ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Κλινικο-επιδημιολογική και εργαστηριακή μελέτη της *Coxiella burnetii* (πυρετός Q) στην Κρήτη»

ΣΟΦΙΑ ΚΟΚΚΙΝΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΠΑΡΑΣΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΖΩΟΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2015

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον επιβλέποντά μου, Καθηγητή κ.Τσελέντη που με εμπιστέφθηκε για την εκπόνηση του έργου αυτού.

Το δάσκαλό μου κ.Γκίκα για όλα όσα με δίδαξε τα πολλά χρόνια που έμεινα κοντά του.

Το Καθηγητή κύριο Γεώργιο Σαμώνη για την τιμή που μου έκανε να συμμετέχει στην 7μελή μου επιτροπή.

Την κυρία Ψαρουλάκη για την ανεξάντλητη επιμονή και επιμονή της και την καθοριστική βοήθειά της στη συγγραφή αυτής της διατριβής.

Την κ.Αντωνίου για όσα μου έμαθε.

Τον κ.Γεωργόπουλο που ποτέ δεν μου αρνήθηκε οποιαδήποτε βοήθεια.

Την κ.Παπαδάκη που πάντα με στήριζε από τα χρόνια της ειδικότητας.

Τα κορίτσια του εργαστηρίου Ρένα Μακριδάκη και Χρυσούλα Κοκκινάκη για την προσπάθειά τους να με μυήσουν στα μυστικά του εργαστηρίου και την καθοριστική τους βοήθεια στον έλεγχο των (πολλών...) δειγμάτων.

Το Σήφη Βρανάκη για την καθοριστική του συμβολή και βοήθεια στη συγγραφή αυτής της διατριβής.

Το Βασίλη Σανδαλάκη για την ψυχολογική υποστήριξη.

Τέλος αφιερώνω τη διατριβή αυτή στο Δημοσθένη μου που χωρίς αυτόν δε θα τέλειωνε ποτέ.

Β Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Κ Ο Σ Η Μ Ε Ι Ω Μ Α

ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο	ΣΟΦΙΑ ΚΟΚΚΙΝΗ
Όνομα πατέρα	ΝΙΚΟΛΑΟΣ
Όνομα μητέρας	ΖΑΜΒΙΑ
Τόπος γεννήσεως	ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
Ημερομηνία γεννήσεως	23.07.1978
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη με 2 παιδιά

ΣΠΟΥΔΕΣ

02/2006 – ΣΗΜΕΡΑ	Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στο εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.
09/1997 – 11/2003	Εισαγωγή μέσω Πανελλήνιων εξετάσεων στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης Βαθμός πτυχίου: 6.75 (¨Λίαν Καλώς¨)

ΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Διδακτορική διατριβή	Κλινικοεπιδημιολογική και εργαστηριακή μελέτη της *Coxiella burnetii* (πυρετός Q) στην Κρήτη

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ	Αγγλικά (Cambridge First Certificate) Γερμανικά (Kleines Deutsches Sprachdiplom).

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

6-2014-σήμερα	Εξειδικευόμενη εντατικολογίας στη ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ
6/2013-6/2014	Επιστημονικός συνεργάτης στη ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ
11/2007 – 5/2013	Ειδικευόμενη Παθολογίας Παθολογικής κλινικής ΠΑΓΝΗ και απόκτηση του τίτλου ιατρικής ειδικότητας της Παθολογίας.
04/2006 – 11/2007	Εργασία με σύμβαση ανάθεσης έργου στο πρόγραμμα «Μελέτη του ιϊκού φορτίου στην HIV λοίμωξη και συσχέτισή του με την επιδημιολογία της αντοχής στα αντιρετροϊκά

	φάρμακα» με επιστημονικά υπεύθυνο τον κο. Γκίκα Αχιλλέα, Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας.
06/2005 – 04/2006	Εκπαίδευση σε τεχνικές μοριακής βιολογίας (PCR, RFLP) και καλλιεργειών εξωκυττάριων (Legionella) και ενδοκυττάριων (coxiella, rickettsiae) μικροβίων, στο εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης.
03/2004 – 06/2005	Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Μύρτου (ΚΥ-Νοσοκομείο Ιεράπετρας Κρήτης).

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα Βασικής Υποστήριξης της Ζωής και Αυτόματης Εξωτερικής Απινίδωσης (BLS) και απόκτηση διπλώματος BLS.
2. Ευρωπαικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC)- Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας-Ιατρικό Τμήμα 02/04/05.
3. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα ALS και απόκτηση διπλώματος ALS.
4. Ευρωπαικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC)- Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας-Ιατρικό Τμήμα 07/07/07.

<u>ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ</u>

9-13/05/06 32° Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα:

1. Χοχλάκης Δ., Ψαρουλάκη Α., Κοκκίνη Σ., Γκίκας Α., Τσελέντης Γ. Οροεπιδημιολογική μελέτη της αναπλάσμωσης στην Κρήτη.

18-20/05/08 5th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Μασσαλία, Γαλλία:

1. Chochlakis Dimosthenis, Psaroulaki Anna, Kokkini Sofia, Kastanakis Serafim, Arkolaki Eva, Karagiannaki Eleni, Tsioutis Constantinos, Tselentis Ioannis, Gikas Achilleas. First evidence of *Anaplasma* infection in Crete, Greece. Report of six human cases.

09-13/05/06 Ετήσιο 32° Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Ιατρική Εταιρία Αθηνών. Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Αθήνα

1.Χοχλάκης Δ., Ψαρουλάκη Α., Κοκκίνη Σ., Γκίκας Α., Τσελέντης Γ. Οροεπιδημιολογική μελέτη της Αναπλάσμωσης στην Κρήτη.

28-31/10/0412° Παγκρήτιο ιατρικό συνέδριο- Ιατρική εταιρία Λασιθίου Ελούντα:

1. Κλεισαρχάκη Α., Φυτρολάκης Γ., Κρουσταλάκης Ν., Επιτροπάκης Γ., Κοκκίνη Σοφία, Μίμηνας Α., Τσελάς Κ. Η συχνότητα της σιδηροπενικής αναιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε παθολογική κλινική.

2. Σκουτέλλα Φ., Τσελάς Κ., Κλεισαρχάκη Α., Δημητρίου Κ., Καραλάκη Μ., Μαράκης Σ., Μπάρμπα Δ., Κοκκίνη Σ. Διατροφικές συνήθειες των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.

3. Γρυσμπολάκη Ε., Φουκαράκης Ε., Κοκκίνη Σ., Παπαηλιάκης Γ., Βασιλούδη Ε., Κατσιδονιωτάκη Μ., Μανδαλάκη Ε., Στασινός Π. Λιπίδια και υπολιπιδαιμική δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή.

4. Κρουσταλάκης Ν., Τσελάς Κ., Στρατηγάκη Μ., Κοκκίνη Σ., Μαράκης Σ., Μανωλαράκη Ι., Καραλάκη Μ. Τα συνήθη αίτια έναρξης και διακοπής του καπνίσματος.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

1: Chochlakis D, Psaroulaki A, Kokkini S, Kostanatis S, Arkalati E, Karagrannaki E, Tsiatis K, Tselentis Y, Gikas A. First evidence of Anaplasma infection in Crete, Greece. Report of six human cases. Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 2:8-9.

2: Chochlakis D, Ioannou I, Kokkini I, Tselentis Y, Psaroulaki A. Seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in a high-risk human population. J Infect. 2009 Jan;58(1):87-8.

3: Chochlakis D, Ioannou I, Sharif L, Kokkini S, Hristophi N, Dimitriou T, Tselentis Y, Psaroulaki A. Prevalence of Anaplasma sp. in goats and sheep in Cyprus. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009 Oct;9(5):457-63.

4: Minadakis G, Chochlakis D, Kokkini S, Gikas A, Tselentis Y, Psaroulaki A. Seroprevalence of Bartonella henselae antibodies in blood donors in Crete. Scand J Infect Dis. 2008;40(10):846-7

5. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C, Athenessopoulos D, Balomenaki E, Blasak S, Matheou C, Tselentis Y, Psaroulaki A. Murine typhus in children: clinical and laboratory features from 41 cases in Crete, Greece.Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 2:211-2.

6: Kokkini S, Kofteridis D, Psaroulaki A, Sipsas N, Tsiodras S, Giannitsiotiand E, Gikas A. Q fever endocarditis in Greece: report of five cases.Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 2:136-7.

7: Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: clinical manifestations and treatment.Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 May;8(5):529-39. Review.

8: Vranakis I, Kokkini S, Chochlakis D, Sandalakis V, Pasparaki E, Minadakis G, Gikas A, Tselentis Y, Psaroulaki A. Serological survey of Q fever in Crete, southern Greece.Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2012 Mar;35(2):123-7.

9: Tsioutis C, Chaliotis G, Kokkini S, Doukakis S, Tselentis Y, Psaroulaki A, Gikas A. Murine typhus in elderly patients: a prospective study of 49 patients.
Scand J Infect Dis. 2014 Nov;46(11):779-82. doi: 10.3109/00365548.2014.943283. Epub 2014 Aug 14.

10: Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. Anesthesiology. 2014 Oct;121(4):801-7.

11. Kokkini S, Chochlakis D, Vranakis I, Angelakis E, Tselentis Y, Gikas A, Psaroulaki A. Antibody kinetics in serological indication of chronic Q fever: the Greek experience. Int J Infect Dis. 2013 Nov;17(11):e977-80.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΠΙΝΑΚΩΝ, ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Φυλογενετικό δέντρο το οποίο δείχνει την σχέση της *Coxiella burnetti* με άλλα μέλη των πρωτεοβακτηρίων. Η συσχέτιση έγινε με βάση τις αλληλουχίες των γονιδίων που κωδικοποιούν για το 16S rRNA.

Εικόνα 2: Το γονιδίωμα της *C. burnetii* Nine Mile φάσης I (BacMap: An Interactive Atlas for Exploring Bacterial Genomes.

Εικόνα 3: Μηχανισμοί που χρησιμοποιεί η *C. burnetii* για την ενδοκυττάρωση της.

Εικόνα 4: Στρατηγική διάγνωσης πυρετού Q.

Διάγραμμα 1: Κατανομή των τίτλων των IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη.

Διάγραμμα 2 : Κατανομή των τίτλων των IgM αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη.

Διάγραμμα 3: Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη.

Διάγραμμα 4: Οροθετικότητα ανά ηλικιακή ομάδα.

Διάγραμμα 5: Κατανομή των IgG αντισωμάτων σε 1202 ορούς από ασθενείς με υποψία πυρετού Q (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Διάγραμμα 6: Κατανομή των τίτλων των IgM αντισωμάτων σε σε 1202 ορούς από ασθενείς με υποψία πυρετού Q (συμπεριλαμβάνονται οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Διάγραμμα 7: Τίτλοι IgM και IgG αντισωμάτων φάσης II σε ορούς ασθενών με υποψία πυρετού Q -οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Διάγραμμα 8: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος.

Διάγραμμα 9: Ετήσια κατανομή των περιπτώσεων.

Διάγραμμα 10: Ετήσια κατανομή της νόσου κατά τα έτη 2006 έως και 2011.

Διάγραμμα 11: Μηνιαία κατανομή των περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q.

Διάγραμμα 12: Εποχιακή κατανομή των 186 περιπτώσεων οξείας μορφής πυρετού Q.

Διάγραμμα 13: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος και ανά μήνα.

Διάγραμμα 14: A: Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM των αντισωμάτων φάσης I σε σχέση με το χρόνο. **B:** Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM αντισωμάτων

φάσης ΙΙ σε σχέση με το χρόνο. **Γ:** Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε σχέση με το κλάσμα IgG/IgM αντισωμάτων φάσης Ι. **Δ:** Γραφική παράσταση του κλάσματος phII/phI αντισωμάτων σε σχέση με το χρόνο. **Ε:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων των αντισωμάτων IgG φάσης Ι σε σχέση με το χρόνο. **ΣΤ:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων IgG φάσης ΙΙ σχέση με το χρόνο. **Ζ:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων των αντισωμάτων IgG φάσης ΙΙ και φάσης Ι σε σχέση με το χρόνο.

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά του γονιδιώματος της *Coxiella burnetti*, Nine Mile, φάσης Ι.

Πίνακας 2: Επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν στον πυρετό Q για 12 χώρες.

Πίνακας 3: Κλινικά συμπτώματα, ευρήματα και επιπλοκές σε συμπτωματικούς ασθενείς της οξείας μορφής του πυρετού Q.

Πίνακας 4: Κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με χρόνιο πυρετό Q.

Πίνακας 5: Κατανομή των τίτλων των IgG φάσης ΙΙ αντισωμάτων σε υγιείς αιμοδότες.

Πίνακας 6: Κατανομή των τίτλων των IgM φάσης ΙΙ αντισωμάτων σε υγιείς αιμοδότες.

Πίνακας 7: Στο 15,6% των συμμετεχόντων (77/493 αιμοδότες) έγινε ταυτόχρονη ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων στο ίδιο δείγμα ορού σε τίτλους ≥ 1/120 και ≥ 1/50 αντίστοιχα.

Πίνακας 8: Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο.

Πίνακας 9: Οροεπιπολασμός IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε δείγμα υγιούς πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία.

Πίνακας 10: Οροθετικότητα ανά εποχή.

Πίνακας 11: Οροθετικότητα ανάλογα με το επάγγελμα.

Πίνακας 12: Οροθετικότητα ανά περιοχή: Αστικές Ημιαστικές Γεωργοκτηνοτροφικές.

Πίνακας 13: Οροεπιπολασμός IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε δείγμα υγιούς πληθυσμού ανάλογα με τη διαμονή (ανά νομό της Κρήτης).

Πίνακας 14 : Κατανομή των ελεγχθέντων δειγμάτων ανά μήνα και ανά έτος.

Πίνακας 15: Κατανομή του τίτλου IgM αντισωμάτων φάσης ΙΙ στους εξετασθέντες ορούς από 1202 ασθενείς με υποψία πυρετού Q-οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Πίνακας 16 : Κατανομή του τίτλου IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ στους εξετασθέντες ορούς από 1202 ασθενείς με υποψία πυρετού Q-οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Πίνακας 17: Τίτλοι IgM και IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε ορούς ασθενών με υποψία πυρετού Q (οξεία λοίμωξη) (Συμπεριλαμβάνονται μόνο 1202 ασθενείς από τους οποίους υπήρχε διαθέσιμο ένα μοναδικό δείγμα ορού).

Πίνακας 18: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος.

Πίνακας 19: Συγκεντρωτικός πίνακας επιβεβαιωμένων περιστατικών.

Πίνακας 20: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος και μήνα.

Πίνακας 21: Τα συχνότερα γενικά συμπτώματα σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q.

Πίνακας 22: Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q.

Πίνακας 23: Συγκεντρωτικός πίνακας με τα κλινικά, επιδημιολογικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από *Coxiella burnetii.*

Πίνακας 24: Οροεπιδημιολογικές μελέτες, σε διαφορες χώρες σε ομάδες υψηλού κινδύνου, για την *C. burnetii* (βάση προσδιορισμού IgG αντισωμάτων).

Πίνακας 25: Οροεπιπολασμός των IgG αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii* από υγιείς αιμοδότες σε διάφορες χώρες.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ....1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ....2
Ιστορική αναδρομή....2
Βακτηριολογία....3
Γονιδίωμα....5
Ο ενδοκυττάριος κύκλος ζωής της *Coxiella burnetti*....6
Φάση Ι και ΙΙ....7
Προσκόλληση και εισαγωγή της *C. burnetii*....8
Επιδημιολογία....9
Τρόπος μετάδοσης....9
Ξενιστές....10
Ζώα κτηνοτροφίας & κατοικίδια....10
Κρότωνες και άλλα αρθρόποδα....11
Γεωγραφική κατανομή....12
Κλινική εικόνα....13
Οξεία λοίμωξη....14
Εργαστηριακά ευρήματα στο οξύ πυρετό Q....16
Χρόνια λοίμωξη....17
Θνητότητα....21
Διάγνωση....21
Γενικά ευρήματα....21
Συλλογή δειγμάτων....22
Παθολογία, ανοσοϊστοχημεία....22
Ανίχνευση DNA....23
Καλλιέργεια....23
Ορολογικός έλεγχος....24
Θεραπεία....28
Οξεία λοίμωξη....28
Παρακολούθηση μετά από την οξεία λοίμωξη....29
Χρόνια λοίμωξη....29
Θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης....30
Εμβολιασμός και πρόληψη του πυρετού Q....31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ....32
Στόχοι της μελέτης....32
Υλικά και Μέθοδοι....34
Μέρος Α....34
Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη....34
Δείγμα- Δειγματοληψία....34
Στατιστική ανάλυση....34
Εργαστηριακός έλεγχος....35
Μέρος Β....35
Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη....35
Καταγραφή κλινικών περιστατικών....36
Κριτήρια λοίμωξης....37
Εργαστηριακά κριτήρια οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii*....37
Κλινικοεπιδημιολογικά κριτήρια οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii*....37
Επιβεβαιωμένο κρούσμα....37
Εργαστηριακό πρωτόκολλο....37
Ορολογικός έλεγχος....37

Καλλιέργεια και ανίχνευση της *Coxiella burnetii* με τη χρήση μεθόδων μοριακής βιολογίας από κλινικά δείγματα....38
Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q....38
Επιβεβαιωμένο κρούσμα χρόνιου πυρετού Q....39
Εργαστηριακό πρωτόκολλο....39
Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα....39
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ....40
Μέρος Α....40
Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη....40
Δειγματοληψία ορών....40
Χαρακτηρισμός δείγματος....40
Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου....41
IgG αντισώματα φάσης ΙΙ σε υγιείς αιμοδότες....41
IgM αντισώματα φάσης ΙΙ σε υγιείς αιμοδότες....42
Στατιστική ανάλυση....44
Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο....45
Οροθετικότητα ανάλογα με την ηλικία....45
Οροθετικότητα ανάλογα με την επαγγελματική απασχόληση....47
Οροθετικότητα ανάλογα με τον τόπο κατοικίας....47
Οροθετικότητα ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή....48
Συμπερασματικά....48
Μέρος Β....48
Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη....48
Καταγραφή κλινικών περιστατικών....49
Επιβεβαιωμένα περιστατικά....53
Κατανομή περιπτώσεων ανά φύλο....54
Ετήσια κατανομή....54
Διάγραμμα 10 : Ετήσια κατανομή της νόσου κατά τα έτη 2006 έως και 2011....55
Μηνιαία κατανομή....55
Εποχιακή κατανομή της νόσου....56
Κλινική εικόνα....57
Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q....58
Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα....63
ΣΥΖΗΤΗΣΗ....71
Μέρος Α....71
Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη....71
Μέρος Β....75
Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη....75
Καταγραφή κλινικών περιστατικών....75
Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q....78
Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα....79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ....88
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ....96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1....96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2....97

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πυρετός Q είναι μια ζωονόσος με παγκόσμια κατανομή και προκαλείται από την *Coxiella burnetii,* ένα υποχρεωτικά ενδοκυττάριο Gram-αρνητικό βακτήριο. Χαρακτηρίζεται από υψηλή μολυσματικότητα και κατατάσεται ως κατηγορίας Β παράγοντας βιοτρομοκρατίας (class B bioterrorism agent).

Οι κύριο ξενιστές του βακτηρίου είναι τα οικόσιτα ζώα όπως είναι τα βοοειδή, οι κατσίκες και τα πρόβατα μπορεί όμως επίσης να ανευρεθεί και σε άλλα οικόσιτα θηλαστικά, σε πουλιά και σε κρότωνες. Η *C. burnetii* απεκκρίνεται στα ούρα, τα κόπρανα και το γάλα των μολυσμένων ζώων, ωστόσο οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του παθογόνου ανευρίσκονται στα λώχειά τους.

Η νόσος μεταδίδεται κυρίως μέσω εισπνοής μολυσμένων σταγονιδίων. Η μόλυνση παραμένει ασυμπτωματική στα ζώα, αν και έχουν αναφερθεί επαναλαμβανόμενες αποβολές σε μολυσμένα ζώα, γεγονός που επιτρέπει τη συνεχή αποβολή βακτηρίων στο περιβάλλον. Στους ανθρώπους ο πυρετός Q μπορεί να εμφανιστεί με την οξεία ή τη χρόνια μορφή.

Η οξεία μορφή της νόσου εμφανίζεται συνήθως ως ένα αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα με συμπτωματολογία λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, μπορεί ωστόσο να προκαλέσει και σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις όπως πνευμονία, ηπατίτιδα και λοίμωξη του ΚΝΣ.

Η πιο συχνή εκδήλωση της χρόνιας μορφής της νόσου είναι η ενδοκαρδίτιδα και συναντάται συνήθως σε ασθενείς με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του δυνητικού κινδύνου για σοβαρές επιπλοκές.

Η θεραπεία καθορίζεται από τη μορφή και τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης. Είναι ιδιάιτερα δύσκολη στα παιδιά και στις γυναίκες που εγκυμονούν, λόγω της αντένδειξης χορήγησης διαφόρων αντιβιοτικών, καθώς και στις περιπτώσεις χρονιότητας όπου απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία.

Υπάρχουν διαθέσιμα εμβόλια ωστόσο η χρήση τους είναι περιορισμένη.

Μετά από οξύ πυρετό Q συστήνεται η παρακολούθηση με ορολογικό και υπερηχογραφικό έλεγχο, ώστε να ανιχνεύονται νωρίς οι περιπτώσεις μετάπτωσης σε χρονιότητα (κυρίως με τη μορφή της ενδοκαρδίτιδας).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ιστορική αναδρομή

Ο όρος πυρετός Q προέρχεται από την αγγλική λέξη “query” (απορία) και προτάθηκε αρχικά από τον Edward Holbrook Derrick στην προσπάθεια του να περιγράψει μια εμπύρετη νόσο αγνώστου αιτιολογίας στο προσωπικό των σφαγείων στο Μπρίσμπεϊν της Αυστραλίας (1). Το 1935, σαν διευθυντής του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας και Παθολογίας στο Κουίνσλαντ στον τομέα Επιστημών Υγείας στο Μπρίσμπεϊν, κλήθηκε να ερευνήσει εκτεταμένα κρούσματα εμπύρετης νόσου αγνώστου αιτιολογίας στο προσωπικό των τοπικών σφαγείων. Αρχικά περιέγραψε λεπτομερώς τα συμπτώματα της νόσου σε επαναλαμβανόμενα σποραδικά κρούσματα και στη συνέχεια προσπάθησε να απομονώσει τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου προκαλώντας εμπύρετη νόσο σε ινδικά χοιρίδια. Παρ΄ όλα αυτά δεν κατάφερε να απομονώσει ή έστω να προσδιορίσει τον αιτιολογικό παράγοντα του πυρετού Q και οδηγήθηκε στην υπόθεση ότι πρόκειται για ιο. Η πιθανή αιτιολογία της ασθένειας από ρικέτσιες προτάθηκε από τον Macfarlane Burnet και τον συνεργάτη του Mavis Freeman, στους οποίους είχε αποσταλεί μολυσματικό υλικό από τον Derrik. Εκείνοι αναπαρήγαγαν την ασθένεια σε ινδικά χοιρίδια καθώς επίσης και σε άλλα ζώα όπως ποντίκια και πιθήκους. Εξετάζοντας με βασεοφιλική χρώση τομές σπληνών από μολυσμένα ποντίκια ο Burnet και ο Freeman παρατήρησαν ενδοκυττάρια κενοτόπια, ενώ χρησιμοποιώντας την χρώση Giemsa παρατήρησαν μεγάλο αριθμό μικρών βακίλλων μέσα στα κενοτόπια που μορφολογικά έμοιαζαν με τις ρικέτσιες (2). Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα αυτά ο Derrik και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επιδημιολογία της νόσου, δίνοντας έμφαση στην αναζήτηση αρθροπόδων ως πιθανών φορέων του παθογόνου παράγοντα. Διατύπωσαν την άποψη ότι τα άγρια ζώα είναι ξενιστές του αιτιολογικού παράγοντα του πυρετού Q, με τα οικόσιτα ζώα να αποτελούν δευτερογενείς φορείς, και ότι η νόσος πιθανώς να μεταδίδεται μέσω κροτώνων ή άλλων αρθροπόδων.

Το 1935, ανεξάρτητα από την μελέτη του Derrik, ο Gordon Davis στο εργαστήριο Rocky Mountain στην Μοντάνα της Αμερικής ερευνούσε την οικολογία του Κηλιδώδους Πυρετού των Βραχωδών Ορέων. Συλλεχθέντες κρότωνες από την περιοχή Nine Mile της Μοντάνα μεταφέρθηκαν στο εργαστήριο για να τραφούν από ινδικά χοιρίδια. Κάποια από τα ζώα εμφάνισαν εμπύρετη νόσο (3). Παρ’ όλα αυτά τα συμπτώματα που εμφάνισαν τα πειραματόζωα δεν ήταν ενδεικτικά της νόσου του Κηλιδώδους Πυρετού των Βραχωδών Ορέων. Επιπρόσθετα, η νόσος μπορούσε να μεταδοθεί σε υγιή ινδικά χοιρίδια με ενδοπεριτοναϊκό ενοφθαλμισμό αίματος από μολυσμένα ζώα και ο αιτιολογικός παράγοντας

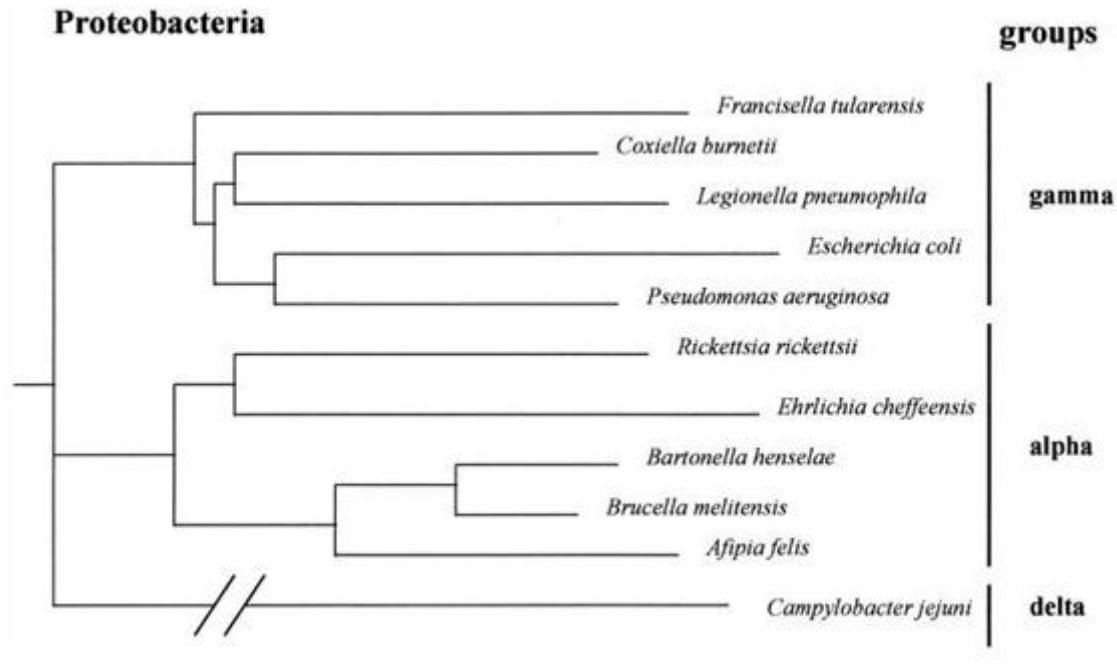
δεν μπορούσε να καλλιεργηθεί σε αξενικά μέσα. Το 1936 ο Herald Rea Cox συνεργάστηκε με τον Davis στο εργαστήριο Rocky Mountain χαρακτηρίζοντας περαιτέρω τον παράγοντα "Nine Mile". Οι Burnet και Freeman, καθώς επίσης και οι Davis και Cox, κατέδειξαν ότι ο αιτιολογικός παράγοντας ήταν διηθητός παρουσιάζοντας χαρακτηριστικά ιών και ρικετσιών ταυτόχρονα (2-4). Ένα ακόμη βήμα προς την ανακάλυψη του αιτιολογικού παράγοντα του πυρετού Q έγινε το 1938, όταν ο Cox κατάφερε να πολλαπλασιάσει τον μολυσματικό παράγοντα σε εμβρυοφόρα αυγά (5).

Η αφορμή για τη συνεργασία των ερευνητικών ομάδων στην Μοντάνα και στο Μπρίσμπεϊν δώθηκε, όταν υπήρξε περιστατικό μόλυνσης σε μέλος του εργαστηριακού προσωπικού στο εργαστήριο του Rocky Mountain το 1938. Ο Rolla Eugene, διευθυντής του Εθνικού Οργανισμού Υγείας μετέβη στην Μοντάνα για να επιδιώξει την καλλιέργεια του παράγοντα Nine Mile σε αυγά. Μολύνθηκε όμως με τον μικροοργανισμό όπου ερευνούσε το εργαστήριο. Τα ινδικά χοιρίδια εμφάνισαν εμπύρετη νόσο μετά από ενοφθαλμισμό με αίμα το του Dyer και αναγνωρίστηκαν ρικέτσιες στα δείγματα σπληνών των μολυσμένων ζώων (6) (7). Ο Dyer υπέθεσε ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του παράγοντα Nine Mile και του αιτιολογικού παράγοντα του αυστραλιανού πυρετού Q (7). Ο Burnet του έστειλε δείγματα σπληνός από ποντικούς μολυσμένους με τον παράγοντα του πυρετού Q. Έπειτα από ενοφθαλμισμό του παράγοντα του πυρετού Q σε ινδικά χοιρίδια ο Dyer κατέδειξε ότι τα μολυσμένα ζώα είχαν αποκτήσει ανοσία έναντι του στελέχους που είχε απομονωθεί από το αίμα του, αποδεικνύοντας την υπόθεση του, ότι ο παράγοντας του πυρετού Q και ο παράγοντας Nine Mile ήταν στην ουσία στελέχη του ίδιου μικροοργανισμού. Ο αιτιολογικός παράγοντας του πυρετού Q ονομάστηκε αρχικά *Rickettsia burnetii.* Παρ΄όλα αυτά, το 1943 ο Cornelius B. Philip πρότεινε την δημιουργία ενός νέου γένους, του γένους *Coxiella,* και την ονομασία του αιτιολογικού παράγοντα *Coxiella burnetii*, ένα όνομα που τιμούσε μαζί τον Cox και τον Burnet οι οποίοι ανακάλυψαν τον αιτιολογικό παράγοντα του πυρετού Q (8).

Βακτηριολογία

Η *C. burnetii* είναι ένας υποχρεωτικά ενδοκυττάριος, και ιδιαιτέρως πλειόμορφος μικρός κοκκοβάκιλος διαμέτρου 0,2-0,4 μm και μήκους 0,4-1 μm. Η φυλογενετική του ταξινόμηση αναθεωρήθηκε, με βάση την αλληλουχία του 16S rRNA. Το βακτήριο κατατάχθηκε στην γ υποκατηγορία των Πρωτεοβακτηρίων, απομακρύνθηκε από την τάξη Rickettsiales και μεταφέρθηκε στην τάξη Legionellales (Εικόνα 1). Οι φυλογενετικοί ενδοκυττάριοι

“γείτονες” του βακτηρίου συμπεριλαμβάνουν τις *Legionellae* spp, *Francisella tularensis*, και *Rickettsiella* spp (9).

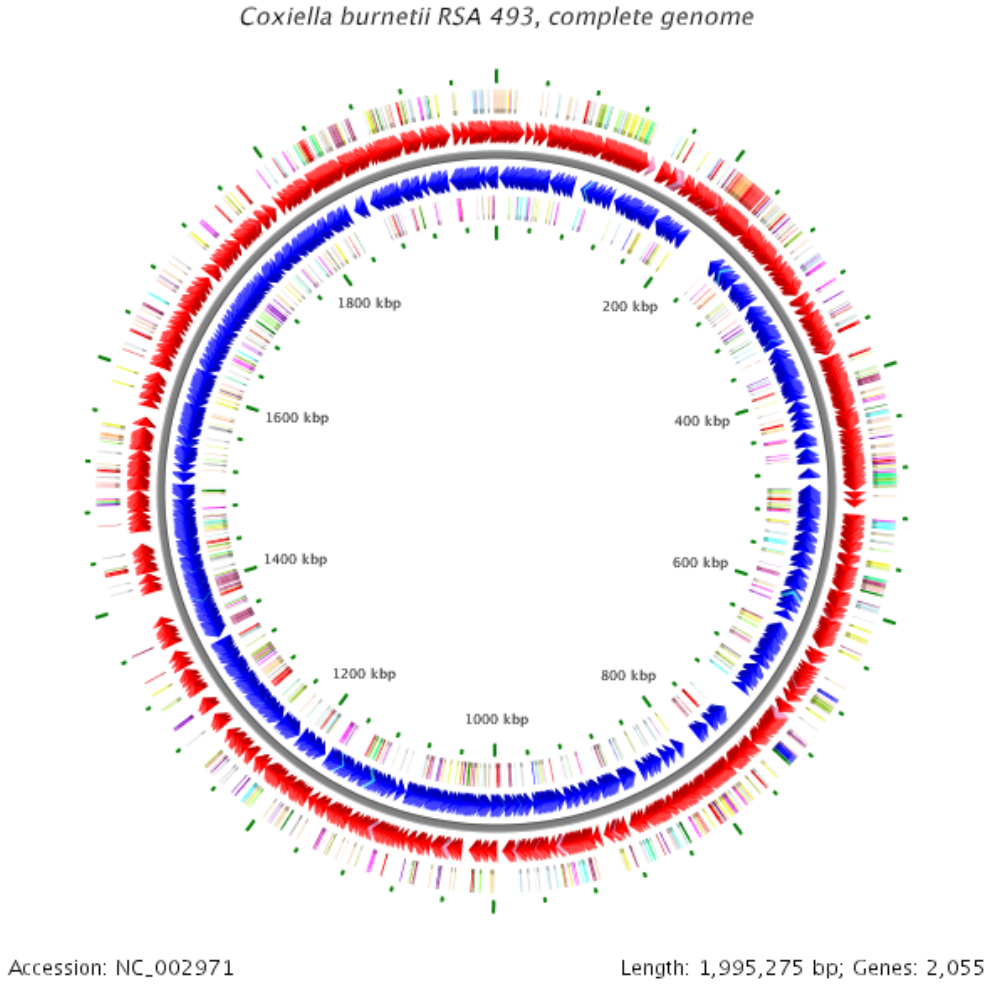


Εικόνα 1: Φυλογενετικό δέντρο το οποίο δείχνει την σχέση της *Coxiella burnetti* με άλλα μέλη των πρωτεοβακτηρίων. Η συσχέτιση έγινε με βάση τις αλληλουχίες των γονιδίων που κωδικοποιούν για το 16S rRNA (9).

Το κυτταρικό τοίχωμα της *C. burnetii* αποτελείται από μια εξωτερική και μια εσωτερική μεμβράνη και ενδιάμεσα από τον περιπλασματικό χώρο (Gram-αρνητικό). Ωστόσο, συνήθως δεν χρωματίζεται με την τεχνική Gram και η χρώση Gimenez είναι η κατεξοχήν χρώση που χρησιμοποιείται για αυτό το βακτήριο (10). Ένα χαρακτηριστικό στοιχείο του λιποπολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου, είναι ότι παρουσιάζεται σε δυο παραλλαγές, κάτι το οποίο δημιουργεί τις δυο διαφορετικές «Φάσεις» της *C. burnetii* (11-12). Συγκεκριμένα, οι μικροοργανισμοί της «Φάσης Ι» συναντώνται στη φύση σε μολυσμένα ζώα, αρθρόποδα και ανθρώπους, και είναι ιδιαιτέρως μολυσματικοί, ενώ οι μικροοργανισμοί της «Φάσης ΙΙ» δεν είναι τόσο μολυσματικοί στη φύση, και ουσιαστικά προκύπτουν στο εργαστήριο μετά από διαδοχικά περάσματα σε κυτταροκαλλιέργειες ή σε καλλιέργειες σε εμβρυοφόρα αβγά. Οι διαφορές στον λιποπολυσακχαρίτη μεταξύ των δύο φάσεων έγκειται στο ότι, στη φάση Ι, το κυτταρικό τοίχωμα περιέχει δυο μάλλον ασυνήθιστα σάκχαρα, τη virenose και τη dihydroxyhyrdoxystreptose (13). Τα δύο αυτά σάκχαρα φαίνεται να απουσιάζουν από τον λιποπολυσακαχρίτη των μικροοργανισμών της φάσης ΙΙ.

Γονιδίωμα

Το μέγεθος του γονιδιώματος της *C. burnetti* ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών στελεχών από 1,5 μέχρι 2,4 Mbp, ενώ το χρωμόσωμα είναι κυκλικό και σε κάποιες περιπτώσεις συνοδεύεται από ένα πλασμίδιο (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί τέσσερεις διαφορετικοί τύποι πλασμιδίων (της τάξης των 33, 36, 39 και 42 kbp), ενώ πολλά βακτήρια δε φέρουν καθόλου πλασμίδιο. Η ολοκλήρωση της ανάλυσης του γονιδιώματος του στελέχους αναφοράς Nine Mile (RSA493) της *C. burnetii* φάσης I, που έγινε το 2003 (14), άνοιξε το δρόμο για μια μεγάλη ποικιλία νέων ευκαιριών και δυνατοτήτων για να αποκτήσουμε νέες πληροφορίες σχετικά με τη πρωτεϊνική σύσταση του βακτηρίου, καθώς και για την κατανόηση των μηχανισμών παθογένειας τους οποίους χρησιμοποιεί.



Εικόνα 2: Το γονιδίωμα της *C. burnetii* Nine Mile φάσης I (BacMap: An Interactive Atlas for Exploring Bacterial Genomes, (wishart.biology.ualberta.ca/BacMap/graphs_cgv...)

Το γονιδίωμα της *C. burnetii,* του στελέχους Nine Mile φάσης I, αποτελείται από 1,995,275 ζευγάρια βάσεων και προβλέπεται να κωδικοποιεί 2,094 CDSs (coding sequences), από τις οποίες το ένα τρίτο είναι υποθετικές (Πίνακας 1) . Με την ανάλυση του γονιδιώματος αποκαλύφθηκε ότι παραπάνω από το 60% του θεωρητικού πρωτεώματος είναι βασικό, με το μέσο όρο των ισοηλεκτρικών σημείων (p*I*) όλων των προβλεπόμενων πρωτεϊνών να βρίσκεται στο 8.25. Επιπλέον, σχεδόν το 45% των πρωτεϊνών της *C. burnetii* προβλέπεται να έχουν ισοηλεκτρικό σημείο πάνω από το 9. Το παραπάνω εύρημα δεν προκαλεί έκπληξη, καθώς έχει αναφερθεί και σε άλλα οξινόφιλα βακτήρια όπως το *Helicobacter pylori* (15). Συγκεκριμένα, μια από τις υποθέσεις που έχουν γίνει είναι ότι, το αλκαλικό πρωτέωμα της *C. burnetii*, καθώς και άλλων οξινόφιλων, θα μπορούσε να αποτελεί μια ασπίδα προστασίας έναντι στο ακραία όξινο περιβάλλον του φαγολυσοσώματος (16). Ωστόσο, το γονιδίωμα της *Coxiella burnetii* φαίνεται να είναι αρκετά δυναμικό και επίσης βρίσκεται στη διαδικασία της μείωσης του, όπως ομολογεί η ύπαρξη πολυάριθμων ενθεμάτων (insertion sequences), μεταθετών στοιχείων (mobile elements), ψευδογονιδίων και υποθετικών πρωτεϊνών (14).

