

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

Q-vrućica: klinička, laboratorijska, epidemiološka i terapijska obilježja

Q Fever: Clinical, Laboratory, Epidemiological and Therapeutic Aspects

Boris Dželalija

Odjel za zarazne bolesti

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, B. Peričića 5

Sažetak Q-vrućica je najčešća antropozoonoza u svijetu i u nas, obilježena endemskim i epidemijским načinom održavanja i pojavljivanja. Uzročnik bolesti je *Coxiella burnetii*. Glavni prirodni rezervoari i izvori infekcije *Coxiellom burnetii* su ovce, koze i goveda, koji nakon infekcije izlučuju mikroorganizme u urin, fecesu, mlijeku, posteljici, plodnim ovojima i plodnoj vodi. Udisanje inficiranog aerosola glavni je put prijenosa *C. burnetii*. Klinički simptomi i znakovi izraženi su različitim zasebnim kliničkim sindromima kao akutna bolest s visokom temperaturom, upala pluća, endokarditis, hepatitis i drugi oblici. Potvrda kliničke dijagnoze temelji se na nalazima seroloških testova, izolaciji mikroorganizma i detekciji nukleinske kiseline polimeraznom lančanom reakcijom. Antibiotik izbora u liječenju akutne Q-vrućice (upala pluća) jest doksiciklin, alternativni lijekovi su azitromicin, ciprofloksacin i rifampicin. Liječenje kroničnih oblika Q-vrućice provodi se kombinacijom antibiotika (doksiciklin, ciprofloksacin, rifampicin, pefloksacin, ofloksacin, trimetoprim-sulfametoksazol). U osoba izloženih infekciji *C. burnetii* (laboratorijsko osoblje, veterinari i radnici u klaonicama stoke) provodi se cijepljenje.

Cljučne riječi: Q-vrućica, antropozoonoza, *Coxiella burnetii*

Summary Q fever is the most frequent anthroozoonosis both worldwide and in Croatia. It is characterized by endemic and epidemic occurrence and maintenance. The causative agent of the disease is *Coxiella burnetii*. The main natural reservoirs and sources of *C. burnetii* infection are sheep, goats and cattle which, following the infection, excrete microorganisms in the urine, feces, milk, placenta, amnions and amniotic fluid. Inhalation of infected aerosol is the main route of *C. burnetii* transmission. Clinical symptoms and signs are manifested as various separate clinical syndromes such as acute disease with elevated temperature, pneumonia, endocarditis, hepatitis, etc. Clinical diagnosis is confirmed on the basis of serologic tests, micro-organism isolation and detection of nucleic acid by polymerase chain reaction. The antibiotic of choice in the treatment of acute Q fever (pneumonia) is doxycycline, while alternative medicines include azithromycin, ciprofloxacin and rifampicin. The treatment of chronic forms of Q fever is carried out by the combination of antibiotics (doxycycline, ciprofloxacin, rifampicin, pefloxacin, ofloxacin, trimethoprim sulfamethoxazole). Persons exposed to *C. burnetii* infection (laboratory staff, veterinarians and workers in slaughterhouses) are vaccinated.

Key words: Q fever, anthroozoonosis, *Coxiella burnetii*

Q-vrućica je akutna, katkad i kronična, febrilna bolest, rasprostranjena diljem svijeta, često kao endemična zoonoza (1-5). Uzročnik ove bolesti je *Coxiella burnetii*, pleomorfni kokobacil obvezatnog unutarstaničnog smještaja, osnovne strukture stanične stijenke nalik gram-negativnim bakterijama. Glavni prirodni rezervoari i izvori infekcije *C. burnetii* su domaće životinje: ovce, koze i goveda, koji nakon infekcije izlučuju mikroorganizme u urin, fecesu i mlijeku, a u osobito velikim količinama u posteljici, plodnim ovojima i plodnoj vodi, u vrijeme okota (1, 2, 6). Glavni i najčešći simptomi bolesti u ljudi su vrućica, jaka glavobolja, bol u mišićima tijela i umor, a pojava drugih simptoma ovisna je o zahvaćenosti pojedinih organa. U životi-

