριακή διάγνωση των ρικετσιώσεων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των τεχνικών άμεσης ανίχνευσης των ρικετσιώσεων βελτιώθηκε κυρίως με την χρησιμοποίηση φθορίζοντων αντισωμάτων και την χρήση των κυτταροκαλλιιεργειών στην άμεση ανίχνευση του παθογόνου. Οι εργαστηριακές τεχνικές διάγνωσης των ρικετσιών χωρίζονται σε άμεσες και έμμεσες.

### **Άμεση διάγνωση**

#### *Απομόνωση*

Η απομόνωση της *Coxiella burnetii* γίνεται από αίμα ή βιοψιακό υλικό, η μεταφορά του υλικού πρέπει να είναι ταχεία και η λήψη τους πρέπει να γίνεται πριν την χορήγηση αντιβιοτικών. Ο ενοφθαλμισμός του παθολογικού υλικού γίνεται α) στην μεμβράνη του εμβρυοφόρου σάκου σε αυγά όρνιθας ή β) στην περιτοναϊκή κοιλότητα σε ποντίκια ή αρουραίους, καθώς επίσης γ) σε κυτταροκαλλιέργειες στις οποίες η αναγνώριση της ρικέτσιας γίνεται με χρώση Gimenez ή ανοσοφθορισμό (150,151,152).

*Ανίχνευση της Coxiella burnetii*

Η άμεση ανίχνευση γίνεται με ανοσοφθορισμό σε κυρίως σε βιοψιακό υλικό, αλλά και με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της DNA πολυμεράσης [Polymerase chain reaction (PCR)].

*Ταυτοποίηση της Coxiella burnetii*

Η ταυτοποίηση της *Coxiella burnetii* γίνεται με σύγχρονες μεθόδους μοριακής βιολογίας όπως η RFLP, PCR καθώς και την pulse field electrophoresis.

**Έμμεση διάγνωση**

Η έμμεση διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση αντισωμάτων με ορολογικές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία σύνδεσης του συμπληρώματος, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός, η ELISA, και η δοκιμασία Western blot. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο είναι ο ανοσοφθορισμός και η δοκιμασία σύνδεσης του συμπληρώματος, με περισσότερη ευαίσθητη και ειδική μέθοδο, τον έμμεσο ανοσοφθορισμό (153).

**ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ****ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ****Οξεία νόσος**

Όπως συμβαίνει και σε πολλά άλλα λοιμώδη νοσήματα, στην οξεία μορφή της νόσου, οι ανοσοσφαιρίνες τύπου IgM είναι οι πρώτες που εμφανίζονται και συνήθως ανιχνεύονται για λίγες εβδομάδες ή μερικούς μήνες, ενώ οι ανοσοσφαιρίνες τύπου IgG εμφανίζονται αργότερα και μπορεί να ανιχνεύονται για έτη ή για όλη την διάρκεια της ζωής.

Με την μέθοδο δέσμευσης του συμπληρώματος ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της φάσης II, που φθάνουν υψηλούς τίτλους περίπου τρεις εβδομάδες από την έναρξη της νόσου ενώ φθάνουν στην υψηλότερη τιμή περίπου σε 12-13 εβδομάδες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Σε 6 μήνες οι τίτλοι των αντισωμάτων είναι ακόμη υψηλοί και διατηρούνται πάνω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια και ένα έτος μετά την εμφάνιση της νόσου. Κατά την διάρκεια της οξείας νόσου αντισώματα έναντι της

φάσης I δεν ανιχνεύονται με την μέθοδο της δέσμευσης του συμπληρώματος (15,16,17).

Με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού μετά την 7<sup>η</sup> ημέρα 20% των ασθενών με οξεία νόσο θα παρουσιάσει αύξηση των αντισωμάτων κυρίως των IgM έναντι της φάσης II, ενώ από την 2<sup>η</sup> εβδομάδα όλοι οι ασθενείς θα έχουν αναπτύξει αντισώματα IgM έναντι της φάσης II και την ίδια χρονική περίοδο θα έχει επίσης αναπτύξει αντισώματα του τύπου IgM έναντι της φάσης I σε ποσοστό 60-85%, αντισώματα τύπου IgG και IgA φάσης II.. Από την 3 εβδομάδα της νόσου όλοι οι ασθενείς έχουν ειδικά αντισώματα IgM έναντι του μικτού αντιγόνου της φάσης I και II και σε ποσοστό 85-94% αντισώματα τύπου IgG και IgA έναντι του αντιγόνου της φάσης II. Την 4<sup>η</sup> εβδομάδα ενώ οι ασθενείς έχουν όλα τα αντισώματα έναντι της φάσης II, εκτός από τα IgA που ανευρίσκονται σε ποσοστό 90%, οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι της φάσης I είναι χαμηλοί με εξαίρεση την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων IgM. Τα αντισώματα έναντι της φάσης I κυρίως του τύπου IgG και IgA συνήθως εμφανίζονται από την 22-28<sup>η</sup> ημέρα. Μετά από 4 μήνες 66%, και 80% των ασθενών θα έχουν αναπτύξει φάσης I αντισώματα τύπου IgA και IgG αντίστοιχα.

Οι τίτλοι των ειδικών αντισωμάτων IgM και των δύο φάσεων I και II μειώνονται από την 2-3 μήνα της νόσου αλλά χαμηλοί τίτλοι μπορούν να παραμείνουν και 600 ή περισσότερες ημέρες μετά την εμφάνιση της νόσου. Η αργή εμφάνιση των IgG και IgA αντισωμάτων στην πορεία της νόσου επιτρέπει την απόδειξη της τετραπλάσιας αύξησης του τίτλου των σε δύο διαδοχικά δείγματα όταν η υποψία της νόσου τίθεται 3-4 εβδομάδες από την έναρξη της και κατά συνέπεια την απόδειξη της λοίμωξης από *Coxiella burnetii* (15,16,17).

### **Χρόνια νόσος**

Η διάγνωση της χρόνιας νόσου στηρίζεται στην ανεύρεση υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι της φάσης I, με την μέθοδο της δέσμευσης του συμπληρώματος ή με ανοσοφθορισμό (16,17).

Στη χρόνια νόσο (ενδοκαρδίτιδα) με την μέθοδο του ανοσοφθορισμού ανευρίσκονται υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων IgG, IgM έναντι και των δύο φάσεων I και II, αλλά οι τίτλοι έναντι της φάσης I είναι υψηλότεροι των αντιστοιχών της φάσης II (17).

Επίσης υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την χρόνια νόσο με την ανεύρεση υψηλών τίτλων ειδικών αντισωμάτων IgA έναντι της φάσης I (17).

## **ΠΡΟΓΝΩΣΗ**

Η οξεία λοίμωξη από C.b. είναι συνήθως, αυτοπεριοριζόμενη νόσος με καλή πρόγνωση.

Συνήθως η νόσος διαρκεί δύο περίπου εβδομάδες ενώ παράταση του πυρετού και της συμπτωματολογίας θα πρέπει να θέτει την υποψία χρόνιας νόσου.

Ήπια αδυναμία μπορεί να παραμείνει για μερικές εβδομάδες μετά την αποδρομή της νόσου. Σπάνια η οξεία νόσος καταλήγει σε θάνατο.

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **Οξεία νόσος**

Η κλινική εκτίμηση της αντιβιοτικής αγωγής στην οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* είναι δύσκολη, επειδή πρόκειται συνήθως για αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα μικρής διάρκειας (η πνευμονία λύνεται χωρίς αγωγή σε 15 περίπου ημέρες) αλλά και της καθυστέρησης στην ορολογική διάγνωση. Θεραπεία εκλογής είναι η τετρακυκλίνη η οποία βελτιώνει τον πυρετό στο 50% των ασθενών (142). Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη από *c. burnetii* η μέση διάρκεια πυρετού ήταν 3.3 ημέρες σε ασθενείς χωρίς αντιβίωση, 2 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν τετρακυκλίνη (500mg /4), και 1.7 ημέρες σε εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με δοξυκυκλίνη (100 mg/4) (10).

Αλλά αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι κινολόνες. Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία για την κλινική χρησιμότητα των κινολονών. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με παρατεταμένη λοίμωξη έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός Refloxacin (800mg/day) και Rifampicin (1200mg/day) για 21 ημέρες (143). Τέλος οι κινολόνες προτείνεται να χρησιμοποιούνται στην μηνιγγοεφαλίτιδα, διότι περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (65).

Άλλα αντιβιοτικά όπως η chloramphenicol, η co-trimoxazole, και η ceftriaxone έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί και αναφέρονται ως δραστικά στην οξεία λοίμωξη (144,145). Παρ' ότι οι β-λακτάμες θεωρούνται κλινικά ανενεργείς εν τούτοις σε μία μελέτη χορήγηση αρχικά β-λακτάμης και ακολούθως ερυθρομυκίνης βελτίωσε ταχέως την κλινική ανταπόκριση της τελευταίας (56).

Η ερυθρομυκίνη και οι νεώτερες μακρολίδες συχνά χρησιμοποιούνται στην εμπειρική αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας και κυρίως στην αντιμετώπιση των ατύπων πνευμονιών. Στην πνευμονία από *coxiella burnetii*, συχνή αιτία εξωνοσοκομειακής πνευμονίας σε ενδημικές περιοχές, ο ρόλος της ερυθρομυκίνης και νεωτέρων Μακρολιδών δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Σε μία μελέτη ασθενείς με πνευμονία από *coxiella burnetii* οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ερυθρομυκίνη η κλινική βελτίωση και η απυρεξία εμφανίζονταν από την 4 ημέρα (146). Φαίνεται όμως ότι η ερυθρομυκίνη έχει φτωχά αποτελέσματα σε σοβαρές περιπτώσεις λοίμωξης από *coxiella burnetii* (146). Η κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με την ερυθρομυκίνη έχει καλύτερη αντιβακτηριακή δραστηριότητα εναντίον της *coxiella burnetii* σε μελέτες in vitro αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν τα ίδια αποτελέσματα in vivo (147).

Στη ηπατίτιδα από πυρετό Q, συχνά τα αντιβιοτικά αποτυγχάνουν να επιφέρουν πλήρη ύφεση του συνδρόμου. Φαίνεται ότι η χρήση κορτιζόνης σε αυτές τις περιπτώσεις ( Prednisone 40mg/για 7 ημέρες) βελτιώνει την κλινική ανταπόκριση (145,148).

# ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ



## **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ**

Για να συμπεριληφθεί ένας ασθενής στην παρούσα μελέτη, έπρεπε να πληρεί τόσο τα ορολογικά όσο και τα κλινικά κριτήρια της νόσου. Συλλογή δειγμάτων αίματος για καλλιέργεια της *Coxiella burnetii* έγινε μόνο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενα καμία αγωγή με αντιβιοτικά

### **Ορολογικά κριτήρια λοίμωξης**

Οι ορροί εξετάστηκαν με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Για να θεωρηθούν οι τίτλοι αντισωμάτων ενδεικτικοί οξείας λοίμωξης, έπρεπε να υπάρχουν:

α) μία αύξηση των τίτλων των αντισωμάτων IgM και ή IgG, τέσσερις τουλάχιστον φορές, σε δύο τουλάχιστον διαδοχικά δείγματα ορών, ή β) τίτλοι IgM αντισωμάτων > 1/400 και / ή IgG > 1/1920. σε ένα μόνο δείγμα.

### **Κλινικά κριτήρια λοίμωξης**

Οι ιατρικοί φάκελοι όσων ασθενών είχαν πολύ υψηλούς ορολογικούς τίτλους (IgM > 1/400, γιά δε τα IgG > 1/1920) μελετήθηκαν αναδρομικά αρχικά κατά τα έτη 1989-1993. Στην συνέχεια από το 1993-1996 η μελέτη ήταν προοπτική και προσπαθήσαμε να έχουμε και δεύτερο ορολογικό δείγμα ορρού. Η παρουσία των ανωτέρω τίτλων με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω κλινικές εικόνες χαρακτήριζαν μία περίπτωση ως οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii*.

### **Πνευμονία**

Ο ορισμός της πνευμονίας από *Coxiella burnetii* περιλαμβάνει εκτός από την θετική ακτινογραφία θώρακος, πυρετό και ένα ή περισσότερα συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως βήχα, δύσπνοια, πλευροδυνία κ.α.

**Εμπύρετο** > 38<sup>0</sup>C

### **Ηπατίτιδα**

Η ηπατική νόσος χαρακτηρίζεται από μία αύξηση των τρανσαμινασών SGOT, SGPT τουλάχιστον δύο φορές μεγαλύτερη από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές.

### **Προσβολή ΚΝΣ**

Θεωρήθηκε ότι ένας ασθενής έχει προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος όταν παρουσίαζε συμπτώματα (όπως κεφαλαλγία, έμετοι, σύγχυση επιληπτικοί

σπασμοί, πυρετό  $> 38^{\circ}\text{C}$ .) και σημεία (όπως αυχενική δυσκαμψία, Brudzinski , kernig) με ή χωρίς οσφουονωτιαία παρακέντηση.

### **Ενδοκαρδίτιδα**

Με αρνητικές καλλιέργειες αίματος, χαρακτηριστική σημειολογία (όπως πυρετό, σπληνομεγαλία, εξάνθημα, μικροσκοπική αιματουρία κ.α), και θετικά αντισώματα έναντι της φάσης I.

### **Δερματικό εξάνθημα**

## **ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

### **Περιγραφή πρωτοκόλλου**

Για τις ανάγκες καταγραφής των ασθενών οι οποίοι πληρούσαν τα ορολογικά και κλινικά κριτήρια του πυρετού Q και κατά συνέπεια διαγνώστηκαν σαν κλινικές περιπτώσεις της νόσου δημιουργήσαμε ένα πρωτόκολλο καταγραφής των ασθενών. Στο πρωτόκολλο αυτό αντιστοιχούσε μία ηλεκτρονική βάση δεδομένων στην οποία γίνονταν καταγραφή των στοιχείων για την τελική του ανάλυση. Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Epi-info (ver 6.04b-CDC Atlanta USA) Το πρωτόκολλο περιελάμβανε

### **1 Δημογραφικά στοιχεία**

### **2 Επιδημιολογικό πρωτόκολλο**

Τα επιδημιολογικά δεδομένα αποτέλεσαν κομμάτι του κλινικού πρωτοκόλλου και καταγράφηκαν στην βάση δεδομένων. Στη βάση αυτή καταχωρήθηκαν

- α) η καταγωγή του ασθενούς
- β) η εργασία του
- γ) η σχέση με τα ζώα

### **3 Κλινικό πρωτόκολλο**

Περιελάμβανε πληροφορίες κατά συστήματα με τις εκδηλώσεις κάθε οργάνου που είχε προσβληθεί.

**4 Εργαστηριακό πρωτόκολλο****5 Ακτινολογικό πρωτόκολλο**

Τα ακτινολογικά ευρήματα καταχωρήθηκαν σε ειδική βάση δεδομένων και αναλύθηκαν ξεχωριστά

**6) Θεραπευτικό πρωτόκολλο**

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΟΡΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Από τον Οκτώβριο του 1989 έως και τον Μάρτιο του 1996, εξετάσθηκαν με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού 3466 ορροί για την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*. Διακόσιοι εβδομήντα τέσσερις ασθενείς, θεωρήθηκαν πιθανές περιπτώσεις πυρετού Q επειδή πληρούσαν τα προαναφερθέντα ορολογικά κριτήρια της νόσου.