	Χρωμόσωμα
Μέγεθος, ζεύγη βάσεων (bp)	1.995.275
Σύσταση G + C, %	42,6
Γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες:	
Παρόμοιες με γνωστές πρωτεΐνες	1.022
Παρόμοιες με πρωτεΐνες αγνώστου λειτουργίας	179
Συντηρημένες υποθετικές (conserved hypotheticals)	200
Υποθετικές	693
Σύνολο	2.094
Μέσο μέγεθος ανοιχτού αναγνωστικού πλαίσιου (ORF), bp	849
Γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες, %	89,1
Σταθερά RNAs:	
rRNA	3
tRNA	42

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά του γονιδιώματος της *Coxiella burnetti,* Nine Mile, φάσης I. Τροποποιημένο από τους Seshadri *et al*. (2003).

Ο ενδοκυττάριος κύκλος ζωής της *Coxiella burnetti*

Η *Coxiella burnetii* είναι ένα οξινόφιλο βακτήριο, το οποίο έχει προσαρμοστεί με ιδιαίτερη επιτυχία ώστε να επιβιώνει και να πολλαπλασιάζεται μέσα στο ευκαρυωτικό

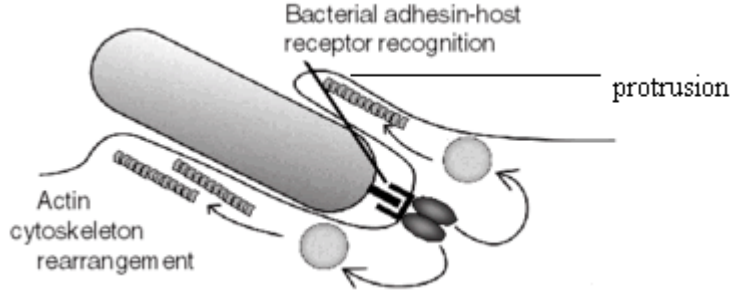
φαγολυσόσωμα (17-18). Ουσιαστικά, είναι το μόνο γνωστό ενδοκυττάριο βακτήριο το οποίο επιβιώνει και πολλαπλασιάζεται μέσα σε ένα πλήρως σχηματισμένο φαγολυσόσωμα, δηλαδή μέσα σε ένα όξινο περιβάλλον (pH 4,7 – 5,2), το οποίο περιέχει υδρολυτικά και άλλα αποδιατακτικά ένζυμα (19). Σχεδόν τα 2/3 των γονιδίων της *Coxiella* απαιτούν ουσιαστικά ένα όξινο περιβάλλον για να εκφραστούν (14). Στα κύτταρα «στόχους» συμπεριλαμβάνονται διάφορα είδη κυττάρων όπως ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα (20). Το βακτήριο ακολουθεί ένα ιδιότυπο και σύνθετο ενδοκυττάριο κύκλο ζωής, ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό μορφών που μοιάζουν με σπόρια, τουλάχιστον όσο αφορά την ανθεκτικότητα τους και την περιορισμένη μεταβολική τους δραστηριότητα (21). Συγκεκριμένα, τα ενδοκυττάρια αναπτυξιακά στάδια της *C. burnetii* περιλαμβάνουν τη μεταβολικά ανενεργό μορφή των “small-cell variants” (SCVs), η οποία και αντιστοιχεί στην εξωκυττάρια μορφή του βακτηρίου, και τη μορφή των “large-cell variants” (LCVs), η οποία αντιστοιχεί στη μεταβολικά ενεργή ενδοκυττάρια μορφή της *C. burnetii* (20-22). Η βέλτιστη σταθερότητα εκτός του κυττάρου ξενιστή διευκολύνει το βασικό τρόπο μετάδοσης στους ανθρώπους, την αερογενή δηλαδή μετάδοση με νέφη μολυσμένων σταγονιδίων. Το βακτήριο παρουσιάζει εξαιρετικά υψηλή μολυσματικότητα με την ελάχιστη μολυσματική δόση να πλησιάζει τον ένα μικροοργανισμό (23). Η εξωκυττάρια σταθερότητα-αντοχή που παρουσιάζει η *C. burnetii* συσχετίζεται, με την δυνατότητα του βακτηρίου, να πολλαπλασιάζεται στο πιο αφιλόξενο διαμέρισμα του κυττάρου ξενιστή,το φαγολυσόσωμα (24-26).

Φάση I και II

Η ικανότητα της *C. burnetii* να πολλαπλασιάζεται στο -υπό φυσιολογικές συνθήκες- βακτηριοστατικό/βακτηριοκτόνο ενδόσωμα, αποτελεί το θεμέλιο της παθογένειας του βακτηρίου. Οι γνώσεις μας για τους μοριακούς μηχανισμούς που χρησιμοποιεί το βακτήριο για την επιβίωση του στο συγκεκριμένο περιβάλλον περιορίζονται από την έλλειψη τεχνικής επεξεργασίας του γονιδιώματος του οργανισμού. Προς το παρόν ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) είναι ο μόνος επιβεβαιωμένος παράγοντας παθογένειας (23). Οι υψηλής λοιμογονικότητας οργανισμοί φάσης I που απομονώνονται από φυσικές πηγές και λοιμώξεις παρουσιάζουν ένα πλήρως διαμορφωμένο λιποπολυσακχαρίτη. Διαδοχικές καλλιέργειες της φάσης I σε εμβρυοφόρα αυγά ή κυτταροκαλλιέργειες, έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία βακτηρίων που παρουσιάζουν λιποπολυσακχαρίτη μειωμένου μοριακού βάρους καταλήγοντας στον ελλειπή λιπολυσακχαρίτη των μειωμένης λοιμογονικότητας των μικροοργανισμών της φάσης II (12).

Προσκόλληση και εισαγωγή της *C. burnetii*

Η εισαγωγή της *C. burnetii* στο κύτταρο ξενιστή επιτυγχάνεται μέσω ενδοκυττάρωσης με τη βοήθεια μικροϊνιδίων (27-29). Η προσκόλληση της *C. burnetii* φάσης Ι σε ανθρώπινα φαγοκύτταρα (THP-1) καταλήγει στην αναδιοργάνωση των κυτταροσκελετικών ακτινών με αποτέλεσμα τη δημιουργία μεμβρανικών προεξοχών (protrusion) στο σημείο της βακτηριακής προσκόλλησης (29) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Μηχανισμοί που χρησιμοποιεί η *C. burnetii* για την ενδοκυττάρωση της. (Τροποποιημένο από (30).

Παρόμοια κυτταρικά φαινόμενα δεν παρατηρούνται κατά την διάρκεια προσκόλλησης των οργανισμών της φάσης ΙΙ. Μολονότι η αναδιοργάνωση των κυτταροσκελετικών ακτινών από τα παθογόνα, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία μεμβρανικών προεξοχών, θεωρείται γενικά ένας μηχανισμός που βοηθάει στην εισαγωγή του βακτηρίου στο κύτταρο ξενιστή, η *C. burnetii* φάσης ΙΙ φαγοκυτταρώνεται αποδοτικότερα από τη φάση Ι. (23, 27). Στα επαγγελματικά φαγοκύτταρα αυτή η διαφορά πιθανόν να οφείλεται στους διαφορετικούς υποδοχείς του κυττάρου-ξενιστή που χρησιμοποιούν οι 2 φάσεις του βακτηρίου.

Η προσκόλληση και εισαγωγή των βακτηρίων της φάσης ΙΙ σε μη φαγοκυτταρικά κύτταρα όπως η επιθηλιακή σειρά Vero και οι ινοβλάστες L-929, επιτυγχάνεται σε πολύ υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με οργανισμούς στη φάση Ι. Ο υποδοχέας THP-1 για τους οργανισμούς της φάσης Ι είναι ο leukocyte response integrin avb3, ενώ οι μικροοργανισμοί της φάσης ΙΙ εκμεταλλεύονται επιπρόσθετα και τον υποδοχέα CR3 (28). Οι μεμβρανικές προεξοχές που δημιουργούνται στο κύτταρο ξενιστή μετά από την προσκόλληση του βακτηρίου φάσης Ι, θεωρείται ότι περιορίζουν την δέσμευση του υποδοχέα CR3 και συνεπώς μειώνουν το ρυθμό και την ταχύτητα εισαγωγής του βακτηρίου στο κύτταρο (29). Ο πλήρως

διαμορφωμένος λιποπολυσακχαρίτης των βακτηρίων της φάσης I μπορεί όχι μόνο να περιορίσει επίσης την δέσμευση του υποδοχέα CR3, αλλά και να "κρύψει" άλλες πρωτεϊνες της εξωτερικής μεμβράνης του βακτηρίου (31-32). Εντούτοις, η διαφορετική δέσμευση των 2 αυτών υποδοχέων δεν θεωρείται υπεύθυνη για την ιδιαίτερα επιτυχημένη ικανότητα εισαγωγής των βακτηρίων της φάσης II σε μη μακροφάγα, αφού τα κύτταρα αυτά δεν διαθέτουν τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Η *C. burnetii* φάσης II παράγει ελλειπή λιποπολυσακχαρίτη με πολύ χαμηλότερη περιεκτικότητα υδατανθρακών, γεγονός που καθορίζει την υψηλή υδροφοβικότητα που παρουσιάζει (33). Μια πιθανή εξήγηση που προτείνεται για την αυξημένη ικανότητα φαγοκυττάρωσης της *C. burnetii* της φάσης II είναι η υπόθεση ότι η ικανότητα αυτή οφείλεται σε μη ειδικές υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου ξενιστή και των αντίστοιχων υποδοχέων (27).

Επιδημιολογία

Τρόπος μετάδοσης

Η αερογενής οδός (εισπνοή μολυσματικών σταγονιδίων) είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης της *C. burnetii* στον άνθρωπο. Η μόλυνση μέσω σταγονιδίων, που περιέχουν το βακτήριο, μπορεί να προκύψει με την άμεση επαφή με τα υγρά του τοκετού μολυσμένων ζώων (λόχεια), τα οποία μπορούν επίσης να επιμολύνουν τα νεογνά, τον πλακούντα ή το μαλλί (34). Επιπρόσθετα, τα βακτήρια τα οποία αποβάλλονται από τις διάφορες εκκρίσεις των μολυσμένων ζώων στο έδαφος είναι ιδιαιτέρως ανθεκτικά στην αποξήρανση, και παραμένουν ζωντανά στο περιβάλλον με τη μορφη των σπορίων ακόμη και για μήνες, αποτελώντας έτσι πηγή μόλυνσης για ανθρώπους και ζώα με την μεταφορά του βακτηρίου μέσω του ανέμου (35). Συνεπώς το βακτήριο μπορεί να μολύνει και άτομα που δεν είχαν επαφή με μολυσμένα ζώα. Σπανιότερα, η μόλυνση στον άνθρωπο μπορεί να προκύψει δια μέσου της γαστρεντερικής οδού, κυρίως έπειτα από κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (36). Αν και σπάνια, σποραδικά κρούσματα πυρετού Q στον άνθρωπο έχουν αναφερθεί έπειτα από επαφή με μολυσμένη επίτοκη γυναίκα (37), μέσω διαπλακουντικής μετάδοσης (38) και κατά τη διάρκεια αυτοψιών (39). Μολονότι η *C. burnetii* απομονώθηκε από αρθρόποδα, κυρίως κρότωνες, η μετάδοση μέσω αυτών δεν θεωρείται σημαντική, τουλάχιστον στον άνθρωπο, ενώ οι κρότωνες φαίνεται να παίζουν ρόλο σε άγριους ενζωοτικούς κύκλους μετάδοσης (40). Τέλος, παρ'όλο που η σεξουαλική μετάδοση έχει παρατηρηθεί εργαστηριακά σε μολυσμένα ποντίκια (41), δεν έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους ή άγρια ζώα.

Η *Coxiella burnetti* λόγω του τρόπου μετάδοσής της (αερογενής μετάδοση), της μεγάλης ανθεκτικότητάς της σε πολλούς τρόπους απολύμανσης (42), του μεγάλου χρόνου ημιζωής της στο περιβάλλον, καθώς και της υψηλότατης μολυσματικότητας της (ένας οργανισμός μπορεί να προκαλέσει μόλυνση) έχει καταταχθεί στην κατηγορία Β των πιθανών παραγόντων βιοτρομοκρατίας (43-44).

Ξενιστές

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο πυρετός "Q" είναι μια ζωονόσος με σχεδόν παγκόσμια εξάπλωση. Μολονότι, κλινικά συμπτώματα της νόσου παρατηρούνται συνήθως μόνο στον άνθρωπο, οι φυσικοί ξενιστές είναι πολλοί, αφού το βακτήριο είναι ικανό να μολύνει ένα ευρύ φάσμα οικόσιτων και άγριων ζώων, πτηνών και αρθρόποδων. Ένα άρθρο δημοσιευμένο στα τέλη του 1950 κατέδειξε ότι το βακτήριο μπορεί να μολύνει ολόκληρο το ζωικό βασίλειο . Εντούτοις, τα οικόσιτα μυρηκαστικά αντιπροσωπεύουν την κύρια πηγή μόλυνσης στον άνθρωπο (45). Συνήθως τα ζώα είναι χρόνιοι φορείς χωρίς να παρουσιάζουν συμπτώματα της λοίμωξης. Η μήτρα και οι μαστικοί αδένες των θηλυκών ζώων είναι σημεία συγκέντρωσης του βακτηρίου (46), και η *C. burnetii* απελευθερώνεται στο περιβάλλον κυρίως κατά την διάρκεια του τοκετού (άνω των 10^9 βακτήρια ανά γραμμάριο πλακούντα απελευθερώνονται κατά τον τοκετό). Το γάλα μπορεί επίσης να περιέχει μεγάλο αριθμό βακτηρίων αν και δεν συγκαταλέγονται στους κύριους τρόπους μετάδοσης του βακτηρίου.
Μολυσμένα θηλαστικά αποβάλλουν βακτήρια στα ούρα, τα κόπρανα, το γάλα και τα σωματικά υγρά κατά την διάρκεια του τοκετού. Μολονότι η μόλυνση από *C. burnetii* δεν είναι συνήθως επιβλαβής για τα μολυσμένα ζώα,ωστόσο, η χρόνια λοίμωξη έχει συσχετιστεί με αποβολές σε πρόβατα και αίγες (47-48), με γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών και με στειρότητα στα βοοειδή (49-50).

Ζώα κτηνοτροφίας & κατοικίδια

Μελέτες προηγούμενων δεκαετιών έχουν δείξει ότι το βακτήριο εντοπίζεται ευρέως σε κοπάδια ζώων. Εντούτοις, στις περισσότερες απ' αυτές τις οροεπιδημιολογικές μελέτες, που έγιναν κατά την δεκαετία του 1960, χρησιμοποιήθηκαν ορολογικές μέθοδοι με χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία, με αποτέλεσμα ο πραγματικός επιπολασμός του βακτηρίου, στις περισσότερες περιοχές, να είναι άγνωστος αυτή την περίοδο. Πιο πρόσφατες οροεπιδημιολογικές μελέτες σε βοοειδή, με τη χρήση νεότερων μεθόδων, έδειξαν μεγαλύτερο επιπολασμό αντισωμάτων σε σύγκριση με 20 και 30 χρόνια νωρίτερα (51-52). Τα βοοειδή, οι αίγες και τα πρόβατα θεωρούνται οι κύριοι ξενιστές όσον αφορά τη

μόλυνση του ανθρώπου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρόνια λοίμωξη είναι συνηθέστερη στα γαλακτοπαραγωγικά βοοειδή από ότι στα πρόβατα, τα οποία και αντιπροσωπεύουν την κύρια πηγή μόλυνσης για τον άνθρωπο. Μελέτες που εκπονήθηκαν στην Καλιφόρνια το 1951 κατέδειξαν ότι ένα ποσοστό της τάξης του 40% μη μολυσμένων βοοειδών, όταν εισήλθαν σε ενδημική περιοχή, μολύνθηκαν εντός έξι μηνών (53). Επίσης έχει αναφερθεί παρατεταμένη ανίχνευση αντισωμάτων και αποβολή βακτηρίων στο γάλα μολυσμένων βοοειδών σε σχέση με τα πρόβατα (46, 52, 54-55). Οι αίγες εμφανίζουν την ίδια προδιάθεση με τα βοοειδή όσον αφορά στη χρονιότητα της λοίμωξης (52). Η μετάδοση του βακτηρίου σε ανθρώπους από μολυσμένες αίγες μπορεί να είναι πιο σημαντική σε περιοχές όπου αντικαθίσταται το αγελαδινό γάλα.

Οι γάτες και οι σκύλοι μπορούν να είναι φορείς της *C. burnetii*. Τα σκυλιά μπορούν να μολυνθούν μετά από δήγμα κρότωνα (56), με την κατανάλωση γάλακτος προερχόμενο από μολυσμένα μυρηκαστικά, και μέσω της αερογενούς οδού. Η μόλυνση με *C. burnetii* επίτοκων σκυλιών μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο των νεογνών (57). Έχει αναφερθεί η πιθανότητα λοίμωξης σε άνθρωπο από μολυσμένα σκυλιά (57-60) και έχουν απομονωθεί στελέχη *C. burnetii* από τις μήτρες σκυλιών. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά πυρετού Q σε ανθρώπους, έπειτα από επαφή με επίτοκες γάτες (59, 61-63).

Κρότωνες και άλλα αρθρόποδα

Σε πολλά ζώα παρατηρείται προσωρινή βακτηριαιμία αμέσως μετά την μόλυνση με *C. burnetii*. Συνεπώς, υπάρχει η πιθανότητα οι κρότωνες που τρέφονται να μολυνθούν. Περισσότερα από 40 είδη κροτώνων μπορούν να μολυνθούν από το βακτήριο συμπεριλαμβανόμενου και του *Rhipicephalus sanguineus* που εντοπίζεται στους σκύλους (56). Η *C. burnetii* πολλαπλασιάζεται στο έντερο ή στο στομάχι των κροτώνων. Οι μολυσμένοι κρότωνες αποβάλλουν μεγάλα βακτηριακά φορτία μέσω των κοπράνων τους στο δέρμα του ζώου ξενιστή κατά τη διάρκεια της σίτισης. Έχει επίσης παρατηρηθεί διαωοθηκική μετάδοση στους κρότωνες που οδηγεί σε γέννηση μολυσμένων απογόνων, επιτρέποντας στο βακτήριο να παραμένει στον πληθυσμό των κροτώνων. Μολονότι τα στελέχη της *C. burnetii* που εντοπίζονται στους κρότωνες είναι ιδιαιτέρως μολυσματικά, οι κρότωνες δεν θεωρούνται απαραίτητοι στον κύκλο ζωής του βακτηρίου ούτε θεωρούνται οι κύριοι φορείς μόλυνσης των οικόσιτων μυρηκαστικών (46). Αντιθέτως, οι κρότωνες κατέχουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του βακτηρίου στα άγρια σπονδυλωτά, ειδικά στα τρωκτικά, τα λαγόμορφα και τα άγρια πτηνά (52, 64). Η πιθανότητα η *C. burnetii* να

μεταδίδεται στον άνθρωπο μέσω δήγματος κρότωνα σπανίως αναφέρεται (65) και ο πυρετός Q στον άνθρωπο δεν θεωρείται κροτωνο-μεταδιδόμενος.

Μόλυνση από *C. burnetii* έχει επίσης αναφερθεί και στα άλογα, τα κουνέλια, τους χοίρους, τις καμήλες, τους βούβαλους, τους αρουραίους και τα ποντίκια (46). Σε οροεπιδημιολογική μελέτη που έγινε σε πληθυσμούς αρουραίων στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο οροεπιπολασμός των αντισωμάτων για την *C. burnetii* κυμάνθηκε από 7 μέχρι 53% (66). Οι ερευνητές, συνεπώς, υπέθεσαν ότι οι αρουραίοι αποτελούν σημαντικούς φυσικούς ξενιστές της *C. burnetii,* μέσω των οποίων μπορούν να μολυνθούν τα οικόσιτα ζώα και ειδικά οι γάτες. Τα πτηνά μπορούν επίσης να μολυνθούν και το βακτήριο έχει απομονωθει από περιστέρια, κοτόπουλα, πάπιες, χήνες και γαλοπούλες (46). Αναφέρεται μετάδοση στον άνθρωπο μέσω της κατανάλωσης κοτόπουλων ελευθέρας βοσκής, ωμών αυγών ή μετά από την εισπνοή μολυσματικών σταγονιδίων αέρα. Τέλος, έχει αναφερθεί ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii* σε φίδια και χελώνες στην Ινδία χωρίς όμως να υπάρξει απομόνωση του παθογόνου (46).

Γεωγραφική κατανομή

Ο πυρετός Q εμφανίζει σχεδόν παγκόσμια εξάπλωση με την Νέα Ζηλανδία να εξακολουθεί να αποτελεί την μοναδική εξαίρεση (67). Στις περισσότερες χώρες ο πυρετός Q δεν συμπεριλαμβάνεται στη λίστα των εθνικά δηλωτέων λοιμώξεων, συνεπώς, τα επιδημιολογικά στοιχεία αποκομίζονται μόνο από τις επιβεβαιωμένες επιδημίες ή από τα εργαστήρια αναφοράς για τις ρικέτσιες. Ωστόσο, αρκετά κρούσματα της νόσου αναφέρονται κάθε χρόνο, με έντονη την παρουσία της στη λεκάνη της Μεσογείου (9, 68-71). Στην Ελλάδα, το 1990, σύμφωνα με μια εκτεταμένη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 3.686 δείγματα ασθενών οι οποίοι είχαν νοσήσει από «άτυπες πνευμονίες», το 4,7% των ασθενών είχαν αναπτύξει αντισώματα έναντι της *C. burnetti* (72). Από το 1989 έως το 1993, στο εργαστήριο Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής στο Ηράκλειο της Κρήτης, διαγνώστηκαν ορολογικά 98 περιπτώσεις πυρετού “Q” (73). Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (73,5%) ήταν άντρες, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις διαγνώστηκαν την περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου και Ιουνίου. Το ένα τρίτο των ασθενών (35,4%) είχαν έρθει σε επαφή με ζώα ή/και μη-παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Μολονότι ο πυρετός Q είναι σχεδόν παγκοσμίως διαδεδομένος, κάποιες χώρες εμφανίζουν υψηλότερες συχνότητες για την συγκεκριμένη νόσο. Η συχνότητα της νόσου στη Γαλλία (50 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκων ανά χρόνο) είναι πολύ υψηλότερη από την Αμερική (0.028 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκων ανά χρόνο). Αυτή η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί, εν μέρει , από την σημασία των ζώων ξενιστών μεταξύ των χωρών (74). Μολονότι ο αριθμός κρουσμάτων του

πυρετού Q ποικίλει από περιοχή σε περιοχή, δεν μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό της πραγματικής συχνότητας της νόσου, εφόσον τα κλινικά συμπτώματα είναι ασαφή, με αποτέλεσμα η νόσος να υποδιαγιγνώσκεται. Αξίζει να σημειωθεί ότι από την στιγμή που ο πυρετός Q χαρακτηρίστηκε ως δηλωτέα νόσος στην Αμερική, ο αριθμός των κρουσμάτων αυξήθηκε δραματικά. Σύμφωνα με την μελέτη του McQuiston JH. και των συνεργατών του, το 2006 τα κρούσματα του πυρετού Q αυξήθηκαν από 21/έτος (1978 - 1999) σε 51/έτος (2000 - 2004). Τα στοιχεία αυτά αποδεικνύουν ότι ο πυρετός Q δεν πρέπει να θεωρείται επαγγελματική νόσος (αγρότες, σφαγείς, κτηνίατροι) αλλά μια μάλλον ενδημική ασθένεια που σχετίζεται με το περιβάλλον. Ο πίνακας που ακολουθεί συνοψίζει τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών ερευνών για τον πυρετό Q που έχουν διεξαχθεί σε 12 χώρες.

ΧΩΡΑ	**ΔΗΛΩΤΕΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΑΝΑ ΧΡΟΝΟ**	**ΟΡΟΕΠΙΠΟ-ΛΑΣΜΟΣ %**	**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**
Γαλλία	50/100.000*	4,03 - 30	- (34) - (75)
Ηνωμένο Βασίλειο	67-169	10,9-27,3	- (76) - (77)
Ισπανία	62	8.8-23.1	- (78) - (79)
Ελβετία	30-90	2,9-21,1	- (80)
Ισραήλ	84	1,4-8,1	- (81)
Ιταλία	-	2,8-35	- (82) - (83)
Γερμανία	27-100	23	- (84)
Ρωσία	291	8.8-55.9	- (85) - (86)
Αμερική	30-51	22,2	- (87)
Ιαπωνία	-	16,5-34,5	- (88) - (89)
Αυστραλία	50	-	- (90)
Νέα Ζηλανδία	0	0	- (67)
* = κάτοικοι ανά 100.000 κατοίκων ανά έτος <u>Σημ:</u> Τα μεγέθη του οροεπιπολασμού από επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.			

Πίνακας 2: Επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν στον πυρετό Q για 12 χώρες.

Κλινική εικόνα

Ο πυρετός Q στον άνθρωπο παρουσιάζει μια μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να εκδηλωθεί με δυο μορφές, την οξεία και τη χρόνια. Ωστόσο, το 60% των

περιστατικών της νόσου οδηγούν σε ασυμπτωματική ορομετατροπή. Ανάμεσα στο υπόλοιπο 40% των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα, η πλειοψηφία (38% από το 40% των συμπτωματικών) θα εμφανίσουν ήπια νόσο, χωρίς την ανάγκη εντατικής παρακολούθησης και θεραπείας ενώ ένα μικρό ποσοστό (2-4% από το 40% των συμπτωματικών) θα χρειαστεί να νοσηλευτεί. Στο υπόλοιπο 2% των ασθενών, ένας στους δέκα (0.2%) θα εμφανίσει τη χρόνια μορφή του πυρετού Q (9). Τα συνηθέστερα συμπτώματα της οξείας μορφής του πυρετού Q είναι ο πυρετός, η πνευμονία και η ηπατίτιδα, ενώ η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα της χρόνιας μορφής της νόσου.

Οξεία λοίμωξη

Η περίοδος επώασης είναι περίπου 20 ημέρες (από 14 έως 39 ημέρες). Συνήθως εκδηλώνεται ως ένα αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα, ως πνευμονία ή ως ηπατίτιδα και μπορει να εμφανιστεί ως μεμονωμένο περιστατικό ή στα πλαίσια επιδημιών (91).

Αν και τις περισσότερες φορές προεξάρχει η συμπτωματολογία της γριππώδους συνδρομής, διαφορες αναφορές καταδυκνείουν διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Για παράδειγμα, μελέτες από την Ελλάδα (73), την Ισπανία (9), την Ιαπωνία (92), την Ιταλία (93), τη Γερμανία (94) και την Ολλανδία αναφέρουν ότι η πνευμονία είναι η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση ενώ, στη Γαλλία πιο συχνή είναι η ηπατίτιδα (9). Στις Ανδαλουσιακές χώρες την Αυστραλία και την Καλιφόρνια η νόσος εμφανίζεται συνήθως σαν παρατεινόμενο εμπύρετο αγνώστου αιτιλογίας. Εκτός από από τη γεωγραφική ποικιλομορφία στην εκδήλωση της νόσου, σημαντικό ρόλο παίζει και ο ίδιος ο ασθενής. Για παράδειγμα, στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η νόσος εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή της πνευμονίας (73, 95-96).

Γριππώδης συνδρομή

Αποτελεί τη συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της νόσου και τις περισσότερες φορές περνά απαρατήρητη. Χαρακτηρίζεται από οξεία εισβολή υψηλού εμπυρέτου, συνήθως πάνω από 38.5°C, με συνοδό φρίκια ή ρίγος, μυαλγίες, κεφαλαλγία (συνήθως οπισθοκογχική) και αίσθημα κακουχίας. Μπορεί να συνυπάρχει θωρακικό άλγος, βήχας και γαστρεντερικές εκδηλώσεις όπως διάρροια και έμετοι. Σε αντίθεση με τις λοιμώξεις από τις ρικέτσιες , εξάνθημα παρατηρείται μόνο στο 5–20% των περιπτώσεων και όταν εκδηλώνεται παίρνει τη μορφή στικτού,κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος ή οζώδους ερυθήματος. Μπορεί να συνυπάρχει ηπατο ή /και σπληνομεγαλία. Η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως

φυσιολογική. Η διάρκεια του συνδρόμου ποικίλει από 1 έως τρείς εβδομάδες και η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη (96-100).

Πνευμονία

Η οξεία λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή της άτυπης πνευμονίας με εμπύρετο και μη παραγωγικό βήχα. Η ακρόαση είναι συνήθως φυσιολογική ενώ τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος είναι μη ειδικά. Έχουν ωστόο περιγραφεί περιπτώσεις με διάσπαρτες οζόμορφες σκιάσεις σε όλα τα πνευμονικά πεδία και πλευριτική συλλογή (98, 101-102). Στη δική μας εμπειρία οι πιο συχνές ακτινολογικές εικόνες συνίστανται σε μονήρεις οζώδεις σκιάσεις, στα ανώτερα κυρίως πνευμονικά πεδία, απουσία όμως κλινικών στοιχείων η διαφοροποίηση από άλλες πνευμονίες της κοινότητας δεν είναι δυνατή (98). Σε λίγες μόνο περιπτώσεις θα χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας (103-104). Τα συμπτώματα διαρκούν συνήθως μεταξύ 10 και 90 ημερών (99, 101-102). Το κλινικό σύνδρομο της άτυπης πνευμονίας μπορεί εσφαλμένα να αποδωθεί σε ιογενή λοίμωξη (105).

Ηπατίτιδα

Συνήθως εδηλώνεται με εμπύρετο και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με αύξηση των τρανσαμινασών δύο με τρείς φορές παρά με χολοστατικό σύνδρομο (106-107). Μπορεί να συνυπάρχει ηπατομεγαλία. Στη βιοψία ήπατος ανευρίσκονται κοκκιώματα, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Κάποια από τα κοκκιώματα εμφανίζουν εικόνα ‘doughnut-like’η οποία αντιστοιχεί σε λιπιδαιμικά κενοτόπια τα οποία περιβάλλονται από ινώδη δακτύλιο (108).

Νευρολογικές εκδηλώσεις

Οι νευρολογικές εδηλώσεις κυμαίνονται από ήπια κεφαλαλγία έως σοβαρές επιπλοκές, στο 1% των περιπτώσεων, όπως μηνιγγίτιδα/μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και περιφερική νευροπάθεια, και μπορεί να εμφανιστούν αργότερα στην εξέλιξη της λοίμωξης (9). Η εξέταση του ΕΝΥ εμφανίζει αυξημένη πρωτείνη με φυσιολογικό όμως λόγο γλυκόζης και λεμφοκυτταρικό τύπο κυττάρων. Έχουν περιγραφεί διαταραχές όρασης, μετά την αποδρομή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας από πυρετό Q, ως επιπλοκή της νόσου (108). Στις πολύ σπάνιες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ συμπεριλαμβάνονται επιληπτικές κρίσεις, οπτική νευρίτιδα, ριζιτικού τύπου πολυνευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις και κώμα (9).

Μυοκαρδίτιδα και/ή περικαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί σπάνια εκδήλωση στην οξεία λοίμωξη από πυρετό Q, σε ποσοστό μόλις 0.5–1% των περιπτώσεων (9). Εμφανίζεται με ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις, κυρίως αλλαγές στη μορφολογία του Τ κύματος. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί με ταχυκαρδία και εκδηλώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας που πιθανά, να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών (109-111).

Αναφέρεται στη βιβλιογραφία η περίπτωση ενός 15χρονου παιδιού, με μυοκαρδίτιδα από πυρετό Q, το οποίο κατέληξε, παρά τη χορήγηση κατάληλης αντιμικροβιακής αγωγής και τη διενέργεια μεταμόσχευσης καρδιάς (112).

Η περικαρδίτιδα παρατηρείται στο 1% περίπου των ασθενών και έχει την τυπική κλινική εικόνα με θωρακικό άλγος που συνοδεύεται απο ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλείες του κύματος Τ κυρίως ενώ, έχουν περιγραφεί και υποτροπές (9). Η περικαρδίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με μυοκαρδίτιδα, πλευρίτδα ή ενδοκαρδίτιδα.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις

Στις σπάνιες εκδηλώσεις της οξείας λοίμωξης συμπεριλαμβάνονται η αιμολυτική αναιμία, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, η παροδική υποπλαστική αναιμία, η λεμφαδενοπάθεια, η θυρεοειδίτιδα, η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, η μεσαγγειουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, η ορχεοεπιδυδιμίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η οξεία αλιθιασική χολοκυστίτιδα, η μεσεντέρια φλεγμονή του υποδόριου λιπώδους ιστού (panniculitis) και η ρήξη σπληνός (9, 69).

Εργαστηριακά ευρήματα στο οξύ πυρετό Q

Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι συνήθως φυσιολογικά αν και έχει περιγραφεί τόσο λευκοκυττάρωση όσο και λευκοπενία (96, 104). Ένα συχνό εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η θρομβοπενία η οποία είναι συνήθως ήπια και ανευρίσκεται στο 25% των ασθενών (104). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (85%) υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών, όχι μόνο στις περιπτώσεις ηπατίτιδας αλλά και σε ασθενείς με πνευμονία. Η διαταραχή μπορεί να είναι ήπια, δύο με τρείς φορές πάνω από τη φυσιολογική τιμή ή και σοβαρή με δεκαπλασιασμό των τιμών (95). Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών μπορεί να εμφανίζει μια ήπια αύξηση (104). Στο 20 % των περιπτώσεων εμφανίζεται διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με αύξηση της κρεατινίνης ενώ η παρουσία μικροσκοπικής αιματουρίας είναι ενδεικτική σπειραματονεφρίτιδας από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (99).

Μπορεί να ανιχνεύονται αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, αντισώματα έναντι των λείων μυικών ινών και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ειδικά έναντι της καρδιολιπίνης ή και αντιπηκτικό του λύκου. Ωστόσο η κλινική τους σημασία δεν είναι καθορισμένη (109).

Κλινικά συμπτώματα	**% ασθενών**
Πυρετός	88 – 100
Κόπωση	97 – 100
Ρίγος	68 – 88
Κεφαλαλγία	68 – 98
Μυαλγία	47 – 69
Εφίδρωση	31 – 98
Βήχας	24 – 90
Ναυτία	22 – 49
Έμετο	13 – 42
Θωρακικό άλγος	10 - 45
Διάρροια	5 – 22
Δερματικό εξάνθημα	5 – 21
Μυοκαρδίτιδα	0,5 – 1
Περικαρδίτιδα	1
Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	1
Θάνατος	1 – 2

Πίνακας 3: Κλινικά συμπτώματα, ευρήματα και επιπλοκές σε συμπτωματικούς ασθενείς της οξείας μορφής του πυρετού Q. Τροποποιημένο από Maurin M. και Raoult D. (1999).

Χρόνια λοίμωξη

Ως χρόνιος πυρετός Q ορίζεται η λοίμωξη που διαρκεί πάνω από 6 μήνες και χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλών τίτλων αντισωμάτων IgG φάσης I 123(104). Ο χρόνιος πυρετός Q μπορεί να εκδηλωθεί μήνες ή και χρόνια μετά από την αρχική λοίμωξη. Η πιο συχνή μορφή είναι η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και αποτελεί το 60–70% των περιπτώσεων χρόνιου πυρετού Q ενώ, ευθύνεται για το 3–5% του συνόλου των περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (9, 69, 95). Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις του χρόνιου πυρετού Q είναι οι αγγειακές λοιμώξεις και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης.

Μετάβαση στη χρονιότητα

Οι παράγοντες που φαίνεται να συμβάλουν στη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια λοίμωξη συμπεριλαμβάνουν : την υποκείμενη βαλβιδοπάθεια (ακόμα και μικρής κλινικής σημασίας διαταραχές όπως είναι η πρόπτωση μιτροειδούς ή η διχλώχινα αορτική βαλβίδα), την εγκυμοσύνη, την ανοσοκαταστολή, τις υποκείμενες αγγειακές βλάβες (όπως είναι τα

ανευρύσματα της αορτής και η παρουσία αγγειακών μοσχευμάτων) και την παρουσία προθέσεων στις αρθρώσεις (113) [36.

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Η ενδοκαρδίτιδα συναντάται συνήθως σε σθενείς με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ή ανοσοκαταστολή (114). Ο κίνδυνος μετάβασης σε χρονιότητα-ενδοκαρδίτιδα για τους ασθενείς με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια και οξύ πυρετό Q είναι περίπου 39%, ενώ, κατ'αντιστοιχία, το ποσοστό των ασθενών με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια οι οποίοι τελικά θα αναπτύξουν ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q είναι 30–50% . Η αορτική και η μιτροειδής βαλβίδα προσβάλονται συχνότερα ενώ υπάρχουν αναφορές και για ενδοκαρδίτιδα σε προσθετικές βαλβίδες (9) review raoult. Ασθενείς με υποκείμενες ήπιες-ασυμπτωματικές βαλβιδοπάθειες, που δεν είναι γνωστές, όπως είναι η διχλώχινα αορτική βαλβίδα ή η πρόπτωση/ανεπάρκεια της μιτροειδούς, κινδυνεύουν επίσης (115).

Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνδρες άνω των 40 ετών (116). Ένα αρνητικό επιδημιολογικό ιστορικό δε θα πρέπει να αποκλείει την πιθανότητα ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q , λόγω του ότι η περίοδος επώασης καθώς και το χρονικό διάστημα έως τη διάγνωση είναι συνήθως μακρύ.

Η κλινική εικόνα του πυρετού Q έχει αλλάξει με το πέρασμα του χρόνου πιθανά, λόγω του ότι έχουν αυξηθεί οι γνώσεις όσον αφορά τη νόσο, με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνεται νωρίτερα (117). Έτσι, κλινικά σημεία σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και βαλβιδικής δυσλειτουργίας δε συναντούνται πλέον συχνά (117). Οι ασθενείς εμφανίζονται συνήθως με συστηματικά συμπτώματα όπως, χαμηλό εμπύρετο, με εξάρσεις και υφέσεις, το οποίο συνοδεύεται συνήθως από κακουχία, αδυναμία-καταβολή, απώλεια βάρους, ανορεξία και βραδυνές εφιδρώσεις. Μπορουν επίσης να παρατηρηθούν περιφερικές εκδηλώσεις όπως σπληνομεγαλία και/ή ηπατομεγαλία (50%), πληκτροδακτυλία (33%), εξάνθημα (20%) που συνήθως κατανέμεται και σε άκρα και βλενογόννους, και εμβολικά φαινόμενα (20%) (9, 118). Πρέπει να αναφέρουμε ότι η διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, ανεξαρτήτως παθογόνου, γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια Dukes, τα οποία και έχουν τροποποιηθεί ,ώστε να συμπεριλάβουν στα μείζονα κριτήρια τους τον ορολογικό έλεγχο και την καλλιέργεια για την *C. burnetii* (119) (120).

Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά και συμπεριλαμβάνουν αναιμία, θρομβοπενία και αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών, των τρανσαμινασών, της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της κρεατινίνης φωσφοκινάσης (116, 118). Το κυριότερο εύρημα, σε περιπτώσεις νεφρικής συμμετοχής, είναι η σπειραματονεφρίτιδα από εναπόθεση

ανοσοσυμπλεγμάτων και εκδηλώνεται κυρίως με μικροσκοπική αιματουρία (116). Οι κοινές καλλιέργειες αίματος είναι αρνητικές. Οι εκβλαστήσεις στις βαλβίδες είναι πολύ μικρές ,υπο-ενδοθηλιακές και, ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να ανιχνευθούν τόσο με το διαθωρακικό όσο και με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (118).
Αν και θα αναφερθεί αναλυτικότερα παρακάτω, όλοι οι ασθενείς με οξύ πυρετό Q θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο ορολογικά όσο και υπερηχογραφικά ώστε να γίνεται έγκυρη διάγνωση μιας πιθανής ενδοκαρδίτιδας (115, 121).

Χρόνια ηπατίτιδα

Η χρόνια ηπατίτιδα από πυρετό Q, χωρίς να συνυπάρχει ενδοκαρδίτιδα, είναι πολύ σπάνια. Θεωρώντας σα δεδομένο το ότι η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας από *C. burnetii* είναι πολύ δύσκολη, η διάγνωση αμιγούς ηπατικής βλάβης, χωρίς τη συνύπαρξη ενδοκαρδίτιδας, θα πρέπει να γίνεται με πολύ σκεπτικισμό (120, 122).

Λοιμώξεις αγγείων

Οι λοιμώξεις των αγγείων είναι η δεύτερη πιο συχνή κλινική εκδήλωση από χρόνιο πυρετό Q, αλλά, συνήθως υποδιαγιγνώσκονται λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων όπως είναι ο πυρετός, η απώλεια βάρους και το κοιλιακό άλγος (123). Συνήθως προσβάλονται ηλικιωμένοι άνδρες με υποκείμενες αγγειακές βλάβες όπως είναι τα ανευρύσματα αορτής και οι φέροντες αγγειακά μοσχεύματα. Με τη χορήγηση αντιβιοτικών μόνο η θνητότητα ανέρχεται σε ποσοστό 25% ενώ η χειρουργική παρέμβαση βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση (9, 123) (124).

Οστικές λοιμώξεις

Οι οστικές λοιμώξεις από *C. burnetii* είναι πολύ σπάνιες και εκδηλώνονται κυρίως με τη μορφή της οστεομυελίτιδας. (9, 69, 113). Οι πλέον επιρρεπείς σε τέτοιου είδους λοιμώξεις είναι οι ενήλικες με υποκείμενη ανοσοκαταστολή ή ενδαρθρικές προθέσεις (9, 69). Η ιστολογική εξέταση αναδεικνύει φυματιώδεις βλάβες χωρίς την παρουσία όμως μυκοβακτηρίων (113). Λόγω του ότι υπάρχει ελάχιστη εμπειρία, η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ενώ, θα πρέπει ίσως, να γίνεται και χειρουργικός καθαρισμός (113).

Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης

Το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης θεωρείται μια ιδιαίτερη μορφή της νόσου μετά από οξύ πυρετό Q (125-126). Εκδηλώνεται με κόπωση και συνοδό συμπτωματολογία εφιδρώσεων,

αρθραλγιών, μυαλγιών και δεσμιδώσεων, διαταραχών όρασης, δύσπνοιας στην κόπωση και επώδυνης λεμφαδενοπάθειας. Σε κάποιους ασθενείς η συμπτωματολογία μπορεί να επιμένει για χρόνια (125-126). Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σημαντικό να γίνει διαφορική διάγνωση του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης από πιθανή ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q η οποία εκδηλώνεται με παρόμοια συμπτωματολογία.

Λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η κλινική εικόνα του πυρετού Q δε διαφέρει ανάμεσα σε εγκυμονούσες ή μη (38, 127). Η ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή, αντίθετα, μπορεί να τίθεται σε κίνδυνο η εγκυμοσύνη και το έμβρυο (128). Υπάρχουν περιπτώσεις αναζωπύρωσης της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και περιπτώσεις μετάβασης σε χρονιότητα, με αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενα επεισόδια πρόωρου τοκετού (110, 128). Άλλωστε, όπως προαναφέρθηκε, ο κίνδυνος μετάβασης στη χρονιότητα είναι πολύ μεγαλύτερος στις εγκυμονούσες γυναίκες απ'ότι στο γενικό πληθυσμό (128). Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνεται ο πρόωρος τοκετός, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, το ολιγοάμνιο, το χαμηλό βάρος γέννησης, ο ενδομήτριος θάνατος ή η αυτόματη αποβολή (69, 127-130). Αν και η έκβαση σχετίζεται με το τρίμηνο, ωστόσο, οι απόψεις διίστανται (128) (131). Ωστόσο, μια μελέτη έδειξε ότι, σε γυναίκες με επιπλεγμένες εγκυμοσύνες, το ποσοστό οροθετικότητας στον πυρετό Q ήταν 25.7% καταδεικνύοντας έτσι τη σημασία του πυρετού Q ως σημαντικού αιτιολογικού παράγοντα όσον αφορά τις επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη (132).

Η παθοφυσιολογία της βλάβης στην κύηση πιθανά να σχετίζεται με την πρόκληση φλεγμονής στον πλακούντα, μέσω της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία προκαλούν αγγείτιδα ή μικροθρομβώσεις στα αγγεία του πλακούντα (9, 38, 128-129). Η ανίχνευση της *C. burnetii* (μέσω καλλιέργειας, ανοσοιστοχημεία ή PCR) σε δείγματα ιστών από έμβρυα αποβολών αποδεικνύει και την άμεση προσβολή του εμβρύου (127) (38, 130). Έχει προταθεί ο έλεγχος για *C. burnetii* σε όλες τις εγκυμονούσες γυναίκες με ιστορικό έκθεσης σε οικόσιτα ζώα, σε εκείνες που ζουν σε ενδημικές περιοχές ή σε εκείνες που εμφανίζουν εμπύρετο, ώστε να διαγιγνώσκονται ακόμα και οι ασυμπτωματικές μορφές της λοίμωξης (129) (133). Θα πρέπει επίσης να ελέγχονται οι γυναίκες με ιστορικό επιπλεγμένων κυήσεων (καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, αποβολές και ολιγοάμνιο) (129).

Άλλες μορφές λοίμωξης απο την *C. burnetii*

Ο χρόνιος πυρετός Q αναφέρεται ότι μπορεί να εμφανιστεί ως περικαρδιακή συλλογή, διάμεση πνευμονική ίνωση, ως πνευμονικός ψευδοόγκος, αμυλοίδωση, μικτή κρυοσφαιριναιμία και νόσος μιμούμενη τις κλινικές εκδηλώσεις του λεμφώματος (117, 124).

Θνητότητα

Παλιότερες μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά θνητότητας της τάξης του 37%, νεότερες όμως μελέτες την τοποθετούν στο κάτω από 5% (134).Η σημαντική αυτή μείωση οφείλεται πιθανά στην αύξηση της επαγρύπνησης και στη βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων που οδηγούν στην πιο έγκυρη διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση (121, 135).

Κλινικά συμπτώματα	**% ασθενών**
Ενδοκαρδίτιδα	60 - 70
Αορτική βαλβίδα	33
Μιτροειδής βαλβίδα	50
Αορτική και Μιτροειδής βαλβίδα	17
Πυρετός	68
Καρδιακή ανεπάρκεια	67
Ηπατομεγαλία	56
Σπληνομεγαλία	55
Πληκτροδακτυλία	37
Πορφυρόμορφο εξάνθημα	19
Αρτηριακή εμβολή	21
Θάνατος	37

Πίνακας 4: Κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με χρόνιο πυρετό Q. Τροποποιημένο από Maurin M. και Raoult D. (1999).

Διάγνωση

Γενικά ευρήματα

Σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα (118). Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών είναι πιθανό να είναι αυξημένη ενώ 25% των ασθενών εμφανίζουν θρομβοπενία. Τα ηπατικά ένζυμα είναι σε υψηλά επίπεδα στο 85% των περιπτώσεων. Κατά την διάρκεια παρατεταμένου εμπύρετου ο συνδυασμός φυσιολογικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, θρομβοπενίας και υψηλού αριθμού ηπατικών ενζύμων είναι διαγνωστικές ενδείξεις πυρετού Q.

Κατά την χρόνια μορφή της νόσου τα κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου σχετίζονται με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στον μικροοργανισμό (136).

Οι συμβατικές αιμοκαλλιέργειες παραμένουν αρνητικές και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι τα συνήθη για οποιαδήποτε λοίμωξη. Η νεφρική συνδρομή είναι σύνηθες φαινόμενο και χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα κρεατινίνης και μικροαιματουρία. Αυτοαντισώματα ανευρίσκονται επίσης συχνά στον χρόνιο πυρετό Q (137).

Συλλογή δειγμάτων

Η *C.burnetii* είναι ιδιαίτερα μολυσματικό παθογόνο και έχουν αναφερθεί αρκετά κρούσματα πυρετού Q σε εργαστηριακό προσωπικό. Συνεπώς τα δείγματα, από ασθενείς με υποψία μόλυνσης από *C. burnetii,* θα πρέπει να επεξεργάζονται με προσοχή από εξειδικευμένο έμπειρο προσωπικό και μόνο σε εργαστήριο επιπέδου βιο-ασφάλειας 3 (BSL-3). Τα ίδια μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τον χειρισμό μολυσμένων κυτταροκαλλιεργειών ή μολυσμένων πειραματόζωων. Όσον αφορά ζώα που έχουν αποβάλλει, ο πλακούντας και το αμνιακό υγρό είναι οι καλύτερες πηγές για την ανίχνευση και απομόνωση του βακτηρίου, ενώ σε ανθρώπους μολυσμένους είτε με την χρόνια είτε με την οξεία μορφή της νόσου, η επιλογή του κατάλληλου δείγματος εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Το DNA του βακτηρίου μπορεί να ανιχνευθεί σε αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μυελό των οστών, καρδιακή βαλβίδα, αγγειακό ανεύρυσμα ή μόσχευμα, ήπαρ, γάλα, πλακούντα, δείγμα εμβρύου (σε περίπτωση αποβολής) και υπερκείμενο κυτταροκαλλιεργειών. Το αίμα θα πρέπει να συλλέγεται σε EDTA και η λευκοκυτταρική στοιβάδα να φυλλάσεται για εκχύλιση DNA. Δείγματα ιστού θα πρέπει να φυλάσσονται στους −80°C πριν την εξέταση. Καλλιέργεια του βακτηρίου μπορεί να επιτευχθεί από τη λευκοκυτταρική στοιβάδα αίματος σε φιαλίδιο με ηπαρίνη, από ολικό αίμα ή ορό αίματος, αλλά όχι από αίμα συλλεγμένο σε EDTA, από εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μυελό των οστών, καρδιακή βαλβίδα, αγγειακό ανεύρυσμα ή μόσχευμα, ήπαρ, γάλα, πλακούντα, δείγμα εμβρύου (σε περίπτωση αποβολής). Όλα τα δείγματα (εκτός του ολικού αίματος) θα πρέπει να φυλάσσονται στους -80°C και να μεταφέρονται στο εργαστήριο σε ξηρό πάγο. Το ολικό αίμα θα πρέπει να φυλάσσεται στους 4°C.

Παθολογία, ανοσοϊστοχημεία

Η ανοσολογική αντίδραση κατά τον πυρετό Q έχει ώς αποτέλεσμα την έκλυση φλεγμονής και τη δημιουργία κοκκιωμάτων σε πνεύμονες, ήπαρ και μυελό των οστών. Κατά την πνευμονία του πυρετού Q παρατηρείται οίδημα στο διάμεσο χώρο με διήθηση από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα (138). Νεκρωτική βρογχίτιδα και βρογχιολίτιδα έχουν παρατηρηθεί χωρίς όμως να ανιχνευονται βακτήρια.

Η ιστολογία στις ηπατικές βλάβες διαφέρει ανάμεσα στην οξεία και την χρόνια μορφή του πυρετού Q. Στην οξεία λοίμωξη τα χαρακτηριστικά ευρήματα είναι κοκκιώματα "doughnut-like" τα οποία αποτελούνται από ινώδεις δαχτυλίους που εσωκλείουν ένα λιπιδαιμικό κενοτόπιο (139). Κοκκιώματα και νέκρωση έχουν παρατηρηθεί και στο μυελό των οστών (140). Στις περιπτώσεις χρονιότητας τα παθολογοανατομικά ευρύματα είναι μη ειδικά, με λεμφοκυτταρική διήθηση και σημεία τοπικής νέκρωσης (138). Οι εκβλαστήσεις στην περίπτωση της ενδοκαρδίτιδας είναι επίπεδες και συμπαγείς. Στην βαλβίδα παρατηρούνται συνήθως μακροφάγα γεμάτα με βακτήρια.

Ανίχνευση DNA

Η τεχνική που βασίζεται στην αλυσσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην ανίχνευση του DNA της *C. burnetii* σε κυτταροκαλλιέργιες και σε κλινικά δείγματα (141). Η διαθεσιμότητα ολιγονουκλεοτιδικών εναρκτών για γονίδια ειδικά για την *C.burnetii,* επέτρεψε την χρήση μιας απλής και αξιόπιστης τεχνικής για την ανίχνευση του βακτηρίου ακόμη και σε ιστούς μονιμοποιημένους σε παραφίνη (142). Επιπρόσθετα, η PCR σε καταψυγμένα δείγματα, έχει αποδειχθεί η περισσότερο ευαίσθητη τεχνική στην αναδρομική διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με την χρόνια μορφή της νόσου, σε σύγκριση με τις τεχνικές καλλιέργειας.

Καλλιέργεια

Η απομόνωση της *C. burnetii* πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε εργαστήρια επιπέδου βιο-ασφάλειας 3 (BSL-3) λόγω του υψηλού βαθμού μολυσματικότητάς της. Το βακτήριο μπορεί να απομονωθεί με τον ενοφθαλμισμό του δείγματος σε κυτταροκαλλιέργεια (νεφρικά κύτταρα πιθήκου, Vero), σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας (143), ή σε πειραματόζωα, όπως ποντικούς και ινδικά χοιρίδια (144). Τα ινδικά χοιρίδια παρουσιάζουν πυρετό, 5 – 8 ημέρες μετά από ενδοπεριτοναϊκό ενοφθαλμισμό. Ο σπλήνας θεωρείται το πιο σημαντικό όργανο για την απομόνωση του βακτηρίου.

Τέλος, η δημιουργία και εφαρμογή στη διάγνωση της τεχνικής shell-vial assay, η οποία είναι κυτταροκαλλιέργια μικρής κλίμακας, αύξησε σημαντικά τις πιθανότητες για απομόνωση ενδοκυττάριων βακτηρίων και ειδικά της *C. burnetii* (145). Πιο συγκεκριμένα, τα δείγματα ενοφθαλμίζονται σε κυτταρικές σειρές που έχουν καλλιεργηθεί σε υάλινες καλυπτρίδες ενός τετραγωνικού εκατοστού μέσα σε σωλήνα τύπου shell-vial. Η φυγοκέντρηση μιας ώρας που ακολουθεί ενισχύει την προσκόλληση και διείσδυση του

βακτηρίου στα κύτταρα. Έπειτα από επώαση περίπου 6 ημερών η ανίχνευση της *C. burnetii* στα κύτταρα επιτυγχάνεται με μικροσκοπική εξέταση μετά από χρώση. Τα βακτήρια εμφανίζονται σαν μικροί βάκιλλοι, εμφανείς μόνο έπειτα από χρώση Gimenez ή Giemsa και όχι με την χρώση Gram (10). Η ταυτοποίηση της ενδοκυττάριας *C. burnetii* επιτυγχάνεται με τη χρήση άμεσου ανοσοφθορισμού με τη χρήση πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντι–*C. burnetii* αντισωμάτων συζευγμένων με φθορίζουσα χρωστική (145). Η ανίχνευση του βακτηρίου μπορεί επίσης να γίνει με την εφαρμογή της PCR στα υπερκείμενα των shell vial. Για βέλτιστα αποτελέσματα στην καλλιέργεια, τα κλινικά δείγματα πρέπει να φτάνουν στο εργαστήριο και να ελέγχονται πριν τη λήψη αντιβιοτικής θεραπείας (146). Το 15% των ασθενών με πνευμονία από πυρετό Q, που δεν έχουν λάβει θεραπεία, εμφανίζουν θετικές αιμοκαλλιέργειες, ποσοστό που αγγίζει το 53% σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας (147).

Ορολογικός έλεγχος

Στις περισσότερες περιπτώσεις η κλινική διάγνωση του πυρετού Q είναι δύσκολη. Η διάγνωση βασίζεται στον ορολογικό έλεγχο. Μια πληθώρα ορολογικών τεχνικών έχει αναπτυχθεί, με τις πιο κοινές να είναι: η μικροσυγκόλληση (microagglutination) (148-149), η δοκιμασία καθήλωσης του συμπληρώματος (complement fixation) (150-151), η ενζυμική ανοσοπροσροφητική ανάλυση (ELISA) (152-154) και ο ανοσοφθορισμός (IFA) (155-156). Τα κριτήρια που πρέπει να ληφθούν υπ΄όψιν για την επιλογή μιας διαγνωστικής τεχνικής είναι η ευαισθησία, η ειδικότητα, το κόστος και η ποσότητα αντιγόνου που απαιτείται. Ένα μειονέκτημα του ορολογικού ελέγχου, είναι ότι τα αντισώματα στην *C. burnetii* εμφανίζονται 2-3 εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση, κι έτσι ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε ορούς τόσο κατά την οξεία φάση όσο και κατά την ανάρρωση.

Η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του πυρετού Q, είναι αυτή του IFA, η οποία επιτρέπει την ανίχνευση αντισωμάτων μέσα στην τρίτη εβδομάδα μετά την αρχική μόλυνση στο 90% των περιπτώσεων (157-158). Μεταξύ των πλεονεκτημάτων αυτής της τεχνικής είναι ότι : (α) απαιτείται πολύ μικρή ποσότητα αντιγόνου, (β) επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ των αντισωμάτων της οξείας και της χρόνιας φάσης της νόσου, (γ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντιγόνα τόσο από οργανισμούς της φάσης I όσο και της φάσης II (προερχόμενα από μολυσμένες κυτταροκαλλιέργειες και σπλήνες μολυσμένων ποντικιών, αντίστοιχα), και (δ) μπορούν να καθοριστούν τα επίπεδα των υποομάδων αντισωμάτων (δηλ. IgG, IgM και IgA). Ο ορολογικός έλεγχος με IFA, ωστόσο, είναι δύσκολο να ερμηνευτεί όταν λαμβάνονται τιμές ενδιάμεσες σε σχέση με τα cut-offs που έχουν οριστεί

για την διάγνωση του πυρετού Q, και απαιτείται επανεξέταση. Ένα άλλο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η «υποκειμενικότητα» των αποτελεσμάτων σε ότι αφορά τον καθορισμό της αραίωσης (titer) από το εκάστοτε άτομο που πραγματοποιεί την εξέταση.

Τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου για πυρετό Q μπορούν να γίνουν ασαφή για τους μη γνωρίζοντες λόγω του ότι αντισώματα της φάσης ΙΙ είναι θετικά στην οξεία μορφή ενώ της φάσης Ι παραμένουν σε υψηλά επίπεδα κατά την χρόνια μορφή της νόσου. Η αντίδραση αυτή των αντισωμάτων επέρχεται λόγω της μετατροπής της φάσης της *C. burnetii.* Αραίωση ≥200 για τα IgG και ≥50 για τα IgM αντισώματα έναντι της φάσης ΙΙ υποδεικνύουν πρόσφατη μόλυνση από το βακτήριο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα παραπάνω διαγνωστικά cut-offs για αντισώματα φάσης ΙΙ, εξαρτώνται από το βαθμό έκθεσης του πληθυσμού και πιθανόν να διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή και θα πρέπει να προσδιορίζονται με οροεπιδημιολογικές μελέτες (157). Αντισώματα της φάσης ΙΙ ανιχνεύονται στο 90% των ασθενών με την πάροδο τριών εβδομάδων από την μόλυνση ενώ η απουσία τους μετά από 4 εβδομάδες προσανατολίζει σε διαφορετική διάγνωση. Η ορομετατροπή παρατηρείται συνήθως 1-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας. Οι τίτλοι των αντισωμάτων κορυφώνεται στους 2 μήνες (4-8 εβδομάδες) με την μετέπειτα σταδιακή μείωση τους μπορεί ωστόσο να ανιχνεύονται εως και 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της οξείας νόσου (108). Ορομετατροπή ή τετραπλασιασμός των τίτλων των αντισωμάτων ή ένα μοναδικό δείγμα πάνω από τα διαγνωστικά όρια (cut-offs) θεωρείται διαγνωστικό του οξέος πυρετού Q (157). Στην Ελλάδα, λόγω της ενδημικότητας της νόσου τα διαγνωστικά όρια (cut-offs) έχουν θεωρηθεί σε προηγούμενες μελέτες τα εξής: αντισώματα IgG έναντι της φάσης ΙΙ ≥ 1:960 και αντισώματα IgM έναντι της φάσης ΙΙ ≥ 1:400 (73).

Ο αριθμός των IgG αντισωμάτων μπορεί να είναι διαρκώς υψηλός ακόμη και μετά την πάροδο 6 μηνών υποδεικνύοντας πιθανή μετάπτωση σε χρονιότητα-ενδοκαρδίτιδα (159). Τίτλοι αντισωμάτων ≥800 για τα IgG αντισώματα έναντι της φάσης Ι υποδεικνύουν πιθανή χρόνια λοίμωξη (108).

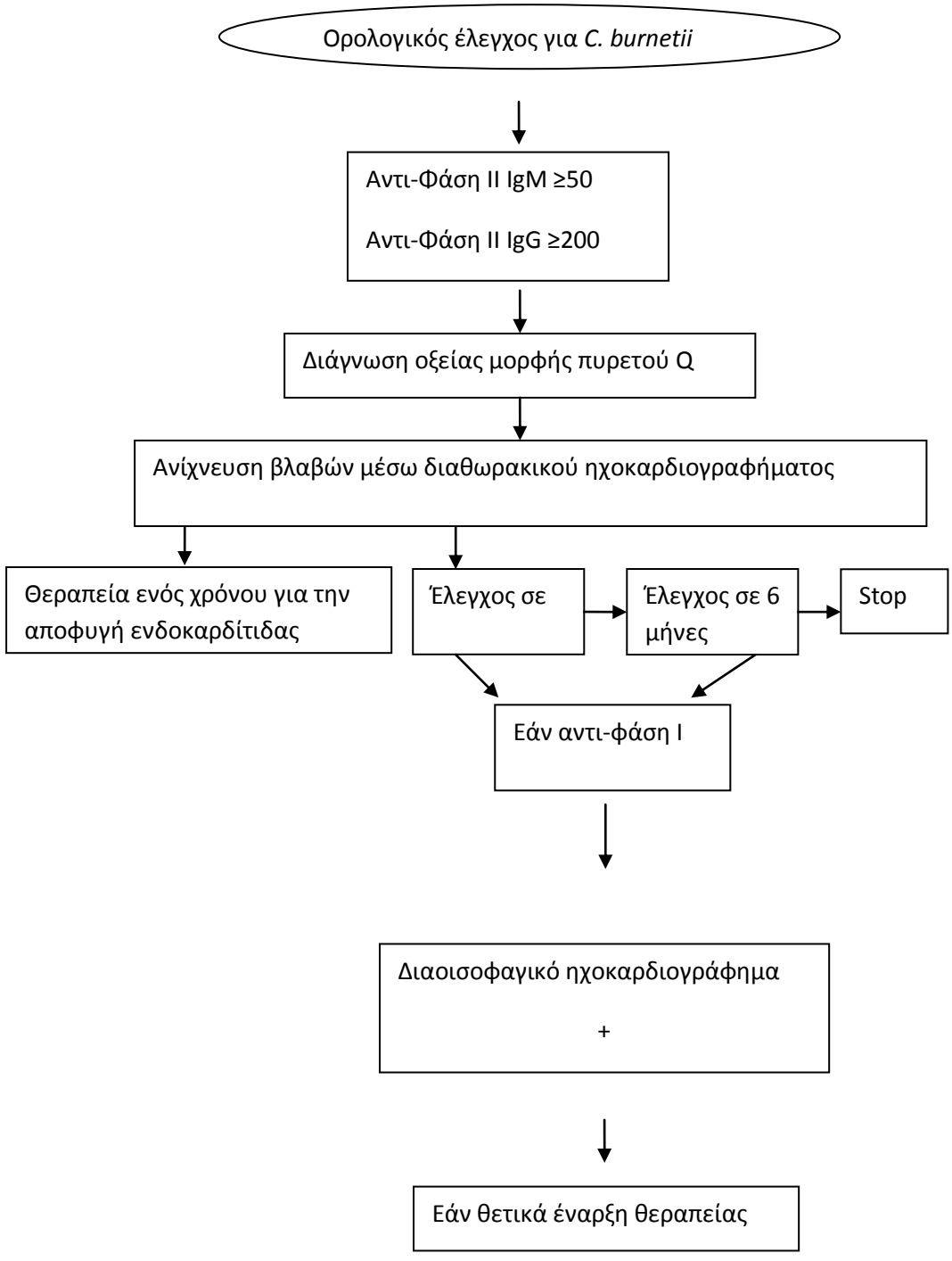
Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας του πυρετού Q προυποθέτει, αφενός τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια Dukes για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας , καθώς και την απομόνωση του βακτηρίου ή την ορολογική ένδειξη της παρουσίας του.

Σύμφωνα με τα κριτήρια Dukes για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας, η θετική καλλιέργεια αίματος για την *C. burnetii* ή ο τίτλος αντισωμάτων IgG φάσης I $\geq$800 συγκαταλέγονται στα μείζονα κριτήρια (70).

Λόγω του ότι η ενδοκαρδίτιδα του πυρετού Q είναι χρόνια νόσος, ένα μόνο ορολογικό δείγμα είναι αρκετό για τη διάγνωση χωρίς την εξέταση ορομετατροπής. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υψηλή κλινική υποψία ενδοκαρδίτιδας και ο αριθμός των αντισωμάτων είναι χαμηλός ή ακόμη και αρνητικός, η απόδειξη της παρουσίας της *C. burnetii* μέσω του PCR, μπορεί να συμβάλλει στην έγκυρη διάγνωση της οξείας μορφής της ενδοκαρδίτιδας του πυρετού Q (160).

Να σημειωθεί ότι παρατηρούνται διασταυρούμενες αντιδράσεις ανάμεσα στην *C. burnetii* και τη *Legionella pneumophila,* τη *Legionella micdadei* και τη *Bartonella quintanna/henselae* (9, 69). Στις περιπτώσεις αυτές ως διαγνωστικό κριτήριο χρησιμοποιείται η ορομετατροπή ή ο τετραπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων.

Η εικόνα που ακολουθεί αποτελεί στρατηγική διάγνωσης του πυρετού Q (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Στρατηγική διάγνωσης πυρετού Q. Τροποποιημένο από Hartzell D. J. *et al.*, 2008.

Θεραπεία

Οξεία λοίμωξη

Ο βασικός στόχος της θεραπευτικής αγωγής είναι να περιορίσει τη διάρκεια της νόσου και να εμποδίσει την μετάπτωση στη χρονιότητα.

Τρεις είναι οι κυριότεροι παράγοντες που περιορίζουν τη δυνατότητα εκτίμησης της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντιβιοτικών στην οξεία λοίμωξη από πυρετό Q. Πρώτον οι υποκλινικές μορφές της νόσου, που συχνά διαφέυγουν της διάγνωσης, η μειωμένη ιατρική επαγρύπνηση όσον αφορά τη νόσο και το γεγονός ότι ,οι περισσότερες περιπτώσεις, αυτοιώνται ακόμα και απουσία αντιβιοτικής αγωγής.

Οι ευρέως χρησιμοποιούμενες στο παρελθόν τετρακυκλίνες έχουν πλέον αντικατασταθεί από την δοξυκυκλίνη λόγω της καλύτερης φαρμακοκινητικής της και των λιγότερων παρενεργειών της από το γαστρεντερικό σύστημα. Έτσι, η δοξυκυκλίνη (100 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες), θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τον οξύ πυρετό Q στους ενήλικες και στα παιδιά άνω των 8 ετών (134). Η δοξυκυκλίνη, έχει ως αποτέλεσμα, την ελάττωση της διάρκειας του πυρετού κατά 50%. Ωστόσο, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει μέσα σε 3 ημέρες από την έναρξη της νόσου προκειμένου να είναι αποτελεσματική (161).

Οι νεότερες μακρολίδες κλαριθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της πνευμονίας από πυρετό Q, και φαίνεται να έχουν ισοδύναμα αποτελέσματα συγκριτικά με τη χρήση της δοξυκυκλίνης (162). Η ερυθρομυκίνη δε χρησιμοποιείται πλέον λόγω του κινδύνου για παράταση του QT διαστήματος με αποτέλεσμα τον αιφνίδιο θάνατο.

Οι φλουοροκινολόνες, όπως είναι η οφλοξασίνη και η πεφλοξασίνη, έχουν χορηγηθεί με επιτυχία σε ενήλικες με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, λόγω της ικανοποιητικής διείσδυσής τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (9, 163). Βρέθηκε ότι, επιφέρουν απυρεξία και κλινική βελτίωση σε 2 με 4 ημέρες μετά τη χορήγησή τους. Ωστόσο, η συνολική διάρκεια της θεραπείας με οφλοξασίνη ήταν 16 ημέρες και με την πεφλοξασίνη 21 ημέρες. Ο συνδυασμός της πεφλοξασίνης με την ριφαμπικίνη βοηθάει στη θεραπεία ασθενών με παρατεινόμενο εμπύρετο (164-165).

Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί η λινκομυκίνη και η χλωραμφαινικόλη για τη θεραπεία της πνευμονίας από πυρετό Q ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποδειχθεί (9).

Η κο-τριμοξαζόλη και η ριφαμπικίνη αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες στις περιπτώσεις αλλεργίας ή αντενδείξεων χορήγησης των άλλων φαρμάκων. Η κο-τριμοξαζόλη (800/160 mg δύο φορές την ημέρα) είναι το φάρμακο εκλογής για τα παιδιά κάτω των 8 ετών, αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα παιδιά, μπορεί πλέον να χορηγηθεί με ασφάλεια και η δοξυκυκλίνη, σε βραχυχρόνια σχήματα (131, 166-167).

Στις περιπτώσεις ηπατίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί συνδιασμός αντιβιοτικών με πρεδνιζολόνη, ωστόσο η αποτελεσματικότητα είναι αμφιλεγόμενη (137).

Η τιγκεσικλύνη δείχνει να είναι αποτελεσματική *in vitro* έναντι της *C. burnetii* και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτικό της δοξυκικλίνης φάρμακο, για την οξεία λοίμωξη από πυρετό Q, δεν υπάρχουν ωστόσο κλινικές μελέτες που να το αποδυκνείουν. (168).

Παρακολούθηση μετά από την οξεία λοίμωξη

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη οι περισσότερες περιπτώσεις λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας εμφανίζονται μέσα σε έξι μήνες από την οξεία φάση (121). Όλοι οι ασθενείς με οξύ πυρετό Q, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και αυτοί οι οποίοι δεν έχουν κάποιο προδιαθεσικό παράγοντα για την μετάβαση σε χρονιότητα, θα πρέπει να υποβάλονται σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και όσοι από αυτούς έχουν υποκείμενη βαλβιδοπάθεια θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για έξι μήνες ώστε να αποφευχθεί η ενδοκαρδίτιδα (121). Εάν δεν ανιχνευθούν βλάβες, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ορολογικό έλεγχο κάθε 3 με 6 μήνες μετά από την οξεία φάση. Όσοι απο αυτούς εμφανίζουν τίτλους αντισωμάτων φάσης I IgG 1:800 ή και περισσότερο θα πρέπει να υποβάλονται σε διοισοφάγιο υπερηχογράφημα και PCR στον ορό ώστε να επιτυγχάνεται έγκυρη διάγνωση της πιθανής υποκείμενης ενδοκαρδίτιδας (119, 121, 169).

Χρόνια λοίμωξη

Στις περιπτώσεις χρονιότητας η εκρίζωση της *C. burnetii* δυσχεραίνεται από την έλλειψη βακτηριοκτόνου δράσης των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται. (9). Ο χρόνιος πυρετός Q απαιτεί παρατεταμένη θεραπεία για τουλάχιστον 18 μήνες με συνδιασμό δοξυκυκλίνης (100 mg δύο φορές την ημέρα) και υδροξυχλωροκίνης (200 mg τρείς φορές την ημέρα) (134). Η υδροξυχλωροκίνη αυξάνει το pH μέσα στο όξινο περιβάλλον του φαγολυσοσώματος εμπεδώνοντας έτσι τη βακτηριοκτόνο δράση της δοξυκυκλίνης. Ο βακτηριοκτόνος αυτός συνδιασμός σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών. Ωστόσο, έχει απομονωθεί *C. burnetii* από βαλβίδα ασθενών μετά από 4 χρόνια θεραπείας με δοξυκυκλίνη. Πριν τη χορήγηση της υδροξυχλωροκίνης θα πρέπει να αποκλείεται η έλειψη G6PD και θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του αμφιβληστροειδούς κάθε 6 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αν και το ελάχιστο χρονικό διάστημα θεραπείας που προτείνεται είναι οι 18 μήνες, ωστόσο αυτό είναι αμφιλεγόμενο. Σαν κριτήριο θεραπείας θεωρείται η μείωση του τίτλου των αντισωμάτων φάσης I IgG και IgA 1:200 ή και λιγότερο (9).

Προτείνεται η παρακολούθηση των επιπέδων της δοξυκυκλίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας του χρόνιου πυρετού Q ώστε αυτά να διατηρούνται πάνω από την MIC του στελέχους της *C. burnetii* (168). Επίπεδα δοξυκυκλίνης πάνω από 5 mg/l και υδροξυχλωροκίνης ανάμεσα σε 0.8 και 1.2 mg/l σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία (69, 134).

Ένα εναλλακτικό σχήμα για τους ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν το συνδιασμό δοξυκυκλίνης με υδροξυχλωροκίνη είναι ο συνδιασμός δοξυκυκλίνης με οφλοξασίνη (200 mg 3 φορές την ημέρα) για 3 τουλάχιστον χρόνια (70). Οι φλουοροκινολόνες (πεφλοξασίνη, οφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη) επιτυγχάνουν ικανοποιητικά πειραματικά αποτελέσματα μόνες τους ή σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη. Ωστόσο, έχει αναφερθεί απομόνωση *C. burnetii* από βαλβίδες που είχαν αφαιρεθεί χειρουργικά παρά τους 9 και 12 μήνες θεραπείας (170).

Επίσης ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης-ριφαμπικίνης έχει χρησιμοποιηθεί στην ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q, με ικανοποιητικά αποτελέσματα (170).

Η μονοθεραπεία με τετρακυκλίνες ή άλλα εναλλακτικά φάρμακα (κο-τριμοξαζόλη, ριφαμπικίνη και φλουροκινολόνες) σχετίζεται με υψηλό ποσοστό υποτροπών (9).

Όσον αφορά τις άλλες μορφές της χρόνιας λοίμωξης, όπως είναι οι οστεοαρθρικές και οι αγγειακές λοιμώξεις, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία και επομένως η αντιβιοτική θεραπεία εξατομικεύεται ανά περίσταση. Μελετάται η προσθήκη ριφαμπικίνης (1200–2400 mg/ημέρα) στα συνδιαστικά σχήματα για τις εν λόγω λοιμώξεις (113).

Όσον αφορά τη χειρουργική θεραπεία, στις περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας θα πρέπει να γίνεται αντικατάσταση της βαλβίδας σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας (9). Οι οστεοαρθρικές και οι αγγειακές λοιμώξεις χρειάζονται συνήθως χειρουργικό καθαρισμό ώστε να αποφευχθεί ανεπιθύμητη έκβαση της λοίμωξης (9, 123). Πιο ειδικά στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά, οι αγγειακές λοιμώξεις είχαν σημαντικά πιο βελτιωμένη πρόγνωση όταν γινόταν οι κατάλληλοι χειρουργικοί χειρισμοί (123).

Θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δύσκολη λόγω του ότι τα πρώτης γραμμής αντιβιοτικά (δοξυκυκλίνη, υδροξυχλωροκίνη και φλουροκινολόνες) αντενδείκνυνται με τη κο-τριμοξαζόλη να είναι το μόνο αποτελεσματικό αντιβιοτικό. Η χορήγηση της κο-τριμοξαζόλης πιθανά να προλαμβάνει τις αποβολές αλλά όχι τη μετάβαση στη χρονιότητα ή τον αποικισμό του πλακούντα (130). Σε μια πρόσφατη μελέτη η χορήγηση κο-τριμοξαζόλης για μακρό χρονικό διάστημα (>5 εβδομάδες) μείωσε σημαντικά τη

συχνότητα των σοβαρών επιπλοκών, όσον αφορά το κύημα, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έλαβαν κο-τριμοξαζόλη (128). Ωστόσο, οι μαιευτικές επιπλοκές ανέρχονταν, ακόμα και με τη θεραπεία, σε ποσοστό 43.8%, ενώ δεν επηρεάστηκε η συχνότητα της ενδοκαρδίτιδας στις εγκυμονούσες γυναίκες (128). Παρόλ'αυτά συστήνεται η χορήγηση μακροχρόνιας θεραπείας με κο-τριμοξαζόλη (>5 εβδομάδες) σε όλες τις εγκυμονούσες γυναίκες. Μετά τον τοκετό θα πρέπει να ελέγχονται όλες οι μητέρες ορολογικά. Εαν ο ορολογικός έλεγχος είναι συμβατός με χρονιότητα θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με δοξυκυκλίνη και υδροξυχλωροκίνη για 12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (128, 130).

Εμβολιασμός και πρόληψη του πυρετού Q

Έχουν αναπτυχθεί εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς καθώς και ακυτταρικά. Στην Αυστραλία πήρε έγκριση το 1989 ένα εμβόλιο με ολόκληρο το μικροοργανισμό (whole-cell vaccine/Q-Vax) (171). Αν και φαίνεται να είναι αποτελεσματικό δεν είναι διαθέσιμο σε άλλες χώρες. Το ακκυταρικό εμβόλιο είναι διαθέσιμο στις ΗΠΑ στο στρατιωτικό προσωπικό ωστόσο δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά του (69).