Η κατανομή των εξετασθέντων ορών και των θετικών ορολογικά περιπτώσεων παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

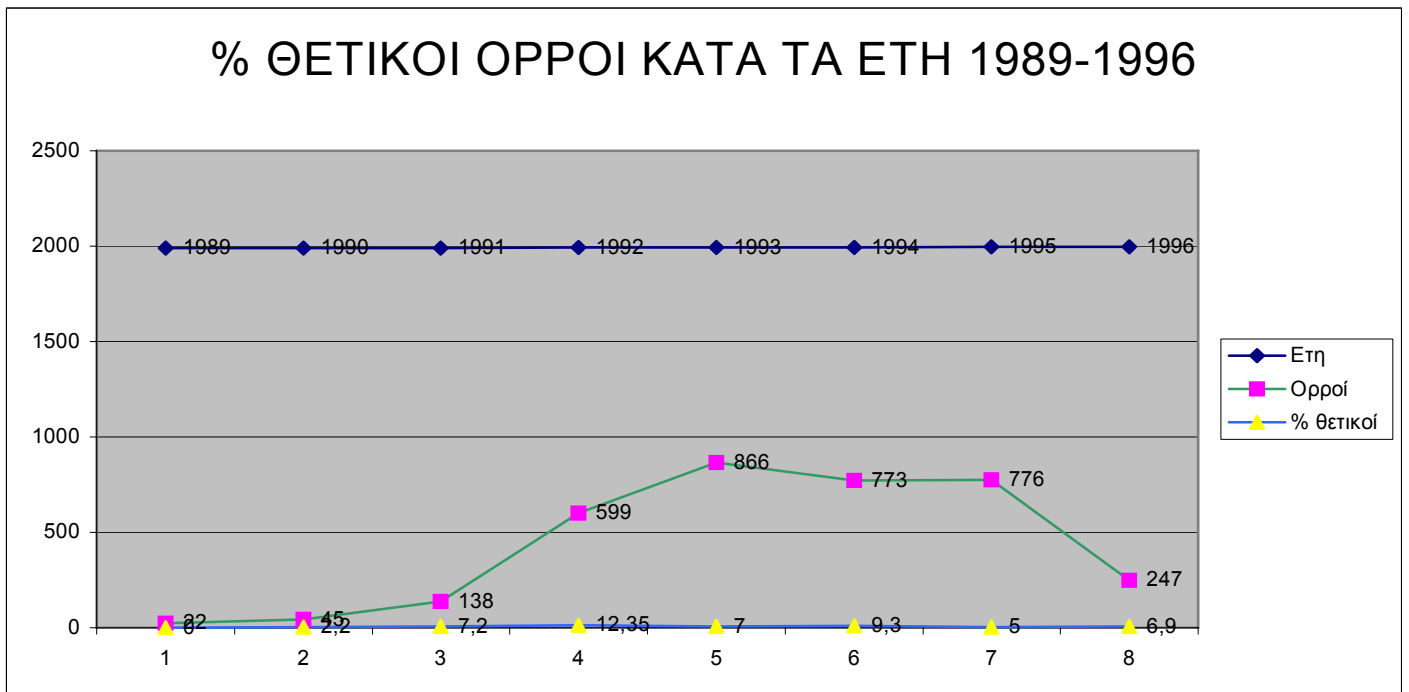
Οι ορολογικοί τίτλοι των 3466 ασθενών που ελέχθησαν για παρουσία αντισωμάτων καθώς και των 274 ασθενών που πληρούσαν τα ορολογικά κριτήρια οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii* αναφέρονται στον πίνακα (3).

**Πίνακας 2: Ετήσια κατανομή εξετασθέντων ορρών**

<b>Ετη</b>	<b>Ορροί</b>	<b>Θετικοί</b>
1989	22	0
1990	45	1 (2.2%)
1991	138	10 (7.2%)
1992	599	74 (12.35%)
1993	866	61 (7%)
1994	773	72 (9.3%)
1995	776	39 (5%)
1996	247	17 (6.9%)
Σύνολο	3466	274 (100%)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ορολογικοί τίτλοι σε 3466 ασθενείς κατά τα έτη 1989-1996**

<u>N<sup>0</sup> Ασθενών</u>	<u>IgM</u>	<u>N<sup>0</sup> Ασθενών</u>	<u>IgG</u>
1369	0	592	0
458	1/25	291	1/60
385	1/50	291	1/120
436	1/100	482	1/240
335	1/200	588	1/480
227	1/400	766	1/960
39	1/800	137	1/1920
37	1/1600	98	1/3840
33	1/3200	82	1/7680
38	1/6400	34	1/15360
23	1/12800	13	1/30720
10	1/25600	18	1/61440
7	1/51200	3	1/122880
1	1/102400	1	1/245576
1	1/409600	1	1/491520



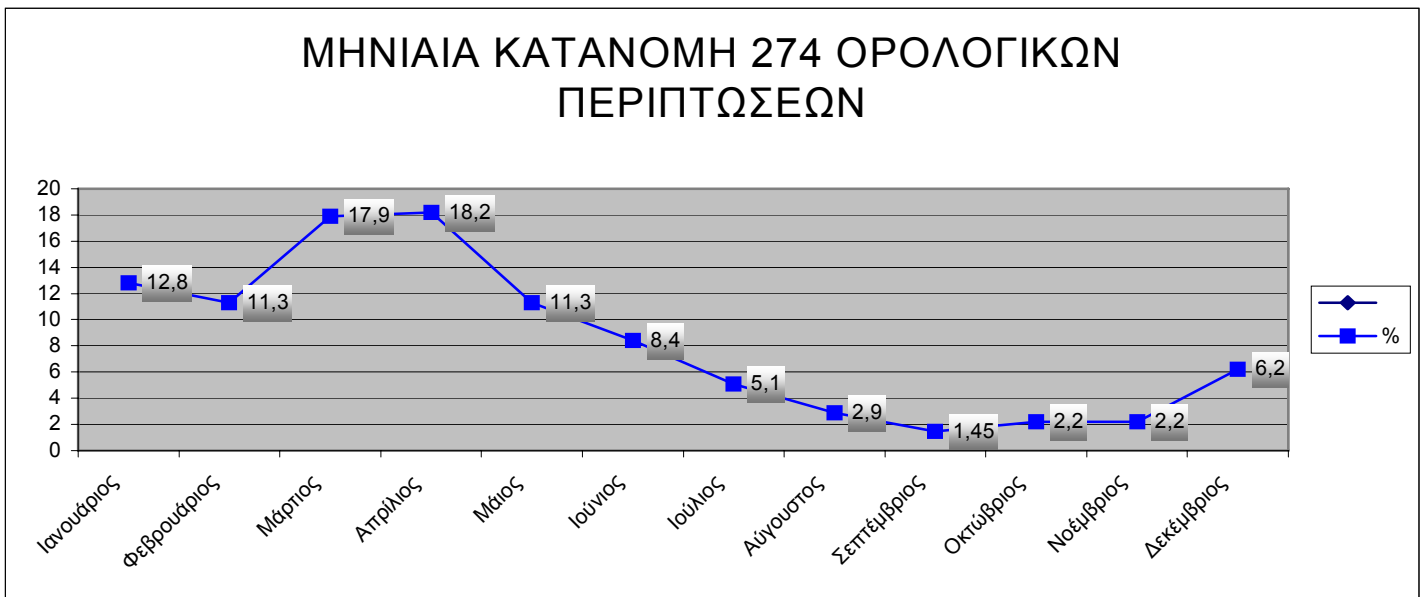
### ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στον πίνακα 4 εμφανίζεται η μηνιαία κατανομή των θετικών ορρών για πυρετού Q όπως κατεγράφησαν στο εργαστήριο κατά την διάρκεια της μελέτης. Η νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα τους πρώτους έξι μήνες του χρόνου ( $p < 0.001$ ).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Εποχιακή κατανομή της νόσου επί 274 ορολογικών περιπτώσεων**

Μήνες	N	%
Ιανουάριος	35	12.8
Φεβρουάριος	31	11.3
Μάρτιος	49	17.9
Απρίλιος	50	18.2
Μάιος	31	11.3
Ιούνιος	23	8.4
Ιούλιος	14	5.1
Αύγουστος	8	2.9
Σεπτέμβριος	4	1.45
Οκτώβριος	6	2.2
Νοέμβριος	6	2.2
Δεκέμβριος	17	6.2





**Ποσοστό των ορολογικά θετικών ασθενών επί του συνόλου των εξετασθέντων οργάνων/μήνα**

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### Οξεία νόσος

Εκατόν τριάντα οκτώ περιπτώσεις που πληρούσαν τα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια της νόσου θεωρήθηκαν περιπτώσεις πυρετού Q.

### Ηλικία

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $38 \pm 16.2$  (14-91) έτη. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 5, η νόσος έχει μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 20-29 (25.4%) και 30-39 έτη (29.7%) ( $p < 0.001$ ).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 5 : Επίπτωση της νόσου ανά δεκαετία ηλικιών

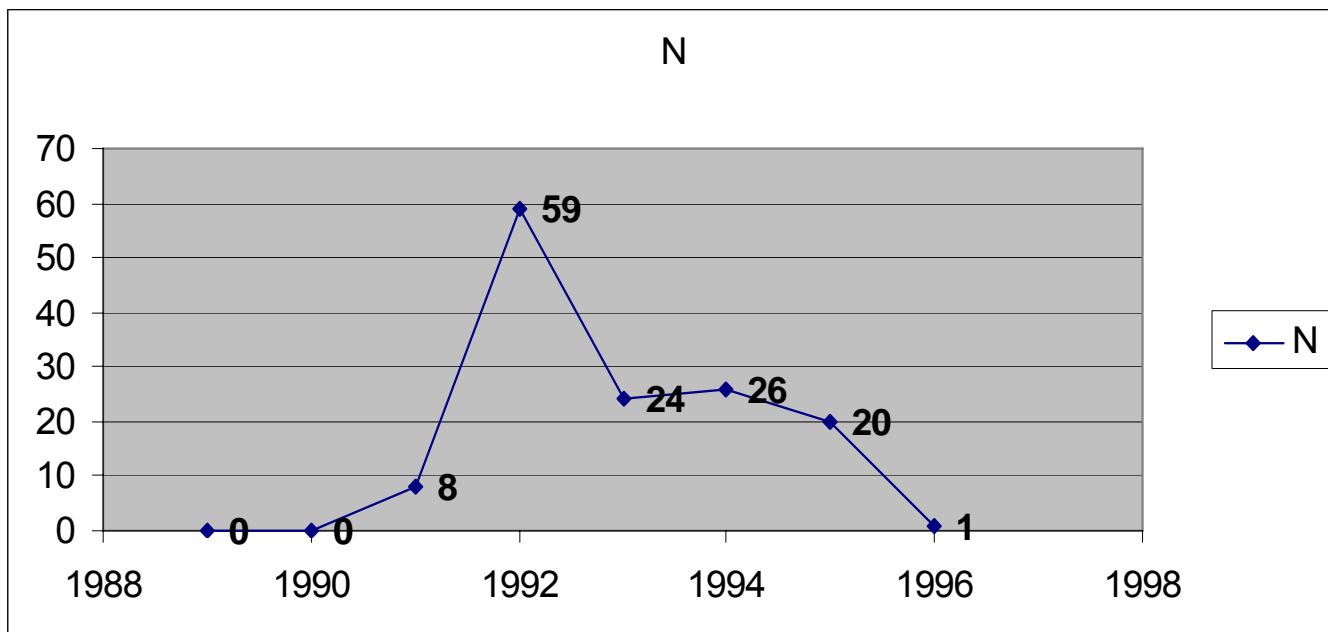
Ηλικία	N0	%
0-9	0	0
10-19	13	9.4
20-29	35	25.4
30-39	41	29.7
40-49	21	15.2
50-59	12	8.7
60-69	8	5.8
70-79	6	4.3
80-89	1	0.7
90-99	1	0.7

### ΦΥΛΟ

Η νόσος προσβάλλει κυρίως άνδρες στο 74.6% (103/138). Λιγότερα συχνά προσβάλλονται οι γυναίκες. 25.4% (35/138) ( $p < 0.001$ ).

### Ετήσια κατανομή

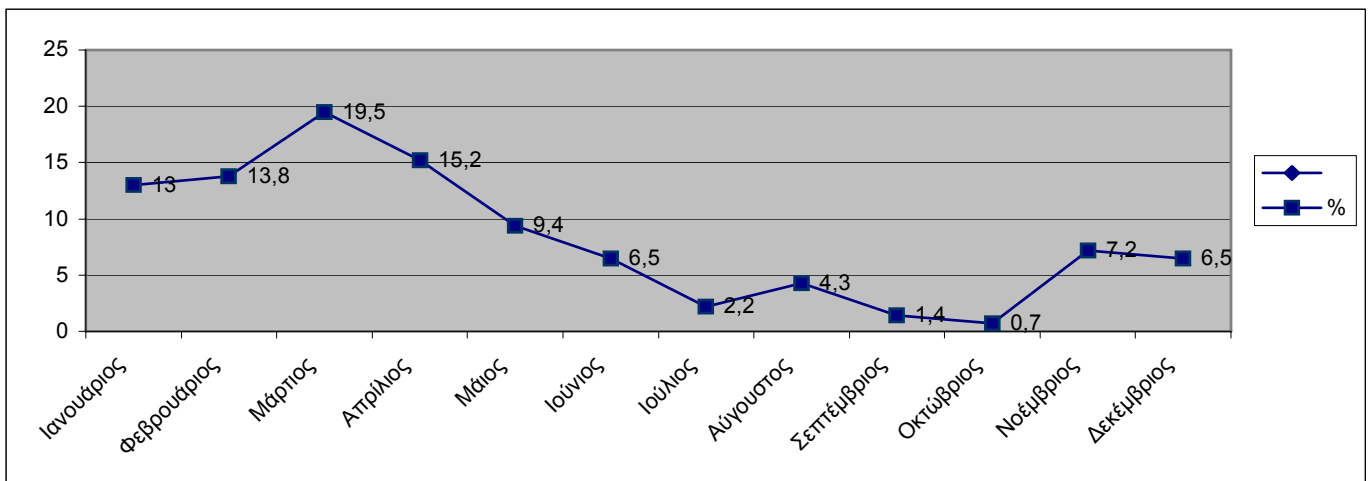
Παρατηρήθηκε μία αύξηση των κρουσμάτων κατά το έτος 1992, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα.



### Η εποχιακή κατανομή

Από την ανά μήνα μελέτη της εμφάνισης των κρουσμάτων, παρατηρήθηκε μία αύξηση των κρουσμάτων της νόσου κατά τους χειμερινούς και εαρινούς μήνες. Την μεγαλύτερη συσσώρευση περιστατικών παρουσιάζει οι μήνες Μάρτιος και Απρίλιος, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα.

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΤΑ ΜΗΝΑ 138 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΠΥΡΕΤΟΥ Q



### Γεωγραφική κατανομή

Τα περισσότερα περιστατικά έχουν καταγραφεί στον Ν. Ηρακλείου 82.6% (114/138) (πίνακας 6). Στην επαρχία Τεμένους, έχει καταγραφεί η πλειοψηφία των περιπτώσεων 56.6% (60/106). Η κατανομή των περιστατικών στις επαρχίες του νομού Ηρακλείου φαίνεται στον πίνακα 8.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Γεωγραφική κατανομή 138 περιπτώσεων πυρετού Q

<b>Κατά νομό</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ηράκλειο	114	82.6
Χανιά	9	6.5
Ρέθυμνο	4	2.9
Αγ. Νικόλαος	11	7.8
<b>Κατά επαρχία Ν. Ηρακλείου</b>		
Τεμένους	60	56.6
Μονοφατσίου	16	15.1
Καινουρίου	12	11.3
Μαλεβιζίου	7	6.6
Πεδιάδος	6	5.7
Πυργιωτίσης	4	3.8
Βιάννου	1	0.9

### Παράγοντες κινδύνου

Από τους νοσηλευθέντες ασθενείς 71/138 (51.4%) ζούσε σε αγροτική/ κτηνοτροφική περιοχή, 67/138 (48.5%) σε αστική περιοχή, ενώ έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου όπως επαφή με ζώα, κτηνοτρόφοι κ.α είχαν 53/138 (38.4%) ασθενείς ( $p < 0.001$ ).

### *Coxiella burnetii* και ανοσοκαταστολή

Στους ασθενείς που μελετήθηκαν τέσσερις ασθενείς είχαν ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, ένας κακοήθεια συμπαγούς οργάνου και ένας κακοήθεια αιμοποιητικού. Από την μελέτη της κλινικής διαδρομής του πυρετού Q αυτών των ασθενών δεν προέκυψαν στοιχεία για βαρύτερη κλινική πορεία της νόσου (πίνακας 7).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Συνοδά νοσήματα σε 138 ασθενείς με οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii*

Νόσημα	N	%
<b>Αυτοάνοσα</b>	<b>4</b>	<b>2.9</b>
Σαρκοείδωση	1	
FML Οικογενής Μεσογειακός πυρετός	1	
Ψωρίαση	1	
ΣΕΛ	1	
<b>Κακοήθεια</b>	<b>2</b>	<b>1.4</b>
ΧΜΛ	1	
Ca βαλάνου	1	

## Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Κλινικές εκδηλώσεις του πυρετού Q

Κλινική εκδήλωση	N	%
Πυρετός	133/138	96,4%
πνευμονία	121/138	87.7%
νευρολογικές επιπλοκές	56/138	40.6%
νεφρική συμμετοχή	33/138	23.9%
Καρδιαγγειακό σύστημα	21/138	15.2%
Συμπτώματα από το γαστρεντερικό	19/138	13.8%
Λεμφαδένες	10/138	7.2%
Σπληνομεγαλία	8/138	5.8%
Δερματικές εκδηλώσεις	6/138	4.3%

#### Πυρετός

Πυρετό παρουσίαζε η πλειοψηφία των ασθενών 133/138 (96.4%), ενώ συνοδά ρίγη παρουσίαζε το 76.1% των ασθενών. Ο τύπος του πυρετού που κυριαρχεί είναι ο συνεχής, που παρουσίασαν 120/133 (90.2%) ασθενείς. Πυρέτιο ( $\theta \leq 38^0$  C) εμφάνισαν 10/138 (7.5%), ενώ δύο ασθενείς εμφάνισαν υποτροπιάζοντα και ένας κυματοειδή πυρετό.