Πριν την πραγματοποίηση του εμβολίου θα πρέπει να γίνεται δερματική δοκιμασία προηγούμενης έκθεσης στο παθογόνο. Έχουν περιγραφεί ποικίλλης βαρύτητας τοπικές αντιδράσεις σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο (9, 69, 171). Οι δερματικές δοκιμασίες φαίνεται να είναι πιο ενδεικτικές της αντίδρασης στον εμβολιασμό απ'ότι οι ορολογικές δοκιμασίες (172-173). Ο εμβολιασμός πραγματοποιείται όταν τόσο ο ορολογικός έλεγχος όσο και η δερματική αντίδραση είναι αρνητικά (69). Δεν είναι ακόμα σαφές ποιός πληθυσμός θα πρέπει να εμβολιάζεται, αν και ο εμβολιασμός συστήνεται σε άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου πυρετού Q. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, ασθενείς με υποκείμενες βαλβιδοπάθειες, αγγειακά ανευρύσματα ή ενδαγγειακές προθέσεις και άτομα με υψηλού κινδύνου επαγγελματική έκθεση (9).

Στα υπόλοιπα μέτρα πρόληψης συμπεριλαμβάνεται η αποφυγή κατανάλωσης μη παστεριομένου γάλατος και γαλακτοκομικών προιόντων, η τήρηση των κανόνων υγιεινής κατά τη φροντίδα των ζώων στις κτηνοτροφικές μονάδες (συμπεριλαμβάνονται τα μέτρα απομάκρυνσης των μολυσμένων ζώων), τα μέτρα απομάκρυνσης των κροτώνων και η καλλιέργεια των δειγμάτων για την *C. burnetii* σε εργαστήριο βιοασφάλειας επιπέδου 3 (biosafety level 3) (9, 69).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχοι της μελέτης

Ο πυρετός Q αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας σε πολλές χώρες. Έχουν διεξαχθεί αρκετές οροεπιδημιολογικές μελέτες σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι αγρότες, οι κτηνοτρόφοι και οι εργαζόμενοι σε κτηνιατρικές σχολές, οι οποίες καταδεικνύουν τον υψηλό οροεπιπολασμό των αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii* ειδικά για τη λεκάνη της Μεσογείου.

Από την άλλη μεριά αρκετές οροεπιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν τη μέτρηση των IgG αντισωμάτων έναντι της *C. burnetii* σε υγιείς αιμοδότες, εμφανίζουν ένα μεγάλο εύρος αποτελεσμάτων οροθετικότητας.

Έως τώρα υπάρχουν τρεις μόνο οροεπιδημιολογικές μελέτες οι οποίες βασίστηκαν στη μέτρηση των IgM αντισωμάτων σε υγιείς αιμοδότες. Οι μελέτες αυτές δείχνουν οροεπιπολασμό της τάξης του 0.3% και 2.8% στην Ισπανία, την Ιαπωνία και την Τουρκία αντίστοιχα (174-175).

Ο πυρετός Q θεωρείται πρόβλημα δημόσιας υγείας και στην Ελλάδα (73).

Όπως προαναφέρθηκε η *Coxiella burnetii* μπορεί να προκαλέσει τόσο οξεία όσο και χρόνια νόσο.

Η διάγνωση του χρόνιου πυρετού Q δεν απαιτεί διαδοχικά δείγματα, ώστε να επιβεβαιωθεί ορομετατροπή όπως στον οξύ πυρετό Q, ωστόσο η εξέλιξη του τίτλου των αντισωμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η ενδοκαρδίτιδα από την *Coxiella burnetii* είναι από τις πιο καλά περιγεγραμμένες χρόνιες, και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή, ζωονόσους με παγκόσμια κατανομή.

Ειδικότερα οι σκοποί της μελέτης αυτής είναι οι ακόλουθοι:

1. Η εκτίμηση του βαθμού έκθεσης στην *Coxiella burnetii* του πληθυσμού της Κρήτης
2. Ο προσδιορισμός του οροεπιπολασμού σε αντιπροσωπευτικό δείγμα υγιούς ανθρώπινου πληθυσμού και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη μετάδοση της *Coxiella burnetii*
3. Η κλινικοεργαστηριακή μελέτη σε ασθενείς με πυρετό Q τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια μορφή της νόσου.

Η μελέτη περιλαμβάνει δύο μέρη:

Μέρος Α

Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

Στόχος της πρώτης υπομελέτης ήταν να ερευνήσουμε την παρουσία του βακτηρίου στην Κρήτη και να προσδιοριστεί ο βαθμός έκθεσης του υγιούς πληθυσμού στο βακτήριο *Coxiella burnetii*. Για το σκοπό αυτό προσδιορίστηκε ο οροεπιπολασμός των αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε τυχαίο δείγμα υγιούς πληθυσμού της Κρήτης (αιμοδότες). Προσδιορίστηκαν επίσης παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του βακτηρίου.

Μέρος Β

Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη

Πρόκειται για μελέτη καταγραφής της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας ασθενών με πυρετό Q τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια μορφή της νόσου. Οι ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι ή εξωτερικοί ασθενείς στα νοσοκομεία της Κρήτης .

Περιλαμβάνει :

1. Την καταγραφή κλινικών περιστατικών με την οξεία μορφή του πυρετού Q, τη μελέτη της κλινικής εκδήλωσης της νόσου, καθώς και την εργαστηριακή ανίχνευση της *C. burnetii* στους ασθενείς.
2. Τη μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q.
3. Τη μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα με αναφορά 8 περιπτώσεων.

Η εργαστηριακή διερεύνηση των ύποπτων περιστατικών έγινε στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, τα έτη 2005-2011.

Υλικά και Μέθοδοι

Μέρος Α

Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

Ο στόχος της πρώτης υπομελέτης ήταν να ερευνήσουμε την παρουσία ειδικών αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* στον υγιή πληθυσμό της Κρήτης (υγιείς αιμοδότες), με σκοπό να προσδιοριστεί ο οροεπιπολασμός και ο δυνητικός κίνδυνος της έκθεσης στο βακτήριο αυτό.

Δείγμα- Δειγματοληψία

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 493 υγιείς αιμοδότες από τους οποίους οι 305 (61.8%) ήταν άνδρες και οι 188 (38.1%) γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν από 18 έως 65 ετών.

Δείγματα ορών ελήφθησαν από τους αιμοδότες σε μια περίοδο 15 μηνών (από τον Ιούλιο του 2005 έως τον Οκτώβριο του 2006). Το δείγμα της μελέτης προερχόταν και από τους τέσσερις νομούς της Κρήτης. Τα δείγματα συλλέχθηκαν τυχαία, από τα τμήματα αιμοδοσίας όλων των νοσοκομείων που διαθέτουν τέτοια τμήματα, δηλαδή : ΠΑΓΝΗ, ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ , Γ. Ν Χανίων, Γ. Ν Ρεθύμνου , Γ. Ν Αγίου Νικολάου. Το δείγμα ήταν τυχαίο, και έγινε προσπάθεια να είναι κατά το δυνατόν αντιπροσωπευτικό (φύλο, ηλικία, επάγγελμα, περιοχή). Όλοι οι αιμοδότες ήταν ενημερωμένοι για τους σκοπούς της έρευνας και είχαν δώσει τη συγκατάθεση τους. Κατά την συλλογή αλλά και κατά την επεξεργασία των δειγμάτων τηρήθηκαν οι κανόνες της ιατρικής δεοντολογίας και ότι είναι σύμφωνο με την νομοθεσία περί προσωπικών δεδομένων.

Κάθε δείγμα ορού συνοδευόταν από δελτίο δειγματοληψίας, το οποίο περιελάμβανε πληροφορίες, όπως την ημερομηνία δειγματοληψίας και τα δημογραφικά στοιχεία του αιμοδότη (φύλο, ηλικία, επάγγελμα, διαμονή).

Στατιστική ανάλυση

Για τον καθορισμό και τον προσδιορισμό του δείγματος καθώς και για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS v.13. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων οι αιμοδότες ταξινομήθηκαν σε δυο ομάδες ανάλογα με το φύλο (άνδρες -γυναίκες) και σε 6 ηλικιακές ομάδες (<20, 21-30 ,31-40 ,41-50 ,51-60, >61) ανάλογα με την ηλικία.

Με βάση το επιδημιολογικό δελτίο που συνόδευε το κάθε δείγμα ορού, έγινε κατάταξη των ορών σε 2 κατηγορίες ΕΡΓ1 και ΕΡΓ2. Στην ΕΡΓ1 κατατάχθηκαν οροί που προέρχονταν

από άτομα τα οποία με βάση το επάγγελμα τους ή την απασχόληση τους (υπάλληλοι, εργαζόμενοι σε γραφεία), είχαν μικρή πιθανότητα επαφής με ζώα, ενώ στην ΕΡΓ2 κατατάχθηκαν οι οροί πού προέρχονται από άτομα των οποίων το επάγγελμα (αγρότες, κτηνοτρόφοι, εργαζόμενοι στην επεξεργασία και μεταποίηση κρέατος, εργαζόμενοι στην ύπαιθρο) συνεπάγεται άμεση ή έμμεση επαφή με ζώα. Το δείγμα επίσης κατηγοριοποιήθηκε ως προς την προέλευσή του σε 3 ομάδες, ανάλογα με την περιοχή διαμονής- κατοικίας του συμμετέχοντος (αγροτικές περιοχές < 5,000 κάτοικοι, ημιαστικές και αστικές περιοχές > 5,000 κάτοικοι) και οι περιοχές χαρακτηρίστηκαν ως αστικές, ημιαστικές (371 δείγματα), ή αγροτικές (122 δείγματα).

Εργαστηριακός έλεγχος

Οι οροί αποθηκεύονταν στους -20°C μέχρι να αποσταλούν στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κρήτης, προκειμένου να διεξαχθεί ο εργαστηριακός έλεγχος.

Όλοι οι οροί (493 οροί) ελέγχθηκαν για την ανίχνευση IgG και IgM ειδικών αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*. Ο ορολογικός έλεγχος έγινε με τη χρήση της μεθόδου του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA). Έγινε ποσοτικός προσδιορισμός των αντι-*Coxiella burnetii* αντισωμάτων IgG και IgM φάσης II με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου αντιγόνου (*C. burnetii* spot IF; Bio-Mérieux, Marcy L'Étoile, France) με το εμπορικά διαθέσιμο commercial kit (bioMérieux, Lyon, France) με σημασμένες ανοσοσφαιρίνες IgG (μέ φλουροσκείνη) έναντι ανθρώπινων αντισωμάτων.

Ο υπολογισμός των αντισωμάτων έγινε με διαδοχικές αραιώσεις (αρχίζοντας με αραίωση 1/60 και 1/25 για τα IgG και τα IgM αντισώματα αντίστοιχα) χρησιμοποιώντας ανοσοσφαιρίνες IgG και IgM σημασμένες με φλουροσκείνη (Santa Cruz Biotechnology Inc.). Οι οροί ελέγθηκαν ταυτόχρονα και για τις δύο τάξεις αντισωμάτων. Θετικά θεωρήθηκαν τα δείγματα παίρνωντας σαν cut-off τιμές τους τίτλους ≥1/120 και ≥1/50 για τα IgG και τα IgM αντισώματα αντίστοιχα.

Μέρος Β

Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη

Περιλαμβάνει:

1) Την καταγραφή κλινικών περιστατικών και τη μελέτη της κλινικής εκδήλωσης της νόσου, καθώς και την ανίχνευση της *C. burnetii* σε ασθενείς.

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε καταγραφή της κλινικής συμπτωματολογίας, των επιδημιολογικών και εργαστηριακών δεδομένων σε ασθενείς στους οποίους επιβεβαιώθηκε νόσος από *C. burnetii*.

2) Τη μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q.
3) Τη μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα με αναφορά 8 περιπτώσεων.

Καταγραφή κλινικών περιστατικών

Η μελέτη διεξήχθη στην Κρήτη, με έμφαση στο Νομό Ηρακλείου. Η μελέτη διήρκησε από τον Ιανουάριο του 2006 έως και τον Δεκέμβριο του 2011. Στο διάστημα αυτό έγινε έλεγχος για την παρουσία IgM και IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ, έναντι της *Coxiella burnetii*, σε 1399 ασθενείς με κλινική υποψία λοίμωξης από *Coxiella burnetii*.

Ένα μοναδικό δείγμα ορού ήταν διαθέσιμο προς έλεγχο σε 1202 από τους 1399 ασθενείς (85.9%), ενώ σε 197 ασθενείς (14%) ήταν διαθέσιμο και δεύτερο ή τρίτο δείγμα ορού (στη φάση της ανάρρωσης). Όλοι οι οροί ελέγχθηκαν με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού.

Για τις ανάγκες της καταγραφής των κλινικοεπιδημιολογικών και εργαστηριακών παραμέτρων των ασθενών δημιουργήθηκε πρωτόκολλο καταγραφής. Στο πρωτόκολλο αυτό αντιστοιχούσε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων στην οποία γινόταν καταγραφή των στοιχείων των ασθενών. Μέσω αυτής μπορούσε να γίνει η επεξεργασία και η τελική ανάλυση των δεδομένων.

Το πρωτόκολλο καταγραφής των ασθενών περιελάμβανε:

- Δημογραφικά στοιχεία **:** περιοχή διαμονής του ασθενούς, εργασία και σχέση του με ζώα, τόσο σαν κύρια εργασιακή όσο και σαν δευτερεύουσα απασχόληση ή ψυχαγωγία.
- Κλινικό πρωτόκολλο : καταγραφή των συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων των ασθενών.
- Εργαστηριακό πρωτόκολλο: καταγραφή των εργαστηριακών ευρημάτων των ασθενών (η μεθοδολογία αναλύεται παρακάτω).

Κριτήρια λοίμωξης

Εργαστηριακά κριτήρια οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii*

Για να θεωρηθεί ο εργαστηριακός έλεγχος ενδεικτικός λοίμωξης από *Coxiella burnetii* έπρεπε να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

α) αύξηση των τίτλων των αντισωμάτων IgM και/ ή IgG φάσης II, τέσσερις τουλάχιστον φορές, σε δύο τουλάχιστον διαδοχικά δείγματα ορών με χρονική απόσταση 15-20 ημέρες.

β) τίτλοι IgM ≥ 1/50 <u>και</u> IgG ≥1/240 φάσης II, σε ένα μόνο δείγμα

γ) Θετική PCR και/ή θετική καλλιέργεια

Κλινικοεπιδημιολογικά κριτήρια οξείας λοίμωξης από *Coxiella burnetii*

Παρουσία υψηλού πυρετού (> 38^0C)

Συμπτωματολογία από το αναπνευστικό

Συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό (επαφή/ έκθεση σε ζώα ή/και διαμονή σε ενδημική περιοχή).

Επιβεβαιωμένο κρούσμα

Επιβεβαιωμένα περιστατικά λοίμωξης από *Coxiella burnetii* θεωρήθηκαν τα περιστατικά που πληρούσαν τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω κλινικοεπιδημιολογικά κριτήρια <u>ΚΑΙ</u> συγχρόνως πληρούσαν ένα από τα εργαστηριακά κριτήρια λοίμωξης όπως αναφέρονται παραπάνω.

Εργαστηριακό πρωτόκολλο

Ορολογικός έλεγχος

Από κάθε ασθενή έγινε λήψη ορού για ορολογικό έλεγχο κατά την πρώτη μέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο (για τους νοσηλευθέντες) ή κατά την επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία (για τους εξωτερικούς ασθενείς). Όπου ήταν δυνατόν έγινε λήψη και $2^{ου}$ δείγματος ορού, για επανέλεγχο μετά από 10 μέρες-20 μέρες, και $3^{ου}$ δείγματος ορού, 30-50 μέρες μετά από την δεύτερη λήψη. Οι οροί διατηρήθηκαν στους -20°C μέχρις ότου ελεγχθούν με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού για την παρουσία αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*. Επί υποψίας οξείας μορφής πυρετού Q γινόταν ποσοτικός προσδιορισμός αντι-*Coxiella burnetii* αντισωμάτων IgG και IgM φάσης II . Επί υποψίας χρόνιας μορφής πυρετού Q, γινόταν επιπλέον ποσοτικός προσδιορισμός αντι-*Coxiella burnetii* αντισωμάτων IgG και IgM φάσης I .

Καλλιέργεια και ανίχνευση της *Coxiella burnetii* με τη χρήση μεθόδων μοριακής βιολογίας από κλινικά δείγματα

Απαιτούσε τη λήψη κατάλληλου δείγματος (αίμα-ιστός).

Σε όσους ασθενείς ήταν δυνατόν, έγινε λήψη αίματος με αντιπηκτικό. Η μισή ποσότητα του δείγματος, ενοφθαλμίζετο σε shell-vials για την απομόνωση και καλλιέργεια σε κυτταροκαλλιέργεια του βακτηρίου και το υπόλοιπο δείγμα χρησιμοποιούνταν για έλεγχο με την τεχνική της PCR.

Αν υπήρχε διαθέσιμο βιοψικό υλικό γινόταν έλεγχος α) με χρώση β) με την τεχνική του άμμεσου ανοσοφθορισμού, γ) με την τεχνική PCR.

DNA extracts κατάλληλο για χρήση σαν templates στην PCR ελαμβάνονταν από λειοτριβημένους ιστούς και δείγματα αίματος με EDTA χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια της QIAmp tissue kit (Qiagen) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Για την ταυτοποίηση των ανιχνευθέντων ή απομονωθέντων στελεχών εφαρμόστηκε η μέθοδος της PCR-sequencing analysis.

Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να καταγράψει την κινητική των αντισωμάτων έναντι της φάσης I και II για την *C. burnetii,* κατά την πορεία της χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q, σε μια προσπάθεια να τονιστεί ο ρόλος της παρακολούθησης της κινητικής αυτής, όσον αφορά την ορολογική ένδειξη θεραπείας ή υποτροπής.

Κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 10 ετών, από το 2001 έως το 2010, καταγράφηκαν αναδρομικά 35 ασθενείς, από την Ελλάδα κυρίως και κάποιοι από την Κύπρο, με ορολογική ένδειξη χρόνιου πυρετού Q.

Παρακολουθήθηκαν για ένα χρόνο τουλάχιστον με το λιγότερο τρία δείγματα ορού από τον κάθε ασθενή για την εν λόγω χρονική περίοδο. Η διάγνωση του πυρετού Q βασίστηκε στο συνδιασμό ανεύρεσης αντισωμάτων IgG έναντι των αντιγόνων φάσης I σε τίτλο 1/1024 ή και περισσότερο, σαν μείζον κριτήριο, σε συνδιασμό με συμβατή κλινική εικόνα χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q.

Ο χρόνιος πυρετός Q ορίζεται ως η ορολογική και κλινική ένδειξη χρόνιας λοίμωξης σε συνδιασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα και την PCR.

Συναντάται σε περίπου έναν στους πέντε ασθενείες με οξύ πυρετό Q (συμπτωματικό ή μη) και μπορεί να εμφανιστεί με υποκλινικές εκδηλώσεις μήνες ή και χρόνια μετά από την οξεία νόσο (9, 69-70, 105, 119, 121, 174).

Επιβεβαιωμένο κρούσμα χρόνιου πυρετού Q

Η διάγνωση του χρόνιου πυρετού Q βασίστηκε στο συνδυασμό ανεύρεσης αντισωμάτων IgG έναντι των αντιγόνων φάσης I σε τίτλο 1/1024 ή και περισσότερο, σαν μείζον κριτήριο, σε συνδυασμό με συμβατή κλινική εικόνα χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q.

Ως ορολογική ένδειξη υποτροπής ορίστηκε η νέα αύξηση των αντισωμάτων IgG φάσης I σε τίτλους πάνω από 1/1024 σε δύο διαδοχικά δείγματα, και εφόσον ο ασθενής , με βάση ορολογικά κριτήρια, είχε θεωρηθεί θεραπευμένος.

Εργαστηριακό πρωτόκολλο

Ο αρχικός έλεγχος έγινε με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων φάσης II και στη συνέχεια οι θετικοί οροί ελέγχθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων έναντι της φάσης I και II για τα IgG και IgM.

Όλα τα δείγματα ελέγχθηκαν μέσω της μεθόδου του έμμεσου ανοσοφθορισμού χρησιμοποιώντας το ίδιο διαγνωστικό kit (FOCUS Diagnostics, Cypress, California, USA), το οποίο ελέγχει αντισώματα έναντι τόσο της φάσης I όσο και έναντι της φάσης II για τα IgG και τα IgM.

Η στατιστική ανάλυση έγινε βάση του IBM SPSS v.19 software; level of significance was set at $p<0.05$.

Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα

Έγινε πλήρης περιγραφή και παρακολούθηση 8 περιπτώσεων ενδοκαρδίτιδας από *Coxiella burnetii,* οι οποίες καταγράφηκαν αναδρομικά κατά τη χρονική περίοδο 2001 με 2009 (παρατίθενται παρακάτω).

Η διάγνωση των περιστατικών έγινε με βάση ορολογικά κριτήρια (τίτλοι αντισωμάτων IgG για την *C. burnetii* έναντι της φάσης I >1:800) και συμβατά κλινικά κριτήρια όπως αυτά ορίζονται από τα τροποποιημένα κριτήρια Duke (119).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μέρος Α

Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

Δειγματοληψία ορών

Κατά το χρονικό διάστημα από τον Αυγουστο του 2005 έως τον Αυγουστο του 2006 συλλέχθηκαν 493 οροί από υγιείς αιμοδότες οι οποίοι ήταν ενημερωμένοι για τους σκοπούς της έρευνας πριν την αποστολή του αίματός τους στο εργαστήριο μας. Το δείγμα ορών ήταν τυχαίο ανά ηλικία (με εξαίρεση τις ηλικίες (0-17) και φύλο. Συγκεκριμένος αριθμός ορών συλλεγόταν κάθε μήνα. Τα δείγματα προερχόταν και από τους τέσσερις νομούς της Κρήτης, από τα τμήματα αιμοδοσίας των: ΠΑΓΝΗ, ΒΓΝΗ , Γ. Ν Χανίων, Γ. Ν Ρεθύμνου , Γ. Ν Αγίου Νικολάου. Για να γίνει στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι αιμοδότες ταξινομήθηκαν ανά ηλικία, φύλο, επάγγελμα και τόπο κατοικίας. Κατά την συλλογή αλλά και κατά την επεξεργασία των δειγμάτων τηρήθηκαν οι κανόνες της ιατρικής δεοντολογίας και ότι είναι σύμφωνο με την νομοθεσία περί προσωπικών δεδομένων.

Χαρακτηρισμός δείγματος

Το δείγμα ήταν αντιπροσωπευτικό, με βάση τον πληθυσμό του κάθε νομού: ν. Ηρακλείου 200 δείγματα (40,6%), ν. Ρεθύμνου 97 δείγματα (19,7%), ν. Χανίων 106 δείγματα (21,5%), ν. Λασηθίου 90 δείγματα (18,3%). Η συλλογή των δειγμάτων συνοδευόταν από ερωτηματολόγιο όπου καταγράφονταν ο τόπος κατοικίας, το φύλο, η ηλικία και το επάγγελμα του κάθε αιμοδότη που συμμετείχε στην έρευνα. Οι τόποι κατοικίας κατηγοριοποιούνταν ως αστική , ημιαστική και αγροτική περιοχή. Από το σύνολο των συμμετεχόντων, οι 305 ήταν άνδρες (62%) και οι 188 γυναίκες (38%). Με βάση την ηλικία διακρίθηκαν 6 ηλικιακές ομάδες : α (18-20) ,β (21-30), γ (31-40), δ (41-50), ε (51-60) και ζ (61-70). Η κατανομή του δείγματος ανά ηλικία ήταν: α ομάδα : 34 οροί , β ομάδα : 112 , γ ομάδα :162, δ ομάδα : 130, ε ομάδα : 35, ζ ομάδα : 2 (18 άτομα χωρίς στοιχεία).

Με βάση το επιδημιολογικό δελτίο που συνόδευε το κάθε δείγμα ορού, έγινε κατάταξη των ορών σε 2 κατηγορίες ΕΡΓ1 και ΕΡΓ2. Στην ΕΡΓ1 κατατάχθηκαν οροί που προέρχονταν από άτομα τα οποία με βάση το επάγγελμα ή την απασχόληση τους είχαν μικρή ή καμία πιθανότητα επαφής με ζώα, ενώ στην ΕΡΓ2 κατατάχθηκαν οι οροί πού προέρχονταν από άτομα των οποίων το επάγγελμα συνεπάγεται μεγάλη πιθανότητα επαφής με ζώα. Στην

ΕΡΓ1 κατατάχθηκαν οι υπάλληλοι γραφείων, ενώ στην ΕΡΓ2 οι αγρότες ,οι κτηνοτρόφοι , οι εργαζόμενοι στην επεξεργασία και μεταποίηση κρέατος και γενικά οι εργαζόμενοι σε εξωτερικούς χώρους ή την ύπαιθρο. Στην ομάδα ΕΡΓ1 κατατάχθηκαν 329 οροί ενώ στην ΕΡΓ2 148. Επιπλέον το δείγμα χαρακτηρίστηκε ανάλογα με τον τόπο διαμονής των αιμοδοτών και διακρίθηκαν 3 ομάδες: αστική προέλευση, ημιαστική, και αγροτοκτηνοτροφική. Ανάλογα με την προέλευση του δείγματος οι οροί κατανέμονται ως εξής: αστική 371 οροί, ημιαστική και αγροτοκτηνοτροφική 122 οροί.

Αυτές οι δύο τελευταίες κατατάξεις - του επαγγέλματος δηλαδή και του τόπου διαμονής δεν μπορεί να είναι απόλυτες, διότι δεν μας κατοχυρώνουν από αλληλοεπικαλύψεις. Αυτό σημαίνει ότι , λόγω της ιδιαιτερότητας της Κρήτης, ένας υπάλληλος γραφείου στην πόλη το απόγευμα μπορεί να δουλεύει στα χωράφια του στο χωριό. Για ένα αριθμό ορών δεν ήταν επαρκή τα στοιχεία του επιδημιολογικού δελτίου (στον πίνακα φαίνονται με την ένδειξη ND)

Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου

Όπως ήδη αναφέρθηκε στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 493 υγιείς αιμοδότες. Όλοι οι οροί ελέγχθηκαν με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (indirect immunofluorescence assay-IFA), για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό IgG και IgM φάσης ΙΙ αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* . Σαν cut off σημείο οροθετικότητας χρησιμοποιήθηκε ο τίτλος αντισωμάτων IgG ≥1/120.

IgG αντισώματα φάσης ΙΙ σε υγιείς αιμοδότες

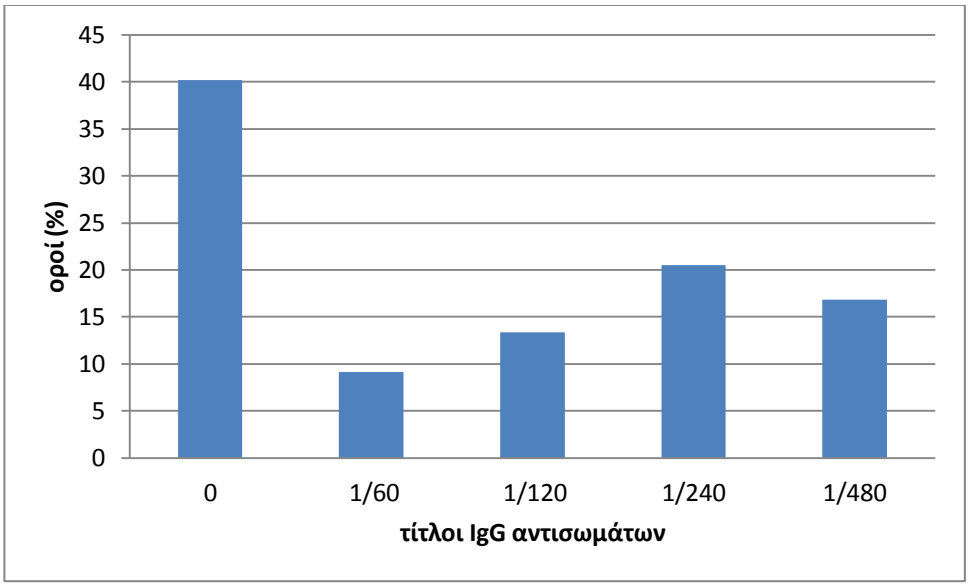
Σε 295 από τους 493 των εξετασθέντων (59,83%) ανιχνεύτηκαν IgG αντισώματα φάσης ΙΙ με τίτλο ≥ 1/60.

Σε 250 αιμοδότες (50,7%) ανιχνεύτηκαν IgG αντισώματα φάσης ΙΙ έναντι της *Coxiella burnetii* με τίτλο IgG ≥1/120 .

Η κατανομή των τίτλων των IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* αποτυπώνεται στον πίνακα 5 και το διάγραμμα 1.

Τίτλος IgG αντισωμάτων	Αριθμός ορών	(%)
0	198	40,16
60	45	9,12
120	66	13,38
240	101	20,48
>=480	83	16,8
	493	

Πίνακας 5: Κατανομή των τίτλων των IgG φάσης ΙΙ αντισωμάτων σε υγιείς αιμοδότες



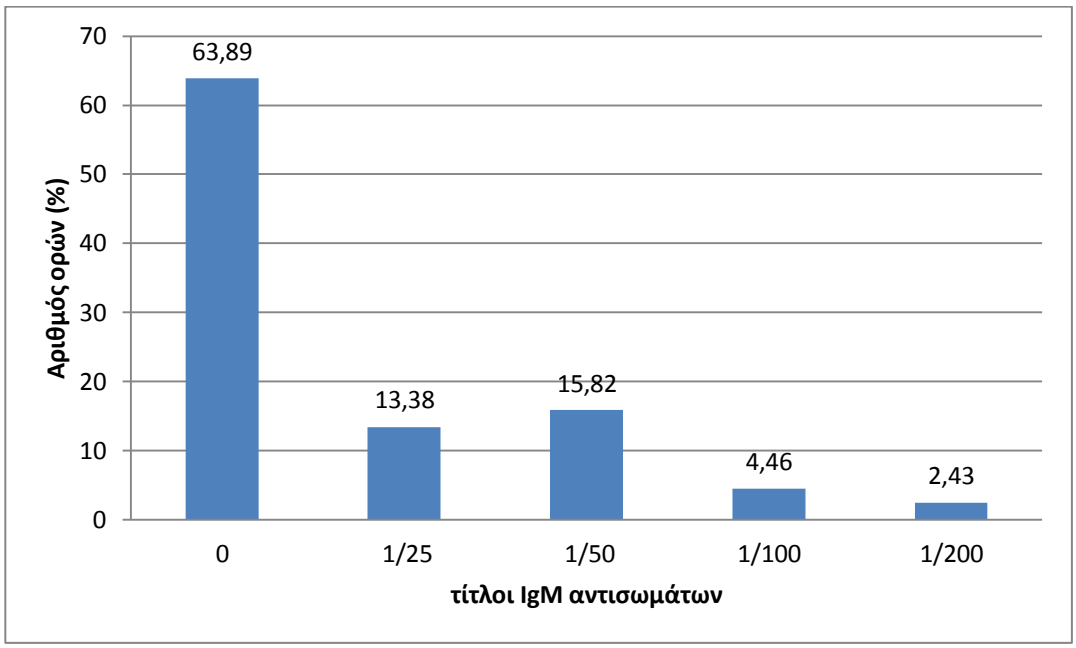
Διάγραμμα 1: Κατανομή των τίτλων των IgG αντισωμάτων έναντι της Coxiella burnetii σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

IgM αντισώματα φάσης ΙΙ σε υγιείς αιμοδότες

Η κατανομή των τίτλων των IgM αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* αποτυπώνεται στον πίνακα 6 και στο διάγραμμα 2.

Τίτλος IgM αντισωμάτων	Αριθμός ορών	(%)
0	315	63,89
1/25	66	13,38
1/50	78	15,82
1/100	22	4,46
>=1/200	12	2,43

Πίνακας 6: Κατανομή των τίτλων των IgM φάσης ΙΙ αντισωμάτων σε υγιείς αιμοδότες



Διάγραμμα 2 : Κατανομή των τίτλων των IgM αντισωμάτων έναντι της Coxiella burnetii σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

Σε 36,10% (178/493) των αιμοδοτών ανιχνεύτηκαν IgM αντισώματα φάσης ΙΙ με τίτλο αντισωμάτων >=1/25, ενώ 22,7% (112/493) των αιμοδοτών ήταν θετικοί όταν ελήφθη ως cut-off για την οροθετικότητα τίτλος αντισωμάτων φάσης ΙΙ έναντι της *Coxiella burnetii* IgM >=1/50.

Σε διάφορες δημοσιευμένες εργασίες σε άλλες χώρες, οι οποίες αφορούν οροεπιδημιολογικές μελέτες είτε σε υγιή πληθυσμό, είτε σε ασθενείς, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το cut – off point για να θεωρηθεί ένα δείγμα θετικό

Σε κάποιες μελέτες ως cut – off point για τα IgG αντισώματα θεωρείται ο τίτλος IgG >= 1/120, ενώ σε άλλες ο τίτλος IgG >= 1/60. Ο ορισμός του cut – off εξαρτάται από την περιοχή, αλλά και από το είδος και την επεξεργασία του αντιγόνου που χρησιμοποιείται. Σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρείας, του διαγνωστικού kit ως cut – off point για τα IgG αντισώματα συστήνεται ο τίτλος IgG >= 1/60.

Αποφασίσαμε τελικά για την ανάλυση των αποτελεσμάτων στη μελέτη μας να χρησιμοποιήσουμε ως cut – off point για τα IgG αντισώματα τον τίτλο ≥ 1/120. Με βάση αυτό το cut – off point, η οροθετικότητα προσδιορίστηκε στο 50,70% (250/493).

Να σημειωθεί ότι σε 115 αιμοδότες (23,3%) ανιχνεύτηκαν ταυτόχρονα IgG και IgM αντισώματα φάσης ΙΙ έναντι της *Coxiella burnetii* σε τίτλους >= 1/60 και >= 1/25 αντίστοιχα (πίνακας 7). Μάλιστα, σε 15,6% των συμμετεχόντων (77/493 αιμοδότες) έγινε ταυτόχρονη ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων στο ίδιο δείγμα ορού σε τίτλους >= 1/120 και >= 1/50 αντίστοιχα (πίνακας 7).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις ελήφθησαν υπ' όψιν στο 2^{ο} μέρος της μελέτης, προκειμένου να προσδιορίσουμε τα διαγνωστικά cut – offs για την εργαστηριακή επιβεβαίωση της οξείας λοίμωξης.

	IgM:1/25	IgM:1/50	IgM:1/100	IgM:1/200	
IgG:1/60	3	6	1		10
IgG:1/120	5	10		1	16
IgG:1/240	16	20	3	4	43
IgG:1/480	7	23	14	2	46
	31	59	18	7	115

Πίνακας 7: Στο 15,6% των συμμετεχόντων (77/493 αιμοδότες) έγινε ταυτόχρονη ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων στο ίδιο δείγμα ορού σε τίτλους ≥ 1/120 και ≥ 1/50 αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση

Παρακάτω ακολουθεί η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, προκειμένου να προσδιοριστούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την οροθετικότητα. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων ως θετικό δείγμα θεωρήθηκε δείγμα ορού με τίτλους IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ ≥ 1/120.

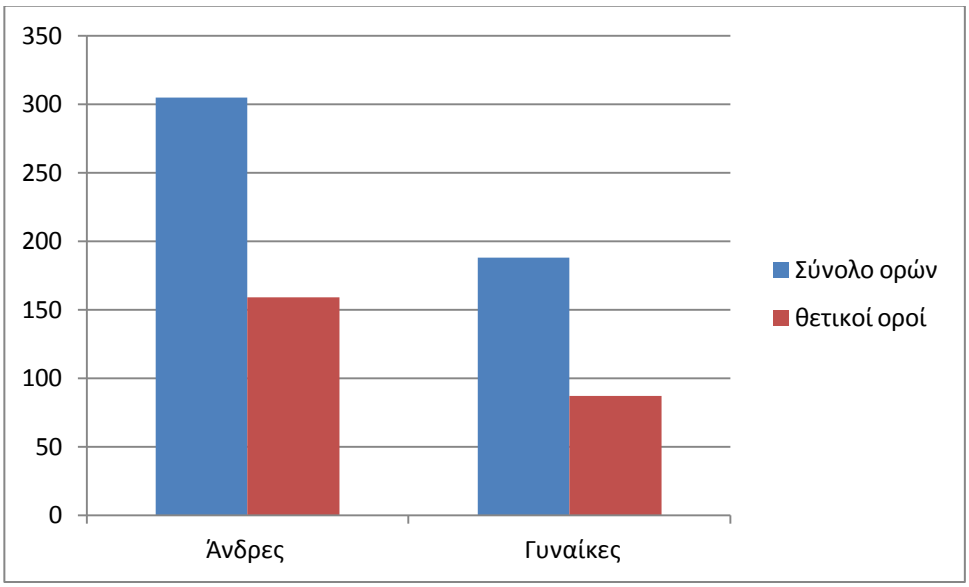
Ο συνολικός οροεπιπολασμός στο σύνολο του δείγματος ήταν 50,70% (250/493).

Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο

Η οροθετικότητα στους άνδρες ήταν 52,13% και στις γυναίκες 46,27%. (Πίνακας 8 και διάγραμμα 3). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην οροθετικότητα ανάμεσα στα δύο φύλα (f=0.015, p=0.9)

Φύλο	Αριθμός ορών	θετικοί	% ποσοστό
Άνδρες	305	159	52,13
Γυναίκες	188	87	46,27
Σύνολο	493	246	49,89

Πίνακας 8: Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο (cut – off point IgG ≥ 1/120).



Διάγραμμα 3: Οροθετικότητα ανάλογα με το φύλο σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη (cut – off point IgG ≥ 1/120).

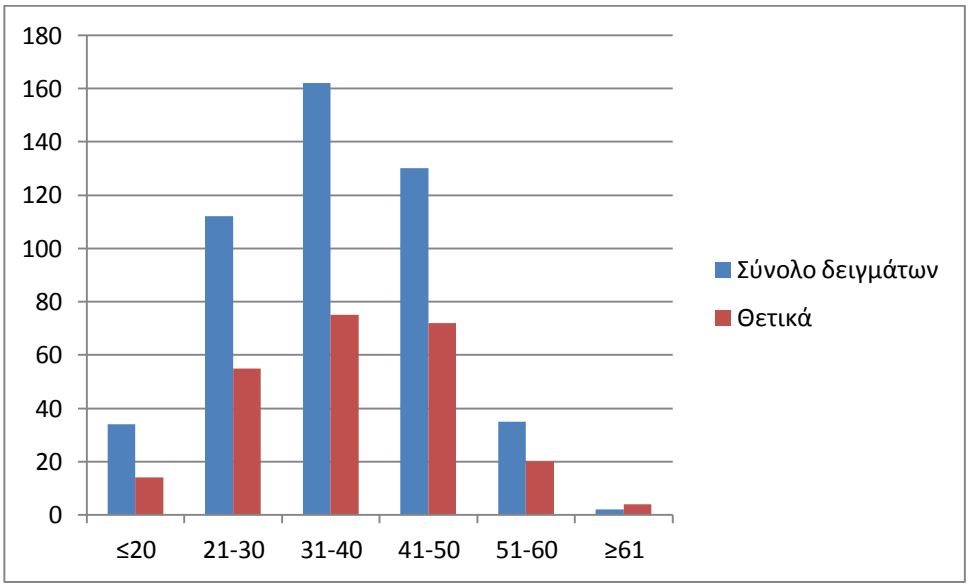
Οροθετικότητα ανάλογα με την ηλικία

Οι αιμοδότες ταξινομήθηκαν σε έξι ηλικιακές ομάδες: <20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 και >61 έτη.

Ηλικιακές ομάδες	Σύνολο δειγμάτων 475	Θετικά	(%)
≤20	34	14	41,17
21-30	112	55	49,10
31-40	162	75	46,29
41-50	130	72	55,38
51-60	35	20	57,14
≥61	2	4	50

Πίνακας 9: Οροεπιπολασμός IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* σε δείγμα υγιούς πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία (cut – off point IgG ≥ 1/120)

Ο μεγαλύτερος οροεπιπολασμός παρατηρήθηκε στις ηλικιακές ομάδες *51-60* (57,14%) και *41-50* (55,38 %). Και πάλι όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 9 και διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4: Οροθετικότητα ανά ηλικιακή ομάδα (cut – off point IgG ≥1/120)

Οροθετικότητα ανάλογα με την εποχή

Αν και η οροθετικότητα εμφάνησε τα υψηλότερα ποσοστά στα τέλη της άνοιξης και του καλοκαιριού οι διαφορές δε φάνηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές (p=0.32) (Πίνακας 10).

Εποχή	Σύνολο	Θετικά	%
Χειμώνας	104	54	51,92
Άνοιξη	123	63	51,21
Καλοκαίρι	122	63	51,63
Φθινόπωρο	144	62	43

Πίνακας 10: Οροθετικότητα ανά εποχή (cut – off point IgG ≥1/120)

Οροθετικότητα ανάλογα με την επαγγελματική απασχόληση

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά το ύψος των αντισωμάτων, οι οποίες να σχετίζονται με το βαθμό επαφής με ζώα ή με το επάγγελμα, αν και τα νούμερα ήταν κοντά σε επίπεδο σημαντικότητας (p=0.057).

Από τους 329 συμμετέχοντες που ανήκαν στην κατηγορία επαγγέλματα ΕΡΓ1 οι 50 (15%) ήταν οροθετικοί για IgG αντισώματα, ενώ από τους 148 που ανήκαν στην κατηγορία ΕΡΓ2 οι 34 (23 %) βρέθηκαν να είναι οροθετικοί.

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ των δύο επαγγελματικών κατηγοριών (f=3.64, p=0.057). Αυτη η διαφορά αποδίδεται στο γεγονός ότι η τοπική οικονομική δραστηριότητα βασίζεται στην εκτροφή ζώων. Αυτό συνεπάγεται μια μόνιμη και συνεχή επαφή των ανθρώπων με διάφορα κατοικίδια ζώα με συνέπεια την υψηλού βαθμού έκθεσή τους.

Ομάδα	Νο ορών	θετικοί	%
ΕΡΓ1	329	50	15
ΕΡΓ2	148	34	23

Πίνακας 11: Οροθετικότητα ανάλογα με το επάγγελμα (cut – off point IgG ≥ 1/256)

Οροθετικότητα ανάλογα με τον τόπο κατοικίας

Τα δείγματα προερχόταν από χωριά, κωμοπόλεις και πόλεις της Κρήτης. Ανάλογα με τον τόπο διαμονής-κατοικίας και την προέλευση του δείγματος διακρίθηκαν 3 ομάδες: Αστικές Ημιαστικές, Γεωργοκτηνοτροφικές περιοχές. Στον πίνακα 12 φαίνεται η οροθετικότητα ανά περιοχή.

Οι αστικές περιοχές παρουσίασαν υψηλότερη οροθετικότητα σε σύγκριση με τις ημιαστικές και γεωργοκτηνοτροφικές, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (p=0.99, f=0.00).

Προέλευση	Σύνολο ορών 493	Θετικοί οροί	%
Αστική	371	179	48,2
Αγροτ/κή/Ημιαστική	122	61	50

Πίνακας 12: Οροθετικότητα ανά περιοχή: Αστικές Ημιαστικές Γεωργοκτηνοτροφικές

Οροθετικότητα ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή

Σε επίπεδο περιοχών, αναδεικνύεται μια στατιστικά σημαντική ομοιογένεια (f=2.88, p=0.036), με το νομό Ηρακλείου να δείχνει στατιστικά υψηλότερους τίτλους σε σχέση με το νομό Λασιθίου (p=0.008).

Στον καθένα από τους προαναφερόμενους 4 νομούς της Κρήτης ο οροεπιπολασμός ήταν ο εξής : νομός Ηρακλείου 56%, νομός Ρεθύμνου 45%, νομός Χανίων 44.3% και νομός Λασιθίου 60% (Πίνακας 13).

Περιοχές	493 Συνολο	Θετικά	%
νομός Ηρακλείου	200	112	56
νομός Ρεθύμνου	97	44	45
νομός Χανίων	106	47	44,3
νομός Λασιθίου	90	54	60

Πίνακας 13: Οροεπιπολασμός IgG αντισωμάτων έναντι της Coxiella burnetii (cut – off point IgG ≥ 1/120), σε δείγμα υγιούς πληθυσμού ανάλογα με τη διαμονή (ανά νομό της Κρήτης).

Συμπερασματικά

Μεγαλύτερος οροεπιπολασμός καταγράφηκε στους άνδρες (52,13%), από ότι στις γυναίκες (46,27%), και στις ηλικιακές ομάδες *51-60* (57,14%) και *41-50* (55,38%).

Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές αποκαλύφθηκαν ανάμεσα στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες και στον τόπο κατοικίας (αστικές-ημιαστικές-γεωργοκτηνοτροφικές περιοχές, p=0.99, f=0.00). Στατιστικά σημαντική διαφορά ανευρέθηκε μεταξύ των δύο επαγγελματικών κατηγοριών (f=3.64, p=0.057).

Μέρος Β

Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη

Καταγραφή κλινικών περιστατικών

Από τον Ιανουάριο του 2006 έως το Δεκέμβρη του 2011 ελέγχθηκαν 1399 ασθενείς με υποψία οξείας λοίμωξης.

Έτος	Ιαν	Φεβ	Μάρ	Απρ	Μαι	Ιουν	Ιούλ	Αύγ	Σεπ	Οκτ	Νοε	Δεκ	**Σύνολο**
2006	27	26	34	14	8	28	30	27	29	33	25	16	297
2007	22	27	17	14	15	10	17	18	13	23	24	8	208
2008	16	19	13	18	14	16	14	25	20	11	25	21	212
2009	19	23	13	17	16	15	16	6	24	19	10	13	191
2010	14	20	21	6	26	21	15	20	19	26	21	13	222
2011	21	20	15	30	21	25	25	25	29	16	21	21	269
Σύνολο	**119**	**135**	**113**	**99**	**100**	**115**	**117**	**121**	**134**	**128**	**126**	**92**	**1399**

Πίνακας 14 : Κατανομή των ελεγχθέντων δειγμάτων ανά μήνα και ανά έτος.

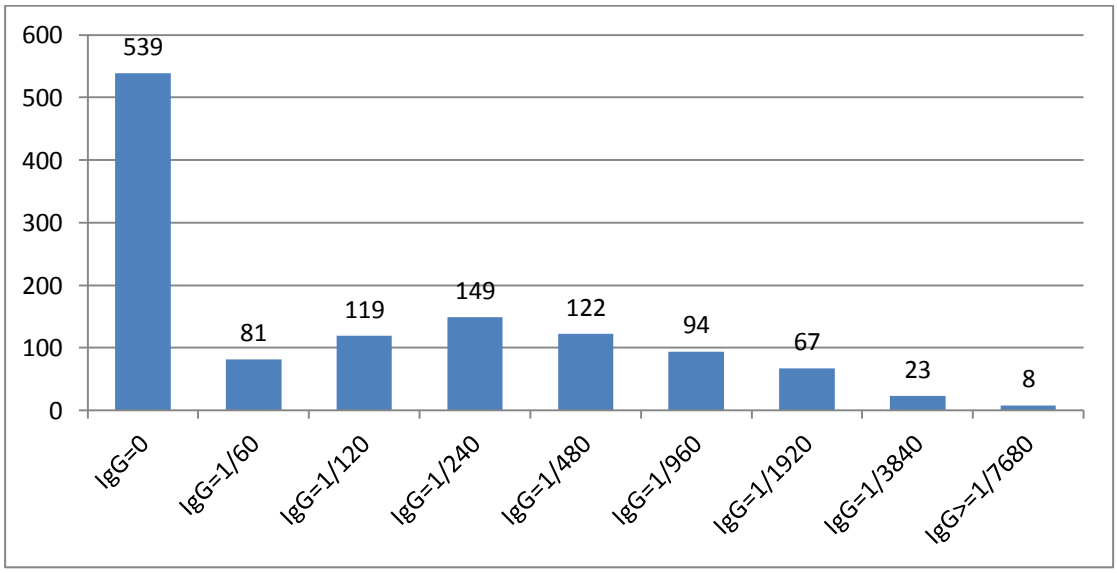
Για 1202 (85,91%),από τους παραπάνω ασθενείς ήταν διαθέσιμο προς έλεγχο ένα μοναδικό δείγμα ορού ενώ για τους υπόλοιπους 197 ασθενείς ήταν διαθέσιμο και δεύτερο ή τρίτο δείγμα ορού (με διαφορά συνήθως μεταξύ των δυο δειγμάτων 12-20 ημέρες)

Αρ. Ασθενών	Τίτλος IgM αντισωμάτων
938	0
87	1/25
65	1/50
40	1/100
37	1/200
15	1/400
13	1/800
3	1/1600
4	≥1/3200

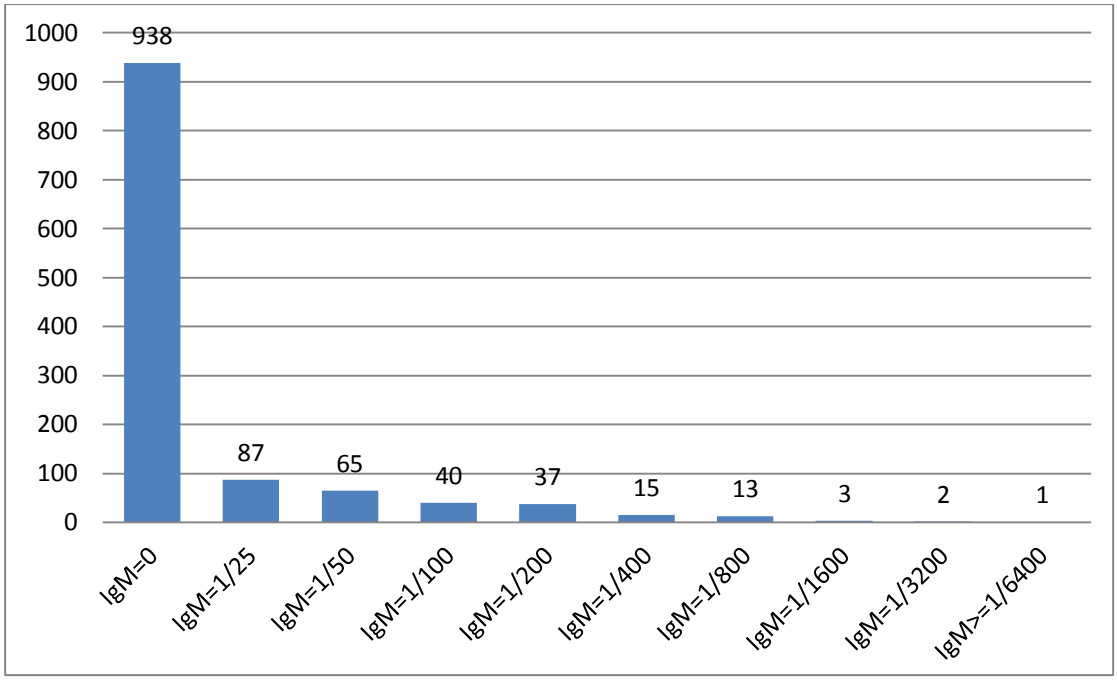
Πίνακας 15: Κατανομή του τίτλου IgM αντισωμάτων φάσης ΙΙ στους εξετασθέντες ορούς από 1202 ασθενείς με υποψία πυρετού Q-οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού)

Αρ. Ασθενών	Τίτλος IgG αντισωμάτων
539	0
81	1/60
119	1/120
149	1/240
122	1/480
94	1/960
67	1/1920
31	≥3840

Πίνακας 16 : Κατανομή του τίτλου IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ στους εξετασθέντες ορούς από 1202 ασθενείς με υποψία πυρετού Q -οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού)



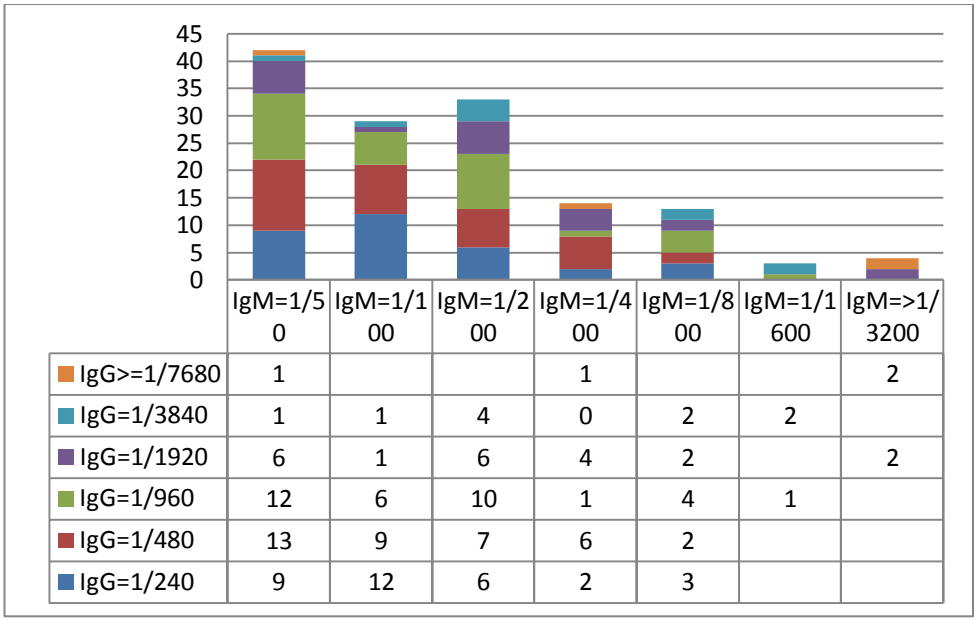
Διάγραμμα 5: Κατανομή των IgG αντισωμάτων σε 1202 ορούς από ασθενείς με υποψία πυρετού Q (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού).



Διάγραμμα 6: Κατανομή των τίτλων των IgM αντισωμάτων σε σε 1202 ορούς από ασθενείς με υποψία πυρετού Q (συμπεριλαμβάνονται οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού)

		IgG=0	**IgG=1/**	**IgG=1/**	**IgG=1/**	**IgG=1/**	**IgG=1/**	**IgG=1/**	**IgG ≥1/**	
		0	**60**	**120**	**240**	**480**	**960**	**1920**	**>=3840**	
IgM=0	**IgM=0**	503	65	95	108	73	40	38	16	**938**
IgM=1/	**25**	16	10	11	9	12	20	8	1	**87**
IgM=1/	**50**	10	3	10	9	13	12	6	2	**65**
IgM=1/	**100**	6	3	2	12	9	6	1	1	**40**
IgM=1/	**200**	3		1	6	7	10	6	4	**37**
IgM=1/	**400**	1			2	6	1	4	1	**15**
IgM=1/	**800**				3	2	4	2	2	**13**
IgM=1/	**1600**						1		2	**3**
IgM≥1/	**3200**							2	2	**4**
		539	**81**	**119**	**149**	**122**	**94**	**67**	**31**	**1202**

Πίνακας 17: Τίτλοι IgM και IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε ορούς ασθενών με υποψία πυρετού Q (οξεία λοίμωξη) (Συμπεριλαμβάνονται μόνο 1202 ασθενείς από τους οποίους υπήρχε διαθέσιμο ένα μοναδικό δείγμα ορού).



	IgM=1/50	IgM=1/100	IgM=1/200	IgM=1/400	IgM=1/800	IgM=1/1600	IgM=>1/3200
IgG>=1/7680	1			1			2
IgG=1/3840	1	1	4	0	2	2	
IgG=1/1920	6	1	6	4	2		2
IgG=1/960	12	6	10	1	4	1	
IgG=1/480	13	9	7	6	2		
IgG=1/240	9	12	6	2	3		

Διάγραμμα 7: Τίτλοι IgM και IgG αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε ορούς ασθενών με υποψία πυρετού Q -οξεία λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένα μοναδικό δείγμα ορού)

Με βάση τα παραπάνω, από τους 1202 ασθενείς με ένα μοναδικό δείγμα ορού διαθέσιμο προς έλεγχο, θετικό ορολογικό έλεγχο εμφάνισαν 138 ασθενείς. Σ' αυτούς τους 138 ασθενείς η εργαστηριακή επιβεβαίωση βασίστηκε στην ταυτόχρονη εμφάνιση IgM και **IgG** αντισωμάτων **φάσης ΙΙ σε τίτλους IgM** φάσης ΙΙ **≥ 1/50 και** IgG φάσης ΙΙ ≥1/240.

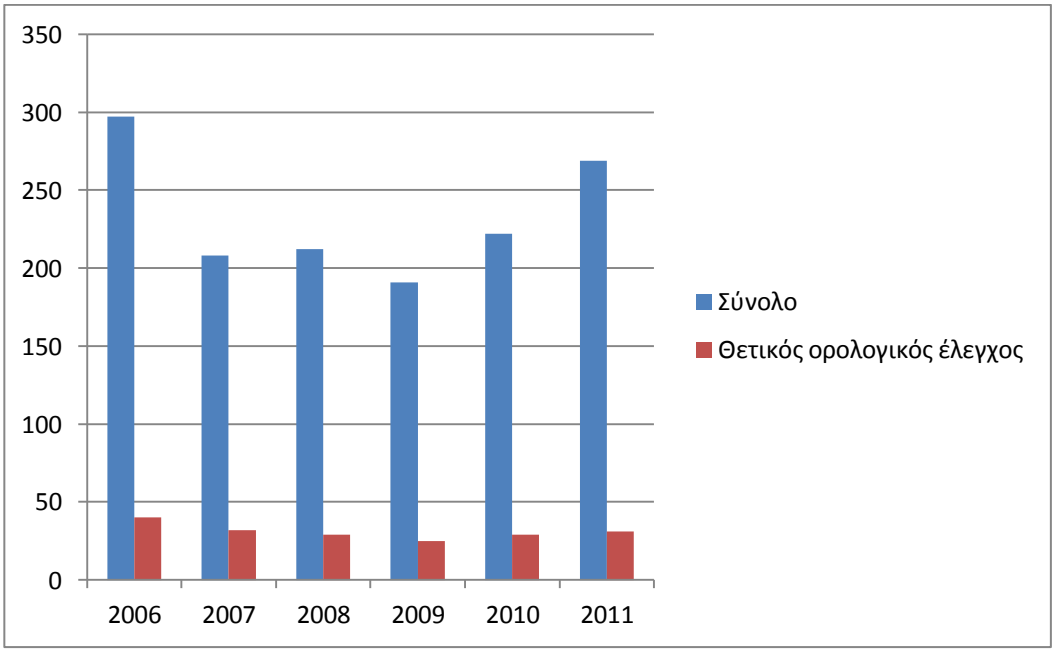
Από τους 197 ασθενείς που ήταν ήταν διαθέσιμο και δεύτερο δείγμα ορού (στη φάση της ανάρρωσης) εργαστηριακή επιβεβαίωση (4πλασιασμός ή ορομετατροπή σε 2 διαδοχικά δείγματα ορών με διαφορά 15-20 ημερών) έγινε σε 46 ασθενείς.

Συνολικά 184 ασθενείς (138+ 46) πληρούσαν τα ορολογικά εργαστηριακά κριτήρια, και τουλάχιστον ένα από τα κλινικά κριτήρια και θεωρήθηκαν ως επιβεβαιωμένες περιπτώσεις οξείας λοίμωξης πυρετού Q .

Στις δύο περιπτώσεις που τα περιστατικά δεν πληρούσαν τα ορολογικά κριτήρια για την επιβεβαίωση του κρούσματος, το βακτήριο ανιχνεύθηκε στο αίμα των ασθενών με τη μέθοδο της PCR .

Έτος	Σύνολο	Θετικός ορολογικός έλεγχος	%
2006	297	40	13,46
2007	208	32	15,3
2008	212	29	13,67
2009	191	25	13,08
2010	222	29	13,06
2011	269	31	11,52
	1399	186	13,29

Πίνακας 18 : Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος.



Διάγραμμα 8: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος

Επιβεβαιωμένα περιστατικά

Συνολικά οι 186 περιπτώσεις οι οποίες πληρούσαν τα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια της νόσου θεωρήθηκαν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις λοίμωξης. Σε αυτές τις 138 περιπτώσεις η επιβεβαίωση βασίστηκε σε ένα μοναδικό δείγμα ορού.

Δεύτερο δείγμα ορού ήταν διαθέσιμο σε 197 ασθενείς, στους 46 από τους οποίους η επιβεβαίωση της διάγνωσης έγινε μετά από ορομετετροπή ή 4πλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων.

Σε δύο περιπτώσεις που τα περιστατικά δεν πληρούσαν τα ορολογικά κριτήρια για επιβεβαίωση κρούσματος, το βακτήριο ανιχνεύθηκε στο αίμα και σε δείγμα ιστού από λεμφαδένα των ασθενών με τη μέθοδο της PCR .

	Αριθμός ασθενών προς διερεύνηση	Εργαστηριακή επιβεβαίωση
Ένα μοναδικό δείγμα ορού	1202	138 (με βάση **IgM** φάσης ΙΙ **≥ 1/50** **<u>και</u>** IgG φάσης ΙΙ ≥1/240)
Τουλάχιστον 2 δείγματα ορών	197	46 (ορομετατροπή ή 4πλασιασμός)
		PCR σε ολικό αίμα και λεμφαδένα
ΣΥΝΟΛΟ	1399	186 περιστατικά

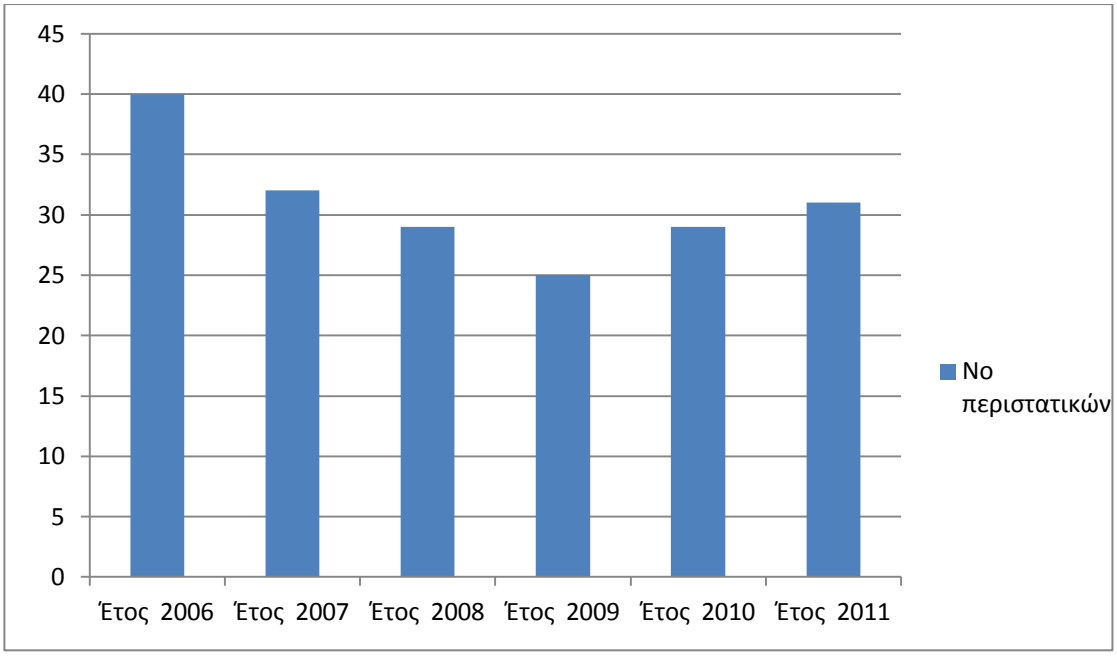
Πίνακας 19: Συγκεντρωικός πίνακας επιβεβαιωμένων περιστατικών

Κατανομή περιπτώσεων ανά φύλο

Από τους 186 ασθενείς, οι 94 (50.5%) ήταν γυναίκες, ενώ οι 49.46% (92/186) ήταν άνδρες. Φαίνεται λοιπόν ότι η νόσος προσβάλλει το ίδιο και τα δυο φύλα.

Ετήσια κατανομή

Από το 2006 έως το 2011 καταγράφηκαν τα εξής περιστατικά: 40 περιστατικά (21,50%) καταγράφηκαν το 2006, 32 περιστατικά (17,20%) το 2007, 29 (15,59%) το 2008, 25 περιστατικά (13,44%) το 2009, 29 περιστατικά (15,59%) το 2010 και 31 (16,66%) το 2011. Η κατανομή ανά έτος των περιστατικών πυρετού Q αποτυπώνεται στον πίνακα 20 και στα διαγράμματα 9 και 10.



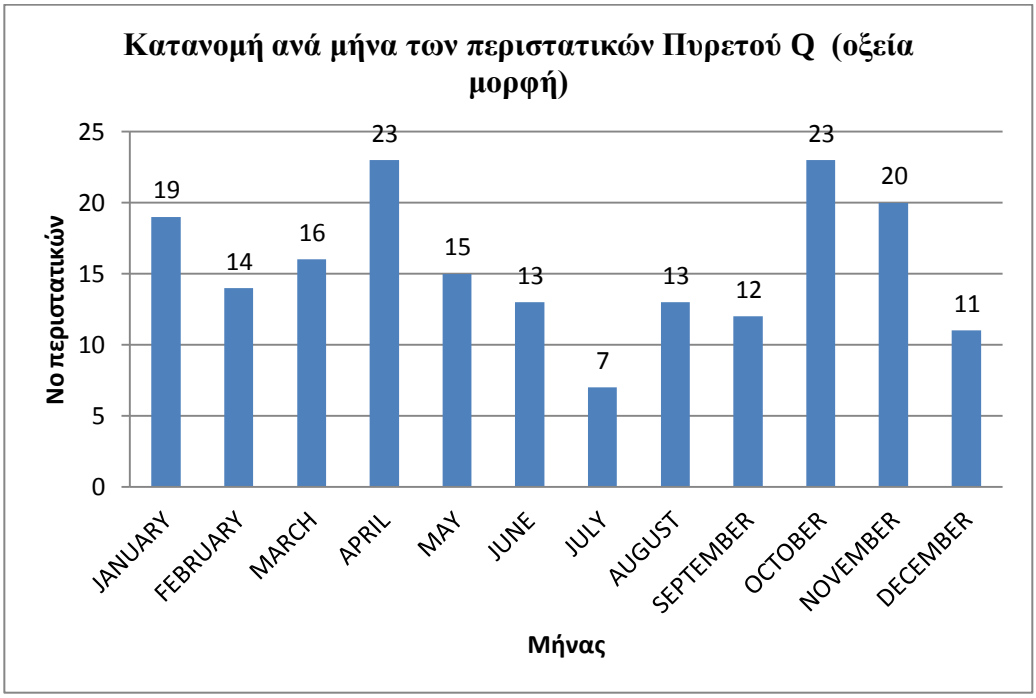
Διάγραμμα 9: Ετήσια κατανομή των περιπτώσεων

Διάγραμμα 10 : Ετήσια κατανομή της νόσου κατά τα έτη 2006 έως και 2011.

Μηνιαία κατανομή

	JANUARY	FEBRUARY	MARCH	APRIL	MAY	JUNE	JULY	AUGUST	SEPTEMBEI	OCTOBER	NOVEMBEI	DECEMBER	TOTAL
2006	11	6	5	2	1	2	0	3	2	4	3	1	40
2007	0	2	1	2	0	4	5	5	1	4	7	1	32
2008	2	1	3	6	4	3	1	1	2	3	3	0	29
2009	2	2	4	3	3	1	0	0	3	3	3	1	25
2010	1	1	2	3	3	1	0	1	1	8	2	6	29
2011	3	2	1	7	4	2	1	3	3	1	2	2	31
TOTAL	**19**	**14**	**16**	**23**	**15**	**13**	**7**	**13**	**12**	**23**	**20**	**11**	**186**

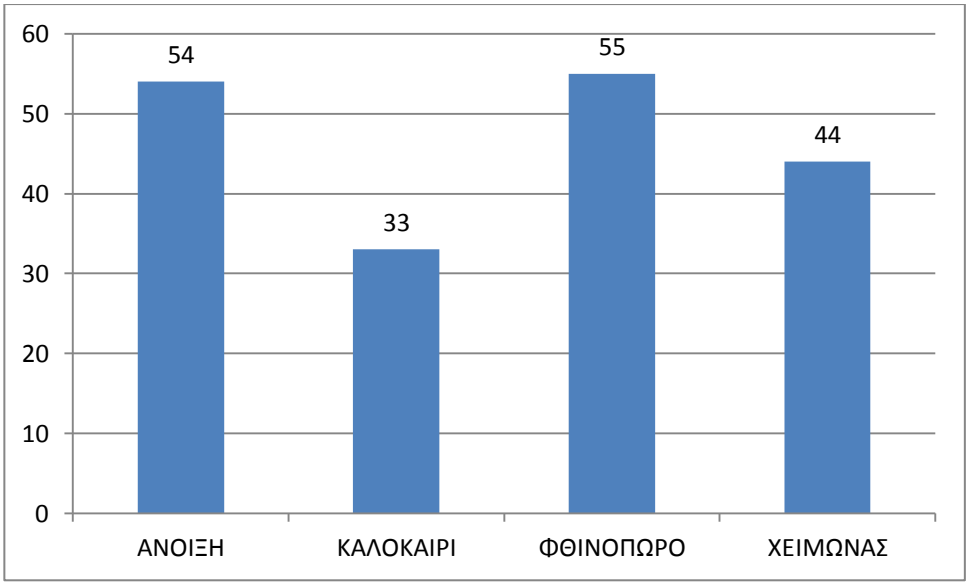
Πίνακας 20: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος και μήνα



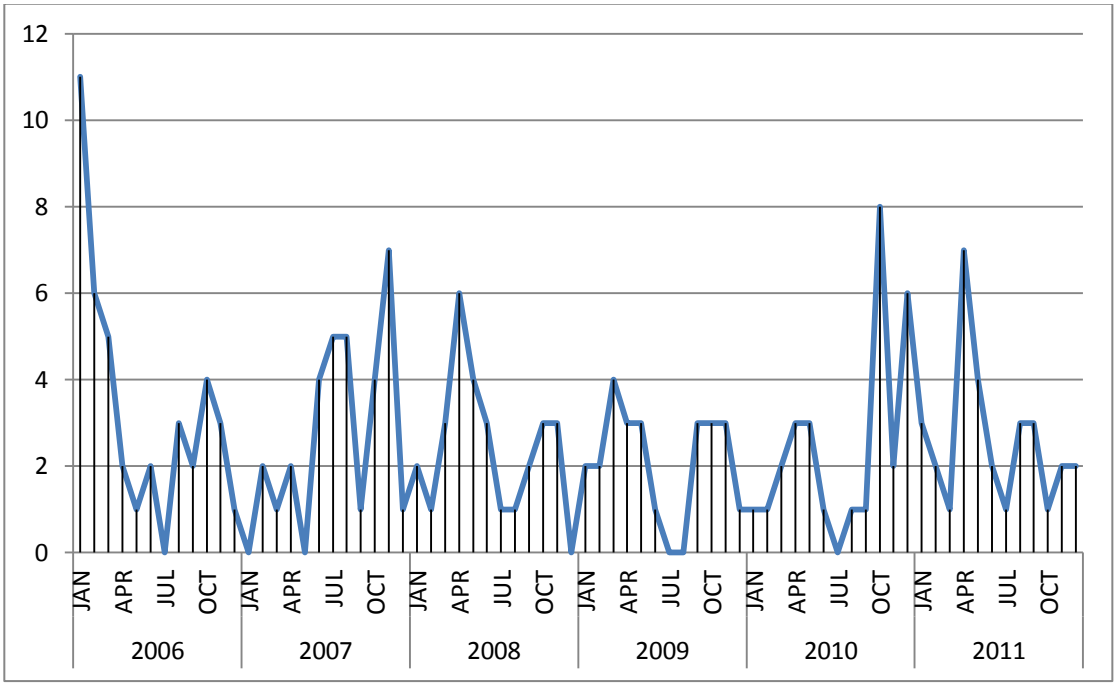
Διάγραμμα 11: Μηνιαία κατανομή των περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q

Εποχιακή κατανομή της νόσου

Η εποχιακή κατανομή των 186 περιπτώσεων οξείας μορφής πυρετού Q έδειξε μια υψηλή επίπτωση της νόσου την άνοιξη και το φθινόπωρο (Διάγραμμα 12). Πράγματι το 20,43% των περιστατικών (38/186) καταγράφηκαν τους μήνες Απρίλιο και Μάιο (Διάγραμμα 12) και το 23,11 % (43/186) τους μήνες Οκτώβρη και Νοέμβρη.



Διάγραμμα 12: Εποχιακή κατανομή των 186 περιπτώσεων οξείας μορφής πυρετού Q.



Διάγραμμα 13: Κατανομή των επιβεβαιωμένων περιστατικών οξείας μορφής πυρετού Q ανά/έτος και ανά μήνα

Κλινική εικόνα

Οι κυρίαρχες κλινικές εκδηλώσεις στην πλειοψηφία των ασθενών ήταν εμπύρετο και συμπτωματολογία λοίμωξης αναπνευστικού με βήχα ξηρό και διάχυτες μυαλγίες-κακουχία.

Συμπτωματολογία	N	%
Εμπύρετο	184	99%
Ρίγος-φρίκια	145	77.9%
Βήχας	150	80.6%
Αρθραλγίες	65	35%
Μυαλγίες	112	60.2%
Κακουχία	108	58%
Έμετοι-ναυτία	28	15%
Ανορεξία	38	20.4%
Κεφαλαλγία	102	54.8%
Εφιδρώσεις	37	20%

Πίνακας 21: Τα συχνότερα γενικά συμπτώματα σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q.

Κλινικές εκδηλώσεις	**N**	**%**
Εμπύρετο	**184/186**	**99%**
Λοίμωξη αναπνευστικού	**158/186**	**84.9%**
Συμμετοχή ΚΝΣ	**65/186**	**34.9%**
Συμπτωματολογία από το ΓΕΣ	**33/186**	**17.7%**
Λεμφαδενοπάθεια	**18/186**	**9.6%**
Σπληνομεγαλία	**13/186**	**7%**
Δερματικές εκδηλώσεις	**9/186**	**4.8%**

Πίνακας 22: Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με οξύ πυρετό Q

Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q

Ο χρόνιος πυρετός Q ορίζεται ως η ορολογική και κλινική ένδειξη χρόνιας λοίμωξης σε συνδιασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα και την PCR.

Συναντάται σε περίπου έναν στους πέντε ασθενείς με οξύ πυρετό Q (συμπτωματικό ή μη) και μπορεί να εμφανιστεί με υποκλινικές εκδηλώσεις μήνες ή και χρόνια μετά από την οξεία νόσο (9, 69-70, 105, 119, 121, 174).

Ο αρχικός έλεγχος γίνεται με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων φάσης ΙΙ και στη συνέχεια οι θετικοί οροί ελέγχονται για την παρουσία αντισωμάτων έναντι φάσης Ι και ΙΙ για τα IgG και IgM. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να καταγράψει την κινητική των αντισωμάτων έναντι της φάσης Ι και ΙΙ για την *C. burnetii,* κατά την πορεία της χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q, σε μια προσπάθεια να τονιστεί ο ρόλος της παρακολούθησης της κινητικής αυτής, όσον αφορά την ορολογική ένδειξη θεραπείας ή υποτροπής.

Κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 10 ετών, από το 2001 έως το 2010, καταγράφηκαν 35 ασθενείς, από την Ελλάδα κυρίως και κάποιοι από την Κύπρο, με ορολογική ένδειξη χρόνιου πυρετού Q, και παρακολουθήθηκαν για ένα χρόνο τουλάχιστον με το λιγότερο τρία

δείγματα ορού από τον κάθε ασθενή για την εν λόγω χρονική περίοδο. Η διάγνωση του πυρετού Q βασίστηκε στο συνδιασμό ανεύρεσης αντισωμάτων IgG έναντι των αντιγόνων φάσης I σε τίτλο 1/1024 ή και περισσότερο, σαν μείζον κριτήριο, σε συνδιασμό με συμβατή κλινική εικόνα χρόνιας λοίμωξης από πυρετό Q.

Ως ορολογική ένδειξη υποτροπής ορίστηκε η νέα αύξηση των αντισωμάτων IgG φάσης I σε τίτλους πάνω από 1/1024 σε δύο δείγματα, αφού ο ασθενής είχε θεωρηθεί θεραπευμένος, με βάση ορολογικά κριτήρια.

Όλα τα δείγματα ελέγχθηκαν μέσω της μεθόδου του έμμεσου ανοσοφθορισμού χρησιμοποιώντας σε όλα τα δείγματα το ίδιο διαγνωστικό kit (FOCUS Diagnostics, Cypress, California, USA), το οποίο ελέγχει αντισώματα έναντι τόσο της φάσης I όσο και έναντι της φάσης II για τα IgG και τα IgM.

Η στατιστική ανάλυση έγινε βάση του IBM SPSS v.19 software; level of significance was set at $p<0.05$.

Ο μέσος όρος για τα IgG φάσης I αντισώματα ήταν 1:512 ενώ για τα IgG φάσης II ήταν 1:2048 (0-65.536). Και οι δύο κατηγορίες αντισωμάτων παρέμειναν ανιχνεύσιμες καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης στην πλειονότητα των περιπτώσεων (31 από τους 35 ασθενείς της μελέτης μας). Οχτώ ασθενείς παρουσίασαν ορολογική ένδειξη υποτροπής.