Η μέση διάρκεια του πυρετού πριν την εισαγωγή ήταν  $6.4 \pm 5.2$  ημέρες ενώ η μέση διάρκεια του πυρετού κατά την διάρκεια της νοσηλείας ήταν  $4.3 \pm 2.6$  ημέρες.

#### Άλλα συμπτώματα

Άλλα συμπτώματα με συχνή εμφάνιση, ήταν η κεφαλαλγία σε 56/138 ασθενείς (40.6%) και οι μυαλγίες σε 50/130 (38.5%), η κακουχία σε 44/130 (33.8%) και οι αρθραλγίες σε 38/130 (29.2%) ασθενείς αντίστοιχα. Λιγότερο συχνά συμπτώματα

ήταν οι έμετοι και η απώλεια βάρους σε 8/130 (6.1%) και 5/130 (3.8%) των ασθενών αντίστοιχα. (πίνακας 9)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Γενικά συμπτώματα σε ασθενείς με πυρετό Q.**

Συμπτώματα	N <sup>0</sup>	(%)
Πυρετός	133/138	96.4
Ρίγη	99/130	76.1
Κεφαλαλγία	56/138	40.6
Μυαλγίες	50/130	38.5
Κακουχία	44/130	33.8
Αρθραλγίες	38/130	29.2
Ιδρώτες	30/130	23
Ανορεξία	27/130	20.8
Εμετοι	8/130	6.1
Απώλεια βάρους	5/130	3.8



### **Δερματικές εκδηλώσεις**

Σημειολογία από το δέρμα εμφάνισαν 6/138 (4.3%) ασθενείς. Δύο ασθενείς ενεφάνισαν κηλιδώδες και 4 κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα αντίστοιχα.

### **Λεμφαδένες**

Η λεμφαδενοπάθεια δεν είναι συχνή εκδήλωση του πυρετού Q. Σε δέκα ασθενείς 7.2% παρουσιάστηκε διόγκωση κυρίως των τραχηλικών λεμφαδένων. Σε έναν από αυτούς η διόγκωση των λεμφαδένων συνοδευόμενη από πυρετό ήταν η κύρια κλινική εκδήλωση της νόσου.

### **Σπλήνας**

Σπληνομεγαλία παρουσίασαν 8/138 (5.8%) των ασθενών.

### **Αναπνευστικό**

Η κύρια κλινική εκδήλωση της νόσου στην περιοχή μας είναι η πνευμονία η οποία παρατηρήθηκε σε 121/138 (87.7%) ασθενείς.

Συμπτωματολογία από το αναπνευστικό παρουσίασαν 109 από τους 121 ασθενείς ενώ 12 ασθενείς ήσαν τελείως ασυμπτωματικοί. Το πιο συχνό σύπτωμα ήταν ο μη παραγωγικός βήχας σε 70/109 (58%) ασθενείς, ενώ απόχρεμψη παρουσίαζαν μόνον 36/109 (30%) ασθενείς. Αιμόφυρτα πτύελα παρουσίασαν 17/109 (14%) ασθενείς. Πλευροδυνία ανέφεραν κατά την εισαγωγή 25/109 (20.6%) και δύσπνοια το 14/109 (11.6%) ασθενείς αντίστοιχα.

Η ακρόαση των πνευμόνων παρουσίαζε ακροαστικά ευρήματα σε 90/121 (74.3%) ασθενείς με συχνότερο εύρημα τους μή μουσικούς τρίζοντες της πνευμονίας σε 66 ασθενείς (54.5%), την ελλάτωση του αναπνευστικού ψυθιρίσματος σε 18 (15%) και τους μουσικούς ήχους σε 11 (9%) ασθενείς (πίνακας 10).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Κλινικά ευρήματα από το αναπνευστικό σε  
109/121 ασθενείς με πυρετό Q.**

	N <sup>0</sup>	%
<b>A) Συμπτώματα</b>	109	90
Βήχας μη παραγωγικός	70	58
Απόχρεμψη	36	29.7
Αιμόφυρτα	17	14
Πλευροδυνία	25	20.6
Δύσπνοια	14	11.6
<b>B) Ακροαστικά ευρήματα</b>	90	74.3
Μη μουσικοί	66	54.5
ελλάτωση ψιθυρίσματος	18	15
Μουσικοί	11	9
πλευριτική τριβή	2	1.6

**Ακτινογραφία θώρακος**

Εκατόν είκοσι μία περιπτώσεις με πνευμονία μελετήθηκαν ακτινολογικά.

Η ποιο συχνή ακτινολογική εικόνα ήταν η κυψελιδικού τύπου βλάβη, η οποία περιλαμβάνει την λοβώδη, την τμηματική και την οζώδη πνευμονία και παρατηρήθηκε σε 101/121 (83.5%) ασθενείς. Η τμηματική πνευμονία παρατηρήθηκε σε 65/121 (53.7%) ασθενείς, η λοβώδης πνευμονία σε 30/121 (24.8%) ασθενείς ενώ σπανιότερες είναι οι πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις σε 6/121 (4.9%) και οι γραμμοειδείς ατελεκτασίες σε 3/121 (2.4%) ασθενείς.

Βρογχοπνευμονία εμφάνισαν 11/121 (9%) ασθενείς και διάμεση πνευμονία 9/121 (7.4%) ασθενείς.

Υψηλή είναι η συχνότητα ανεύρεσης μικρής πλευριτικής συλλογής κυρίως ετερόπλευρης, σύστοιχα με την πνευμονική βλάβη, και παρατηρήθηκε σε 22/121

(18%) περιπτώσεις. Σε μία μόνο περίπτωση βρέθηκε μεγάλη πλευριτική συλλογή (πίνακας 11).

Στην περίπτωση της τμηματικής πνευμονίας η συχνότερη προσβολή, ήταν μία μονήρης βλάβη και βρέθηκε σε 47/65 (72.3%) ασθενείς, ενώ προσβολή σε περισσότερα από ένα τμήματα βρέθηκαν στο 27.7% των ασθενών με τμηματική πνευμονία. Η συχνότερη εντόπιση της τμηματικής πνευμονίας παρατηρήθηκε στους δεξιό άνω και αριστερό άνω λοβό 23.3% και 28.8% αντίστοιχα., καθώς και στο δεξιό κάτω λοβό 31.5%. Η εντόπιση των βλαβών στον δεξιό πνεύμονα 60.3%, ήταν συχνότερη από την εντόπιση στον αριστερό πνεύμονα 39.7% (πίνακας 14).

Στην περίπτωση της λοβώδους πνευμονίας παρατηρήθηκε ότι η εντόπιση της νόσου στον δεξιό πνεύμονα υπερείχε έναντι του αριστερού 54.3% και 45.7% αντίστοιχα. Η βλάβη ήταν μονήρης σε ποσοστό 73.3%, ενώ προσβολή δύο ή περισσότερων λοβών βρέθηκε στο 26.6% των περιπτώσεων. Η συχνότερη εντόπιση της λοβώδους πνευμονίας, βρέθηκε στον αριστερό άνω και δεξιό μέσο λοβό 28.6%. Μικρή απώλεια όγκου παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς με λοβώδη πνευμονία. (πίνακας 13)

Οι πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 6/121 (4.9%). Οι όζοι είχαν διάμετρο από λίγα χιλιοστά (2 ασθενείς) έως 4 εκατοστά (4 ασθενείς), με αμφοτερόπλευρη προσβολή των πνευμόνων.

Βρογχοπνευμονία παρατηρήθηκε σε 11/121 (9%) ασθενείς, με συχνότερη εντόπιση στον αριστερό πνεύμονα 50%. Ο δεξιός πνεύμων βρέθηκε προσβεβλημένος στο 35.5% ενώ αμφοτερόπλευρη εντόπιση βρέθηκε στο 12.5% των περιπτώσεων.

Τέλος διάμεση πνευμονία βρέθηκε σε 9/121 (7.4%) ασθενείς.

Διόγκωση των πυλών παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή, ενώ σε ένα ασθενή με ιστορικό αλκοολισμού η πνευμονία επεπλάκει με απόστημα πνεύμονος.

Η εξέλιξη της ακτινολογικής εικόνας φαίνεται στον πίνακα (15).

Επιδείνωση της ακτινολογικής πνευμονίας χωρίς κλινική επιδείνωση, παρατηρήθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα την 2 εβδομάδα της νόσου (17%). Η επιδείνωση χαρακτηρίζεται από επέκταση της αρχικής βλάβης κυρίως και όχι από εμφάνιση νέων διηθημάτων. Κατά την ίδια χρονική περίοδο ίδια ακτινολογική εικόνα καθώς και

βελτίωση του πνευμονικού διηθήματος ανευρέθησαν σε ποσοστό 44.3% και 31.4% των ασθενών αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη ακτινολογική βελτίωση (50% των περιπτώσεων) παρατηρήθηκε την 3<sup>η</sup> εβδομάδα της νόσου. Η λύση της πνευμονίας επήλθε κατά μέσο όρο σε 6 περίπου εβδομάδες. ( $39.7 \pm 23.01$  ημέρες). (Πίνακας 19)

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Ακτινολογικά ευρήματα σε 121 ασθενείς με πυρετό Q**

Πνευμονική βλάβη	N <sup>0</sup>	%
Λοβώδης	30	24.8
Τμηματική	63	53.7
πολλαπλές οζώδεις	6	4.9
Βρογχοπνευμονία	11	9
διάμεση πνευμονία	9	7.4
πλευριτική συλλογή	22	18
διόγκωση μεσοθωρακίου	1	0.8
απώλεια όγκου	6	4.9
Γραμμοειδής ατελεκτασία	3	2.4
πνευμονικό απόστημα	1	0.8
στρογγύλη σκίαση	8	6.6

**ΠΙΝΑΚΑΣ 12: Εντόπιση ακτινολογικών ευρημάτων σε 121 ασθενείς με Q fever πνευμονία.**

Τύπος διηθήματος	N <sup>0</sup>	N <sup>0</sup>	N (%)	N (%)
	ΑΣΘΕΝΩΝ	Λοβώνη τμημάτων	Δεξιός Πνεύμονας	Αριστερός πνευμονας
Λοβώδης	30	40	19 (54.3%)	16 (45.7%)
Τμηματική	65	73	44 (60.3%)	29 (39.7%)
Βρογχοπνευμονία	11	13	8	5
Διάμεση	9		*	*
Πολλαπλές οζώδεις	6		6	6
TOTAL	121		59	41

**ΠΙΝΑΚΑΣ 13: Εντόπιση πνευμονικής προσβολής στη λοβώδη πνευμονία επί 35 πνευμονικών διηθημάτων**

Λοβός	(%)	N <sup>0</sup>	Πνεύμων	Σύνολο
ΔΑΛ	8.6	3		
ΔΜΛ	28.6	10	ΔΠ	19 (54.3%)
ΔΚΛ	17.1	6		
ΑΑΛ	28.6	10	ΑΠ	16 (45.7%)
ΑΚΛ	17.1	6		

**ΠΙΝΑΚΑΣ 14: Εντόπιση πνευμονικής προσβολής στη τμηματική πνευμονία επί 73 πνευμονικών διηθημάτων**

	N <sup>0</sup> Τμημάτων	Λοβός	N <sup>0</sup> (%)
RB1	3		
RB2	8	<b>ΔΑΛ</b>	<b>17 (23.3)</b>
RB3	8		
RB4	2	<b>ΔΜΛ</b>	<b>4 (5.5)</b>
RB5	2		
RB6	8		
RB7	6		
RB8	5	<b>ΔΚΛ</b>	<b>23 (31.5)</b>
RB9	1		
RB10	3		
LB1+2	6		
LB3	9	<b>ΑΑΛ</b>	<b>21 (28.8)</b>
LB4+5	6		
LB6	4		
LB7	0		
LB6	4		
LB8	1		
LB9	1	<b>ΑΚΛ</b>	<b>8 (11)</b>
LB10	2		
<b>ΔΠ+ΑΠ</b>	<b>TOTAL</b>	<b>ΔΠ</b>	<b>ΑΠ</b>
	<b>73(100%)</b>	<b>44 (60.3%)</b>	<b>29 (39.7%)</b>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Παρακολούθηση ακτινολογικής εξέλιξης σε ασθενείς με Q fever πνευμονία**

<i>a/a</i> θώρακος	Ημέρες από έναρξη νόσου	Επιδείνωση	Βελτίωση	Αμετάβλητη	Ιάση
X-ray 1 N =121	7.75±7.7 ( 1-60)	*	*	*	*
X-ray 2 N =70	14.8±12.9 (4-68)	<b>12/70</b>	22/70	<b>31/70</b>	5
X-ray 3 N= 40	24.7±17 ( 8-73)	2/40	<b>20/40</b>	9/40	9/40
X-ray 4 N =14	28.9±23.6 (11-81)	0/14	<b>9/14</b>	4/14	1/14
X-ray 5 N =4	69.75±31.5 (25-99)	0/4	1/4	0/4	3/4

#### ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ 1

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 37 ετών. Η παρούσα νόσος αρχίζει από 9 ημέρες με πυρετό, βήχα μη παραγωγικό και πλευροδυνία η οποία άρχισε 3 ημέρες πριν την εισαγωγή της στο νοσοκομείο. Η ασθενής ανέφερε επίσης κεφαλαλγία και αδυναμία. Ο ανοσοφθορισμός έδειξε τίτλους IgM έναντι της *C. burnetii* 1/3200. Α: Η προσθιο-οπισθία ακτινογραφία θώρακος δείχνει λοβώδη πνευμονία στον δεξιό μέσο λοβό.



## ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ 2

Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 19 ετών με οξεία λοίμωξη από *C. burnetii*. Η νόσος εμφανίσθηκε με πυρετό από 3 ημέρες και βήχα μη παραγωγικό. Ο ανοσοφθορισμός έδειξε μία τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων IgM και IgG έναντι της *Coxiella burnetii*. Η ακτινογραφία της εισαγωγής δείχνει μία στρογγυλή σκίαση που μιμείται ‘όγκο’ “tumor mass”.

### ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ 3

Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 36 ετών με οξεία λοίμωξη από *C. burnetii*. Η νόσος εμφανίσθηκε με πυρετό από 10 ημέρες και βήχα μη παραγωγικό, πλευροδυνία και ορολογικό έλεγχο με τίτλους IgM 1/1600 έναντι της *C. burnetii*. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις.

#### ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ 4

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 36 ετών. Η παρούσα νόσος αρχίζει από 3 ημέρες με πυρετό, βήχα παραγωγικό, πλευροδυνία, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, αδυναμία και καταβολή. Ο ανοσοφθορισμός έδειξε τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων IgM και IgG έναντι της *Coxiella burnetii*. Η προσθιο-οπισθία ακτινογραφία θώρακος δείχνει τμηματική πνευμονία του δεξιού άνω λοβού.

### **Ηπατική προσβολή**

Ηπατομεγαλία βρέθηκε σε 14/138 (10.1%) ασθενείς. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό εμφάνισαν 19/138 (13.8%) ασθενείς, με συχνότερη εκδήλωση τους εμέτους 6.1%. Σε πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών, εμφανίστηκαν κοιλιακά άλγη 2.2%, επιγαστραλγία και διάρροιες 1.4%.