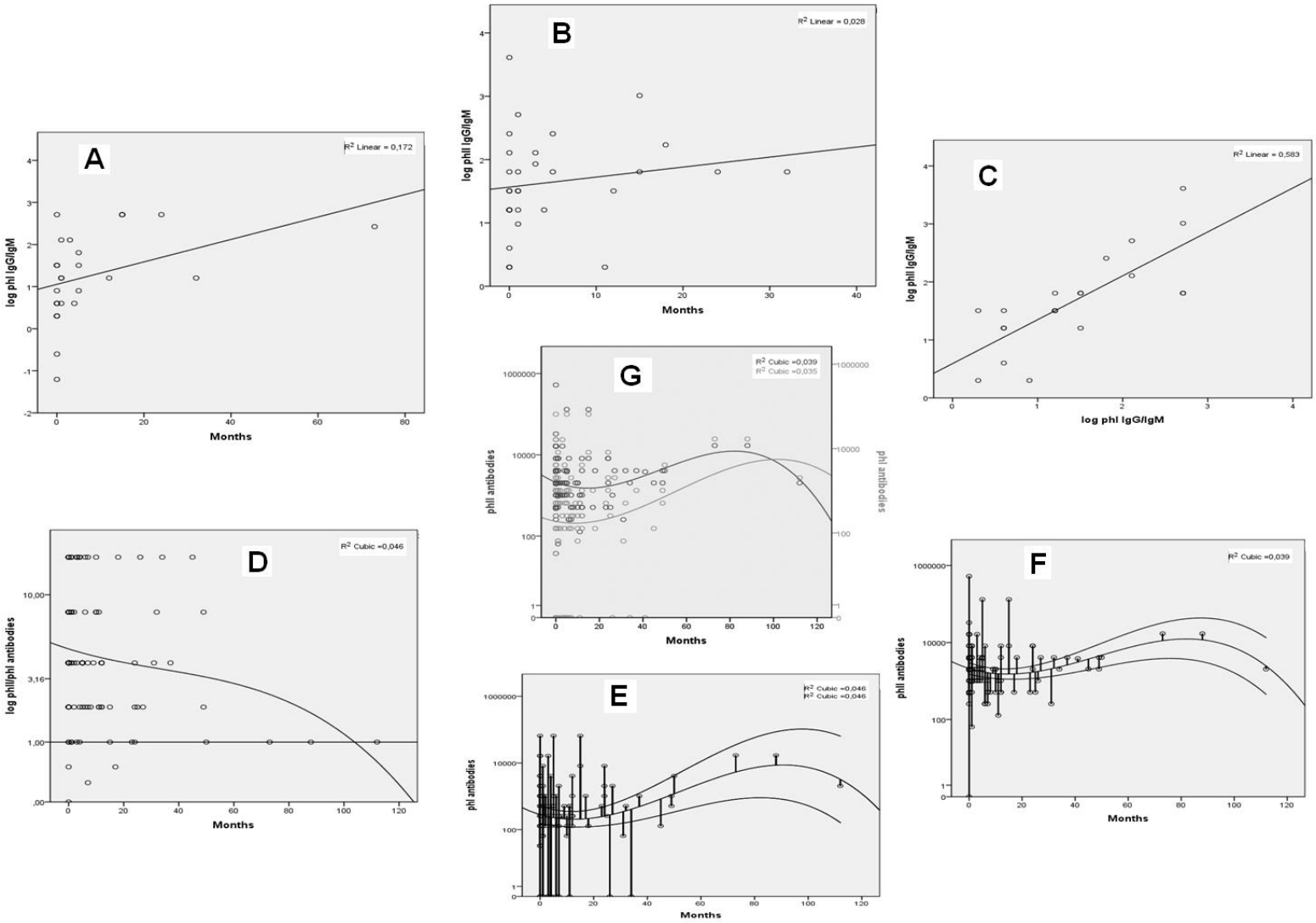
Προσπαθώντας να αναγνωρίσουμε ένα πιθανό μοντέλο κινητικότητας των IgM αντισωμάτων, υπολογίσαμε τη διακύμανση του λόγου των αντισωμάτων IgG/IgM στο χρόνο.

Η διακύμανση του λόγου IgG/IgM στο χρόνο ήταν παρόμοια τόσο για τα φάσης I όσο και για τα φάσης II αντισώματα, αν και στην περίπτωση των αντισωμάτων φάσης I η αντίστοιχη γραφική παράσταση ήταν πιο απότομη. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι, κατά τη διάρκεια του αρχικού σταδίου της λοίμωξης, μπορεί να υπάρχουν κάποιοι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων IgM φάσης I τα οποία όμως, τείνουν να μηδενιστούν με το πέρασμα του χρόνου.

Όσον αφορά στα αντισώματα φάσης II, το κλάσμα σπάνια ήταν μικρότερο του ενός (IgM>IgG) (Διαγραμμα 14 A, B). Σε γενικές γραμμές ο λόγος των αντισωμάτων έναντι της φάσης II IgG/IgM σε σχέση με τον αντίστοιχο λόγο για τα φάσης I αντισώματα ήταν πάνω από το ένα (Διαγραμμα 14 C). Συνολικά τα αντισώματα έναντι της φάσης II τείνουν να παραμένουν σε υψηλότερους τίτλους σε σχέση με τα φάσης I εκτός από την αρχική περίοδο της λοίμωξης όπου, υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις, με αντίστροφους τίτλους. Με το

πέρασμα του χρόνου ο λόγος των αντισωμάτων φάσης ΙΙ προς φάσης Ι έτεινε προς τη μονάδα, πιθανά λόγω της τάσης εξίσωσης (Διαγραμμα 14 D).

Ωστόσο, η μορφή διακύμανσης των αντισωμάτων IgG έναντι της φάσης ΙΙ και Ι παρέμεινε σταθερή με το χρόνο (Διαγραμμα 14 E, F, G).


A
R2 Linear = 0,172
log phl IgG/IgM
Months
B
R2 Linear = 0,028
log phl IgG/IgM
Months
C
R2 Linear = 0,583
log phl IgG/IgM
log phl IgG/IgM
D
R2 Cubic =0,046
log phl/phl antibodies
Months
G
R2 Cubic =0,039
R2 Cubic =0,035
phll antibodies
phl antibodies
Months
E
R2 Cubic =0,046
R2 Cubic =0,046
phl antibodies
Months
F
R2 Cubic =0,039
phll antibodies
Months

Διάγραμμα 14: Α: Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM των αντισωμάτων φάσης Ι σε σχέση με το χρόνο. Ο Υ άξονας ακολουθεί λογαριθμική διαβάθμιση **Β:** Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε σχέση με το χρόνο. Ο Υ άξονας ακολουθεί λογαριθμική διαβάθμιση **Γ:** Γραφική παράσταση του κλάσματος IgG/IgM αντισωμάτων φάσης ΙΙ σε σχέση με το κλάσμα IgG/IgM αντισωμάτων φάσης Ι. Και οι δύο άξονες ακολουθούν λογαριθμική διαβάθμιση **Δ:** Γραφική παράσταση του κλάσματος phII/phI αντισωμάτων σε σχέση με το χρόνο. Ο Υ άξονας ακολουθεί λογαριθμική διαβάθμιση ενώ στον οριζόντιο άξονα το σημείο 1 αντιστοιχεί στο σημείο εξίσωσης των αντισωμάτων φάσης ΙΙ και φάσης Ι. **Ε:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων των αντισωμάτων IgG φάσης Ι σε σχέση με το χρόνο. Οι δύο ακραίες καμπύλες αντιπροσωπεύουν το 95% confidence intervals, ενώ η μεσαία αντανακλά το mean approach. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τους τίτλους των αντισωμάτων. Οι κάθετες γραμμές που αρχίζουν από κάθε τίτλο αντισωμάτων αντιπροσοπευουν την απόσταση κάθε τίτλου από τις ακραίες καμπύλες. **ΣΤ:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων IgG φάσης ΙΙ σχέση με το χρόνο. Οι δύο ακραίες καμπύλες αντιπροσωπεύουν το 95% confidence intervals, ενώ η μεσαία αντανακλά το mean approach. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τους τίτλους των αντισωμάτων. Οι κάθετες γραμμές που αρχίζουν από κάθε τίτλο αντισωμάτων αντιπροσοπευουν την απόσταση κάθε τίτλου από τις ακραίες καμπύλες. **Ζ:** Γραφική παράσταση της διακύμανσης των τίτλων των αντισωμάτων IgG φάσης ΙΙ και φάσης Ι σε σχέση με το χρόνο. Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν τους τίτλους των αντισωμάτων.

Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα

Παρακάτω περιγράφονται 8 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας από *Coxiella burnetii,* οι οποίες διαγνώστηκαν κατά τη χρονική περίοδο 2001 με 2009.

Η διάγνωση των περιστατικών έγινε με βάση ορολογικά κριτήρια (τίτλοι αντισωμάτων IgG για την *C. burnetii* έναντι της φάσης I >1:800) και συμβατά κλινικά κριτήρια όπως αυτά ορίζονται από τα τροποποιημένα κριτήρια Duke (120).

Ασθενής 1

Ασθενής 41 ετών, άνδρας, ανέφερε εμπύρετο με συνοδό φρίκια, κόπωση και κακουχία από 3μήνου. Προ διετίας αναφερόμενο επεισόδιο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας από Moraxella catarrhalis το οποίο αναφέρεται ότι θεραπεύτηκε επιτυχώς. Ο ασθενής είχε ιστορικό συγγενούς στένωσης αορτικής, για την οποία είχε υποβληθεί σε επέμβαση πριν από 27 χρόνια, και πρόπτωση μιτροειδούς. Όσον αφορά το επιδημιολογικό του ιστορικό, αναφέρεται προ διετίας ταξίδι στην Ινδία και διαμονή σε φάρμα βοοειδών. Οι κ/ες αίματος ήταν όλες αρνητικές. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα ανέδειξε μια εκβλάστηση στη μιτροειδή βαλβίδα.

Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για αντισώματα έναντι της *C.burnetii* IgG φάσης I σε τίτλους 1/30720. Ο ασθενής απυρέτησε 7 ημέρες μετά από την έναρξη ριφαμπικίνης σε συνδιασμό με δοξυκυκλίνη. Ο ασθενής έλαβε δοξυκυκλίνη για συνολικά 24 μήνες.

Ασθενής 2

Άνδρας 53 ετών προσκομίστηκε με αναφερόμενο εμπύρετο μέχρι 39^0C από 20ημέρου με συνοδό φρίκια, έντονη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες και δύσπνοια προσπαθείας . Ο ασθενής δεν είχε γνωστό ιστορικό βαλβιδοπαθειών. Δεν ανέφερε ιστορικό έκθεσης σε ζώα. Κατά την κλινική εξέταση ο ασθενής εμφάνιζε υπωνύχιες γραμμοειδείς αιμοραγίες και στα δύο άνω άκρα. Κατά την ακρόαση ήταν ακουστό ολοσυστολικό φύσημα στη θέση ακρόασης της αορτικής βαλβίδας. Το υπερηχογράφημα δεν ανέδειξε εκβλαστήσεις. Όλες οι κ/ες αίματος ήταν αρνητικές. Ο ορολογικός έλεγχος για την *C.burnetii* ήταν θετικός με αντισώματα IgG έναντι της φάσης I σε τίτλο 1/1024. Ο ασθενής υπεβλήθη σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Ο έλεγχος με PCR, που διενεργήθηκε στη βαλβίδα που αφαιρέθηκε, ήταν θετικός για την *C.burnetii*. Έλαβε επιτυχή θεραπεία, αρχικά με συνδυασμό δοξυκυκλίνης και κινολόνης και στη συνέχεια με συνδυασμό δοξυκυκλίνης και υδροξυχλωροκίνης, για 2 χρόνια.

Ασθενής 3

Ασθενής 58 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε 8 μήνες πριν από τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας με *C.burnettii,* με πνευμονία και συνοδό αιμμοραγική περικαρδιακή συλλογή. Τρείς μήνες αργότερα χρειάστηκε να υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση υποκείμενης στένωσης αορτικής βαλβίδας. Κατά την επέμβαση αποκαλύφθηκε παραβαλβιδικό απόστημα στην αορτική βαλβίδα και ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με βανκομυκίνη και 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη για 42 ημέρες. Δύο ημέρες μετά από τη διακοπή της αντιβιοτικής αγωγής το εμπύρετο υποτροπίασε. Όλες οι κ/ες αίματος ήταν αρνητικές. Το υπερηχογράφημα ανέδειξε το σχηματισμό νέου αποστήματος παραβαλβιδικά (στην αορτική βαλβίδα). Ο ορολογικός έλεγχος για χρόνιο πυρετό Q και η PCR στο αίμα του ασθενούς ήταν θετικά για *C.burnettii* και συμβατά με ενδοκαρδίτιδα από το παθογόνο (φάσης I IgG 1/1024). Ο ασθενής δεν ανέφερει συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό. Ο ασθενής τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή με δοξυκυκλίνη και κινολόνη και απυρέτησε άμεσα.

Ασθενής 4

Ασθενής 35 ετών ο οποίος προσκομίστηκε με ιστορικό αναφερόμενου εμπυρέτου μέχρι 39-40^{0} C με συνοδό ρίγος κυρίως κατά τις απογευματινές και βραδυνές ώρες. Ο ασθενής είχε γνωστό ιστορικό μικτής βαλβιδοπάθειας δίπτυχης αορτικής βαλβίδας με μέτρια στένωση και μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια αυτής. Ο ασθενής εμφάνιζε επίσης ήπια ηπατοσπληνομεγαλία (18,5 και 15,5 cm αντίστοιχα), καθώς και συστολικό φύσημα με ροίζο στη θέση ακρόασης της αορτικής βαλβίδας με επέκταση στις καρωτίδες. Το υπερηχογράφημα ανέδειξε εκβλάστηση στην αορτική βαλβίδα. Οι πολλαπλές κ/ες αίματος που ελήφθησαν ήταν αρνητικές. Ο ασθενής έλαβε εμπειρική θεραπεία με συνδιασμό αμπικιλλίνης, βανκομυκίνης και γενταμυκίνης και απυρέτησε τρεις ημέρες αργότερα. Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για χρόνιο πυρετό Q (φάσης I IgG: 1/15360). Η θεραπεία τροποποιήθηκε σε δοξυκυκλίνη και ο ασθενής απυρέτησε άμεσα.

Ασθενής 5

Ασθενής 56 ετών ο οποίος προσκομίστηκε με από 2μήνου ιστορικό εμπυρέτου μέχρι 38-39 ^{0}C συνοδευόμενο από ρίγος, εφιδρώσεις, έντονη κακουχία, απώλεια βάρους και μυαλγίες. Δύο μήνες νωρίτερα είχε υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση λόγω στένωσης αορτικής βαλβίδας. Ο ασθενής ανέφερε ενασχόληση με αγροτικές εργασίες και άμεση επαφή με αιγοπρόβατα, βοοειδή και σκυλιά. Κατά την κλινική εξέταση ο ασθενής παρουσίαζε φύσημα στη θέση ακρόασης της αορτικής βαλβίδας με μεταβαλλόμενα

χαρακτηριστικά. Το υπερηχογράφημα δεν ανέδειξε εκβλαστήσεις. Όλες οι κ/ες αίματος παρέμειναν αρνητικές. Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για *C.burnetii* με τίτλους αντισωμάτων IgG φάσης I 1/3200. Υπεβλήθη σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με την πνευμονική του βαλβίδα και την τοποθέτηση πνευμονικού ομοιομοσχεύματος (επέμβαση ROSS). Η θεραπευτική αγωγή συμπεριέλαβε αρχικά εμπειρική θεραπεία με κινολόνη, κεφαλοσπορίνη και βανκομυκίνη. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ενδοκαρδίτιδας από χρόνιο πυρετό Q ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με δοξυκυκλίνη και υδροξυχλωροκίνη με επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ασθενής 6

Ασθενής 71 ετών εισήχθη για διερεύνηση παρατεινόμενου εμπυρέτου από 10 εβδομάδων με συνοδό καταβολή, εύκολη κόπωση και ανορεξία. Δύο μήνες πριν την εισαγωγή του νοσηλεύτηκε λόγω λοίμωξης αναπνευστικού για την οποία έλαβε συνδυασμό αντιβιοτικής αγωγής με μοξιφλοξασίνη και αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό. Λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού τοποθετήθηκε βηματοδότης και ο ασθενής εξήλθε απύρετος. Ο ασθενής αρχικά εισήχθη σε καρδιολογική κλινική, για την επανεκτίμηση προυπάρχουσας στένωσης της αορτικής βαλβίδας, οπόταν και διαπιστώθηκε εμπύρετο έως 38°C, διαλείπον, χωρίς συνοδό ρίγος, καλά ανεκτό χωρίς λοιπή συνοδό συμπτωματολογία. Μεταφέρθηκε κατόπιν σε παθολογική κλινική για παραπέρα διερεύνηση όπου κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε πληκτροδακτυλία και συστολικό φύσημα 4/6 στη θέση ακρόασης της αορτικής βαλβίδας. Σε ό,τι αφορά το επιδημιολογικό του ιστορικό, δεν αναφέρει επαφή με ζώα ούτε διαμονή σε αγροτική περιοχή. Το διαθωρακικό και ακολούθως διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν ανέδειξε εκβλαστήσεις αλλά σοβαρού βαθμού στένωση και μικρή διαφυγή στην αορτκή βαλβίδα με κλάσμα εξώθησης 58%. Οι αιμοκαλλιέργειες ήταν αρνητικές. Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για την *C.burnetii* με τίτλους αντισωμάτων IgG φάσης I 1/32768. Στον ασθενή χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη και σιπροφλοξασίνη. Πέντε ημέρες μετά ο ασθενής υπεβλήθη σε επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση λόγω επιδεινούμενης καρδιακής λειτουργίας με κλάσμα εξώθησης 36%. Διεγχειρητικά ανευρέθη ευρέως ασβεστωμένη αορτική βαλβίδα με διάχυτες διηθήσεις από ράκη (εκβλαστήσεις) και υποβαλβιδικό απόστημα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (2x4εκ). Η PCR που διενεργήθηκε στο χειρουργικό παρασκεύασμα της βαλβίδας ήταν θετική για *C.burnetii.* Ο ασθενής εξήλθε με συνέχιση της αγωγής του με συνδιασμό δοξυκυκλίνης και υδροξυχλωροκίνης.

Ασθενής 7

Ασθενής 50 ετών ο οποίος νοσηλεύτηκε αρχικά λόγω εμπυρέτου μέχρι 38°C με συνοδό δύσπνοια. Προηγούμενη νοσηλεία προ διετίας λόγω αναφερόμενης μυοκαρδίτιδας. Ο ασθενής ήταν οδηγός λεοφωρείου και δεν ανέφερε επαφή με ζώα ούτε διαμονή σε αγροτική περιοχή. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ήπιο συστολικό φύσημα στη θέση ακρόασης της μιτροειδούς βαλβίδας. Οι καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές. Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για *C.burnetii* με τίτλους αντισωμάτων IgG φάσης I 1/4096. Ο ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης και δοξυκυκλίνης. Περίπου ένα μήνα μετά την εισαγωγή του, ο ασθενής εμφάνισε οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας και υπεβλήθη σε επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση αντικατάστασης και των δύο βαλβίδων.

Ένα μήνα αργότερα, και παρότι οι δείκτες φλεγμονής ήταν βελτιωμένοι και ο ασθενής παρέμενε σε αντιβιοτική αγωγή, παρουσίασε εικόνα οξείας ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανέδειξε παραβαλβιδική διαφυγή με αποκόλληση του μιτροειδικού δακτυλίου και ο ασθενής υπεβλήθη εκ νέου σε επέμβαση αντικατάστασης της αορτικής και της μιτροειδούς με μεταλλικές βαλβίδες. Η PCR στην αφαιρεθείσα μιτροειδή βαλβίδα που εστάλη για εργαστηριακό έλεγχο ήταν θετική για *C.burnetii*.

Ωστόσο, δύο μήνες μετά, επανεμφανίζεται δυσλειτουργία της βαλβίδας με παραβαλβιδική διαφυγή και πνευμονική υπέρταση (PASP=73mmHg) και υποβάλλεται για τρίτη φορά σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με αντικατάσταση της ρίζας της αορτής με ομοιομόσχευμα και της μιτροειδούς. Οχτώ μήνες αργότερα υποβάλλεται σε τέταρτη καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπου αναγνωρίζεται απόστημα στην αορτική βαλβίδα παραβαλβιδικά (το οποίο είχε περιγραφεί και στο προεγχειρητικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα), με αντικατάσταση εκ νέου των βαλβίδων. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ιστών που εστάλθηκαν και ελέγχθηκαν με τη μέθοδο της PCR απέβη θετικός για *C.burnetii*.

Ο ασθενής καθ' όλο αυτό το διάστημα παρέμενε σε αντιβιοτική θεραπεία με συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης και δοξυκυκλίνης ενώ τα αντισώματα IgG φάσης I δεν αρνητικοποιήθηκαν ποτέ, με τους τίτλους IgG φάσης I να είναι 1:1024 και 1:2048 πριν από το τρίτο και το τέταρτο χειρουργείο αντίστοιχα. Να σημειωθεί, ότι καθ΄όλο το διάστημα ο ασθενής ελάμβανε επίσης αντιβιοτικά για τα κοινά παθογόνα που ενοχοποιούνται για ενδοκαρδίτιδα.

Ο ασθενής τελικά κατέληξε, με το τελευταίο υπερηχογράφημα να αναδεικνύει σοβαρού βαθμού παραβαλβιδική διαφυγή δια της μιτροειδούς και 25% κλάσμα εξώθησης .

Ασθενής 8

Πρόκειται για ασθενή 44 ετών ο οποίος νοσηλεύτηκε αρχικά με εμπύρετο >39°C πρόσφατης έναρξης με συνοδό περιφερικά έμβολα στο δεξιό κάτω άκρο. Ο ασθενής δεν είχε γνωστή υποκείμενη βαλβιδοπάθεια ούτε άλλα προβλήματα υγείας. Λόγω μιας μοναδικής θετικής αιμοκαλλιέργειας με *Staphylococcus aureus,* χωρίς όμως υπερηχογραφικά ευρήματα (εκβλαστήσεις), ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή ως επί ενδοκαρδίτιδας και εξήλθε απύρετος 15 ημέρες αργότερα. Δύο ημέρες μετά, ο ασθενής νοσηλεύεται ξανά λόγω εμπυρέτου με συνοδό περιφερικά έμβολα στο αριστερό, αυτή τη φορά, κάτω άκρο. Αφού διενεργήθηκε εμβολεκτομή, ο ασθενής έλαβε εξιτήριο, ωστόσο, 20 ημέρες αργότερα, ο ασθενής εμφανίζει εκ νέου εμπύρετο. Το υπερηχογράφημα που διενεργήθηκε ανέδειξε απόστημα παρά την αορτική βαλβίδα. Ο ασθενής υπεβλήθη σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Οι καλλιέργειες από τον βαλβιδικό ιστό ήταν αρνητικές.

Ο ασθενής τέθηκε ξανά σε αγωγή, ως επί ενδοκαρδίτιδας από *Staphylococcus aureus* με βάση την αρχική θετική καλλιέργεια και παρά το γεγονός ότι όλες οι υπόλοιπες καλλιέργειες αίματος παρέμεναν αρνητικές. Το νέο υπερηχογράφημα που διενεργήθηκε ήταν αρνητικό. Τέθηκε η υποψία για ενδοκαρδίτιδα από παθογόνα τα οποία δεν απομονώνονται στις συνήθεις καλλιέργειες.

Ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός για την *C.burnetii* με τίτλους αντισωμάτων IgG φάσης I 1/61000 ενώ θετική ήταν και η PCR στον ορό, το αποτέλεσμα της οποίας επιβεβαιώθηκε με sequencing analysis.

Όλοι οι ασθενείς ήταν άνδρες με μέση ηλικία τα 51 έτη (35-71).

Στους 6 από τους 8 ασθενείς (75%) προϋπήρχαν παράγοντες κινδύνου όπως είναι οι ανατομικές βλάβες στις βαλβίδες. Πέντε από τους ασθενείς μας είχαν στένωση αορτικής, και ένας ασθενής μας είχε πρόπτωση μιτροειδούς.

Η μέση χρονική περίοδος από την έναρξη της συμπτωματολογίας μέχρι τη διάγνωση ήταν 91 (20-240) ημέρες.

Κατά την προσέλευσή τους όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν εμπύρετο, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης.

Όσον αφορά τις βλάβες στις βαλβίδες, εκβλάστηση παρουσίαζαν οι δύο από τους 8 ασθενείς, ενώ 5 ασθενείς είχαν παραβαλβιδικό απόστημα. Σε δύο ασθενείς δεν ανιχνεύφθηκε βλάβη, είτε υπερηχογραφικά είτε διεγχειρητικά αν και ο ένας από αυτούς είχε θετική PCR στη βαλβίδα που αντικαταστάθηκε.

Χαρακτηριστικά, σε όλους τους ασθενείς, οι επαναλαμβανόμενες κ/ες αίματος ήταν αρνητικές (εκτός από έναν ασθενή που σε μια από τις κ/ες απομονώθηκε S.aureus).

Σε όλους τους ασθενείς ανιχνεύθηκαν αντισώματα για την *Coxiella burnetii* και μάλιστα τα ειδικά αντισώματα για τη χρόνια μορφή της νόσου-την ενδοκαρδίτιδα.

Ο μέσος όρος των τίτλων των αντισωμάτων IgG ένατι της φάσης I ήταν 1/18649.

Όλοι οι ασθενείς τέθηκαν σε ειδική-κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή με βάση τη δοξυκυκλίνη και όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, θεωρήθηκαν θεραπευμένοι. Κανείς από τους ασθενείς, εκτός από έαν, δεν υποτροπίασε, τουλάχιστον για το χρονικό διάστημα της παρακολούθησής τους έως σήμερα.

Οι έξι από τους οχτώ ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης της προσβεβλημένης βαλβίδας και μάλιστα ο ένας από αυτούς τέσσερις φορές.

Μόνο ένας ασθενής απεβίωσε.

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ/ ΦΥΛΟ	ΠΡΟΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΕΩΣ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	ΒΛΑΒΗ	ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
1	41/Α	Χ/ΣΑ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗ ΙΣΘΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ ΠΡΟΠΤΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ MV	ΠΡΟ 2ΕΤΙΑΣ ΤΑΞΙΔΙ-ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΒΟΟΕΙΔΗ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ /ΚΑΤΑΒΟΛΗ/ΕΦΙΔΡΩΣΕΙΣ/ΦΡΙΚΙΑ	3 ΜΗΝΕΣ	Μ	ΜΟΡΦΩΜΑ ΠΑΡΑΤΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΉ	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:30720
2	53/Α	ΟΧΙ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΚΑΤΑΒΟΛΗ /ΕΦΙΔΡΩΣΕΙΣ/ΦΡΙΚΙΑ ΥΠΟΝΥΧΙΕΣ ΑΙΜΟΡΑΓΙΕΣ/ΦΥΣΗΜΑ AoV	20 ΗΜΕΡΕΣ	Α	(-)	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:1024 PCR (+) ΣΤΗ ΒΑΛΒΙΔΑ
3	58/Α	Χ/ΣΑ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΚΑ	8 ΜΗΝΕΣ	Α	ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:1024 PCR (+) ΣΤΟ ΑΙΜΑ
4	35/Α	ΔΙΠΤΥΧΟΣ ΑΟΡΤΙΚΗ ΜΙΚΤΗ ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΑ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΦΡΙΚΙΑ/ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ/ ΦΥΣΗΜΑ AoV	5 ΜΗΝΕΣ	Α	ΕΚΒΛΑΣΤΗΣΗ AoV	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:15360
5	56/Α	Χ/ΣΑ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΣΚΥΛΟΙ/ ΑΙΓΟΠΡΟΒΑΤΑ/ ΒΟΟΕΙΔΗ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΚΑΤΑΒΟΛΗ /ΕΦΙΔΡΩΣΕΙΣ/ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ/ΜΥΑΛΓΙΕΣ/ΑΛΛΑΓΗ ΦΥΣΗΜΑΤΟΣ AoV/ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ	2 ΜΗΝΕΣ	Α	(-)	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:3200
6	71/Α	ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΚΑΤΑΒΟΛΗ /ΚΟΠΩΣΗ/ΠΛΗΚΤΡΟΔΑΚΤΥΛΙΑ/ΦΥΣΗΜΑ AoV	10 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	Α	ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΕΚΒΛΑΣΤΗΣΕΙΣ/ΥΠΟΒΑΛΒΙΔΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΣΤΟ ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΟ	ΟΧΙ	IgG φάσης I 1:32768 PCR (+) ΣΤΗ ΒΑΛΒΙΔΑ

							ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ		
7	50/Α	ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΚΑ/ΦΥΣΗΜΑ MV	20 ΗΜΕΡΕΣ	Α/Μ	ΠΑΡΑΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΔΙΑΦΥΓΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ MV/ΑΠΟΣΤΗΜΑ AoV	ΝΑΙ	IgG φάσης Ι 1:4096 PCR (+) ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΒΑΛΒΙΔΕΣ AoV/MV
8	44/Α	ΟΧΙ	ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΟΣ ΑΙΓΟΠΡΟΒΑΤΑ	ΕΜΠΥΡΕΤΟ/ ΕΜΒΟΛΑ Κ.ΑΚΡΩΝ ΑΜΦΩ	2 ΜΗΝΕΣ	Α	ΑΠΟΣΤΗΜΑ AoV	ΟΧΙ	IgG φάσης Ι 1:61000 PCR (+) ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Πίνακας 23 : Συγκεντρωτικός πίνακας με τα κλινικά, επιδημιολογικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από *Coxiella burnetii.*

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέρος Α

Οροεπιδημιολογική μελέτη του πυρετού Q σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στην Κρήτη

Οι τρέχουσες επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν τον πυρετό Q ως ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε πολλές χώρες, ειδικά σε περιοχές όπου οι άνθρωποι έχουν άμεση επαφή με ζώα κτηνοτροφικής σημασίας, όπως είναι τα βοοειδή, τα πρόβατα και οι αίγες, νεογέννητα ζώα και λόχεια ή μαλλί μολυσμένα μέσω των υγρών του τοκετού (174).

Η *Coxiella burnetii* απεκκρίνεται στο γάλα, τα κόπρανα, τα ούρα και τα λώχεια από μολυσμένα βοοειδή, αίγες, πρόβατα και άλλα οπληφόρα, αν και, η περίοδος αποβολής στο περιβάλλον ποικίλει ανάμεσα στα διάφορα είδη.

Το παθογόνο ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό, στον πλακούντα και τις εμβρυικές μεμβράνες των νεογέννητων ζώων (176-178). Πάνω από 10^9 βακτήρια ανά γραμμάριο πλακούντα απελευθερώνονται στο περιβάλλον κατά τη διάρκεια του τοκετού (179) και μάλιστα τα ζώα μπορεί να συνεχίσουν να απεκκρίνουν μολυσμένες εκκρίσεις αρκετό καιρό μετά απο τη γέννα ή την αποβολή (180).

Τόσο τα πειραματικά όσο και τα επιδημιολογικά μοντέλα διερευνησης δείχνουν σαφώς ότι η κυριότερη πηγή μόλυνσης στους ανθρώπους είναι τα επιμολυσμένα σταγονίδια με τη μορφή των μικροσταγονιδίων (174).

Η μόλυνση συμβαίνει με την εισπνοή των μικροσταγονιδίων που προέρχονται από μολυσμένα λόχεια και σωματικά υγρά ή από μολυσμένη σκόνη μετά από αποξήρανση της πρωτοπαθούς εστίας.

Ο δυνητικός κίνδυνος από τον πυρετό Q, όσον αφορά τη Δημόσια Υγεία, κατέστη εμφανής μετά από μια πρόσφατη επιδημία στην Ολλανδία (181).

Μετά από τα 3483 ανθρώπινα κρούσματα και τους έξι θανάτους, από το 2007, και οι υπόλοιπες χώρες ευαισθητοποιήθηκαν, για τον πιθανό κίνδυνο αναζωπύρωσης του πυρετού Q (182-183).

Οι οροεπιδημιολογικές μελέτες που έχουν ήδη γίνει, σε υγιή πληθυσμό στην περιοχή της Μεσογείου, αναδυκνείουν οροθετικότητα που κυμαίνεται από πολύ χαμηλά ποσοστά, της τάξης του 1% (184), μέχρι και ποσοστά έως και 52.7% (185-186) (187). Στην Κρήτη, σε δύο προηγούμενες μελέτες (1985-1987 και 14 χρόνια μετά το 1998), σε ομάδες υψηλού κινδύνου σε ένα κτηνοτροφικό χωριό της Κρήτης, αναδεικνύονται υψηλά ποσοστά οροεπιπολασμού (38,1% και 42% για τις δύο αντίστοιχες περιόδους δηγματοληψίας), με στατιστικά σημαντική αύξηση στην επίπτωση ($p < 0.05$) (185-186).

Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός για τα φάσης II IgG αντισώματα ήταν 48.7% αναδεικνύοντας την ενδημική φύση της *C. burnetii* στη νήσο της Κρήτης και παρουσιάζοντας για πρώτη φορά μια πρώτη εικόνα του οροεπιπολασμού της *C. burnetii* σε υγιείς αιμοδότες και κατ΄επέκταση στον υγιή πληθυσμό στην Ελλάδα.

Τα προαναφερόμενα υψηλά ποσοστά οροεπιπολασμού οδηγούν αυτόματα στη δημιουργία της απορίας για το πιο είναι το αληθινό ποσοστό ασθενών, στους οποίους η διάγνωση του οξέος πυρετού Q διέλαθε της προσοχής, και θα μπορούσαν, πιθανά, να μεταβούν στη χρονιότητα. Το παραπάνω ερώτημα θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο για μελλοντικές μελέτες.

Ο πυρετός Q θεωρείται ένας επαγγελματικός κίνδυνος για τους ανθρώπους που έχουν επαφή με ζώα της κτηνοτροφίας (188).

Κάποιες μελέτες έχουν υπολογίσει υψηλότερα ποσοστά οροεπιπολασμού στις αγροτικές περιοχές, αναμενόμενο μιας και τα οικόσιτα ζώα, και δη τα ζώα κτηνοτροφίας, θεωρούνται ως οι κύριοι ξενιστές (68) (9).

Άλλες μελέτες δείχνουν αύξηση των περιστατικών σε ανθρώπους που ζουν σε αστικές περιοχές (189). Εμείς δε φτάσαμε σε τέτοιου είδους συμπεράσματα εφόσον ο οροεπιπολασμός ήταν ο ίδιος τόσο στις αστικές και τις ημιαστικές (48.2%) όσο και στις αγροτικές περιοχές (50%). Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώνονται περαιτέρω από το γεγονός ότι ο οροεπιπολασμός σε κατοίκους περιοχών υψηλού κινδύνου δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τον οροεπιπολασμό στον υπόλοιπο πληθυσμό.

Τα υψηλά ποσοστά οροεπιπολασμού που προέκυψαν από τη μελέτη μας πιθανά να εξηγούνται από το γεγονός ότι η ενασχόληση με αγροτικές/κτηνοτροφικές εργασίες είναι μεσά στη κρητική κουλτούρα σα μέρος της καθημερινότητας και του συνήθους τρόπου ζωής. Τόσο αυτοί που μένουν σε αστικές όσο και αυτοί που μένουν σε αγροτικές περιοχές έχουν συχνή επαφή με ζώα. Παλιότερες μελέτες στην Κρήτη (185-186) και την Κύπρο (187) επιβεβαιώνουν ότι τα σπίτια με αυλή-κήπο (όπου συνήθως υπάρχουν ζώα) καθώς και οι αγροτικές εργασίες σε αυτόν, προάγουν την επιβίωση και τη μετάδοση, μέσω του αέρα, της *C. burnetii*.

Έτσι, ο συνδιασμός, αυξημένης έκθεσης σε ζώα της κτηνοτροφίας, των ανθρώπων που ζουν σε αστικές και ημιαστικές περιοχές, λόγω των αγροτοκτηνοτροφικών δραστηριοτήτων τους καθώς και λόγω των συχνών μετακινήσεών τους σε αγροτικές περιοχές, μαζί με την αστικοποίηση των αγροτικών περιοχών και την αερογενή μεταφορά των βακτηριδίων, θα

μπορούσαν όλα αυτά να συμβάλουν στην αυξημένη πιθανότητα νόσησης ακόμα και των κατοίκων των αστικών περιοχών . Επίπρόσθετα, η γνωστή υψηλή αντοχή του βακτηριδίου στις περιβαλλοντικές συνθήκες, του δίνει τη δυνατότητα να μεταφέρεται μέσω του ανέμου σε μεγάλες αποστάσεις, δηλαδή από τις αγροτικές στις αστικές περιοχές, και έτσι να μολύνει ανθρώπους οι οποίοι δεν έχουν άμεση επαφή με μολυσμένα ζώα (9).

Επομένως, ο υψηλός οροεπιπολασμός που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας μπορεί να σχετίζεται με εκτροφή και διασπορά το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην μόλυνση του περιβάλλοντος με το βακτήριο.

Ο οροεπιπολασμός για την *C. burnetii* φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία (190),γεγονός που συμφωνεί με τα αποτελέσματά μας, πιθανά είτε λόγω του ότι οι ηλικιακές ομάδες άνω των 40 ετών αποτελούν και την πιο οικονομικά δραστήρια ομάδα, είτε λόγω του ότι σε μεγαλύτερες ηλικίες αυξάνει ο βαθμός έκθεσης.

Η στατιστική διαφορά ανάμεσα στους δύο νομούς του Ηρακλείου και του Λασιθίου πιθανά να αποδίδεται στο διαφορετικό αριθμό κατοίκων στις δύο περιοχές παρά σε άλλες αιτίες.

Η εποχιακή κατανομή της οροθετικότητας, όπως καταγράφεται και στη δική μας μελέτη, αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική όσον αφορά την επίπτωση της νόσησης στον άνθρωπο, παρατηρείται αυξημένη στα τέλη της άνοιξης και στις αρχές του καλοκαιριού. Το γεγονός αυτό πιθανά να σχετίζεται με εκτροφή και διασπορά, το οποίο προάγει τη μόλυνση του περιβάλλοντος.

Σε παλιότερες μελέτες (73) το υψηλότερο ποσοστό ανθρώπινων κρουσμάτων παρατηρούνταν μεταξύ Ιανουαρίου και ιουνίου. Η αλλάγη της εποχιακής κατανομής προς τα τέλη της άνοιξης και τις αρχές του καλοκαιριού, είτε οφείλεται σε δυνητικές αλλαγές στον τρόπο ζωής είτε στην αλλαγή των κλιματικών συνθηκών κατά την τελευταία 15ετία.

Όσον αφορά το υψηλό ποσοστό των αντισωμάτων IgM στους αιμοδότες, αν και σε άλλες μελέτες ο επιπολασμός είναι πολύ μικρότερος (79), τα ευρήματα υποδηλώνουν μεγαλύτερο βαθμό έκθεσης στο παθογόνο. Αυτή η διαφοροποίηση, σε σχέση με άλλες μελέτες οροεπιδημιολογίας της νόσου, μπορεί να αποδωθεί στη κρητική κουλτούρα στην οποία, η ενασχόληση με τις κτηνοτροφικές και τις αγροτικές δραστηριότητες είναι τρόπος ζωής, για την πλειοψηφία του πληθυσμού, έστω και σαν δεύτερη επαγγελματική ενασχόληση.

Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να έχουν πάντα την υποψία για πιθανή λοίμωξη από το βακτήριο ακόμα και στις περιπτώσεις που οι ασθενείς εμφανίζονται με μη ειδικά συμπτώματα ιογενούς συνδρομής. Αν και ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού των αντισωμάτων IgM σε σχέση με άλλες μελέτες, πιθανά να σχετίζεται με την κρητική κουλτούρα και τον υψηλότερο βαθμό έκθεσης στο παθογόνο,

ωστόσο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψην και οι άλλοι τρόποι μετάδοσης του παθογόνου. Ώς ένα τέτοιο παράδειγμα εναλλακτικού τρόπου μετάδοσης αποτελεί η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος και γαλακτοκομικών προιόντων (191-192).