Ηπατική προσβολή, με αύξηση των τρανσαμινασών (SGOT >40 UI) βρέθηκε σε 65/128 (50.8%) και (SGPT >40 UI) σε 56/127 (44.1%) ασθενείς που μελετήθηκαν. Η γGT βρέθηκε αυξημένη σε 14/84 (16.6%), η αλκαλική φωσφατάση σε 21/103 (20.4%), η ολική χολερυθρίνη σε 3/70 (4.3%) και η άμεση χολερυθρίνη σε 2/16 (12.5%) των ασθενών. Αύξηση των τρανσαμινασών στο διπλάσιο από την ανώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου μας, διαπιστώθηκε σε 28/127 (22%) ασθενείς. Πολύ υψηλές τιμές τρανσαμινασών (> 5πλάσιο) βρέθηκαν σε 9 ασθενείς, 10πλασιες τιμές, βρέθηκαν μόνο σε έναν ασθενή. Κανένας από τους εξετασθέντες δεν είχε αιτία σαν εισαγωγής στο νοσοκομείο την ηπατίτιδα (πίνακας 16).

Μελετώντας την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης, όσον αφορά τις ALT, και AST η επαναφορά στις φυσιολογικές τιμές επήλθε στις  $29.9 \pm 6.8$  ημέρες.

Η εξέλιξη των υπολοίπων παραμέτρων εκτίμησης της ηπατικής λειτουργίας ήταν η ακόλουθη: Στην περίπτωση της γGT η επάνοδος των παθολογικών τιμών εντός φυσιολογικών ορίων επήλθε την 4<sup>η</sup> εβδομάδα της νόσου

Η αλκαλική φωσφατάση ALP βρέθηκε επανήλθε στα φυσιολογικά όρια περί την 4<sup>η</sup> εβδομάδα από την έναρξη της νόσου.

Τέλος η ολική χολερυθρίνη επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές μετά την 3<sup>η</sup> εβδομάδα της νόσου (πίνακας 17).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 16: Βιοχημικές διαταραχές σε ασθενείς με ηπατική προσβολή από *Coxiella burnetii*.**

	N <sup>0</sup> (%)	Μέση τιμή	ηπατίτιδα	N <sup>0</sup> (%)	Μέση τιμή
SGOT>40	65/128 (50.8)	93.1±68.6	SGOT>80	28/128 (21.9)	145.75±77
SGPT>40	53/127 (41.7)	113.6±82	SGPT>80	28/127 (22)	164.2 ± 85
γGT > 75	14/84 (16.6)	178.3 ± 93.1			
ALP > 125	21/103 (20.4)	184.6 ± 43			
Χολ ολική > 1.4	3/70 (4.3)	1.60±0.17			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Εξέλιξη ηπατικών διαταραχών**

	1η εβδομάδα 7.62 ± 7.1	2η εβδ. 13.4 ± 8.7	3η εβδ. 20.6 ± 12	4η εβδ. 30 ± 6.8
N	65/128	54/128	13/128	1/128
SGOT>40	93.1 ± 68.6	89 ± 60.5	83.4 ± 37	45
N <sup>0</sup>	(53/127)	(56/127)	(13/127)	(3/127)
SGPT>40	113.6±82	109.9 ± 65.8	112.5 ± 77.5	46.7 ± 9
N <sup>0</sup>	14/84	14/84	4/84	1/84
γGT > 75	178.3 ± 93.1	164.4 ± 224.5	119.75 ± 40.3	92
N <sup>0</sup>	21/103 (20.4)	15/103	8/103	0/103
ALP > 125	184.6 ± 43	177.1 ± 33.9	162.75 ± 22.4	*
χολερυθρίνη ολική > 1.4	3/70 1.6 ± 0.17	2/70 1.85 ± 0.07	1/70 1.6	0/70 *
Χολερυθρίνη άμεση > 0.4	2/16 0.55 ± 0.07	*	*	*

### Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος

Ασυνήθιστα υψηλό 56/138 (40.6%) βρέθηκε το ποσοστό των ασθενών με νευρολογική σημειολογία στην παρούσα μελέτη. Μείζονες νευρολογικές επιπλοκές ανευρέθησαν σε 10 ασθενείς.

Μηνιγγίτιδα παρουσίασαν 3 (2.2%) ασθενείς και διαταραχές επιπέδου συνείδησης 6 (4.3%) ασθενείς, τέλος ένας ασθενής (0.7%) παρουσίασε δυπλωπία και παρεγκεφαλιδική συνδρομή (πίνακας 18).

Οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) έγινε σε 7 ασθενείς, με κυριότερο εύρημα μία μικρή αύξηση της πρωτεΐνης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), καθώς και μία μικρή αύξηση των κυττάρων, με λεμφοκυτταρικό τύπο. Ο μέσος αριθμός των κυττάρων στην ΟΝΠ ήταν  $65.8 \pm 142.1$ , η μέση τιμή της γλυκόζης σε 7 ασθενείς ήταν  $78.1 \pm 26.5$  και της πρωτεΐνης  $105.1 \pm 96.8$

Από τους 10 ασθενείς με μείζονα νευρολογικά συμπτώματα πνευμονία είχαν 6 ασθενείς (πίνακας 19).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Νευρολογικές επιπλοκές

<b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ</b>	<b>N<sup>0</sup></b>	<b>%</b>
Κεφαλαλγία	56/138	40.6
Μηνιγγίτιδα	3/138	2.2
Σύγχιση	6/138	4.3
Παρεγκεφαλιδική συνδρομή	1/138	0.7

**ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Ασθενείς με νευρολογική συνδρομή από *Coxiella burnetii* και οσφουνοτιαία παρακέντηση**

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	1	2	3	4	5	6	7
Παράγοντες κινδύνου	+	+	+	-	-	-	+
Ανοσοανεπάρκεια	-	-	-	-	-	-	-
Πυρετος	+	+	+	-	+	+	+
Κεφαλαλγια	+	+	+	-	+	+	-
Μηνιγγίτιδα	+	+	+	-	-	-	-
Εστιακα νευρολογικα	-	-	-	+	-	-	-
Σπασμοι	-	-	-	-	-	-	-
Διαταραχές συνειδησης	-	-	-	-	-	+	+
Πνευμονια	-	+	-	-	+	+	+
IgM	400	25600	400	800	12800	800	400
IgG	3840	7680	15360	3840	960	960	7,680
IgA	200	400	200	400	6400	0	200
HEF	-	-	-	-	-	-	-
ONΠ	+	+	+	+	+	+	+
Κυτταρα	0	3 30	320	1	5		0
Πρωτεινη	70		142	22	30	32	213
Γλυκοζη	56	102	60	86	74	68	80
Γλυκοζη ορου	103	140		153	99		127

### Προσβολή της καρδιάς

Είκοσι ένας ασθενείς από τους 138 (15.2%) παρουσίασαν κάποια επιπλοκή από το καρδιαγγειακό σύστημα (πίνακας 20). Η πιο συχνή επιπλοκή ήταν η σημειολογία μυοκαρδίτιδας που καταγράφηκε σε 18 ασθενείς. Λιγότερο συχνή ήταν η περικαρδίτιδα σε 3 ασθενείς.

Κλινική υποψία **μυοκαρδίτιδας** είχαν 14/18 (77.8%) άνδρες και 4/14 (22.2%) γυναίκες. Η μέση διάρκεια του πυρετού ήταν  $8.2 \pm 2.6$  ημέρες.

Σε 12/18 (66.6%) η μυοκαρδίτιδα ήταν υποκλινική και την ύπαρξή της υποδήλωνε η διαταραχή του S-T,T διαστήματος στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα). Σε όλες τις περιπτώσεις διαπιστώθηκαν διαταραχές επαναπόλωσης με συχνότερη εντόπιση στο κατώτερο τοίχωμα (DII, DIII, AVF) σε 9/15 (60%) ασθενείς.

Αποκατάσταση των ΗΚΓ αλλοιώσεων είχαμε σε 8 (61.5%) ασθενείς, με μέση χρονική διάρκεια  $16.3 \pm 8.4$  ημέρες, ενώ στους υπόλοιπους 5 (38.5%) ασθενείς οι βλάβες παρέμεναν σε επανηλειμμένες επανεξετάσεις μέχρι 4 μήνες μετά.

Οι υπόλοιπες έξι περιπτώσεις (33.3%) παρουσίαζαν εκτός από τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και ενζυμική δραστηριότητα. Η μέσες τιμές των ενζύμων ήταν CPK  $955 \pm 573$  LDH  $432 \pm 89.9$  κα SGOT  $84.5 \pm 59$ , ενώ επαναφορά των ενζύμων σε φυσιολογικές τιμές έγινε σε  $25 \pm 10.1$  ημέρες.

Υπερηχογράφημα (ECHO) καρδιάς έγινε σε 5 ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και ήταν φυσιολογικό σε 4, ενώ σε έναν μόνο υπήρχε διαταραχή στην κινητικότητα που αποκαταστάθηκε στον επανέλεγχο. Σε μία μόνο περίπτωση βρέθηκε μυοπερικαρδίτιδα.

Πνευμονία συνυπήρχε σε 16/18 (88.8%) των ασθενών με μυοκαρδίτιδα, σε 5/16 (31.3%) δεξιά παρακαρδιακά, σε 3 (18.8%) αριστερά παρακαρδιακά, ενώ σε 8 (50%) σε άλλη θέση. Όλες οι περιπτώσεις με μυοκαρδίτιδα είχαν καλή πρόγνωση.

Οι τρεις ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν **περικαρδίτιδα** είχαν επίσης καλή πρόγνωση ενώ σε 2/3 ασθενείς βρέθηκε κατά την παρακολούθηση υποκείμενο αυτόνοσο νόσημα. Ο ένας ασθενής είναι άνδρας ηλικίας 24 ετών, με οικογενή μεσογειακό πυρετό, ενώ η δεύτερη περίπτωση αναφέρεται σε γυναίκα ηλικίας 19 ετών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ).



Η τρίτη περίπτωση αναφέρεται σε άνδρα ηλικίας 37 ετών, που η περικαρδίτιδα υποχώρησε με την λύση της νόσου σε 4 περίπου εβδομάδες.

Και στις τρεις περιπτώσεις νόσος εκδηλώθηκε με πνευμονία που ήταν και η αιτία εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο.

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 20: Καρδιολογικές επιπλοκές σε 21 ασθενείς με *Coxiella burnetii***

Ασθενείς	21
Μυοκαρδίτιδα	18
Περικαρδίτιδα	3

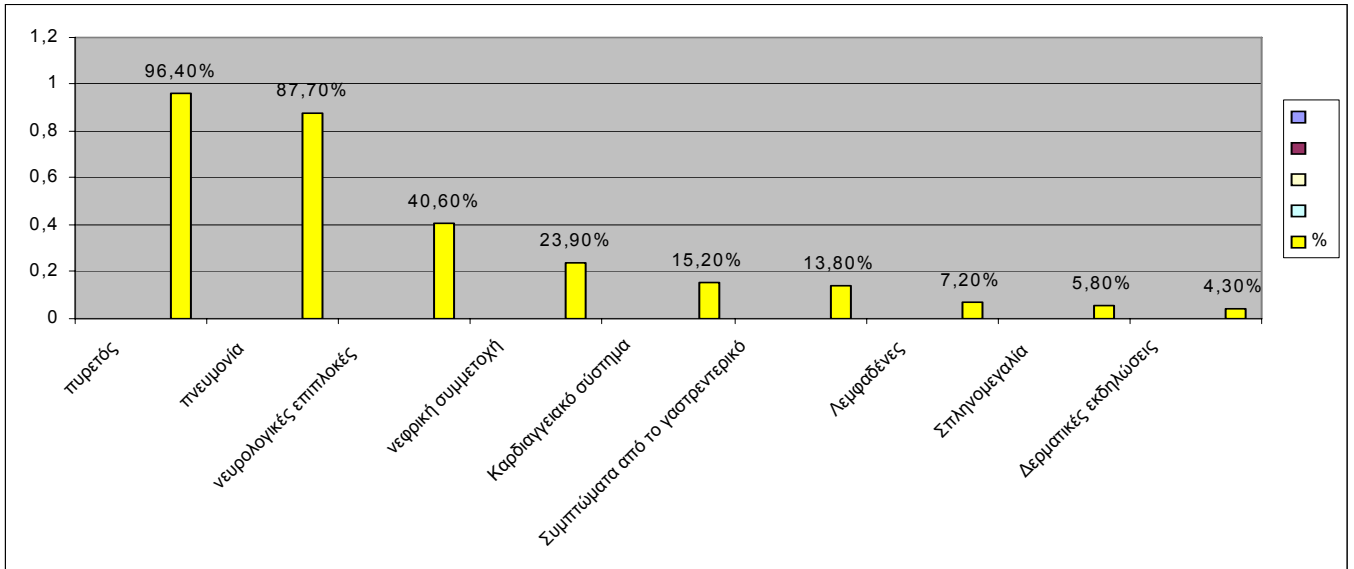
#### **Νεφρική προσβολή**

Στην παρούσα μελέτη ενδείξεις νεφρικής συμμετοχής εμφάνισαν 33/138 (23.9%) ασθενείς και εκδηλώθηκε κυρίως ως μικροσκοπική αιματουρία και λιγότερο συχνά σαν μακροσκοπική αιματουρία σε 10 (7.2%) ασθενείς. Λευκά στα ούρα και πρωτεинуρία εμφάνισαν επίσης 10 (7.2%) ασθενείς. Επιδείνωση της αρχικής τιμής της κρεατινίνης εμφάνισαν 5 (3.6%) ασθενείς (πίνακας 21). Σε αυτούς η μέση τιμή της κρεατινίνης κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν  $1.94 \pm 0.34$  mg/dl (1.7-2.5 mg/dl). Νεφρική βλάβη πιθανόν προουπήρχε σε έναν ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική τιμή κρεατινίνης από την δεύτερη εβδομάδα της νόσου.

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 21: Νεφρική συμμετοχή σε ασθενείς με πυρετό Q**

	N	%
Μικροσκοπική αιματουρία	33	23.9%
Μακροσκοπική αιματουρία	10	7.2%
Λευκωματουρία	10	7.2%
Επιδείνωση κρεατινίνης	5	3.6%

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ Q



### **Ευρήματα από το αιμοποιητικό σύστημα**

Στην παρούσα μελέτη η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν  $9303.3 \pm 5235.3$ . Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων βρέθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων ( $>4000$  και  $<10000/uL$ ) σε 91/132 (68.9%) περιπτώσεις.

Λευκοπενία ( $<4000 \cdot 10^3 uL$ ) βρέθηκε μόνο σε 3 (2.3%) ασθενείς ενώ λευκοκυττάρωση ( $>10000 \cdot 10^3 uL$ ) είχαν 38 (28.8%) ασθενείς.

Μικρού βαθμού αναιμία ( $Hb < 12 g/dl$ ) βρέθηκε σε 27/127 (21.25%) με μέση τιμή αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με αναιμία  $10.5 \pm 1.4 g/dl$ .

Σε έναν ασθενή βρέθηκε άμεση αντίδραση coombs θετική αλλά δεν συνυπήρχαν στοιχεία αιμόλυσης.

Ήπια θρομβοπενία βρέθηκε σε 20/122 (16.4%) ασθενείς που μελετήθηκαν, κατά την πρώτη εβδομάδα της νόσου με μέση τιμή αιμοπεταλίων  $110000 \pm 29771$ , ενώ θρομβοκυττάρωση βρέθηκε σε 7 (5.7%) με μέση τιμή  $533714 \pm 52724$  (πίνακας 23).

Η μέση τιμή της ΤΚΕ (ταχύτητα καθιζήσεως αίματος) βρέθηκε  $65.7 \pm 35.6mm$  (5-140).

Η εξέλιξη των αιματολογικών παραμέτρων παρατίθεται στον πίνακα 22.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 22: Παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε 138 ασθενείς με πυρετό Q.**

	*H1	H2	H3	H4
<b>WBC</b>	132/138	95/138	22/138	13/138
Μέση τιμή	9303.3 ± 5235.3	8618.8 ± 3855.2	9965.4 ± 5822.2	7100 ± 1487.7
Πολυμορφοπύρηνα %	69.76 ± 13.3 %	58.8 ± 12%	51 ± 14.5%	52.4 ± 9.4
<b>Λευκοπενία</b>	3/132 (2.3%)	4/95 (4.2%)	0/22	0/13
Μέση τιμή	3363 ± 209.8	3437.5 ± 372.8	*	*
<b>Λευκοκυττάρωση</b>	38/132 (28.8%)	22/95 (23.1%)	5/22 (22.7%)	0/13
Μέση τιμή	14678.95 ± 6608.7	13918.2 ± 4236	17180 ± 9153.5	*
<b>HT και Hb</b>	131/138 (94.9%)	94/138	21/138	12/138
HT μέση τιμή	39.1 ± 5.77 (13-48)	38.5 ± 5.4 (21-48)	40.2 ± 5 (30-47)	41 ± 5.5 (34-48)
Hb μέση τιμή	13.3 ± 3.1 (6.0-39)	12.85 ± 1.8	13.4 ± 1.7 (10.5-16)	13.95 ± 1.8 (11.6-16.1)
<b>Αναμία (Hb&lt;12)</b>	21.25% (27/127)	22.3% (21/94)	19% (4/21)	25% (3/12)
Μέση τιμή	10.5 ± 1.4	10.25 ± 1.25	10.85 ± 0.2	11.7 ± 0.1
<b>PLT</b>	122/138	88/138	19/138	10/138
Μέση τιμή	226295 ± 105105.7	315613.6	± 368052 ± 143624.3	264200 ± 58316.7
<b>Θρομβοκυττάρωση</b>	5.7% (7/122)	15.9% (14/88)	26.3% (5/19)	0/10
Μέση τιμή	533714 ± 52724	516.285 ± 82277	554000 ± 109669.3	*
<b>Θρομβοπενία</b>	16.4% (20/122)	4.5% (4/88)	0	0
Μέση τιμή	110000 ± 29771	87500 ± 35519.9	*	*
<b>ΤΚΕ</b>	105/138	52/138	13/138	4/138
Μέση τιμή	65.68 ± 35.6	61.4 ± 35.8	34.5 ± 33.7	50.2 ± 37.8

\*H1=7.62 ημέρες, H2=13,4 ημέρες, H3= 20.6 ημέρες, H4= 30 ημέρες

**ΠΙΝΑΚΑΣ 23: Παθολογικά ευρήματα από την γενική αίματος  
σε 138 ασθενείς με πυρετό Q**

	<b>%</b>	<b>Μέση τιμή</b>
Αναιμία	21,20	10,5
Θρομβοκυττάρωση	5,70	533714
Θρομβοπενία	16,40	110000
Λευκοκυττάρωση	28,8	14678,95
Λευκοπενία	2,3	3363

**Βιοχημικός έλεγχος**

Η εξέλιξη των βασικών ηπατικών βιοχημικών παραμέτρων παρατίθεται στον πίνακα 21. Ο υπόλοιπος βιοχημικός έλεγχος καθώς και η εξέλιξη των παθολογικών τιμών παρατίθεται επίσης στον πίνακα 24.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 24: Εξέλιξη βιοχημικών εξετάσεων σε 138 ασθενείς με πυρετό Q**

	*H1	H2	H3	H4
<b>LDH</b>	79/138	60/138	13/138	8/138
<b>Μέση τιμή</b>	263.2 ± 117.75	251.7 ± 98.2	265.6 ± 122.7	186.25 ± 33.65
<b>LDH &gt;230</b>	51.9% (41/79)	36.7% (29/79)	8.9% (7/79)	0/79
<b>Μέση τιμή</b>	350 ± 94.7	327 ± 85.35	357.7 ± 88.5	*
<b>CPK</b>	70/138	57/138	11/138	8/138
<b>Μέση τιμή</b>	304.4 ± 577.2	170.1 ± 45.75	126 ± 192.4	135 ± 54.6
<b>CPK&gt;195</b>	31.4% (22/70)	20% (14/70)	1.4% (1/70)	1.4% (1/70)
<b>Μέση τιμή</b>	814.4 ± 832.7	481.4 ± 342.2	688	212
<b>γ-σφαιρίνες</b>	78/138	30/138	5/138	5/138
<b>Μέση τιμή</b>	2.95 ± 0.6	3.17 ± 0.8	2.82 ± 0.8	3.8 ± 1
<b>Ουρία</b>	91/138	47/138	6/138	7/138
<b>Μέση τιμή</b>	30.1 ± 11.6	35.8 ± 17.7	31.2 ± 12.1	36.7 ± 8.6
<b>Κρεατινίνη</b>	105/138	55/138	11/138	7/138
	1.2 ± 0.3	1.15 ± 0.3	1.24 ± 0.4	1.37 ± 0.2
<b>C3</b>	10/138			
	124.2 ± 45.45			
<b>C4</b>	10/138			
	30.1 ± 19.1			
<b>Ra test</b>	12/138			
<b>Θετικό</b>	3			

\*H1=7.62 ημέρες, H2=13,4 ημέρες, H3= 20.6 ημέρες, H4= 30 ημέρες

## Θεραπεία

Η εκτίμηση εξέλιξης της κλινικής πορείας της νόσου υπό θεραπεία στην οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* είναι δύσκολη, κύρια επειδή πρόκειται συνήθως για ένα αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα μικρής διάρκειας (η πνευμονία λύνεται χωρίς αγωγή σε 15 περίπου ημέρες) αλλά και της καθυστέρησης στην ορολογική διάγνωση.

Από τους ασθενείς που μελετήσαμε η πλειοψηφία 75/121 (61.9%) έλαβε αγωγή με μακρολίδες, είτε ερυθρομυκίνη είτε άλλες νεώτερες μακρολίδες όπως κλαριθρομυκίνη και ροξυθρομυκίνη, ενώ τετρακυκλίνη έλαβαν μόνον 11/121 (9.1%) ασθενείς.

Β-λακταμικό αντιβιοτικό έλαβαν 28 (23.1%) ενώ 2 μόνο ασθενείς 1.7% έλαβαν κινολόνη και 5 ασθενείς 4.1% δεν έλαβαν καμμία θεραπεία (πίνακας 25).

Στους ασθενείς αυτούς, βρέθηκε ότι όσοι έλαβαν τετρακυκλίνη είχαν μέσο χρόνο απυρεξίας 3 μέρες ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για την ερυθρομυκίνη ήταν 4.26 ημέρες, για την κλαριθρομυκίνη 3.38 ημέρες, για την ροξυθρομυκίνη 4.25, για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά 6.82 ημέρες και για τις κινολόνες 5 ημέρες (πίνακας 30).

Εξετάζοντας συνολικά τις μακρολίδες, όπως και την τετρακυκλίνη, διαφέρουν στατιστικά από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά τα οποία δεν φαίνεται να είναι δραστικά έναντι του μικροοργανισμού. Η απυρεξία επέρχεται περίπου σε 7 ημέρες. (πίνακας 25)

Τα αντιβιοτικά συγκρίθηκαν μεταξύ τους ανά δύο με βάση την χρονική διάρκεια στην οποία επήλθε απυρεξία. Φάνηκε ότι η τετρακυκλίνη διαφέρει σημαντικά από την ερυθρομυκίνη, β-λακτάμη και την κινολόνη αλλά όχι από την κλαριθρομυκίνη (πίνακας 26).

Στον πίνακα (27) παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών που απυρέτησαν την πέμπτη, όγδοη και δωδέκατη ημέρα για κάθε αντιβιοτικό. Με αυτή την λογική την πέμπτη ημέρα μετά την χορήγηση αντιβιοτικού κανένας ασθενής υπό τετρακυκλίνη δεν είχε πυρετό, ενώ είχε το 15,4% των ασθενών υπό κλαριθρομυκίνη, το 35.7%

υπό ερυθρομυκίνη, το 25% υπό ροξυθρομυκίνη και το 71.5% υπό β-λακτάμη. Όλοι οι ασθενείς ήταν άπυρετοι την δωδέκατη ημέρα της αντιβιοτικής αγωγής.

Από τα ανωτέρω επιβεβαιώνεται ότι η θεραπεία εκλογής παραμένει η τετρακυκλίνη, αλλά φαίνεται ότι εξ' ίσου δραστική είναι και η κλαριθρομυκίνη η δράση της οποίας δεν είχε μέχρι τώρα μελετηθεί στον πυρετό Q.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 25: Αντιβίωση και μέσος χρόνος απυρεξίας**

Αντιβιοτικό	N 0	%	Μέσος χρόνος απυρεξίας
Tetracycline	11	9.1	3.00
Erythromycin	42	34.7	4.26
Clarithromycin	13	10.7	3.38
Roxythromycin	20	16.5	4.25
B-lactams	28	23.1	6.82
Quinolones	2	1.7	5.00
without treatment	5	4.1	15.40
Total	121	100%	*



**ΠΙΝΑΚΑΣ 26: Συγκριτική μελέτη των διαφόρων αντιβιοτικών(Dunnett t-test)**

Αντιβιοτικό (I)	Αντιβιοτικό (J)	Μέσος χρόνος απυρεξίας	p
Tetracycline	Erythromycin	-1.26	0.05
	B-lactam	-3.82	0.00
	Quinolone	-2.00	0.00
Erythromycin	B-lactam	-2.56	0.018
Clarithromycin	B-lactam	-3.44	0.010
	Quinolone	-1.62	0.029
Roxithromycin	B-lactam	-2.57	0.032

**ΠΙΝΑΚΑΣ 27: Αντιβίωση και χρονική διάρκεια πυρετού**

Αντιβιοτικό	Πυρετός >5 ημέρες %	Πυρετός >8 ημέρες %	Πυρετός > 12 ημέρες %
Tetracycline	0	0	0
Erythromycin	35.71	4.76	0
Clarithromycin	15.38	0	0
Roxythromycin	25	0	0
B-lactams	71.43	28.57	0
Quinolones	100		
Χωρίς αντιβίωση	100	60	

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

### ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΗΣ COXIELLA BURNETII

#### Υλικό

Για την απομόνωση της *Coxiella burnetii* από δείγματα αίματος, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική των shell-vials.

#### Μέθοδος απομόνωσης της *Coxiella burnetii* από ασθενείς με πυρετό Q

Από 17 ασθενείς με οξεία νόσο οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιβίωση ελήφθησαν 10cc αίμα. Από αυτό από δύο ώρες παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου, πάρθηκε το στρώμα του πλάσματος που βρίσκεται ακριβώς επάνω από τα ερυθρά, προσέχοντας να αποφύγουμε τα τελευταία (buffy coat). Το πλάσμα φυλάχθηκε μέσα σε cryo-tubes στους  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### Η τεχνική των *shell vials*

Η τεχνική συνιστάται στη φυγοκέντρηση του ορού (με τα λευκά) των ασθενών με λοίμωξη από *Coxiella burnetii* πάνω σε μία στοιβάδα κυττάρων HEL (Human Embryonic Lung). Η κυτταρική σειρά βρίσκεται πάνω σε ένα μικρό υάλινο δίσκο, μέσα σε σωλήνα φυγοκέντρησης τύπου shell-vial.

#### Πρωτόκολλο απομόνωσης

Εργασία γίνεται σε θάλαμο νηματικής ροής. Τρεις ημέρες πριν τον ενοφθαλμισμό, γίνεται προετοιμασία των κυττάρων στα shell-vial, δύο για κάθε υπό εξέταση ορό ασθενούς.

Την ημέρα του ενοφθαλμισμού επιβεβαιώνεται η συνέχεια του κυτταρικού τάπητα με μικροσκόπιο αναστροφής φάσης.

Γίνεται τοποθέτηση των υλικών στο υδατόλουτρο σε  $37^{\circ}\text{C}$ . Απορρίπτεται το υπερκείμενο από 2 shell-vial και μεταφέρονται 0,3ml ορού σε κάθε shell-vial. Γίνεται φυγοκέντρηση για μία ώρα στα 700g και  $18^{\circ}\text{C}$ . Απορρίπτεται το υπερκείμενο και προστίθεται 1ml θρεπτικού υλικού 4% σε κάθε shell-vial. Στη συνέχεια τα shell-vial επωάζονται στους  $32^{\circ}\text{C}$ . Η επιτυχία της απομόνωσης ελέγχεται με χρώση Gimenez κάθε 6 ημέρες. Όταν ανιχνευθούν ρικέτσιες τότε προχωρούμε στη

θρυψινοποίηση του shell-vial και μεταφορά του στελέχους σε νέα κυτταρική σειρά (L929) . Ακολουθεί μαζική καλλιέργεια του στελέχους, πλήρης ταυτοποίηση με τεχνικές μοριακής βιολογίας και εκτίμηση της αντοχής στα διάφορα αντιβιοτικά.

**ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 1: Κυτταροπαθολόγος δράση της *Coxiella burnetii***

**ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 2: Ανίχνευση της *Coxiella burnetii* με χρώση Gimenez**

**ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 3: Ανίχνευση της *Coxiella burnetii* με ανοσοφθορισμό**

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λοίμωξη και η αντιμετώπιση της ήταν τους τελευταίους δύο αιώνες ο μεγάλος στόχος της Ιατρικής. Η μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων είχε ασύλληπτες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις που στην κυριολεξία άλλαξαν την μοίρα της ανθρωπότητας. Λοιμώδη νοσήματα που σάρωναν τις κοινωνίες με τρομακτικές συνέπειες τέθηκαν υπό έλεγχο και πολλά από αυτά εξαφανίστηκαν.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μεγάλη πρόοδος τόσο στην κατανόηση της δομής και λειτουργίας του αμυντικού συστήματος απέναντι στις λοιμώξεις όσο και στην ανάπτυξη μέσω βοήθειας των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού (αντιβιοτικά, εμβόλια).

Παράλληλα όμως παρατηρείται διεθνώς αλλαγή των παρατηρούμενων λοιμώξεων. Άρχισαν να αναδύονται νέες λοιμώξεις (AIDS) ενώ παλαιότερες που είχαν ξεχασθεί, ξαναεμφανίζονται με νέα περισσότερο λοιμογόνο μορφή. Τέλος άρχισε να αναζωπυρώνεται το επιστημονικό ενδιαφέρον και για τις λεγόμενες “ασυνήθεις” λοιμώξεις (ιοί Ebola, Ehrlichiosis κ.α.)

Οι ρικέτσιες είναι μικρά βακτηρίδια, τα οποία είναι υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα. Είναι ζωνόσοι και μεταδίδονται στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων ξενιστών (κρότωνες, ψύλλοι) και σπανιότερα αερογενώς (όπως η *Coxiella burnetii* μέσω μολυσμένης σκόνης) δια της αναπνευστικής οδού ακόμη και με την βρώση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων δια της γαστρεντερικής οδού.

Οι ρικέτσιες προσβάλλουν το ενδοθήλιο των αγγείων και προκαλούν συχνά σοβαρή εξανθηματική και ενίοτε θανατηφόρο νόσο.

Η *Coxiella burnetii* συνήθως προκαλεί ένα αυτοϊώμενο εμπύρετο νόσημα. Πολύ σπάνια όμως μπορεί να προκαλέσει χρόνια νόσημα, προσβάλλοντας κυρίως καρδιακές βαλβίδες ή ενδοαγγειακές προθέσεις, είτε ακόμη να προκαλέσει οστεομυελίτιδα. Η ενδοκαρδίτιδα μπορεί να έχει καταστρεπτικές συνέπειες για τον

ασθενή και συνήθως δεν έχει καλή ανταπόκριση στην αντιβιοτική αγωγή, η οποία πρέπει να διαρκεί από 1-3 έτη ή κατά άλλους εφ' όρου ζωής. Η αντικατάσταση της προσβεβλημένης βαλβίδας είναι ο κανόνας.

Η *Coxiella burnetii* είναι ένα μικρόβιο που ανευρίσκεται σε ολόκληρο τον κόσμο και η επίπτωση της νόσου διαφέρει στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές αλλά φαίνεται ότι ανευρίσκεται υψηλότερη όπου υπάρχει ιατρικό και ερευνητικό ενδιαφέρον και κατάλληλο εργαστήριο. Όπως έχει ειπωθεί, ο πυρετός Q ακολουθεί τους ειδικούς των ρικετσιών.

Σποραδικές περιπτώσεις πυρετού Q έχουν καταγραφεί παλαιότερα στην περιοχή μας. Μια οροεπιδημιολογική μελέτη για τις ζωνόσους που έγινε από τον καθηγητή κ. Γ. Τσελέντη και συν. σε δύο χωριά της Κρήτης, ανέδειξε επιπολασμό οροθετικών ατόμων 38.1% και 13.5% κατά τα έτη 1987 και 1985 αντίστοιχα. Οι Ruiz-Beltran et al καθώς και οι Tellez et al παρουσίασαν επιπολασμό 50,2% και 30,2% αντίστοιχα. Οροεπιδημιολογικές μελέτες έδειξαν επιπολασμό οροθετικών ατόμων στο γενικό πληθυσμό για την Γαλλία 5% για την Ιταλία 6,1% και για την Ελβετία 10,9%..

Σε προηγούμενη μελέτη στην Βόρεια Ελλάδα το 1990 από τους Αλεξίου και συν, 3686 οροί ατόμων με άτυπη πνευμονία εξετάστηκαν για ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*. Ο επιπολασμός των θετικών ορών ήταν 4,7%.