Η παρούσα μελέτη αντλεί τη σημασία της από το γεγονός ότι υποδεικνύει το ορολογικό σημείο αναφοράς (cut-off point) σε μια ενδημική περιοχή, όπως είναι αυτή της Κρήτης, για διαγνωστικούς λόγους. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, σε μια νόσο όπως είναι ο πυρετός Q, ο οποίος έχει μια, μάλλον μη ειδική, κλινική πορεία καθιστώντας έτσι, τον ορολογικό έλεγχο ιδιαίτερα σημαντικό.

Ο υψηλός οροεπιπολασμός (37.3%, 184/493) ακόμα και όταν το cut-off ορίζεται σε επίπεδο αντισωμάτων IgG ≥1/240 μας αναγκάζει να χρησιμοποιήσουμε για διαγνωστικούς λόγους ,στην περιοχή της μελέτης ,επίπεδα cut-off ≥1/240.

Η πιθανή μείωση της ειδικότητας θα μπορούσε πιθανά να αντισταθμιστεί με τη χρήση πιο ειδικών τεχνικών όπως είναι η ELISA (193). Πραγματικά, άν και η ELISA δε χρησιμοποιείται ευρέως για διαγνωστικούς σκοπούς θα μπορούσε, ωστόσο, να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για οροεπιδημιολογικές μελέτες όπως προτείνεται και αλλού (194).

Στην παρούσα μελέτη, καθορίστηκε ο βαθμός έκθεσης ενός υγιούς πληθυσμού στην *C. burnetii*. Τα απότελέσματά μας δείχνουν ότι η *C. burnetii* εμφανίζει υψηλή ενδημικότητα στην Κρήτη, υποδηλώνοντας ένα υψηλό βαθμό έκθεσης του πληθυσμού στο παθογόνο, τόσο σε αστικές όσο και σε αγροτικές περιοχές, ανεξαρτήτως επαγγέλματος.

Τα ανωτέρω συμπεράσματα καταδεικνύουν την ανάγκη συνεργασίας ανάμεσα στις κτηνιατρικές και τις ιατρικές υπηρεσίες ώστε να καθοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η επιδημιολογία του πυρετού Q στην Ελλάδα.

Χώρα	**Οροεπιπολασμός %**	**Βιβλιογραφική αναφορά**
Ηνωμένο Βασίλειο	27	Thomas 1995
Πολωνία	18	Cisak, ka-Badora et al. 2003)
Δημοκρατία της Σλοβακίας	63	Dorko, Kalinova et al. 2008
Σουηδία	24	(195).
Τουρκία	32	Kilic, Yilmaz et al. 2008
Ιταλία	73	Monno, Fumarola et al. 2009

Πίνακας 24: Οροεπιδημιολογικές μελέτες, σε διαφορες χώρες σε ομάδες υψηλού κινδύνου, για την *C. burnetii* (βάση προσδιορισμού IgG αντισωμάτων).

Χώρα	Οροεπιπολασμός %	Βιβλιογραφική αναφορά
Μαρόκο	1-18	Meskini 1995
Βοριοανατολική Αφρική	10-20	Botros 1995
Τυνησία	26	Letaief 1995
Καναδάς	4-15	Marrie 1988
Ιαπωνία	3	Abe 2001
Τσεχοσλοβακία	1	Literak 1993
Γαλλία	4-5	Tissot Dupont 1992 Raoult 1987
Γερμανία	15-22	Hellenbrand 2001
Ισπανία	23	Bartolome 2007
Ελβετία	22-28	Peter Dupois 1987
Ολλανδία*	2	Schimmer, Noterman 2011

*: πριν από την τελευταία επιδημία

Πίνακας 25: Οροεπιπολασμός των IgG αντισωμάτων έναντι της *burnetii* antibodies από υγιείς αιμοδότες σε διάφορες χώρες.

Μέρος Β

Κλινικοεργαστηριακή μελέτη του πυρετού Q στην Κρήτη

Καταγραφή κλινικών περιστατικών

Ο πυρετός Q στον άνθρωπο παρουσιάζει μια μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να εκδηλωθεί με δυο μορφές, την οξεία και τη χρόνια. Ωστόσο, το 60% των περιστατικών της νόσου οδηγούν σε ασυμπτωματική ορομετατροπή. Ανάμεσα στο υπόλοιπο 40% των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα, η πλειοψηφία (38% από το 40% των συμπτωματικών) θα εμφανίσουν ήπια νόσο, χωρίς την ανάγκη εντατικής παρακολούθησης και θεραπείας ενώ ένα μικρό ποσοστό (2-4% από το 40% των συμπτωματικών) θα χρειαστεί να νοσηλευτεί. Στο υπόλοιπο 2% των ασθενών, ένας στους δέκα (0.2%) θα εμφανίσει τη χρόνια μορφή του πυρετού Q (9). Τα συνηθέστερα συμπτώματα της οξείας μορφής του πυρετού Q είναι ο πυρετός, η πνευμονία και η ηπατίτιδα, ενώ η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα της χρόνιας μορφής της νόσου.

Η περίοδος επώασης είναι περίπου 20 ημέρες (από 14 έως 39 ημέρες).

Συνήθως εκδηλώνεται ως ένα αυτοπεριοριζόμενο εμπύρετο νόσημα, ως πνευμονία ή ως ηπατίτιδα και μπορει να εμφανιστεί ως μεμονωμένο περιστατικό ή στα πλαίσια επιδημιών (91).

Αν και τις περισσότερες φορές προεξάρχει η συμπτωματολογία της γριππώδους συνδρομής, διαφορες αναφορές καταδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Για παράδειγμα, μελέτες από την Ελλάδα (73), την Ισπανία (91), την ιαπωνία (92),

την ιταλία (93), τη Γερμανία (94) και την Ολλανδία (196) αναφέρουν ότι η πνευμονία είναι η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση ενώ, στη Γαλλία πιο συχνή είναι η ηπατίτιδα (9, 95). Στις Ανδαλουσιακές χώρες την Αυστραλία και την Καλιφόρνια η νόσος εμφανίζεται συνήθως σαν παρατεινόμενο εμπύρετο αγνώστου αιτιλογίας. Εκτός από από τη γεωγραφική ποικιλομορφία στην εκδήλωση της νόσου, σημαντικό ρόλο παίζει και ο ίδιος ο ασθενής. Για παράδειγμα, στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η νόσος εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή της πνευμονίας (73, 95-96).

Όσον αφορά τη γριππώδη συνδρομή αποτελεί τη συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της νόσου και τις περισσότερες φορές περνά απαρατήρητη. Χαρακτηρίζεται από οξεία εισβολή υψηλού εμπυρέτου, συνήθως πάνω από 38.5°C, με συνοδό φρίκια ή ρίγος, μυαλγίες, κεφαλαλγία (συνήθως οπισθοκογχική) και αίσθημα κακουχίας. Μπορεί να συνυπάρχει θωρακικό άλγος, βήχας και γαστρεντερικές εκδηλώσεις όπως διάρροια και έμετοι. Σε αντίθεση με τις λοιμώξεις από τις ρικέτσιες , εξάνθημα παρατηρείται μόνο στο 5–20% των περιπτώσεων και όταν εκδηλώνεται παίρνει τη μορφή στικτού, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος ή οζώδους ερυθήματος. Μπορεί να συνυπάρχει ηπατο ή /και σπληνομεγαλία. Η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως φυσιολογική. Η διάρκεια του συνδρόμου ποικίλει από 1 έως τρείς εβδομάδες και η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη (95, 97, 99-100, 197).

Η οξεία λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή της άτυπης πνευμονίας με εμπύρετο και μη παραγωγικό βήχα. Η ακρόαση είναι συνήθως φυσιολογική ενώ τα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος είναι μη ειδικά. Έχουν ωστόο περιγραφεί περιπτώσεις με διάσπαρτες οζόμορφες σκιάσεις σε όλα τα πνευμονικά πεδία και πλευριτική συλλογή (98, 101-102).

Στη δική μας εμπειρία οι πιο συχνές ακτινολογικές εικόνες συνίστανται σε μονήρεις οζώδεις σκιάσεις, στα ανώτερα κυρίως πνευμονικά πεδία, απουσία όμως κλινικών στοιχείων η διαφοροποίηση από άλλες πνευμονίες της κοινότητας δεν είναι δυνατή (98). Σε λίγες μόνο περιπτώσεις θα χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας (103-104). Τα συμπτώματα διαρκούν συνήθως μεταξύ 10 και 90 ημερών (98) (101, 103). Το κλινικό σύνδρομο της άτυπης πνευμονίας μπορεί εσφαλμένα να αποδωθεί σε ιογενή λοίμωξη (69).

Η ηπατίτιδα συνήθως εδηλώνεται με εμπύρετο και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με αύξηση των τρανσαμινασών δύο με τρείς φορές (198) παρά με χολοστατικό σύνδρομο (106-107). Μπορεί να συνυπάρχει ηπατομεγαλία. Στη βιοψία ήπατος ανευρίσκονται κοκκιώματα, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Κάποια από τα κοκκιώματα εμφανίζουν εικόνα ‘doughnut-like’η οποία αντιστοιχεί σε λιπιδαιμικά κενοτόπια τα οποία περιβάλλονται από ινώδη δακτύλιο (108).

Οι νευρολογικές εδηλώσεις κυμαίνονται από ήπια κεφαλαλγία έως σοβαρές επιπλοκές, στο 1% των περιπτώσεων, όπως μηνιγγίτιδα/μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και περιφερική νευροπάθεια, και μπορεί να εμφανιστούν αργότερα στην εξέλιξη της λοίμωξης (69). Η εξέταση του ΕΝΥ εμφανίζει αυξημένη πρωτείνη με φυσιολογικό όμως λόγο γλυκόζης και λεμφοκυτταρικό τύπο κυττάρων. Έχουν περιγραφεί διαταραχές όρασης, μετά την αποδρομή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας από πυρετό Q, ως επιπλοκή της νόσου (108). Στις πολύ σπάνιες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ συμπεριλαμβάνονται επιληπτικές κρίσεις, οπτική νευρίτιδα, ριζιτικού τύπου πολυνευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις και κώμα.

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί σπάνια εκδήλωση στην οξεία λοίμωξη από πυρετό Q, σε ποσοστό μόλις 0.5–1% των περιπτώσεων. Εμφανίζεται με ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις, κυρίως αλλαγές στη μορφολογία του Τ κύματος. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί με ταχυκαρδία και εκδηλώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας που πιθανά, να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών (110-112). Αναφέρεται στη βιβλιογραφία η περίπτωση ενός 15χρονου παιδιού, με μυοκαρδίτιδα από πυρετό Q, το οποίο κατέληξε, παρά τη χορήγηση κατάληλης αντιμικροβιακής αγωγής και τη διενέργεια μεταμόσχευσης καρδιάς (112).

Η περικαρδίτιδα παρατηρείται στο 1% περίπου των ασθενών και έχει την τυπική κλινική εικόνα με θωρακικό άλγος που συνοδεύεται απο ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλείες του κύματος Τ κυρίως ενώ, έχουν περιγραφεί και υποτροπές. Η περικαρδίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με μυοκαρδίτιδα, πλευρίτδα ή ενδοκαρδίτιδα.

Στις σπάνιες εκδηλώσεις της οξείας λοίμωξης συμπεριλαμβάνονται η αιμολυτική αναιμία, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, η παροδική υποπλαστική αναιμία, η λεμφαδενοπάθεια, η θυρεοειδίτιδα, η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, η μεσαγγειουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα , η ορχεοεπιδυδιμίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η η οξεία αλιθιασική χολοκυστίτιδα, μεσεντέρια φλεγμονή του υποδόριου λιπώδους ιστού (panniculitis) και η ρήξη σπληνός (9, 69).

Στη δική μας σειρά ασθενών οι κυρίαρχες κλινικές εκδηλώσεις ήταν αυτές της γριππώδους συνδρομής και της λοίμωξης αναπνευστικού.

Κανείς από τους ασθενείς μας δεν εμφάνισε διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος ούτε άλλα κλινικά σημεία ώστε να μπορεί να επιβεβαιωθεί λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού με τη μορφή της πνευμονίας.

Κανείς από τους ασθενείς μας δεν εκδήλωσε την οξεία μορφή της νόσου με τη μορφή της ηπατίτιδας.

Η συμμετοχή από το ΚΝΣ περιορίστηκε στην εμφάνιση κεφαλαλγίας ενώ σοβαρές επιπλοκές, όπως μηνιγγίτιδα/μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και περιφερική νευροπάθεια δεν εκδήλωσε κανείς από τους ασθενείς μας.

Κανείς επίσης από τους ασθενείς μας δεν εκδήλωσε επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, του τύπου της μυο-περικαρδίτιδας, ούτε κάποια από τις προαναφερόμενες σπάνιες εκδηλώσεις της νόσου.

Πιθανά η μη καταγραφή των επιπλοκών της νόσου να σχετίζεται με την έγκαιρη διάγνωση, λόγω του υψηλού δείκτη υποψίας στους ασθενείς αυτούς, και την έγκαιρη χορήγηση καταλλήλης αντιμικροβιακής θεραπείας.

Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα στο οξύ πυρετό Q είναι, συνήθως, μη ειδικά.

Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι συνήθως φυσιολογικά αν και έχει περιγραφεί τόσο λευκοκυττάρωση όσο και λευκοπενία (96). Ένα συχνό εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η θρομβοπενία η οποία είναι συνήθως ήπια και ανευρίσκεται στο 25% των ασθενών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (85%) υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών, όχι μόνο στις περιπτώσεις ηπατίτιδας αλλά και σε σθενείς με πνευμονία. Η διαταραχή μπορεί να είναι ήπια, δύο με τρείς φορές πάνω από τη φυσιολογική τιμή ή και σοβαρή με δεκαπλασιασμό των τιμών. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών μπορεί να εμφανίζει μια ήπια αύξηση. Στο 20 % των περιπτώσεων εμφανίζεται διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με αύξηση της κρεατινίνης ενώ η παρουσία μικροσκοπικής αιματουρίας είναι ενδεικτική σπειραματονεφρίτιδας από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (99).

Μπορεί να ανιχνεύονται αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, αντισώματα έναντι των λείων μυικών ινών και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ειδικά έναντι της καρδιολοιπίνης ή και αντιπηκτικό του λύκου. Ωστόσο η κλινική τους σημασία δεν είναι καθορισμένη (109).

Μελέτη της κινητικής των αντισωμάτων σε ασθενείς με ορολογική ένδειξη για χρόνιο πυρετό Q

Η εργαστηριακή διάγνωση του πυρετού Q βασίζεται κυρίως στον ορολογικό έλεγχο και την PCR. Στο χρόνιο πυρετό Q ανιχνεύονται πολύ υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων έναντι των (IgG) φάσης I.

Τόσο τα φάσης II όσο και τα φάσης I IgG αντισώματα παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Οι τίτλοι των IgM ποικίλλουν, σε κάποιες περιπτώσεις είναι πολύ υψηλοί και σε κάποιες περιπτώσεις πολύ χαμηλοί. Στη μελέτη μας οι τίτλοι των IgM

παρέμειναν χαμηλοί καθ'όλη τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών. Αυτή η παρατήρηση είναι συμβατή με το γεγονός ότι η σημασία των αντισωμάτων IgM είναι χαμηλής διαγνωστικής αξίας στις περιπτώσεις χρόνιου πυρετού Q.

Ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλονταν στο χρόνο τα αντισώματα έναντι της φάσης I και II ήταν παρόμοιος. Σε γενικές γραμμές τα αντισώματα φάσης II έτειναν να παραμένουν σε υψηλούς τίτλους, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.05$) ανάμεσα στα φάσης I και II κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τα επίπεδα των αντισωμάτων στον ορό μειώνονταν με πολύ αργό ρυθμό. Επίσης τα αντισώματα IgG έναντι της φάσης I φαίνεται να ξεκινούν από χαμηλότερο επίπεδο σε σχέση με αυτά της φάσης II. Τα IgM, όταν υπάρχουν, εξαφανίζονται πρώτα. Ωστόσο τα IgG αντισώματα παραμένουν θετικά για χρόνια. Οι τίτλοι των αντισωμάτων πέφτουν με πολύ αργό ρυθμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και , αν και δεν είναι προστατευτικά, είναι ενδεικτικά της εξέλιξης της νόσου.

Η μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά δύο αραιώσεις ή και περισσότερο, μετά από ένα χρόνο θεραπείας, σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση (199). Σε κάθε περίπτωση, η σωστή διαχείρηση του πυρετού Q είναι σημαντική για την αποφυγή πιθανών μελλονικών υποτροπών.

Συμπέρασματικά, αν και δεν απαιτούνται διαδοχικά δείγματα για τη διάγνωση του χρόνιου πυρετού Q, ωστόσο οι τίτλοι των αντισωμάτων χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Άρα, ο υπολογισμός του λόγου των αντισωμάτων φάσης II έναντι των αντίστοιχων για τη φάση I δεν προσφέρει ιδιαίτερη βοήθεια στη διάγνωση, ωστόσο αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την πρόβλεψη των πιθανών υποτροπών της λοίμωξης.

Τα ευρήματα μας είναι συμβατά με παλαιότερες μελέτες οι οποίες τονίζουν ότι η παρακολούθηση των ασθενών με χρόνιο πυρετό Q θα πρέπει να είναι μακροχρόνια (121).

Μελέτη της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q στην Ελλάδα

Η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή και δυνητικά θανατηφόρα μορφή του πυρετού Q. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 13 ετών με 1383 ασθενείς το 23% είχε χρόνιο πυρετό Q και από αυτούς το 77% είχε ενδοκαρδίτιδα (95). Σε δημοσιευμένες σειρές η θνητότητα ήταν της τάξης του 24% (118). Στη δική μας καταγραφή, με τον περιορισμό του μικρού δείγματος, μόνο ένας ασθενής απεβίωσε.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, η ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q προσβάλει συνήθως ασθενείς με προυπάρχουσα βαλβιδοπάθεια ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (9, 114). Σε μια αναρομική μελέτη, με 302 ασθενείς με τη διάγνωση του πυρετού Q, κατά την οποία μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάβαση σε χρονιότητα με τη μορφή της ενδοκαρδίτιδας, φάνηκε ότι η προυπάρχουσα βαλβιδοπάθεια αφορούσε το 93% των ασθενών (114). Στους ασθενείς με προυπάρχουσα βαλβιδοπάθεια ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ανάπτυξης ενδοκαρδίτιδας ήταν 39% ενώ από τους 7 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν γνωστή υποκείμενη βαλβιδοπάθεια οι 5 ήταν καρκινοπαθείς. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσουν ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q, και οι οποίοι δεν είχαν κλινικά έκδηλη βαλβιδοπάθεια αλλά ανευρέθη κατά τη διερεύνηση της ενδοκαρδίτιδας (115). Η υποκείμενη βαλβιδοπάθεια μπορεί να είναι συγγενής, ρευματικής αιτιολογίας, εκφυλιστική ή και σε έδαφος συφιλλιδικής βλάβης. Συνήθως προσβάλονται η μιτροειδής και η αορτική ενώ σε μια αναφορά, το 55% των ασθενών είχε προσθετική βαλβίδα (118).

Όσον αφορά τους δικούς μας ασθενείς, οι 6 από τους 8 είχαν κάποια μορφή βαλβιδοπάθειας, κανένας όμως δεν είχε προσθετική βαλβίδα (κατά την προσβολή της νόσου). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν προσβολή της αορτικής βαλβίδας εκτός από έναν ασθενή στον οποίο είχαμε προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας. Ένας ασθενής, ο οποίος και τελικά κατέληξε, είχε προσβολή και των δύο βαλβίδων (αορτικής και μιτροειδούς). Κανένας από τους ασθενείς μας δεν είχε κάποια υποκείμενη μορφή ανοσοκαταστολής.

Βάση των ευρημάτων αυτών προτείνεται η διενέργεια υπερηχογραφήματος, στους ασθενείς με οξύ πυρετό Q, σε επίπεδο προσυμπτωματικού ελέγχου, ώστε να γίνεται γρηγορότερα η διάγνωση μετάβασης στη χρονιότητα (121).

Πιο συχνά η νόσος προσβάλει τους άνδρες πάνω από τα 40 έτη, όπως και στη δική μας καταγραφή όπου όλοι οι ασθενείς ήταν άνδρες άνω των 40 ετών (μόνο ένας ασθενής ήταν 35 ετών), χωρίς αυτό να αποκλείει τις γυναίκες και τα παιδιά (116). Μπορεί να υπάρχει συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό, όπως επαφή με ζώα ή διαμονή σε αγροτοκτηνοτροφική περιοχή, ωστόσο, το μεγάλο χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται από την έκθεση στο παθογόνο έως την ανάπτυξη της ενδοκαρδίτιδας καθιστά το ιστορικό της έκθεσης ασαφές. Τρείς από τους δικούς μας ασθενείς είχαν συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό (ασθενής 1,5 και 8).

Όσον αφορά την κλινική εικόνα, αυτή είναι συνήθως μη ειδική. Οι ασθενείς με γνωστή προυπάρχουσα βαλβιδοπάθεια μπορεί να εμφανιστούν με συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας της βαλβίδας. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν με

συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, κακουχία, καταβολή, κόπωση, φρίκια, ανορεξία και βραδυνές εφιδρώσεις (116, 200). Το εμπύρετο είναι συνήθως καλά ανεκτό, ήπιο, με διακυμάνσεις, και παρουσιάζεται στα δύο τρίτα των ασθενών κατά την έναρξη της νόσου.

Όσον αφορά τους δικούς μας ασθενείς όλοι εμφάνιζαν εμπύρετο και συστηματικά συμπτώματα όπως κακουχία, φρίκια και εφιδρώσεις. Πέντε από τους ασθενείς μας εμφάνισαν νέο φύσημα, ή αλλαγή σε προϋπάρχων, και ένας ασθενής παρουσιάστηκε με συμπτωματολογία επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας.

Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία των ασθενών έχει αλλάξει με το πέρασμα του χρόνου πιθανά λόγω της πιο έγκαιρης διάγνωσης της νόσου. Σε μια μελέτη γίνεται σύγκριση μιας σειράς 15 ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q από τη Νότια Γαλλία κατά τη χρονική περίοδο από 1999 έως το 2000 σε σχέση με ασθενείς από την ίδια περιοχή περίπου 12 χρόνια πριν, το 1987 (117). Οι ασθενείς της νεότερης μελέτης είχαν μικρότερο μεσοδιάστημα, περίπου 6 μηνών, έως τη διάγνωση σε σχέση με τους παλιότερους ασθενείς. Επίσης ήταν λιγότερο πιθανό να παρουσιαστούν με εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ηπατομεγαλίας. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει άλλη δημοσιευμένη, έστω και μικρή, σειρά ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από *C. burnetii* στην Ελλάδα, δεν είναι δυνατόν να γίνουν αντίστοιχες συγκρίσεις στην παρούσα μελέτη. Το μεσοδιάστημα έως τη διάγνωση, στη δική μας σειρά, ποικίλει ευρέως από 20 ημέρες, το πιο μικρό χρονικό διάστημα, έως και 8 μήνες σε έναν ασθενή. Η μέση χρονική περίοδος από την έναρξη της συμπτωματολογίας μέχρι τη διάγνωση ήταν 91 (20-240) ημέρες.

Σε σχέση με τα άλλα αίτια ενδοκαρδίτιδας, στη περίπτωση της *C. burnetii*, οι περιφερικές εκδηλώσεις φαίνεται να είναι πιο συχνές. Στις πλέον συχνές εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνονται η σπληνομεγαλία (σε περίπου 50%), η πληκτροδακτυλία (σε περίπου 33%) και το πετεχειώδες εξάνθημα (20%). Το εξάνθημα εμφανίζεται συνήθως στα άκρα και τους βλενογόννους και τους επιπεφυκότες. Η ιστολογική εξέταση των βλαβών αναδεικνύει αγγειίτιδας από εναποθεση ανοσοσυμπλεγμάτων.

Συχνή είναι επίσης η ηπατομεγαλία. Το ήπαρ είναι συνήθως σκληρό και αρκετά διογκωμένο. Στη βιοψία ήπατος δεν αναδεικνύεται η τυπική βλάβη του οξέος πυρετού Q, δηλαδή ένας ινώδης δακτύλιος ο οποίος περιβάλλει ένα κοκκίωμα.

Όσον αφορά τους δικούς μας ασθενείς, ένας από αυτούς παρουσίαζε υπωνύχιες αιμορραγίες, ένας ασθενής εμφάνισε πληκτροδακτυλία ενώ σε δύο από τους 8 ασθενείς ανευρέθη ηπατοσπληνομεγαλία.

Η νεφρική συμμετοχή εκδηλώνεται συνήθως με μικροσκοπική αιματουρία και ανευρίσκεται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q (116). Όπως και στις άλλες περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας, το συχνότερο παθολογοανατομικό εύρημα είναι η σπειραματονεφρίτιδα από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων η οποία, μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια, σε μη θεραπευμένους ασθενείς. Να σημειωθεί βέβαια εδώ, η πιθανή παρουσία σπειραματονεφρίτιδας από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και στον οξύ πυρετό Q, προφανώς απουσία ενδοκαρδίτιδας (99). Κανείς από τους ασθενείς μας δεν είχε νεφρική συμμετοχή.

Τα εμβολικά φαινόμενα ανευρίσκονται στο 20% περίπου των ασθενών και μπορεί να είναι υποτροπιάζοντα. Τα έμβολα μπορεί να ανευρεθούν στα αγγεία του εγκεφάλου, των άνω και κάτω άκρων. Ένας από τους ασθενείς μας εμφάνισε εμβολικά φαινόμενα στα κάτω άκρα άμφω (ασθενής 8).

Τα εργαστηριακά ευρήματα στον χρόνιο πυρετό Q δεν είναι ειδικά. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων είναι αυξημένη σε όλους σχεδόν τους ασθενείς ενώ η αναιμία, η θρομβοπενία και η αιματουρία εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 50% η κάθε μια (116, 118). Συχνά ανευρίσκεται επίσης τρανσαμινασαιμία, αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), της κρεατινίνης φωσφοκινάσης (CPK) και των σφαιρινών.

Η υπεργαμασφαιριναιμία μπορεί να προσφέρει διαγνωστική βοήθεια, ειδικά όταν οι σφαιρίνες αποτελούν πάνω από το 50% των ολικών πρωτεινών. Η καθυστέρηση στη διάγνωση σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση των συγκεντρώσεων των σφαιρινών.

Ο ρευματοειδής παράγοντας (όταν μετράται με τη δοκιμασία latex) είναι συνήθως αυξημένος όπως, αυξημένος είναι και ο αριθμός των ανοσοσυμπλεγμάτων και των κρυοσφαιρινών. Μπορεί επίσης να ανευρεθούν θετικά αντισώματα έναντι των λείων μυικών ινών (antismooth), αν και σε χαμηλούς τίτλους, καθώς και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αντιμιτοχονδριακά αντισώματα και θετική δοκιμασία Coombs (137).

Όσον αφορά τη διάγνωση, αυτή αποτελείται από δύο σκέλη. Πρώτον, τη διάγνωση του πυρετού Q και δεύτερον, τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας.

Όπως προαναφέρθηκε, λόγω της μη ειδικής συμπτωματολογίας, των αρνητικών αιμοκαλλιεργειών και των πολύ μικρών και σπάνια ορατών, υπερηχογραφικά, εκβλαστήσεων, η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q, γίνεται συνήθως καθυστερημένα (95). Σε μια μελέτη το μέσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της συμπτωματολογίας εως τη διάγνωση ήταν από 12 έως 24 μήνες (116). Ωστόσο, δεδομένου ότι η προαναφερόμενη μελέτη διεξήχθη το 1995, και με βάση το γεγονός ότι η κλινική

εικόνα του χρόνιου πυρετού Q έχει αλλάξει κατά την τελευταία δεκαετία, πιθανά και το μεσοδιάστημα αυτό να έχει μειωθεί (117).

Όσον αφορά τη διάγνωση του χρόνιου πυρετού Q, το σημείο κλειδί είναι η υποψία της νόσου σε κάθε περίπτωση ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες αίματος. Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με πιθανή ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, η *C. burnetii* ήταν το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε (7 από τους 15 ασθενείς και 167 από τους 348 ασθενείς) (201-202).

Η διάγνωση του χρόνιου πυρετού Q, επιβεβαιώνεται με την ανέυρεση αντισωμάτων IgG έναντι της φάσης I σε τίτλους ≥1:800 όπως προσδιορίζονται με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού (108). Λόγω του ότι η ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q αποτελεί χρόνια μορφή της νόσου δεν απαιτούνται επαναλαμβανόμενα δείγματα για τη διάγνωση και ένα θετικό δείγμα αρκεί. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο τμήμα της ανάλυσης των αποτελεσμάτων, οι τίτλοι των αντισωμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς μας είχαν τίτλους αντισωμάτων IgG έναντι της φάσης I σε τίτλους >1:800.

Από την άλλη μεριά, η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας, όπως και στις άλλες περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας, γίνεται βασιζόμενη στα κριτήρια Dukeσ. Τα κριτήρια Dukeσ εφαρμόζονται με μεγαλύτερη ακρίβια στη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας από κοινά παθογόνα όπως είναι οι στρεπτόκοκκοι, οι σταφυλόκοκκοι και οι εντερόκοκκοι. Σε αυτό προστίθεται το ότι το διαθωρακικό υπερηχογράφημα είναι συνήθως μη διαγνωστικό ενώ το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, αν και θεωρείται ανώτερης διαγνωστικής αξίας, ωστόσο αδυνατεί συνήθως να αναδείξει τις πολύ μικρές εκβλαστήσεις και το μόνο εύρημα είναι συνήθως μια πιθανή δυσλειτουργία της βαλβίδας (118).

Η ακρίβια των κριτηρίων Dukes, όσον αφορά την ενδοκαρδίτιδα από την *C. burnetii,* αξιολογήθηκε σε μια σειρά 20 περιπτώσεων στις οποίες η διάγνωση είχε επιβεβαιωθεί με την παθολογοανατομική εξέταση της βαλβίδας. Τέσσερις από αυτές, που είχαν χαρακτηριστεί ως πιθανές, χρησιμοποιώντας τα συμβατικά κριτήρια, ήταν αρνητικές (119). Ωστόσο, όλες διαγνώστηκαν σωστά, όταν συμπεριελήφθησαν στα μείζονα, αντί στα ελάσσονα κριτήρια, η θετική -έστω και μία- καλλιέργεια για την *C. burnetii* ή/και οι τίτλοι αντισωμάτων IgG φάσης I >1:800. Με βάση αυτά τα δεδομένα τα κριτήρια Duke τροποποιήθηκαν ώστε να συμπεριληφθεί ο ορολογικός έλεγχος για την *C. burnetii* στα μείζονα κριτήρια (120).

Η διάγνωση και στους δικούς μας ασθενείς βασίστηκε στα τροποποιημένα κριτήρια Dukes. Όλοι οι ασθενείς μας είχαν θετικό ορολογικό έλεγχο (ο μέσος όρος των τίτλων των

αντισωμάτων IgG ένατι της φάσης I ήταν 1/18649) ενώ απομονώσαμε το παθογόνο, με τη μέθοδο της PCR, σε 3 από τους 8 ασθενείς μας σε δείγμα ιστού και σε δύο ασθενείς σε δείγμα αίματος. Όσον αφορά τις βλάβες στις βαλβίδες, εκβλάστηση παρουσίαζαν οι δύο από τους 8 ασθενείς, ενώ 5 ασθενείς είχαν παραβαλβιδικό απόστημα. Σε δύο ασθενείς δεν ανιχνεύφθηκε βλάβη, είτε υπερηχογραφικά είτε διεγχειρητικά αν και ο ένας από αυτούς είχε θετική PCR στη βαλβίδα που αντικαταστάθηκε.
Χαρακτηριστικά, σε όλους τους ασθενείς, οι επαναλαμβανόμενες καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές (εκτός από έναν ασθενή που σε μια από τις κ/ες απομονώθηκε S.aureus).

Όσον αφορά την παρακολούθηση των ασθενών, έχει προταθεί ότι η πρώιμη διάγνωση πιθανά να μειώνει την κλινική εκδήλωση ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q (200). Επίσης δεδομένου της θνητότητας, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι και το 24% (118), έχει προταθεί η παρακολούθηση των ασθενών με οξύ πυρετό Q, και ειδικά εκείνων με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια, μέσω ορολογικού ελέγχου, ώστε να αποφευχθεί ή έστω να διαγνωσθεί έγκαιρα η ενδοκαρδίτιδα από τον πυρετό Q (121).
Πιο συγκεκριμένα, συστήνεται η διενέργεια διαθωρακικού υπερηχογραφήματος σε όλους τους ασθενείς με διεγνωσμένο πυρετό Q. Εαν ανιχνευθεί βαλβιδοπάθεια ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία για ένα χρόνο, με συνδιασμό υδροξυχλωροκίνης και δοξυκυκλίνης, ώστε να αποφευχθεί η μετάβαση σε χρονιότητα, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου (114). Άλλωστε φαίνεται ότι η συνδιασμένη θεραπεία μειώνει την πιθανότητα μετάβασης σε χρονιότητα (114).
Εαν το διαθωρακικό υπερηχογράφημα είναι αρνητικό για βαλβιδοπάθεια, θα πρέπει να διενεργείται ορολογικός έλεγχος μετά από τρείς και έξι μήνες. Εαν τα αντισώματα IgG φάσης I είναι <1:800 και στις δυο μετρήσεις, δε θα πρέπει να διενεργείται παραπέρα έλεγχος. Εαν τα αντισώματα IgG φάσης I είναι >1:800 σε μια από τις δυο μετρήσεις, τότε θα πρέπει να διενεργηθεί διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, το οποίο είναι πιο ευαίσθητο σε σχέση με το διαθωρακικό για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας, καθώς και PCR στον ορό για την ανίχνευση της *C. burnetii*. Εαν ένα από τα δύο είναι θετικά θα πρέπει ο ασθενής να θεραπεύεται ως επί ενδοκαρδίτιδας από πυρετό Q.
Έχουν παρατηρηθεί κλινικές υποτροπές καθώς και θετικές καλλιέργειες βαλβίδων ακόμα και αρκετά χρόνια αφότου οι ασθενείς έχουν λάβει την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία για ενδοκαρδίτιδα από *C. burnetii* ή και έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης της βαλβίδας (116, 203). Δεν υπάρχει προς το παρόν κάποια εξέταση η οποία να καθορίζει με ασφάλεια το πότε ένας ασθενής θεωρείται θεραπευμένος.

Η επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας θα μπορούσε να διαμορφωθεί βάση της ευαισθησίας του στελέχους στα αντιβιοτικά-αυτή όμως η δυνατότητα δεν είναι πάντα διαθέσιμη εφόσον πρόκειται για παθογόνο το οποίο, αφενός δύσκολα καλλιεργείται-απομονώνεται και αφετέρου, αυτό μπορεί να γίνει μόνο σε ειδικά εργαστήρια. Η σημασία του καθορισμού της ευαισθησίας ενός στελέχους στα αντιβιοτικά, αναδεικνύεται από μια μελέτη, κατά την οποία μελετήθηκαν 16 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν όλοι θεραπεία με δοξυκυκλίνη (204). Η γρήγορη κλινική και ορολογική ανταπόκριση συσχετίστηκε με το λόγο των συγκεντρώσεων της δοξυκυκλίνης στον ορό προς την MIC σε τιμές $\geq$ 1. Ο μόνος ασθενής ο οποίος απεβίωσε από τη λοίμωξη είχε λόγο MIC<0.5 με το στέλχος της *C. burnetii* να είναι ανθεκτικό στη δοξυκυκλίνη (MIC=8 microgram/mL).

Η τετρακυκλίνη αποτελεί τη βάση της θεραπείας για τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από τον πυρετό Q. Όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την κλινική κατάσταση του ασθενούς για όσο καιρό χορηγείται. Ωστόσο έχει αναφερθεί απομόνωση της *C. burnetii* από βαλβίδες ασθενών ακόμα και μετά από τέσσερα χρόνια θεραπείας με δοξυκυκλίνη. Λόγω του ότι η δοξυκυκλίνη ως μονοθεραπεία δε θεραπεύει την ενδοκαρδίτιδα από τον πυρετό Q, προτείνεται η χορήγηση συνδιασμού θεραπείας. Ο συνδιασμός που πρτείνεται συμπεριλαμβάνει τη δοξυκυκλίνη σε συνδιασμό με την υδροξυχλωροκίνη. Σε ιn vitro μελέτες 1mcg/mL χλωροκίνης καθιστά τη δοξυκυκλίνη βακτηριοκτόνο για τους ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς.

Η αποτελεσματικότητα της υδροξυχλωροκίνης (600 mg την ημέρα) σε συνδιασμό με τη δοξυκυκλίνη (200mg την ημέρα) φάνηκε μετά από μια αναδρομική μελέτη σύγκρισης με τον συνδιασμό δοξυκυκλίνης και κινολόνης σε μια μελέτη με 35 ασθενείς (134). Από τους 21 ασθενείς που έλαβαν τον πρώτο συνδιασμό, οι 17 θεραπεύτηκαν χωρίς να περιγράφονται υποτροπές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για πάνω από 18 μήνες. Αντίθετα, από τους 14 ασθενείς που έλαβαν το δεύτερο συνδιασμό μόνο οι πέντε θεωρήθηκαν θεραπευμένοι μετά από 55 μήνες θεραπείας.

Τα επίπεδα υδροξυχλωροκίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να διατηρείται μια συγκέντρωση της τάξης του 1$\pm$ 0.2 mcg/mL ενώ θα πρέπει να γίνεται οφθαλμολογική εξέταση ανά 6μηνο ούτως ώστε να ανιχνεύονται νωρίς πιθανά σημεία τοξικότητας όπως είναι οι εναποθέσεις στο σκληρό και η αμφιβληστροειδοπάθεια.

Τα επίπεδα δοξυκυκλίνης στον ορό θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται και να διατηρούνται $\geq$5 mcg/mL. Η λογική πίσω από αυτή τη σύσταση προκύπτει από μια μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q οι οποίοι έλαβαν συνδιασμό θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη (600 mg την ημέρα) και δοξυκυκλίνη (200mg

την ημέρα) (204). Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν ψηλότερα επίπεδα δοξυκυκλίνης στον ορό (5.3 αντι για 3.1 mcg/mL) είχαν πιο γρήγορη κλινική ανταπόκριση (όπως αξιολογήθηκε με τη μείωση των τίτλων των αντισωμάτων IgG έναντι της φάσης I).

Έχουν δοκιμαστεί διάφοροι συνδιασμοί σχημάτων.

Η δοξυκυκλίνη σε συνδιασμό με τη ριφαμπικίνη (900 mg την ημέρα) φαίνεται αποτελεσματική σε κάποιες αναφορές περιστατικών (case reports) με τον περιορισμό όμως της αλληλεπίδρασής της με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς που χρειάζεται να τη λαμβάνουν.