Στην μελέτη μας ο επιπολασμός των θετικών ορών που στάλθηκαν στο εργαστήριο ήταν της τάξεως των 34,5 % όταν χρησιμοποιήθηκε σαν θετικός τίτλος το  $IgM > 1/100$  και  $IgG > 1/160$ . Είναι όμως γνωστό ότι τα αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii* μπορεί να παραμείνουν ακόμη και για 10 έτη. Είναι φανερό λοιπόν ότι υψηλοί τίτλοι δεν είναι πάντοτε ενδεικτικοί οξείας λοίμωξης. Στην μελέτη μας προκειμένου να διευκρινιστεί μία περίπτωση πυρετού Q θεωρήσαμε σαν θετικούς υψηλότερους τίτλους. Με τον τρόπο αυτόν αυξήθηκε η ειδικότητα της μεθόδου του ανοσοφθορισμού για την ανίχνευση των περιπτώσεων πυρετού Q.



Η εγκατάσταση του εργαστηρίου Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής στο Παν/μιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης το 1989, έδωσε έναυσμα για την αποστολή από τα άλλα νοσοκομεία του νησιού, ορών για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burneti*. Αυτό οδήγησε στην σταδιακή αύξηση των προσερχόμενων για εξέταση ορών καθώς και κατά συνέπεια και των θετικών για αντισώματα ορών. Το ποσοστό των θετικών ορών σε σχέση με τους εξεταζόμενους, βρέθηκε υψηλό κατά τους μήνες Μάρτιο και Απρίλιο. Το εύρημα συμφωνεί με την ετήσια κατανομή της νόσου και τα διεθνή δεδομένα.

Ανάμεσα στα έτη 1989 και 1993 έγινε αναδρομική κλινική μελέτη της νόσου. Η μελέτη συνεχίστηκε με προοπτικό χαρακτήρα έως το 1996.

Από συνολικό δείγμα 3466 ορών που απεστάλησαν στο μικροβιολογικό εργαστήριο με υποψία οξείας νόσου, βρέθηκαν 274 περιπτώσεις με ορολογικούς τίτλους συμβατούς με οξεία λοίμωξη. Από αυτούς κατεγράφησαν συνολικά 138 περιπτώσεις πυρετού Q, που πληρούσαν τα ορολογικά και τα κλινικά κριτήρια. Την ίδια χρονική περίοδο, από 17 ασθενείς με πυρετό Q, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιβίωση ελήφθησαν 20cc αίμα για την απομόνωση και καλλιέργεια του μικροοργανισμού. Ο μικροοργανισμός απομονώθηκε σε 8 ασθενείς.

Η επαφή με τα ζώα και τα προϊόντα του γάλατος, έχουν αναφερθεί σαν ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την απόκτηση της νόσου. Η διαφορά στην συχνότητα της νόσου ανάμεσα στα δύο φύλα που διαπιστώθηκε στην μελέτη μας, πιθανόν να οφείλεται στην επαγγελματική ενασχόληση των ανδρών με τα ζώα και λιγότερο των γυναικών. Με τον ίδιο τρόπο εξηγείται και η συσσώρευση περιστατικών στις ηλικίες 20-40 ετών.

Σε 138 ασθενείς με πυρετό Q έγινε διεξοδική ανάλυση των κλινικών, παρακλινικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών όπως παρουσιάζεται η νόσος στον Ελληνικό χώρο.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 38 έτη με μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 20-29 (25.4%) και 30-39 έτη (29.7%). Από την ανά μήνα μελέτη της εμφάνισης των κρουσμάτων της νόσου παρατηρείται μία αύξηση κατά τους χειμερινούς και εαρινούς μήνες. Την μεγαλύτερη συσσώρευση περιστατικών παρουσιάζει ο μήνας Μάρτιος.

Η *Coxiella burnetii* θεωρείται επαγγελματική νόσος, προσβάλλοντας κυρίως ανθρώπους που ασχολούνται με την κτηνοτροφία αλλά μεταδίδεται επίσης αερογενώς σε μεγάλες αποστάσεις. Από τους νοσηλευθέντες ασθενείς το 51.4% ζούσε σε αγροτική/κτηνοτροφική περιοχή, το 48.5% σε αστική περιοχή, ενώ παράγοντες κινδύνου όπως στάβλος, επαφή με ζώα, είχε το 38.4% των ασθενών. Όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή της νόσου, ασυνήθιστα μεγάλος αριθμός περιστατικών έχουν καταγραφεί στον Ν. Ηρακλείου. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η διαμονή στην ύπαιθρο δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την νόσο. Επειδή όμως ο πληθυσμός του νομού Ηρακλείου δεν είναι αμιγώς αστικός και ένα μεγάλο ποσοστό του διατηρεί κάποια σχέση με τα όμορα χωριά, ίσως εξηγεί τη μεγάλη επίπτωση της νόσου στην αστική περιοχή του Ν. Ηρακλείου.

Στην επιδημιολογία της μετάδοσης της νόσου αναφέρεται ότι, εκτός από τα αιγοπρόβατα και βοοειδή, ενοχοποιούνται και άλλα κατοικίδια ζώα όπως γάτες και σκύλοι που ενδεχομένως θα μπορούσαν να είναι η αιτία της αυξημένης επίπτωσης στον αστικό πληθυσμό.

Στην κλινική εικόνα κατά την έναρξη της νόσου τα γενικά συμπτώματα κυριαρχούν επί των ειδικών συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν συστηματική προσβολή, και η νόσος χαρακτηρίζεται αρχικά σαν γριπώδης συνδρομή.

Ο πυρετός διαρκεί από 1-2 εβδομάδες, και συνοδεύεται από κεφαλαλγία, μυαλγίες και αρθραλγίες. Παρ'ότι οι οροεπιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υψηλό ποσοστό του γενικού πληθυσμού έχει αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii* οι περισσότεροι δεν αναφέρουν στο ιστορικό τους πνευμονία ή άλλη νόσο που να θυμίζει λοίμωξη από *Coxiella burnetii*, γεγονός που υποδεικνύει ότι σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων η λοίμωξη διαδράμει ασυμπτωματικά. Πυρετό παρουσίαζε η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης.

Η λεμφαδενοπάθεια δεν είναι συχνή εκδήλωση του πυρετού Q. Από την προσιτή βιβλιογραφία δεν αναφέρονται περιπτώσεις με κύρια εκδήλωση την διόγκωση των λεφιδένων. Στο 7.2% των ασθενών μας παρουσιάστηκε διόγκωση κυρίως των τραχηλικών λεφιδένων, ενώ σε μία ασθενή ήταν η κύρια κλινική εκδήλωση και αιτία νοσηλείας. Μικρού βαθμού σπληνομεγαλία αναφέρεται στο 15-30% των περιπτώσεων. Στη μελέτη μας σπληνομεγαλία παρουσίασε μόνο το 5.8% των ασθενών.

Σε μερικές χώρες η πνευμονία είναι το συχνότερο κλινικό εύρημα της οξείας νόσου ενώ σε άλλες κυριαρχεί η ηπατίτιδα Η κύρια κλινική εκδήλωση της νόσου στην περιοχή μας είναι η πνευμονία η οποία εμφανίστηκε στο 87.7% των ασθενών.

Τα ακτινολογικά ευρήματα στην πνευμονία από *Coxiella burnetii* ποικίλουν. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι υπερτερούν οι κυψελιδικού τύπου βλάβες, με συχνότερη κύρια την τμηματική αλλά και την λοβώδη πνευμονία, η οποία ανευρίσκεται στο 25-83% των περιπτώσεων. Στη δική μας μελέτη τμηματική πνευμονία βρέθηκε στο 53.7%. Μεγάλη στρογγύλη σκίαση “mass like” ή πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις έχουν αναφερθεί σε πολλές σειρές και από ορισμένους θεωρούνται χαρακτηριστικές ακτινολογικές βλάβες της οξείας νόσου. Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις παρατηρήθηκαν σε πολύ μικρό ποσοστό 4.9% στη μελέτη μας.

Η διάμεση πνευμονία αποτελεί σπάνιο εύρημα της νόσου που επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη.

Οι βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα συχνότερα είναι μονήρεις, και δεν χαρακτηρίζουν τη νόσο. Παρ'ότι αναφέρεται ότι οι βλάβες εντοπίζονται στους άνω και κάτω λοβούς στη δική μας μελέτη υπήρχε υπεροχή μόνο των άνω λοβών.

Μεγάλη πλευριτική συλλογή σπάνια αναφέρεται, ενώ μικρή πλευριτική συλλογή περιγράφεται στο 13.6-35% των περιπτώσεων. Στην παρούσα μελέτη η παρουσία μικρής πλευριτικής συλλογής βρέθηκε στο 18% των περιπτώσεων.

Η ακτινογραφία συμβάλλει ελάχιστα στην διάκριση της νόσου από τις άτυπες και τις ιογενείς πνευμονίες, όπως επίσης και από την τυπική πνευμονιοκκοκική πνευμονία. Οι άτυπες πνευμονίες ενώ έχουν πολλές φορές παρόμοια ακτινολογική εικόνα με την πνευμονία του πυρετού Q, παρουσιάζουν όμως και διαφορές όπως, η διόγκωση των πυλών και επίταση του βρογχαγγειακού δικτύου που σχεδόν λείπει στον πυρετό Q.

Τμηματική ή λοβώδη βλάβη μπορεί να παρουσιασθούν τόσο στις άτυπες όσο και στην πνευμονία του πυρετού Q, είναι όμως πιο συχνές στη δεύτερη. Οι μεταναστευτικές διηθήσεις είναι συχνές στις άτυπες πνευμονίες αλλά σπάνιες στα περιστατικά της μελέτης μας.

Η πνευμονιοκκοκική πνευμονία παρουσιάζει επίσης τμηματική ή λοβώδη κατανομή στις βλάβες, συχνά συνυπάρχει ινώδης πλευρίτιδα. Η συχνή ύπαρξη μικρής πλευριτικής συλλογής σε συνδυασμό λοβώδη ή τμηματική βλάβη στους ασθενείς μας καθιστά δύσκολη την ακτινολογική διάκριση τους.

Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την ακτινολογική εξέλιξη της πνευμονίας. Στην μελέτη μας φαίνεται ότι η πνευμονία του πυρετού Q λύεται πιο αργά από εκείνη που οφείλεται σε πνευμονιόκκοκο. Στους ασθενείς που μελετήσαμε η λύση της πνευμονίας επήλθε σε 40 περίπου ημέρες.

Βιβλιογραφικά η ηπατική συμμετοχή, αναφέρεται σαν συχνό εύρημα και συμφωνεί με τα δεδομένα της μελέτης μας. Η εξέλιξη όμως της ηπατικής βλάβης, δεν έχει καταγραφεί σε καμία μελέτη. Στους ασθενείς μας οι ALT, και AST επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές σε  $29.9 \pm 6.8$  ημέρες.

Είναι γνωστό η κεφαλαλγία αποτελεί το ποιο συχνό εύρημα της νόσου που πιθανά σχετίζεται με συμμετοχή του ΚΝΣ. Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των ατόμων με κεφαλαλγία βρέθηκε σε 40.6% των ασθενών.

Λιγότερο συχνή είναι η επίσημη συμμετοχή του Κ.Ν.Σ. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα, η εγκεφαλίτιδα και η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις της συμμετοχής του ΚΝΣ. Στην παρούσα μελέτη μείζονες νευρολογικές επιπλοκές ανευρέθησαν σε 10 ασθενείς και σε ποσοστό παρόμοιο με τα διεθνή δεδομένα.

Η συχνότητα και το είδος της συμμετοχής της καρδιάς στην οξεία νόσο δεν είναι γνωστή. Μόνο μεμονωμένα περιστατικά έχουν περιγραφεί. Η μελέτη μας κατέγραψε υψηλό ποσοστό επιπλοκών κυρίως μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα, που παρ'ότι δεν έχουν ιστολογική τεκμηρίωση η κλινική εικόνα, ο παρακλινικός έλεγχος και η εξέλιξη τους την στοιχειοθετούν.

Μεμονωμένες και αποσπασματικές αναφορές στην βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης και για τις νεφρολογικές επιπλοκές της νόσου. Σε μία μόνο μελέτη (Leedom 1980) η μικροσκοπική αιματοουρία, η λευκοκυτουρία (13%), καθώς και η πρωτεϊνουρία (60%), αναφέρονται σαν συνήθη ευρήματα κατά την διαδρομή της οξείας νόσου. Στην παρούσα μελέτη νεφρική συμμετοχή ήταν συχνότερη (23.9%). Επιδείνωση της αρχικής τιμής της κρεατινίνης παρατηρήθηκε σε πέντε ασθενείς της μελέτης μας, Η ηλικία, οι τιμές κρεατινίνης και η ταχεία αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας επιτρέπουν να χαρακτηριστεί η νόσος οξεία νεφρική ανεπάρκεια και να θεωρηθεί επιπλοκή της οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii*.

Ήπια θρομβοπενία είναι συχνό εύρημα, και μερικοί συγγραφείς αναφέρουν την ύπαρξη κυκλοφορούντος αντιπηκτικού, ενώ αιμολυτική αναιμία έχει επίσης περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία.. Στην παρούσα μελέτη ήπια θρομβοπενία βρέθηκε στο 16.4% των ασθενών Σε διάφορες μελέτες η ΤΚΕ αναφέρεται φυσιολογική ή πολύ αυξημένη (72,73). Η μέση τιμή της ΤΚΕ (ταχύτητα καθιζήσεως αίματος) βρέθηκε  $65.7 \pm 35.6\text{mm}$ .

Η κλινική εκτίμηση της αντιβιοτικής αγωγής στην οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii* είναι δύσκολη, επειδή πρόκειται συνήθως για αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα μικρής διάρκειας (η πνευμονία λύνεται χωρίς αγωγή σε 15 περίπου ημέρες) αλλά και της καθυστέρησης στην ορολογική διάγνωση. Θεραπεία εκλογής είναι η τετρακυκλίνη η οποία βελτιώνει τον πυρετό στο 50% των ασθενών. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη από *c. burnetii* (Powell et al.) η μέση διάρκεια πυρετού ήταν 3.3 ημέρες σε ασθενείς χωρίς αντιβίωση, 2 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν τετρακυκλίνη (500mg /4), και 1.7 ημέρες σε εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με δοξυκυκλίνη (100 mg/4).

Στην πνευμονία απο *coxiella burnetii*, συχνή αιτία εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, ο ρόλος της ερυθρομυκίνης και νεωτέρων μακρολίδων δεν έχει καθορισθεί.

Στη μελέτη μας επιβεβαιώθηκε ο ρόλος της τετρακυκλίνης ως φάρμακο εκλογής Η ανά δύο σύγκριση των αντιβιοτικών μεταξύ τους με σημείο αναφοράς την διάρκεια του πυρετού υπό αγωγή απέδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη έχει το ίδιο καλά αποτελέσματα με την τετρακυκλίνη. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη κλινική μελέτη με κλαριθρομυκίνη στην θεραπεία του πυρετού Q.

Συμπέρασμα: Στην Κρήτη ο πυρετός Q είναι μια ενδημική πολυσυστηματική νόσος με κυριότερη κλινική εκδήλωση την άτυπη πνευμονία. Είναι γνωστό ότι ο πυρετός Q είναι αυτοϊώμενο νόσημα, μπορεί όμως να επιπλακεί με μία πλειάδα σοβαρών

επιπλοκών. Η διάγνωση και κατά συνέπεια η θεραπεία της νόσου προϋποθέτει υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marrie TJ. Epidemiology of Q fever. In: Marrie TJ. ed. Q fever Vol I. Boca Raton. Florida CRC Press. 1990; 49-70.
2. Marmion RA, Stoker MQP. Q fever in Britain: epidemiology of an outbreak. *Lancet* 1959; 2: 611-6.
3. Derrick EH. Q fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med. J. Aust.* 1937; 2: 281-99.
4. Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 700-1.
5. Marrie TJ. Q fever, 1979-1987, Nova Scotia. *Can Dis Wkly Rep* 1988; 14: 69-70.
6. Dupuis G, Peter O, Pedroni D, et al. Aspects cliniques observes lors d' une epidemie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115: 814-8.
7. Reilly S, Northwood JL, Caul EO. Q fever in Plymouth, 1972-88. A review with particular reference to neurological manifestations. *Epidemiol Infect* 1990; 105: 391-408.
8. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93: 427-34.
9. Vellend H, Salit IE, Spence L, et al. Q fever-Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1982; 8: 171
10. Spelman DW. Q fever : a study of 111 consecutive cases. *Med J Aust* 1982;1: 547-53.
11. Raoult D, Drancourt M, De Micco C, et al. Les hepatites de la fièvre Q. A propos de 14 cas et revue de la litterature. *Sem Hop* 1986; 26: 997-9.
12. Tselentis Y, Gikas A, Kofteridis D et al. Q Fever in the Greek Island of Crete. Epidemiology, Clinical and Therapeutic Data from 98 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1995; 20: 1311-1316.



13. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: A model for host-parasite interaction. *Microbiol Rev* . 1983; 47: 127-149.
14. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: Current Concepts, *Rev Infect Dis*. 1987; 9: 935-946
15. Dupuis et al. Immunoglobulin Responses in Acute Q fever. *Journal of Clinical Microbiology*. 1985; 22: 4: 484-487
16. Robert C. et al. Role for Antibody in *Coxiella burnetii* Infection. *Infection and Immunity*. 1981; 31: 2: 641-645
17. D Worswick and B.P. Marmion. Antibody Responses in Acute and Chronic Q fever and in Subjects Vaccinated against Q fever. *J. Med. Microbiology*. 1985; 19: 281-296)
18. A. Stein, D. Raoult. Phenotypic and Genotypic Heterogeneity of 8 New Human *Coxiella Burnetii* Isolates. *Acta virol*. **36** : 7-12, 1992.
19. D. Raoult, G. Vestris, M. Enea. Isolation of 16 strains of *Coxiella Burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strain in HEL cells. *J-Clinical Microbiology*; 1990 Nov; 28(11); P 2482-4
20. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of Q fever. *Med. J. Aust* 1937; 2: 299-305
21. Weiss E. History of rickettsiology. In :Walker DH. ed. *Biology of rickettsial diseases*. Vol I. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986: 15-32.
22. McCaul TF, Williams JC. Development cycle of *Coxiella burnetii*: Structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol*. 1981; 147: 1063-1076
23. Q fever. In: Christie AB. *Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice*. Churchill Livingstone: Edinburgh; 1974: 876-891
24. Leedom JM. Q fever: An update. In: Remington JS, Schwartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. New York: McGraw-Hill; 1980: 304-331

25. Aitken D, Bogel K, Cracea E, et al. Q fever in Europe: Current Aspects of Aetiology, Epidemiology, Human Infection, Diagnosis and Therapy. *Infection*. 1987; 15:323-37.
26. Hackstadt T, Peacock MG, Hitchcock PJ, Cole RL. Lopopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii*: intrastain heterogeneity in structure and antigenicity. *Infect Immun* 1985; 48 (2): 359-365
27. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infect Immun*. 1985; 49: 775-777.
28. Savinelli EA, Mallavia LP. Comparison of *Coxiella burnetii* plasmids to homologous chromosomal sequences present in a plasmidless endocarditis-causing isolate. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590: 523-533
29. Stonner and Lackman 1960
30. Badudieri B. Q fever: A zoonosis. *Adv Vet Sci* 1959; 5: 81-181
31. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, et al. Poker player's pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. *N Engl J Med* 1988; 319: 354-356
32. Frazier ME, Mallavia LP, Samuel JE, Baca OG. DNA probes for the identification of *Coxiella burnetii* strains. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590: 445-458
33. Editorial: Chronic Q fever. *J Infect*. 1984; 8: 1
34. Geddes AM. Q fever. *Br Med J*. 1983; 927-28
35. Derrick. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med. J. Austr.* 1973; 1: 1051-57.
36. Raoult and T. Marrie. Q fever. *Clinical Infectious Disease*. 1995; 20: 489-496.
37. Clark WH., et al. Q fever in California VIII. An epidemic of Q fever in a small rural community in Northern California. *Am J. Hyg.* 1951; 54: 25-34.
38. Gonder JC., et al. *Cynomolgus* monkey model for experimental Q fever infection. *J. Infect. Dis.* 1979; 139: 191-6.
39. Tigertt WD., et al. Airborne Q fever. *Bacteriol. Rev.* 1961; 25: 285-93.

40. Luoto L., et al. Q fever studies in Montana. Detection of asymptomatic infection among residents of infected dairy premises. *Am. J. Epidemiol.* 1965; 81: 356-69.
41. Dupuis G., et al. Aspects cliniques observes lors d' une epidemie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1985; 115: 814-818.
42. Roult D. Host factors in the severity of Q fever. *Ann NY Acad. Sci.* 1990; 590: 33-38
43. Meis JF, Weemaes CR, Horrevorts AM, et al: Rapidly fatal Q-fever pneumonia in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection*;1992; 20(5):287-9.
44. Jacobson G, Denlinger RS, Carter RA: Roentgen manifestation of Q fever. *Radiology* 1949; 53: 739-49.
45. Feinstein M, Yesner R, and Marks J. L. Epidemics of Q fever among Troops Returning from Italy in the Spring of 1945. I. Clinical Aspects of the Epidemic at Camp Patrick Henry, Virginia. *Am. J. Hyg.* 1946; 44: 72-87
46. Irons J.V, and Hooper J. M. Q fever in the United States: Clinical Data on an outbreak Among Stock Handlers and Slaughterhouse Workers. *J.A.M.A.* 1947; 133: 815-818.
47. Commission on acute respiratory diseases: A laboratory Outbreak of Q fever Caused by the Balkan Grippe Strain of *Rickettsia burnetii*. *Am. J. Hyg.* 1946; 44: 123-127
48. Glucker LG, Munk J: Roentgenologic pulmonary manifestation of Queensland fever. *J Faculty Radiol* 1952; 3: 186-192.
49. Millar JK. The chest film findings in Q fever. A series of 35 cases. *Clin Radiol* 1978; 29: 371-5.
50. Robbins F.C., and Ragan C. A. Q fever in the Mediterranean Area. Report of its Occurrence in Allied Troops. I. Clinical features of the disease. *Am. J. Hyg.* 1946; 44: 6-22
51. Pickworth FE, El-Soussi M, Wells IP, et al. The radiological appearance of Q fever pneumonia. *Clin Radiol* 1991; 44: 150-3.

52. Smith DL, Wellings R, Walker C, et al. The chest X ray in Q fever: a report of 69 cases from the 1989 West Midlands outbreak. *Brit J Radiol*, 1991; 64: 1101-8.
53. Pellegrin et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum. Pathol.*, 1980 January; 11 (Suppl. 1): 51-57
54. Anon. Q fever and hepatitis. (Editorial). *Journal of the American Medical Association*, 55, 1004, 1971.
55. Spicer A. J. Investigation of *Coxiella burnetii* as a possible cause of chronic liver disease in man. *Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1979; 73: 415-417.
56. Marrie TJ: *Coxiella burnetii*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JM (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, ed 3. New York, Churchill Livingstone, 1990, 1472.
57. Delaney, J. C. and Roberts, H. L. Q fever endocarditis and chronic liver involvement. *Practitioner*, 1975; 214: 243-245.
58. Iatskin, G: Hepatic granuloma; problems in interpretation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 278: 427-432, 1976.
59. Dupont, H et al. Q fever hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 74:198-206, 1971
60. Hoffman C. et al: Q fever hepatitis. *Gastroenterology*; 1982; 83: 474.
61. Leedom. Q fever: an update. In: Remington JS, Swartz M.N., EDS. *Current clinical topic in infectious disease: I*. New York: Mc Graw Hill. 1980:304-331
62. Meiklejohn G., Reimer L.G., Graves P.S., et al. Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. *J. Infect. Dis.* 1981; 144: 107-113
63. Cameron DA. Freedman AR. Wansbrough-Jones MH. Q fever encephalitis. *J. Infect* 1990; 20: 159-62
64. Clark W.H., Lenette E.M., Railsback O.L., et al. Q fever in California. *Arch. Intern. Med.* 1951; 88: 155-167
65. M. Drancourt, D. Raoult, B. Xeridat, L. Milandre, M. Nesri and P. Dano. Q fever meningoencephalitis in five patients. *Eur. J Epidemiol.* 1991, vol7, N 2, p 134-138.

66. Larry G. Reimer. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, July 1993, p. 193-198  
Vol. 6, N 3.
67. Brooks RG, Licitra CM, Peacock MG. Encefalitis caused by *Coxiella burnetii*.  
*Ann. Neurol* 1986; 20: 91-3
68. Mark A. Ferrante and Matthew J. Dolan. Q Fever. Meningoencephalitis in a  
soldier Returning from the Persian Gulf War. *Clinical Infectious Diseases* 1993:  
16 : 489-96
69. Schuil J, Richardus J. H., Baarsma G.S., et al. Q fever as a possible cause of  
bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmology* 1985; 69:580-583
70. Bonetti B, Monaco S, Ferrari S, et al. Demyelinating polyradiculoneuritis  
following *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Ital J Neurol Sci*; 1991; 12(4):  
415-417
71. Hwang Y.M, Lee M.C., Suh D.C., et al. *Coxiella* (Q fever)-associated myelopathy.  
*Neurology (United States)*. 1993; 43(2): 338-342
72. Schwartz RB. Manic psychosis in connection with Q fever. *Br. J Psychiatry*  
1974, 124: 140-3.
73. Baumbach A. et al; Spontaneous splenic rupture complicating acute Q fever. *Am.*  
*J. Gastroenterol*; 1992; 87(11): 1651-3
74. Tokarevich NK. Indirect haemolysis test in Q fever. *Acta. Virol. Praha*; 1990;  
34(4): 358-360.
75. Gardellach F. et al: Q fever and haemolytic anemia. *J. Infct. Dis.* 1983; 148: 769.
76. Okun DB. et al. Bone marrow granulomas in Q fever. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979;  
71: 117-121
77. Maisch B : Rickettsial primyocarditis- a follow -up study. *Heart-Vassels*: 1986:  
2(1): 55-59.
78. Moustaghfir et al: Acute pericarditis in *Coxiella burnetii* infection. Apropos of a  
case. *Arch Mal Coeur Vaiss*; 1995; 88: 11, 1657-1659.
79. Sheridan P, et al: Myocarditis Complicating Q fever. *British Medical Journal*,  
1974;2: 155-156.

80. Gikas A, et al: Myopericarditis compliquant une fièvre Q. *Annales de Médecine Interne*. 1994; 145.
81. Peters. N. S., and Poole-Wilson, P.A.: Myocarditis-continuing clinical and pathologic confusion. *Am. Heart J.* 1991; 121:942
82. Herzum M., and Maisch B. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz* 1992; 17: 91
83. See D, and Tilles J. G. Viral myocarditis. *Rev Infect. Dis* 1991; 13: 951
84. Olinde K.D. and O'Connell J.B. Inflammatory heart disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis. *Annu. Rev. Med.* 1994; 45: 481
85. Marboe C.C., and Fenoglio J.J. Jr.: Pathology and natural history of human myocarditis. *Pathol. Immunopathol. Res.* 1988; 7: 226
86. Abelman W.H. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *West J. Med*1989; 150: 458.
87. Peters N.S., and Poole-Wilson. P.A. Myocarditis-a controversial disease. *J. R. Soc. Med.* 1991; 84: 1.
88. Korman T.M, Spelman D.W, Perry GJ et al. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: Case report and review of the renal complications of *Coxiella burnetii* infection. *Clinical Infectious Disease* 1988; 26: 359-364
89. Morovic M, Dzalalija B, Novakovic S, et al. Acute renal failure as the main complication of acute infection with *Coxiella burnetii* [letter]. *Nefron* 1993; 64:335
90. Tolosa-Vilella C, Rondriquez-Jonet A, Font-Rocabaneyra J, et al. Mesangioproliferative glomerulonephritis and antibodies to phospholipids in a patient with acute Q fever: case report. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 196-198
91. Marmion BP, Higgins FE, Bridges JB, et al. A case of subacute rickettsial endocarditis; with a survey of cardiac patients for this infection. *BJM* 1960; 1264-1267

92. Ferguson IC, Clark JE, Grist NR. Clinical, virological, and pathological findings in a fatal case of Q fever endocarditis. *J Clin Pathol* 1962; 15: 245-240
93. Dathan JRE, Heyworth MF. Glomerulonephritis associated with *Coxiella burnetii* endocarditis *BJM* 1975; 1: 376-377
94. Hall GH, Hart RJC, Davies SW, et al. Glomerulonephritis associated with *Coxiella burnetii* endocarditis *BJM* 1975; 2:275
95. Uff JS, Evans DJ. Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with Q fever endocarditis. *Histopathology* 1977; 1: 463-472
96. Perez-Fontan M; Glomerular nephropathy associated with chronic Q fever. *Am. J. Kidney Dis*; 1988; 11 (4): 298-306.
97. Biggs B.A., et al: Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *J. Infect.*, 1984; 8: 61-63.
98. Oden M, Oliven A. Temporal arteritis associated with acute Q fever. A case report. *Angiology(United States)*, 1994; 45(12): 1053-7.
99. Raoult D, Bollini G, Gallais H. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* [letter]. *J Infect Dis.* 1989; 159 (6): 1159-1160
100. Raoult D., et al: Q fever during pregnancy, a risk for women , foetus and obstetricians. [letter]. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 371.
101. Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. Isolation of *Coxiella burnetii* from human placentas. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1958; 2: 29-35
102. Dindinaud G, Agius G, Burucoa C, et al. Fievre Q et mort foetale in utero: deux observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1991; 20: 969-972
103. Marrie TJ. Q fever in pregnancy: report of two cases. *Infect Dis Clin Pract* 1993; 2: 207-209
104. Turck WPG, et al. Chronic Q fever. *Q. J. Med.* 1976; 45: 193-217.
105. Wilson HG, et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation.* 1976; 53: 680-4
106. Grist NR. Q fever endocarditis. *Am Heart J.* 1968; 75: 846-9.

107. Robson AO, et al. Chronic Q fever. I. Clinical aspects of a patient with endocarditis. *Br. Med j.* 1959; 2: 980-3.
108. Varma MPS, et al. Chronic Q fever endocarditis. *Br. Heart J.* 190; 43: 695-9.
109. Tobin MJ, et al. Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1982; 72: 396-400.
110. Kimbrough RC, et al. Q fever endocarditis in the United States. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 400-2.
111. Willey RF, et al. Chronic cryptic Q fever infection of the heart. *Lancet.* 1979; 2: 270-2.
112. Subramanya NI, et al. Failure of rifampicin and co-trimoxazole in Q fever endocarditis. *Br. Med. J.* 1982; 203: 342-3.
113. Marmion BP. Subacute rickettsial endocarditis: An unusual complication of Q fever. *J. Hyg. Epidemiol. Immunol.* 1962; 6: 79-
114. Applefeld MM, et al. Q fever endocarditis: A case occurring in the United States. *Am Heart J.* 1977; 90: 669-70.
115. Palmer SR, Young SEJ. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet.* 1982; 2: 1448-49.
116. Chronic Q fever (Editorial). *J Infect.* 1984; 8: 1-4.
117. Haldane EV, Marrie TJ, Faulkner RS, et al. Endocarditis due to Q fever in Nova Scotia: Experience with five patients in 1981-1982. *J Infect Dis.* 1983; 148: 978-85.
118. Rault D, Etienne J, Massip P, et al. Q fever endocarditis in the south of France. *J Infect Dis.* 1987; 155: 570-3.
119. Laufer D, Lew PD, Oberhansli I, et al. Chronic Q fever endocarditis with massive splenomegaly in childhood. *J Pediatr.* 1986; 108: 535-9.
120. Tellez A, Sainz C, Echevarria C, et al. Q fever in Spain: Acute and chronic cases, 1981-1985. *Rev Infect Dis.* 1988; 10: 198-202.
121. Rault D, Piquet PH, Gallais H, et al. *Coxiella burnetii* infection of a vascular prosthesis. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1358-9.
122. Turck WPG, et al. Chronic Q fever. *Q. J. Med.* 1976; 45: 193-217.



123. Chronic Q fever (Editorial). *J Infect.* 1984; 8: 1-4.
124. Palmer SR, Young SEJ. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet.* 1982; 2: 1448-49.
125. Laufer D, Lew PD, Oberhansli I, et al. Chronic Q fever endocarditis with massive splenomegaly in childhood. *J Pediatr.* 1986; 108: 535-9.
126. Turck WPG, et al. Chronic Q fever. *Q. J. Med.* 1976; 45: 193-217.
127. Worswick D, Marmion BP. Antibody responses in acute and chronic Q fever and in subjects vaccinated against Q fever. *J Med Microbiol.* 1985; 19: 281-96
128. Peacock MG, Phillip RN, Williams JC, et al. Serological evaluation of Q fever in humans: Enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun.* 1983; 41: 474-9.
129. Brouqui P, Dumler S, Raoult D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am J Med* 1994; 97: 451-458
130. Cartun RN, Pederson WCA. An immunocytochemical technique offering increase sensitivity and a lower cost with streptavidin horseradish-peroxidase conjugate. *J Histotechnol* 1989; 12: 273-277
131. Turck WPG, et al. Chronic Q fever. *Q. J. Med.* 1976; 45: 193-217.
132. Wilson HG, et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation.* 1976; 53: 680-4
133. Turck WPG, et al. Chronic Q fever. *Q. J. Med.* 1976; 45: 193-217.
134. Moraza P, Iparraguirre L, Echeverria L, et al. Prolonged febrile syndrome as a manifestation of *Coxiella burnetii* infection, presentation of infrequent clinical cases. *An-Med-Interna*; 1992 9 (9): 439-41.
135. Ortola P, Penalba F, Ruiz C, et al. *Coxiella burnetii* osteoarthritis. *Rev-Clin-Esp*; 1992; 191: 25-6
136. Ligthelm RJ, Richardus JH, Stuiver PC, et al. Prolonged fever and pyuria: an uncommon manifestation of Q fever. *Neth-J-Med*; 1991; 38(3-4): 167-70.

137. Torley H, Capell H, Timbury M, et al. Chronic Q fever with mixed cryoglobulinaemia
138. Kayser k, Wiebel M, Schulz V, et al. Necrotizing bronchitis, angiitis, and amyloidosis associated with chronic Q fever. *Respiration* 1995; 62(2): 114-116
139. Urso FP. The pathologic findings in Rickettsial pneumonia. *A.J.C.P.* 1974; 64: 336-342
140. Tongue JI, Derrick EH. A fatal case of Q fever associated with hepatic necrosis. *Med J Aust* 1959; 1: 594-597
141. Whittick JW. Necropsy findings in a case of Q fever in Britain. *BMJ* 1950; 1: 970-980
142. Powell, O. W., K.P. Kennedy, M. McIver, and H. Silverstone. Tetracycline in the treatment of Q fever. *Aust. Ann. Med.* 1962; 11:184-188.
143. Bertrand, A., F. Janbon, O. Jonquet, and J. Reynes. Infections par les rickettsiales et fluoroquinolones. *Pathol. Biol. (Paris)* 1988; 36:493-495.
144. Torres, H., and D. Raoult. In vitro activities of ceftriaxone and fusidic acid against 13 isolates of *coxiella burnetii*, determined using the shell vial assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37:491-494.
145. Yeaman, M. R., and O. G. Baca. 1990 Antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii*, p. 213-223. In T. J. Marrie, (ed), *Q Fever*, vol.1. The disease. CRC Press, Boca Raton, Fla.
146. Perez-del-Molino, A., J.M. Aguado, J. A. Riancho, I. Sampredo, P. Matorras, and J. Gonzales-Macias. Erythromycin and the treatment of *coxiella burnetii* pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28:455-459.
147. M. Møurin and D. Raoult. In Vitro Susceptibilities of Spotted Fever Group *Richettsiae* and *Coxiella burnetii* to Clarithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother*, 1993; 2633-2637
148. Levy, P., D. Raoult, and J. J. Razongles. Q fever and autoimmunity. *Eur. J. Epidemiol.* 1989; 5:447-453.
149. Mallavia, L.P. Genetics of rickettsiae. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7:213-221.

150. Marrero M, Raoult D. Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean Spotted Fever *Rickettsia* in blood culture. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40(2): 197-199
151. Johnson JW, Pedersen CE. Plaque formation by strains of spotted fever rickettsiae in monolayer cultures of various cell types. *J. Clin Microbiol* 1978; 7(4): 389-391
152. Gimenez DF. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. *Stain Technol.* 1964; 39: 135-141
153. Peter O, Dupuis G, Peacock MG, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. *J Clin Microbiol* 1987; 25(6): 1063-1067
154. Editorial. Q fever: still a query after all these years. *J. Med. Microbiol.* 1996; 44: 77-78.
155. Kruszweska D, Wirzbanowska-Tylewska S. Influence of *Coxiella burnetii* infection of male mice on their offspring. *Acta Virol (Praha)* 1991; 35: 79-82.
156. Biberstein E. L., Behymer D.E., Burhnell G., et al: A survey of Q fever (*Coxiella burnetii*) in California dairy cows. *Am. J. Res.* 1974; 35: 1577-1582.
157. Marrie TJ. Q fever, 1979-1987-Nova Scotia. *Can. Dis Wkly Rep.* 1988; 14: 69-70.
158. Tigertt WD, Benenson AS. Studies on Q fever in man. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1956; 69: 98-105.
159. Marrie T.J., Durant H., Williams J.C., et al: Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *J. Infect. Dis.* 1988; 158: 101-8.
160. Hornibrook J.W., Nelson K.R. An institutional outbreak of pneumonitis. *Epidemiologic and clinical studies. Public Health Rep* 1940; 55: 1936-54.
161. Q fever outbreak-Switzerland. *MMWR.* 1984; 33: 355-61.

162. Salmon MM, Howells B, Glencross EJG, et al. Q fever in an urban area. *Lancet*. 1982; 1: 1002-4.
163. Pinsky RL, Fishbein DB, Greene CR, et al. An outbreak of cat-associated Q fever in the United States. *J-Infect-Dis*. 1991;164 (1) :202-4.
164. Oliphant JW, Gordon DA, Meis A, et al. Q fever in laundry workers presumably transmitted from contaminated clothing.
165. Huebner R.J., Bell J.A. Q fever studies in Southern California. Summary of current results and a discussion of possible control measures. *J. Am. Med. Assoc.*, 1951; 145: 301-5.
166. Luoto L., Pickens E.G. A resume of recent research seeking to define the Q fever problem. *Am J. Hyg.*, 1961; 74: 43-57.
167. Marmion B.P., Stoker M.G.P., Walker C.B.V. Q fever in Great Britain-epidemiological information from a serological survey of healthy adults in Kent and East Anglia. *J. Hyg.*, 1956; 54: 118-40.
168. Burnet F.M.,Freeman M. Note on a series of laboratory infections with the rickettsia of Q fever. *Med. J. Austral.*, 1939; 1: 11-12
169. Smith D.J.W., Brown H.E., Derrick E.H. Further series of laboratory infections with the rickettsia of Q fever. *Med. J. Austral.*, 1939; 1: 13-20
170. Jonson J.E., Kardull P.J. Laboratory acquired Q fever. A report of fifty cases. *Am. J. Med.*, 1966; 41: 391-403
171. Hall J.C., Richmond J.S.,Owen Caul E. et al. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *The Lancet* 1982; 1004-6
172. Editorial.Experimental Q fever in man. *Br. Med. J.* 1950; 1: 1000
173. Eklund C.M., Parker R.R., Lackman DB. Case of Q fever probably contacted by exposure to ticks in nature. *Public Health Rep.*, 1947;
174. 62: 1413
175. Editorial. Comment on Q fever transmitted by blood transfusion-United States. *Can. Dis. Wkly. Rep.*, 1977; 3:210

176. Harman J.B. Q fever in Great Britain; clinical account of eight cases. *Lancet*. 1949; 2: 1028-30
177. Mann JS., Douglas J.G., Inglis J.M. et al. Q fever: person to person transmission within a family. *Thorax*., 1986; 41: 974-5.
178. Kruszezwska D, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbanowska S. Possible sexual transmission of Q fever among humans. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(6): 1087-88.
179. Kaplan M.M. & Bertagna P. The geographical incidence of Q fever. *Bulletin of the WHO* 1955; 13: 829-60
180. Caminopetros J. La Q fever en Grece: le lait source de l'infection pour l'homme et les animaux. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1948; 23: 107-8.
181. Spicer A.J., Crowther RW., Vella E.E., et al. Q fever and animal abortion in Cyprus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1977; 71: 16-20.
182. Polydorou K. Q fever in Cyprus: a short review. *Br. Vet. J.* 1981; 137: 470-77.
183. Q fever - United Kingdom. *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 1979; 28: 230.
184. Pebody RG, Wall PG, Ryan MJ, et al. Epidemiological features of *Coxiella burnetii* infection in England and Wales: 1984-1994.
185. Connolly JH, Coyle PV, Adgey AA, et al. Clinical Q fever in Northern Ireland 1962-1989. *Ulster. Med. J.* 1990; 59 (2): 137-44.
186. Hillary I.B., Meenan P.N. Q fever in Republic of Ireland. *Ir. J. Med. Sci.* 1976; 145: 10-17.
187. Stanford C.F., Connolly J.H., Ellis W.A., et al. Zoonotic infections in Northern Ireland farmers. *Epidemiol. Infect.*, 1990; 105: 565-70.
188. Tellez A, Sainz C, Echevarria C, et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981-1985. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10: 198-202.
189. Tellez A, Martin A, Anda P, et al. Study of *Coxiella burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. *Eur. J. Epidemiol.* 1989; 5: 444-46.

190. Cour Boveda MI, Gonzalez Sinde MC, Gonzalez Coadrado S, et al. Coxiella burnetii: serologic study in various populations. *An. Med. Interna.* 1990; 7(10): 513-16
191. Sanzo JM, Garcia-Calabuig MA, Audicana A, et al. Q fever: prevalence of antibodies to Coxiella burnetii in the Basque country. *Int. J. Epidemiol (England)*. 1993; 22(6): 1183-88
192. Saz JV, Bacellar F, Merino FJ, et al. Seroprevalence of Coxiella burnetii and Rickettsia conorii infection in the province of Soria. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 1993; 11(9): 469-73.
193. Suarez-Estrada J, Rodriguez-Barbosa JI, Gutierrez-Martyn CB, et al. Seroepidemiological survey of Q fever in Leon province, Spain. *Eur J. Epidemiol.* 1996; 12(3): 245-50.
194. Bru JP, Stahl JP, Gaillat J, et al. Enquete epidemiologique de la fièvre Q dans une commune rurale. *Lyon. Med.* 1983; 249: 459-61.
195. Chavanet P, Pechinot A, Lobjoy B, et al. Valeur comparee des reactions de fixation de complement et de immuno-fluorescence indirecte pour depistage de la fièvre Q. *Pathol. Biol. (Paris)*. 1984; 32:53-55.
196. Raoult D, Toga B, Chaudet H, et al. Rickettsial antibody in southern France: antibodies to Rickettsia conorii and Coxiella burnetii among urban, suburban and semi-rural blood donors. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987; 81: 80-81.
197. Davoust B, Raoult D, Toulze M, et al. Sondage serologique. *Rev. Med. Vet.* 1986; 137:521-24.
198. Thibon M, Villiers V, Souque P, et al. High incidence of Coxiella burnetii markers in a rural population in France. *Eur. J. Epidemiol*, 1996 ; 12 (5) : 509-13.
199. Tringali G, Mansueto S. Epidemiology of Q fever in Italy and other Mediterranean countries. *Zentrabl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]* 1987; 267: 20-25
200. Selvaggi MT, Rezza G, Scagnelli M, et al. Investigation of a Q fever outbreak in Northern Italy. *Eur. J. Epidemiol* 1996; 12(4): 403-408.

201. Krauss H, Schmeer N, Schiefer H.G. Epidemiology and significance of Q fever in the Federal Republic of Germany. *Zentralbl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]*, 1987; 267: 42-50.
202. Schulze K, Schwalen A, Klein RM, et al. A Q fever pneumonia epidemic in Dusseldorf. *Pneumologie* 1996; 50(7): 469-473.
203. Dupuis G, Peter O, Mottiez M.C, et al. Seroprevalence de la fièvre Q humaine en Suisse. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1986; 116: 494-498.
204. Q fever outbreak-Switzerland. *MMWR.* 1984; 33: 355-61.
205. Dupuis G, Petite J, Peter O, et al. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int. J. Epidemiol.* 1987; 16: 282-287.
206. Rady M, Glavits R, Nagy G. Epidemiology and significance of Q fever in Hungary. *Zentralbl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]*. 1987; 267: 10-15.
207. Krasevich IV. Epidemiology (1980-1985) and non specific prophylaxis of Q fever in the USSR. *Zentralbl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]*. 1987; 267 (1): 1-6.
208. Rehacek J. Epidemiology and significance of Q fever in Czechoslovakia. *Zentralbl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]*. 1987; 267 (1): 16-19.
209. Kertulla Y, Leinonen M, Koskela M, et al. The aetiology of pneumonia. Application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J. Infect.* 1987; 14: 21-28.
210. Cracea E. Q fever laboratory diagnostic methods used in Roumania. *Zentralbl. Bacteriol. Mikrobiol. Hyg. [a]*. 1987; 267: 64-66.
211. Rehacek J, Kocianova E, Konacova E. Contamination in areas of Slovakia with strains of *Coxiella burnetii* imported from abroad. *Vet Med (Praha)* 1996; 41(6):
212. Hornibrook J. W, Nelson K.R. Institutional outbreak of pneumonitis. I. Epidemiologic and clinical studies. *Public Health Rep.* 1940; 55:1936-1944.
213. Dyer R.E, Topping N.H., Bengston I.A. An institutional outbreak of pneumonitis. II. Isolation and identification of the causative agent. *Public Health Rep.* 1940; 55: 1945-1954.

214. Marrie TJ, Van Buren J, Faulkner R.S. et al. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. *Can. J. Microbiol*, 1984; 30: 129-134.
215. 215. Marrie TJ, Van Buren J, Fraser J, et al. Seroepidemiology of Q fever among domestic animals in Nova Scotia. *Am. J. Public Health*. 1985; 75(7): 763-766.
216. Marrie TJ, Haldane E.V., Noble M.A. et al. Causes of atypical pneumonia: results of 1 year prospective study. *Can. Med. Assoc. J.* 1981; 125: 1118-1123.
217. Peacock MG, Ormsbee R.A, Johnson K.M. Rickettsioses of Central America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1971; 20: 941-949
218. Brown C.C, Olander H.J, Castro A.E, et al. Prevalence of antibodies in goats in northern-eastern Brazil to selected viral and bacterial agents. *Trop. Anim. Health. Prod.* 1989; 21: 167-169.
219. De Ruiz HL. Q fever in Colombia, S.A. A serological survey of human and bovine populations. *Zentralbl. Veterinarmed [B]*. 1977; 24: 287-292.
220. Somma-Moreira R.E, Caffarena R.M, Somma S, et al. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev. Infect. Dis.* 1987; 9: 386-387.
221. Botros B.A, Soliman A.K, Salib AW, et al. *Coxiella burnetii* antibody prevalences among human populations in north-east Africa determined by enzyme immunoassay. *J. Trop. Med. Hyg.* 1995; 98(3): 173-178.
222. Dupont HT, Bronqui P, Faugere B, et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin. Infect Dis.* 1995; 21(5): 1126-1133.
223. Adesiyun AA, Jagun AG, Kwaga JK, et al. Shedding of *C. burnetii* in milk by Nigerian dairy and dual purposes cows. *Int. J. Zoonoses.* 1985; 12(1): 1-5.
224. Belec L, Gresenguet G, Ekala MT, et al. *Coxiella burnetii* infection among subjects infected with HIV type 1 in the Central African Republic. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 12(10): 775-778.
225. Fan MY, Walker DH, Yu SR, et al. Epidemiology and ecology of rickettsial diseases in the Peoples of Republic of China. *Rev. Infect. Dis.* 1987; 9: 823-840.



226. Alkan WJ, Alkaly L, Klingberg W, et al. A study of Q fever in central Israel. *Scand. J. Infect. Dis.* 1973; 5: 17-21.
227. Siegeman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, et al. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29(1): 41-49.
228. Morita C, Katsuyama J, Yanase T, et al. Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. *Microbiol. Immunol.* 1994; 38(12): 1001-1003.
229. Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. *Microbiol. Immunol.* 1995; 39 (9): 663-671.
230. Htwe KK, Yoshida T, Hayashi S, et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31(3): 722-723.
231. Powell O. "Q" fever: clinical features in 72 cases. *Aust Ann Med* 1960; 9: 214-223.
232. Thiele D, Willems H. Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in "acute" and "chronic" isolates still valid ?. *Eur J Epidemiol* 1994; 10(4): 427-434
233. Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathol* 1993; 15(3): 177-185