Οι κινολόνες, όπως είναι η σιπροφλοξασίνη (1500 mg την ημέρα) ή η οφλοξασίνη (600 mg την ημέρα) σε συνδιασμό με τη δοξυκυκλίνη είναι πιο αποτελεσματικές σε σχέση με τη μονοθεραπεία με δοξυκυκλίνη.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης σε συνδιασμό είτε με τετρακυκλίνη είτε με ριφαμπικίνη, δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί και οι απόψεις διίστανται.

Όσον αφορά την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, μετά την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής ο ασθενή συνήθως απυρετεί εντός της πρώτης εβδομάδας, ενώ η ηπατο-σπληνομεγαλία υποχωρεί συνήθως μετά από 2-12 εβδομάδες. Η τρανσαμινασαιμία και η θρομβοπενία επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα με αργό ρυθμό.

Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται συνήθως με τη βοήθεια του ορολογικού ελέγχου. Προτείνεται ο ορολογικός έλεγχος ανά μήνα για το πρώτο έτος, ανά 3μηνο για τα επόμενα δύο έτη και κάθε έξι μήνες έκτοτε ώστε να ανιχνεύονται έγκαιρα πιθανές υποτροπές. Το επίπεδο των αντισωμάτων στον ορό μειώνεται πολύ αργά. Τα αντισώματα IgM, όταν υπάρχουν, είναι τα πρώτα που εξαφανίζονται με τα IgA να ακολουθούν. Ωστόσο, τα αντισώματα IgG παραμένουν υψηλά επί χρόνια. Μετά από 3 χρόνια η θεραπεία μπορεί να διακοπεί εαν οι τίτλοι αντισωμάτων IgG φάσης I παραμένουν κάτω από 1:400 (116-118).

Η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 18 μήνες εαν χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης με υδροξυχλωροκίνη (116, 118). Συστήνεται από κάποιους εφ'όρου ζωής θεραπεία με δοξυκυκλίνη μετά το τέλος της αρχικής θεραπείας με συνδιασμό φαρμάκων.

Όλοι οι ασθενείς τέθηκαν σε ειδική-κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή με βάση τη δοξυκυκλίνη και όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, θεωρήθηκαν θεραπευμένοι. Κανείς από τους ασθενείς, εκτός από έαν, δεν υποτροπίασε, τουλάχιστον για το χρονικό διάστημα της παρακολούθησής τους έως σήμερα. Μόνο ένας ασθενής απεβίωσε.

Η χειρουργική αποκατάσταση της προσβεβλημένης βαλβίδας με αντικατάσταση αυτής έχει ένδειξη στις περιπτώσεις δυσλειτουργίας αυτής με συνοδό αιμοδυναμική επιβάρυνση. Εαν

είναι δυνατό συστήνεται η χορήγηση θεραπείας για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες πριν από τη διενέργεια της επέμβασης. Αν και η προεγχειρητική θεραπεία δε θεωρείται ότι είναι ικανή να αποστειρώσει το αίμα από το παθογόνο, ωστόσο φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης της νέας βαλβίδας (203).

Οι έξι από τους οχτώ ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης της προσβεβλημένης βαλβίδας και μάλιστα ο ένας από αυτούς τέσσερις φορές.

Η πρόγνωση του χρόνιου πυρετού Q έχει αλλάξει δραματικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων. Η θνητότητα ήταν 37% σε μια μελέτη του 1987 σε 76 ασθενείς (200) ενώ σε μια πιο πρόσφατη μελέτη με 116 ασθενείς, από το 1997 έως το 2000 η θνητότητα ήταν 15% (205). Επιπλέον, σε ασθενείς που διαγνώστηκαν ακόμα πιο πρόσφατα, η θνητότητα ήταν κάτω από 5% (134, 206), γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην πιο έγκαιρη διάγνωση, στην πιο αποτελεσματική μακροχρόνια θεραπεία και στην καλύτερη παρακολούθηση (135).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Derrick EH. 'Q' fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust 1937;2:281-99.
2. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on virus of 'Q' fever. Med J Aust. 1937;2:299.
3. Davis GE, Cox HR. Filter-passing infectious agent isolated from ticks; isolation from Derrnacentor andersoni, reactions in animals, and filtration experiments. Publ Hlth Rep Wash. 1938; 53:2259-67.
4. Cox HR. Q fever. Publ Hlth Rep Wash 1938;53:2241.
5. Cox HR, Bell EJ. Cultivation of Rickettsia diaporica in tissue culture and in tissues of developing chick embryos. Pub Hlth Rep Wash. 1939;54:2171-8.
6. McDade JE. Evidence supporting the hypothesis that rickettsial virulence factors determine the severity of spotted fever and typhus group infections. Ann N Y Acad Sci. 1990;590:20-6.
7. McDade JE. Historical aspects of Q fever. , , (), pp. . In: Marrie TJ, editor. Q Fever-The disease 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990. p. 5–21.
8. Philip CB. Nomenclature of the pathogenic Rickettsiae. Am J Hyg. 1943;37:301-9.
9. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999 Oct;12(4):518-53.
10. Gimenez DF. Staining Rickettsiae in Yolk-Sac Cultures. Stain Technol. 1964 May;39:135-40.
11. Hackstadt T. Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of Coxiella burnetii isolates. Infect Immun. 1986 Apr;52(1):337-40.
12. Hackstadt T, Peacock MG, Hitchcock PJ, Cole RL. Lipopolysaccharide variation in Coxiella burnetti: intrastrain heterogeneity in structure and antigenicity. Infect Immun. 1985 May;48(2):359-65.
13. Toman R, Skultety L, Ftacek P, Hricovini M. NMR study of virenose and dihydrohydroxystreptose isolated from Coxiella burnetii phase I lipopolysaccharide. Carbohydr Res. 1998 Jan;306(1-2):291-6.
14. Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, Read TD, Nelson KE, Nelson WC, et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen Coxiella burnetii. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5455-60.
15. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature. 1997 Aug 7;388(6642):539-47.
16. Seshadri R, Samuel JE. Characterization of a stress-induced alternate sigma factor, RpoS, of Coxiella burnetii and its expression during the development cycle. Infect Immun. 2001 Aug;69(8):4874-83.
17. Baca OG, Li YP, Kumar H. Survival of the Q fever agent Coxiella burnetii in the phagolysosome. Trends Microbiol. 1994 Dec;2(12):476-80.
18. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomes of Coxiella burnetii-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. Infect Immun. 1992 Dec;60(12):5013-6.
19. Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by Coxiella burnetii. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 May;78(5):3240-4.
20. Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of Coxiella burnettii. Trends Microbiol. 1999 Apr;7(4):149-54.
21. McCaul TF, Williams JC. Developmental cycle of Coxiella burnetii: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. J Bacteriol. 1981 Sep;147(3):1063-76.
22. Coleman SA, Fischer ER, Howe D, Mead DJ, Heinzen RA. Temporal analysis of Coxiella burnetii morphological differentiation. J Bacteriol. 2004 Nov;186(21):7344-52.
23. Moos A, Hackstadt T. Comparative virulence of intra- and interstrain lipopolysaccharide variants of Coxiella burnetii in the guinea pig model. Infect Immun. 1987 May;55(5):1144-50.
24. Akporiaye ET, Rowatt JD, Aragon AA, Baca OG. Lysosomal response of a murine macrophage-like cell line persistently infected with Coxiella burnetii. Infect Immun. 1983 Jun;40(3):1155-62.
25. Burton PR, Kordova N, Paretsky D. Electron microscopic studies of the rickettsia Coxiella burneti: entry, lysosomal response, and fate of rickettsial DNA in L-cells. Can J Microbiol. 1971 Feb;17(2):143-50.
26. Heinzen RA, Scidmore MA, Rockey DD, Hackstadt T. Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguish parasitophorous vacuoles of Coxiella burnetii and Chlamydia trachomatis. Infect Immun. 1996 Mar;64(3):796-809.
27. Baca OG, Klassen DA, Aragon AS. Entry of Coxiella burnetii into host cells. Acta Virol. 1993 Apr-Jun;37(2-3):143-55.
28. Capo C, Lindberg FP, Meconi S, Zaffran Y, Tardei G, Brown EJ, et al. Subversion of monocyte functions by coxiella burnetii: impairment of the cross-talk between alphavbeta3 integrin and CR3. J Immunol. 1999 Dec 1;163(11):6078-85.
29. Meconi S, Jacomo V, Boquet P, Raoult D, Mege JL, Capo C. Coxiella burnetii induces reorganization of the actin cytoskeleton in human monocytes. Infect Immun. 1998 Nov;66(11):5527-33.
30. Alonso A, Garcia-del Portillo F. Hijacking of eukaryotic functions by intracellular bacterial pathogens. Int Microbiol. 2004 Sep;7(3):181-91.

31. Hackstadt T. Steric hindrance of antibody binding to surface proteins of Coxiella burnetti by phase I lipopolysaccharide. Infect Immun. 1988 Apr;56(4):802-7.
32. Shannon JG, Howe D, Heinzen RA. Virulent Coxiella burnetii does not activate human dendritic cells: role of lipopolysaccharide as a shielding molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14;102(24):8722-7.
33. Williams JC, Peacock MG, McCaul TF. Immunological and biological characterization of Coxiella burnetii, phases I and II, separated from host components. Infect Immun. 1981 May;32(2):840-51.
34. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med. 1992 Oct;93(4):427-34.
35. Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. Am J Epidemiol. 1999 Jul 1;150(1):67-74.
36. Benson WW, Brock DW, Mather J. Serologic Analysis of a Penitentiary Group Using Raw Milk from a Q Fever Infected Herd. Public Health Rep. 1963 Aug;78:707-10.
37. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. N Engl J Med 1994;330(5):371.
38. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. Clin Infect Dis. 1998 Sep;27(3):592-6.
39. Harman JB. Q fever in Great Britain; clinical account of eight cases. Lancet. 1949 Dec 3;2(6588):1028-30.
40. Beaman MH, Hung J. Pericarditis associated with tick-borne Q fever. Aust N Z J Med. 1989 Jun;19(3):254-6.
41. Tylewska-Wierbanowska SK, Kruszewka D. Q-fever sexually transmitted infection? J Infect Dis. 1990;161:368-9.
42. Scott GH, Williams JC. Susceptibility of Coxiella burnetii to chemical disinfectants. Ann N Y Acad Sci. 1990;590:291-6.
43. Hackstadt T. Biosafety concerns and Coxiella burnetii. Trends Microbiol. 1996 Sep;4(9):341-2.
44. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):709-21.
45. Marrie TJ. Q fever - a review. Can Vet J. 1990 Aug;31(8):555-63.
46. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. Adv Vet Sci. 1959;5:81.
47. Palmer SR, Young SE. Q-fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. Lancet. 1982 Dec 25;2(8313):1448-9.
48. Waldhalm DG, Stoenner HG, Simmons RE, Thomas LA. Abortion associated with Coxiella burnetii infection in dairy goats. J Am Vet Med Assoc. 1978 Dec 15;173(12):1580-1.
49. Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, Zhang GQ, Ogawa M, Yamaguchi T, et al. Isolation of Coxiella burnetii from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. Microbiol Immunol. 1995;39(9):663-71.
50. Schmeer N, Krauss H, Werth D, Schiefer HG. Serodiagnosis of Q fever by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A. 1987 Nov;267(1):57-63.
51. Krauss H. Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. Eur J Epidemiol. 1989 Dec;5(4):454-5.
52. Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. In: Marrie TJ, editor. Q fever. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990. p. 23–48.
53. Huebner RJ, Bell JA. Q fever studies in Southern California; summary of current results and a discussion of possible control measures. J Am Med Assoc. 1951 Feb 3;145(5):301-5; passim.
54. Brooks DL, Ermel RW, Franti CE, Ruppanner R, Behymer DE, Williams JC, et al. Q fever vaccination of sheep: challenge of immunity in ewes. Am J Vet Res. 1986 Jun;47(6):1235-8.
55. Enright JB, Franti CE, Longhurst WM, Behymer DE, Wright ME, Dutson VJ. Coxiella burneti in a wildlife-livestock environment. Antibody response of ewes and lambs in an endemic Q fever area. Am J Epidemiol. 1971 Jul;94(1):62-71.
56. Mantovani A, Benazzi P. The isolation of Coxiella burnetii from Rhipicephalus sanguineus on naturally infected dogs. J Am Vet Med Assoc. 1953 Feb;122(911):117-8.
57. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. A dog-related outbreak of Q fever. Clin Infect Dis. 1996 Oct;23(4):753-5.
58. Laughlin T, Waag D, Williams J, Marrie T. Q fever: from deer to dog to man. Lancet. 1991 Mar 16;337(8742):676-7.
59. Marrie TJ, Fraser J. Prevalence of Antibodies to Coxiella burnetii Among Veterinarians and Slaughterhouse Workers in Nova Scotia. Can Vet J. 1985 Jun;26(6):181-4.
60. Rauch AM, Tanner M, Pacer RE, Barrett MJ, Brokopp CD, Schonberger LB. Sheep-associated outbreak of Q fever, Idaho. Arch Intern Med. 1987 Feb;147(2):341-4.

61. Kosatsky T. Household outbreak of Q-fever pneumonia related to a parturient cat. Lancet. 1984 Dec 22;2(8417-8418):1447-9.
62. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, Waag DM, Williams JC. Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. N Engl J Med. 1988 Aug 11;319(6):354-6.
63. Marrie TJ, MacDonald A, Durant H, Yates L, McCormick L. An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. Chest. 1988 Jan;93(1):98-103.
64. Marrie TJ, Schlech WF, 3rd, Williams JC, Yates L. Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. Lancet. 1986 Feb 22;1(8478):427-9.
65. Eklund CM, Parker RR, Lackman DB. A case of Q fever probably contracted by exposure to ticks in nature. Publ Hlth Rep, Wash. 1947(62):1413-6.
66. Webster JP, Lloyd G, Macdonald DW. Q fever (Coxiella burnetii) reservoir in wild brown rat (Rattus norvegicus) populations in the UK. Parasitology. 1995 Jan;110 (Pt 1):31-5.
67. Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. Q fever is absent from New Zealand. Int J Epidemiol. 1993 Oct;22(5):945-9.
68. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? Vet Res. 2005 May-Jun;36(3):327-49.
69. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006 Feb 25;367(9511):679-88.
70. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. 2005 Apr;5(4):219-26.
71. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. Res Vet Sci. 2004 Oct;77(2):93-100.
72. Alexiou-Daniel S, Antoniadis A, Pappas K, Doutsos J, Malisiovas N, Papapanagiotou I. Incidence of Coxiella burnetii infections in Greece. Hell Iatriki. 1990;56:251 - 5.
73. Tselentis Y, Gikas A, Kofteridis D, Kyriakakis E, Lydataki N, Bouros D, et al. Q fever in the Greek Island of Crete: epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. Clin Infect Dis. 1995 May;20(5):1311-6.
74. McQuiston JH, Holman RC, McCall CL, Childs JE, Swerdlow DL, Thompson HA. National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978-2004. Am J Trop Med Hyg. 2006 Jul;75(1):36-40.
75. Bru JP, Stahl JP, Gaillat J, Favier A, Micoud M. Enquete épidémiologique de la fièvre Q dans une commune rurale. Lyon Med. 1983;249:459 - 61.
76. Thomas DR, Treweek L, Salmon RL, Kench SM, Coleman TJ, Meadows D, et al. The risk of acquiring Q fever on farms: a seroepidemiological study. Occup Environ Med. 1995 Oct;52(10):644-7.
77. Thomas DR, Palmer SR. Q fever: an occupational risk? Microbiology Europe. 1994;2:12-6.
78. Cardenosa N, Sanfeliu I, Font B, Munoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by Coxiella burnetii in Barcelona (northeast of Spain). Am J Trop Med Hyg. 2006 Jul;75(1):33-5.
79. Bartolome J, Riquelme E, Hernandez-Perez N, Garcia-Ruiz S, Lujan R, Lorente S, et al. [Seroepidemiology of Coxiella burnetii infection among blood donors in Albacete]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 Jun-Jul;25(6):382-6.
80. Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss alpine valley. Int J Epidemiol 1987;16:282 - 7.
81. Bishara J, Pitlik S, Yagupsky P, Hershkovitz D. Comparative incidence of acute Q fever in two ethnic groups in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Mar;23(3):224-5.
82. Baldelli R, Cimmino C, Pasquinelli M. Dog-transmitted zoonoses: a serological survey in the province of Bologna. Ann Ist Super Sanita. 1992;28(4):493-6.
83. Cinco M, Luzzati R, Mascioli M, Floris R, Brouqui P. Serological evidence of Rickettsia infections in forestry rangers in north-eastern Italy. Clin Microbiol Infect. 2006 May;12(5):493-5.
84. Lyytikainen O, Ziese T, Schwartlander B, Matzdorff P, Kuhnhen C, Jager C, et al. An outbreak of sheep-associated Q fever in a rural community in Germany. Eur J Epidemiol. 1998 Feb;14(2):193-9.
85. Ignatovich V, Penkina G, Umnova N. Seroimmunological monitoring of several species of Rickettsiaceae and Bartonellaceae circulating in the Moscow region. Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;990:419-23.
86. Rudakov NV, Tofaniuk EV, Burtsev Iu K, Fedorov EG, Mel'nikova ZV. [Epidemiological characteristics of Q fever foci in the Novosibirsk area]. Tr Inst Im Pastera. 1989;66:43-55, 170.
87. Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, et al. Seroepidemiologic and occupational risk survey for Coxiella burnetii antibodies among US veterinarians. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):550-7.
88. To H, Kako N, Zhang GQ, Otsuka H, Ogawa M, Ochiai O, et al. Q fever pneumonia in children in Japan. J Clin Microbiol. 1996 Mar;34(3):647-51.

89. Htwe KK, Yoshida T, Hayashi S, Miyake T, Amano K, Morita C, et al. Prevalence of antibodies to Coxiella burnetii in Japan. J Clin Microbiol. 1993 Mar;31(3):722-3.
90. Garner MG, Longbottom HM, Cannon RM, Plant AJ. A review of Q fever in Australia 1991-1994. Aust N Z J Public Health. 1997 Dec;21(7):722-30.
91. Tellez A, Sainz C, Echevarria C, de Carlos S, Fernandez MV, Leon P, et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981-1985. Rev Infect Dis. 1988 Jan-Feb;10(1):198-202.
92. Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, et al. Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Apr;48(4):247-52.
93. Santoro D, Giura R, Colombo MC, Antonelli P, Gramegna M, Gandola O, et al. Q fever in Como, Northern Italy. Emerg Infect Dis. 2004 Jan;10(1):159-60.
94. Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M, et al. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. BMC Infect Dis. 2006;6:147.
95. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore). 2000 Mar;79(2):109-23.
96. Spelman DW. Q fever: a study of 111 consecutive cases. Med J Aust. 1982 Jun 26;1(13):547-8, 51, 53.
97. Boele van Hensbroek M, de Vries E, Dolan G, Schneeberger P. Rash and petechiae as presenting signs of Q fever. Pediatr Infect Dis J. 2000 Apr;19(4):358.
98. Gikas A, Kofteridis D, Bouros D, Voloudaki A, Tselentis Y, Tsaparas N. Q fever pneumonia: appearance on chest radiographs. Radiology. 1999 Feb;210(2):339-43.
99. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ, Dowling JP. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: case report and review of the renal complications of Coxiella burnetii infection. Clin Infect Dis. 1998 Feb;26(2):359-64.
100. Vazquez-Lopez F, Rippe ML, Soler T, Rodriguez A, Arribas JM, Perez-Oliva N. Erythema nodosum and acute Q fever: report of a case with granulomatous hepatitis and immunological abnormalities. Acta Derm Venereol. 1997 Jan;77(1):73-4.
101. Millar JK. The chest film findings in 'Q' fever--a series of 35 cases. Clin Radiol. 1978 Jul;29(4):371-5.
102. Voloudaki AE, Kofteridis DP, Tritou IN, Gourtsoyiannis NC, Tselentis YJ, Gikas AI. Q fever pneumonia: CT findings. Radiology. 2000 Jun;215(3):880-3.
103. Gordon JD, MacKeen AD, Marrie TJ, Fraser DB. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. J Can Assoc Radiol. 1984 Sep;35(3):293-6.
104. Marrie TJ. Coxiella burnetii (Q fever) pneumonia. Clin Infect Dis. 1995 Dec;21 Suppl 3:S253-64.
105. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: clinical manifestations and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 May;8(5):529-39.
106. Derrick EH. The course of infection with Coxiella burneti. Med J Aust. 1973 May 26;1(21):1051-7.
107. Berkovitch M, Aladjem M, Beer S, Cohar K. A fatal case of Q fever hepatitis in a child. Helv Paediatr Acta. 1985 Apr;40(1):87-91.
108. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol. 1998 Jul;36(7):1823-34.
109. Camacho MT, Outschoorn I, Tellez A, Sequi J. Autoantibody profiles in the sera of patients with Q fever: characterization of antigens by immunofluorescence, immunoblot and sequence analysis. J Autoimmune Dis. 2005 Nov 10;2:10.
110. Powell O. "Q" fever: clinical features in 72 cases. Australas Ann Med. 1960 Aug;9:214-23.
111. Sheridan P, MacCaig JN, Hart RJ. Myocarditis complicating Q fever. Br Med J. 1974 Apr 20;2(5911):155-6.
112. Chevalier P, Vandenesch F, Brouqui P, Kirkorian G, Tabib A, Etienne J, et al. Fulminant myocardial failure in a previously healthy young man. Circulation. 1997 Mar 18;95(6):1654-7.
113. Landais C, Fenollar F, Constantin A, Cazorla C, Guilyardi C, Lepidi H, et al. Q fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 May;26(5):341-7.
114. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis. 2001 Aug 1;33(3):312-6.
115. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. Clin Infect Dis. 2006 Mar 15;42(6):818-21.
116. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. Eur Heart J. 1995 Apr;16 Suppl B:19-23.
117. Houpikian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis. 2002 Mar 1;34(5):E28-31.
118. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. Arch Intern Med. 1993 Mar 8;153(5):642-8.

119. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. Am J Med. 1996 Jun;100(6):629-33.
120. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000 Apr;30(4):633-8.
121. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1337-40.
122. Yebra M, Marazuela M, Albarran F, Moreno A. Chronic Q fever hepatitis. Rev Infect Dis. 1988 Nov-Dec;10(6):1229-30.
123. Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Sep;26(9):635-40.
124. Raoult D, Marrie T. Q fever. Clin Infect Dis. 1995 Mar;20(3):489-95; quiz 96.
125. Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, Storm P, Penttila I. Protracted debility and fatigue after acute Q fever. Lancet. 1996 Apr 6;347(9006):977-8.
126. Ayres JG, Flint N, Smith EG, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Post-infection fatigue syndrome following Q fever. QJM. 1998 Feb;91(2):105-23.
127. Syrucek L, Sobeslavsky O, Gutvirth I. Isolation of Coxiella burneti from human placentas. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1958;2(1):29-35.
128. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin Infect Dis. 2007 Sep 1;45(5):548-55.
129. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. Ann N Y Acad Sci. 2009 May;1166:79-89.
130. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Arch Intern Med. 2002 Mar 25;162(6):701-4.
131. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. Lancet Infect Dis. 2002 Nov;2(11):686-91.
132. Vaidya VM, Malik SV, Kaur S, Kumar S, Barbuddhe SB. Comparison of PCR, immunofluorescence assay, and pathogen isolation for diagnosis of q fever in humans with spontaneous abortions. J Clin Microbiol. 2008 Jun;46(6):2038-44.
133. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):232-7.
134. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med. 1999 Jan 25;159(2):167-73.
135. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, Rzotkiewicz S, Shalit I. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. Scand J Infect Dis. 1997;29(1):41-9.
136. Raoult D. Host factors in the severity of Q fever. Ann N Y Acad Sci. 1990;590:33-8.
137. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q-fever and autoimmunity. Eur J Epidemiol. 1989 Dec;5(4):447-53.
138. Janigan DT, Marrie TJ. An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. N Engl J Med. 1983 Jan 13;308(2):86-8.
139. Greiner TC, Mitros FA, Stapleton J, Van Rybroek J. Fine-needle aspiration findings of the liver in a case of Q fever. Diagn Cytopathol. 1992;8(2):181-4.
140. Constans J, Mathieu F, Bergeaud S, Ducloux G, Fleury B, De Mascarel A, et al. [Q fever: diagnostic contribution of bone marrow biopsy. Apropos of a case]. Rev Med Interne. 1987 Nov-Dec;8(5):511-2.
141. Stein A, Raoult D. Detection of Coxiella burnetti by DNA amplification using polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992 Sep;30(9):2462-6.
142. Stein A, Raoult D. A simple method for amplification of DNA from paraffin-embedded tissues. Nucleic Acids Res. 1992 Oct 11;20(19):5237-8.
143. Ormsbee RA. The growth of Coxiella burnetii in embryonated eggs. J Bacteriol. 1952 Jan;63(1):73-86.
144. Williams JC, Damrow TA, Waag DM, Amano K. Characterization of a phase I Coxiella burnetii chloroform-methanol residue vaccine that induces active immunity against Q fever in C57BL/10 ScN mice. Infect Immun. 1986 Mar;51(3):851-8.
145. Raoult D, Vestris G, Enea M. Isolation of 16 strains of Coxiella burnetii from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in HEL cells. J Clin Microbiol. 1990 Nov;28(11):2482-4.
146. Musso D, Raoult D. Coxiella burnetii blood cultures from acute and chronic Q-fever patients. J Clin Microbiol. 1995 Dec;33(12):3129-32.

147. Gil-Grande R, Aguado JM, Pastor C, Garcia-Bravo M, Gomez-Pellico C, Soriano F, et al. Conventional viral cultures and shell vial assay for diagnosis of apparently culture-negative Coxiella burnetii endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995 Jan;14(1):64-7.
148. Fiset P, Ormsbee RA, Silberman R, Peacock M, Spielman SH. A microagglutination technique for detection and measurement of rickettsial antibodies. Acta Virol. 1969 Jan;13(1):60-6.
149. Nguyen SV, Otsuka H, Zhang GQ, To H, Yamaguchi T, Fukushi H, et al. Rapid method for detection of Coxiella burnetii antibodies using high-density particle agglutination. J Clin Microbiol. 1996 Dec;34(12):2947-51.
150. Murphy AM, Field PR. The persistence of complement-fixing antibodies to Q-fever (Coxiella burneti) after infection. Med J Aust. 1970 Jun 6;1(23):1148-50.
151. Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Peacock M. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. Eur J Clin Microbiol. 1985 Aug;4(4):394-6.
152. Kovacova E, Gallo J, Schramek S, Kazar J, Brezina R. Coxiella burnetii antigens for detection of Q fever antibodies by ELISA in human sera. Acta Virol. 1987 May;31(3):254-9.
153. Peter O, Dupuis G, Bee D, Luthy R, Nicolet J, Burgdorfer W. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. J Clin Microbiol. 1988 Oct;26(10):1978-82.
154. Uhaa IJ, Fishbein DB, Olson JG, Rives CC, Waag DM, Williams JC. Evaluation of specificity of indirect enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human Q fever. J Clin Microbiol. 1994 Jun;32(6):1560-5.
155. Doller G, Doller PC, Gerth HJ. Early diagnosis of Q fever: detection of immunoglobulin M by radioimmunoassay and enzyme immunoassay. Eur J Clin Microbiol. 1984 Dec;3(6):550-3.
156. Field PR, Hunt JG, Murphy AM. Detection and persistence of specific IgM antibody to Coxiella burnetii by enzyme-linked immunosorbent assay: a comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. J Infect Dis. 1983;148(3):477–87.
157. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol. 1994 Mar;1(2):189-96.
158. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of O fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. Infect Immun. 1983 Sep;41(3):1089-98.
159. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. Clin Infect Dis. 2006 Oct 15;43(8):e77-82.
160. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. J Clin Microbiol. 2003 Nov;41(11):5094-8.
161. Elliott TSJ, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JAT. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;5(6):971-81.
162. Gikas A, Kofteridis DP, Manios A, Pediaditis J, Tselentis Y. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Dec;45(12):3644-6.
163. Drancourt M, Raoult D, Xeridat B, Milandre L, Nesri M, Dano P. Q fever meningoencephalitis in five patients. Eur J Epidemiol. 1991 Mar;7(2):134-8.
164. Marrie TJ. Experience with levofloxacin in a critical pathway for the treatment of community-acquired pneumonia. Chemotherapy. 2004;50:11 - 5.
165. Perea EJ. Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 1990;26:55 - 60.
166. Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT, Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth. Pediatr Infect Dis J. 1998 May;17(5):429-31.
167. Abramson JS, Givner LB. Should tetracycline be contraindicated for therapy of presumed Rocky Mountain spotted fever in children less than 9 years of age? Pediatrics. 1990 Jul;86(1):123-4.
168. Spyridaki I, Psaroulaki A, Vranakis I, Tselentis Y, Gikas A. Bacteriostatic and bactericidal activities of tigecycline against Coxiella burnetii and comparison with those of six other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jun;53(6):2690-2.
169. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of Coxiella burnetii in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. J Clin Microbiol. 2004 Nov;42(11):4919-24.
170. Sessa C, Vokrri L, Porcu P, Maurin M, Stahl JP, Magne JL. Abdominal aortic aneurysm and Coxiella burnetii infection: report of three cases and review of the literature. J Vasc Surg. 2005;42(1):153 - 8.
171. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick DA, Izzo AA, et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. Epidemiol Infect. 1990 Apr;104(2):275-87.

172. Kazar J, Brezina R, Palanova A, Tvrda B, Schramek S. Immunogenicity and reactogenicity of a Q fever chemovaccine in persons professionally exposed to Q fever in Czechoslovakia. Bull World Health Organ. 1982;60(3):389-94.
173. Ascher MS, Berman MA, Ruppanner R. Initial clinical and immunologic evaluation of a new phase I Q fever vaccine and skin test in humans. J Infect Dis. 1983 Aug;148(2):214-22.
174. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. Vet Microbiol. 2010 Jan 27;140(3-4):297-309.
175. Kilic S, Yilmaz GR, Komiya T, Kurtoglu Y, Karakoc EA. Prevalence of Coxiella burnetii antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. New Microbiol. 2008 Oct;31(4):527-34.
176. Abinanti FR, Lennette EH, Winn JF, Welsh HH. Q fever studies. XVIII. Presence of Coxiella burnetii in the birth fluids of naturally infected sheep. Am J Hyg. 1953 Nov;58(3):385-8.
177. Luoto L, Mason DM. An agglutination test for bovine Q fever performed on milk samples. J Immunol. 1955 Mar;74(3):222-7.
178. Marmion BP, Stoker MG. Q fever in Great Britain. Epidemiology of an outbreak. Lancet. 1950 Nov 25;2(6639):611-6.
179. Babudieri B, Gaspardis D. [Studies on the presence and on the significance of Leptospira antibodies in bovine serum]. Rend Ist Sup Sanit. 1959;22:818-29.
180. Berri M, Souriau A, Crosby M, Crochet D, Lechopier P, Rodolakis A. Relationships between the shedding of Coxiella burnetii, clinical signs and serological responses of 34 sheep. Vet Rec. 2001 Apr 21;148(16):502-5.
181. Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, et al. Molecular epidemiology of Coxiella burnetii from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. Emerg Infect Dis. 2011 Apr;17(4):668-75.
182. Enserink M. Infectious diseases. Questions abound in Q-fever explosion in the Netherlands. Science. 2010 Jan 15;327(5963):266-7.
183. Karagiannis I, Schimmer B, Van Lier A, Timen A, Schneeberger P, Van Rotterdam B, et al. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. Epidemiol Infect. 2009 Sep;137(9):1283-94.
184. Meskini M, Beati L, Benslimane A, Raoult D. Seroepidemiology of rickettsial infections in Morocco. Eur J Epidemiol. 1995 Dec;11(6):655-60.
185. Antoniou M, Tselentis Y, Babalis T, Gikas A, Stratigakis N, Vlachonikolis I, et al. The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece. Eur J Epidemiol. 1995 Aug;11(4):415-23.
186. Antoniou M, Economou I, Wang X, Psaroulaki A, Spyridaki I, Papadopoulos B, et al. Fourteen-year seroepidemiological study of zoonoses in a Greek village. Am J Trop Med Hyg. 2002 Jan;66(1):80-5.
187. Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, Soteriades E, Konstantinidis A, Papastergiou P, et al. Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Sep;25(9):576-86.
188. Walsh MG. Assessing Q fever in a representative sample from the United States population: identification of a potential occupational hazard. Epidemiol Infect. 2011 Mar 4:1-5.
189. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. Emerg Infect Dis. 2001 Sep-Oct;7(5):789-96.
190. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimon JM, Cilla G. High seroprevalence of Coxiella burnetii infection in Eastern Cantabria (Spain). Int J Epidemiol. 1998 Feb;27(1):142-5.
191. Rahimi E, Safai HG. Detection of classical enterotoxins of Staphylococcus aureus strains isolated from bovine subclinical mastitis in Isfahan, Iran. Vet Microbiol. 2010 Mar 24;141(3-4):393-4.
192. Rodolakis A. Q Fever in dairy animals. Ann N Y Acad Sci. 2009 May;1166:90-3.
193. Cowley R, Fernandez F, Freemantle W, Rutter D. Enzyme immunoassay for Q fever: comparison with complement fixation and immunofluorescence tests and dot immunoblotting. J Clin Microbiol. 1992 Sep;30(9):2451-5.
194. Peter O, Dupuis G, Peacock MG, Burgdorfer W. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of Coxiella burnetii antibody. J Clin Microbiol. 1987 Jun;25(6):1063-7.
195. Macellaro A, Akesson A, Norlander L. A survey of Q-fever in Sweden. Eur J Epidemiol. 1993 Mar;9(2):213-6.
196. Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. Euro Surveill. 2009 May 14;14(19).
197. Alarcon A, Villanueva JL, Viciana P, Lopez-Cortes L, Torronteras R, Bernabeu M, et al. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. J Infect. 2003 Aug;47(2):110-6.
198. Domingo P, Orobitg J, Colomina J, Alvarez E, Cadafalch J. Liver involvement in acute Q fever. Chest. 1988 Oct;94(4):895-6.

199. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with Coxiella burnetii endocarditis. J Infect Dis. 2003 Nov 1;188(9):1322-5.
200. Raoult D, Etienne J, Massip P, Iaocono S, Prince MA, Beaurain P, et al. Q fever endocarditis in the south of France. J Infect Dis. 1987 Mar;155(3):570-3.
201. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. Clin Infect Dis. 1995 Mar;20(3):501-6.
202. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). 2005 May;84(3):162-73.
203. Raoult D. Treatment of Q fever. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Sep;37(9):1733-6.
204. Rolain JM, Boulos A, Mallet MN, Raoult D. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):2673-6.
205. Raoult D, Parola P, editors. Rickettsial Diseases. First ed. New York; 2007.
206. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. Lancet Infect Dis. 2010 Aug;10(8):527-35.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΙΜΟΔΟΤΗ……

……..

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ……

ΠΟΛΗ/ΧΩΡΙΟ…….

ΤΗΛ…….

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ…….

ΗΛΙΚΙΑ……

ΦΥΛΟ (ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΡΝΗΣΗΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ)…….

ΗΜ/ΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ Q

- ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΗ / ΙΑΤΡΟΥ -	
Ονοματεπώνυμο ασθενή: …… . **Διεύθυνση Κατοικίας:**…… **Πόλη**: ……	**Ημερομηνία Καταγραφής** (ηη/μμ/εεεε): …… / …… / …… **Ονοματεπώνυμο Ιατρού**: …… **Αριθμός Τηλεφώνου**:……
- ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ -	
Τόπος διαμονής: ……	**Ταχυδρομικός Κώδικας**:…… **Φύλο** ☐ Άνδρας ☐ Γυναίκα
Ημερομηνία γέννησης (ηη/μμ/εεεε): ….. / ….. / ……	**Επάγγελμα κατά το χρόνο έναρξης της νόσου σχετικό με:** ☐ Γαλακτοκόμος ☐ Κτηνίατρος ☐ Κτηνοτρόφος ☐ Ιατρική έρευνα ☐ Έρευνα με πειραματόζωα ☐ Εργασία σε μικροβιολογικό εργαστήριο ☐ Εργασία σε Σφαγείο ☐ Ζει με άτομο που σχετίζεται επαγγελματικά κάποιο από τα παραπάνω ☐ Άλλο (καθορίστε) ……
Επαφή με ζώα εντός 2 μηνών από έναρξη της νόσου: ☐ Βοοειδή ☐ Αιγοπρόβατα ☐ Γάτες ☐ Σκύλοι ☐ Περιστέρια ☐ Κουνέλια ☐ Ποντίκια ☐ Τσιμπούρια ☐ Ψύλλοι ☐ Άλλο (καθορίστε) ……	
Έκθεση σε λοχεία ζώων: ☐ Ναι ☐ Όχι ☐ Άγνωστο	**Άλλο μέλος της οικογένειας με παρόμοια ασθένεια το τελευταίο έτος**: ☐ Ναι ☐ Όχι ☐ Άγνωστο
Έκθεση σε μη-παστεριωμένο γάλα: ☐ Ναι ☐ Όχι ☐ Άγνωστο	**Ταξίδι κατά το τελευταίο έτος**: ☐ Ναι ☐ Όχι ☐ Άγνωστο Αν ναι, καθορίστε: Νομός: …… Χώρα Εξωτερικού: ……
ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	
Ημερομηνία έναρξης των συμπτωμάτων (ηη/μμ/εεεε): …… / …… / ……	**Κλινικά συμπτώματα και σύνδρομα** (τσεκάρετε όσα ισχύουν): ☐ Πυρετός (> 37.5°) ☐ Μυαλγία ☐ Θρομβοκυττοπενία

Προϋπάρχουσα νόσος; (τσεκάρετε όσα ισχύουν): ☐ Ανοσοκαταστολή ☐ Βαλβιδοπάθεια ή Αγγειακό νόσημα ☐ Εγκυμοσύνη ☐ Άλλη (καθορίστε):	☐ Καταβολή ☐ Εξάνθημα ☐ Βήχας ☐ Κεφαλαλγία ☐ Αναιμία ☐ Ηπατοσπληνομεγαλία ☐ Πνευμονία ☐ Λευκοπενία ☐ Ενδοκαρδίτιδα ☐ Άλλο (καθορίστε): .... **Νοσηλεία λόγω της παρούσας νόσου ;** ☐ Ναι ☐ Όχι ☐ Άγνωστο

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ορολογικός έλεγχος	Ημερομηνία συλλογής (ηη/μμ/εεεε) 1° Δείγμα ..... / ..... / ..... Τίτλος Θετικό (;)	Ημερομηνία συλλογής (ηη/μμ/εεεε) 2° Δείγμα* ..... / ..... / ..... Τίτλος Θετικό (;)	Άλλοι διαγνωστικοί έλεγχοι	Θετικό (;)
IgM	(.....) ☐ Ναι ☐ Όχι	(.....) ☐ Ναι ☐ Όχι	PCR	☐ Ναι ☐ Όχι
IgG	(.....) ☐ Ναι ☐ Όχι	(.....) ☐ Ναι ☐ Όχι	Καλλιέργεια	☐ Ναι ☐ Όχι

***** Υπήρξε τετραπλασσιασμός του τίτλου μεταξύ των 2 δειγμάτων; ☐ Ναι ☐ Όχι

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΝΟΣΟΥ

.....

.....

.....