nja je Q-vrućica češće asimptomatska, a rjeđe se prezentira upalom pluća i reproduktivnim poremećajima (abortus, mrtvorodeni plod, placentitis, endometritis, sterilitet, supklinički mastitis) (6). Za razliku od drugih riketsijskih bolesti osip je samo rijetka pojava u akutnim oblicima Q-vrućice, a purpurni osip u kroničnim oblicima (endokarditis) u svezi je s vaskulitisom posredovanim imunokompleksima (1). Veoma učinkovit prijenos *C. burnetii* sasušanim inficiranim aerosolom, velika otpornost na utjecaje vanjske sredine, mogućnost prijenosa artropodima i visoki potencijal infektivnosti čine Q-vrućicu važnim javnozdravstvenim problemom u nas i u svijetu, a *C. burnetii* potencijalnim agensom za biološko ratovanje.

Povijest

U nazivu bolesti još se i danas zadržao naziv Q, koji dolazi od riječi "query", što znači zagonetan, a ne od riječi Queensland, pokrajina u Australiji gdje je u Brisbaneu, u grupi klaoničkih radnika 1937. godine Derrick otkrio ovu bolest i nazvao je originalno Q fever (7). Godinu kasnije Burnett i Freeman izolirali su mikroorganizam iz krvi bolesnika i nazvali ga *Rickettsia burnetii*, a u isto vrijeme su Davis i Cox izolirali mikroorganizam iz krpelja (*Dermacentor andersoni*) skupljenih u Nine Mile Creek i nazvali ga *Rickettsia diaporica* (8, 9). Kasnije je Dyer potvrdio da se radi o istom mikroorganizmu i dao mu konačno ime *Coxiella burnetii* (10). Prvi opis ove bolesti u Hrvatskoj, u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu, zabilježio je Mihaljević 1945. godine (11). Q-vrućica u Europi prvi put je opisana u tijeku Drugoga svjetskog rata. Tako je opisano epidemijско javljanje bolesti među savezničkim vojnicima (1944. godine), pretežito u Italiji i Grčkoj. U to vrijeme osobito je bila poznata velika epidemija među njemačkim vojnicima u Grčkoj, koju njemački liječnici nisu klinički prepoznali, a misleći da se radi o influenci, nazvali su je balkanskom gripom, "Balkan Grippe". Tek kasnije se doznalo da se radi o Q-vrućici (12).

Etiologija

Rod *Coxiella* ima samo jednu vrstu *C. burnetii*, izdvojen je iz plemena *Rickettsiae* i, prema 16 S rRNA-slijedu nukleotida, smješten u γ -podskupinu *Proteobacteria* (13).

Mikroorganizam *C. burnetii* pleomorfni je kokobacil obvezatnog unutarstaničnog smještaja, osnovne strukture stanične stijenke nalik gram-negativnim bakterijama. *C. burnetii* pokazuje sklonost antigenim promjenama (1, 3). Tako se u prirodnim domaćinima, u životinjama i krpeljima, *C. burnetii* nalazi u antigenom obliku virulentna "faza 1" (lipopolisaharid, LPS, djeluje antifagocitno), a ponavljanim pasażama u kulturi na pilećim embrijima virulentni mikroorganizam faze 1 pretvara se u avirulentni oblik "faze 2". Potvrđeno je šest različitih plazmida, nađenih u obje faze, a bez jasnog razjašnjenja njihove povezanosti i kliničkih oblika infekcije *C. burnetii* (4). Do danas je poznato šest različitih sojeva *C. burnetii* nejednake rasprostranjenosti u različitim dijelovima svijeta (1). Veoma je otporna na isušivanje, toplinu i sunčevu svjetlost, tako da može dugo preživljavati i izvan žive stanice.

U vanjskoj sredini s nepovoljnim uvjetima, u sasušanim životinjskim ekskretima, *C. burnetii* poprima oblik spora i više mjeseci preživljava na vuni, u mlijeku, vodi ili u prašini. Otporna je prema djelovanju 1%-tnog formalina i 1%-tnog fenola u tijeku 24 sata, ali je inaktiviraju 0,05%-tni hipoklorit i 1%-tni lizol. Grijanje pri 63 °C samo djelomično uništava *C. burnetii* te je za sigurno uništenje u mlijeku potrebna pasterezacija 15 sekundi pri 71,5 °C (1, 6, 7). *C. burnetii* pokazuje osobitu infektivnost prema ljudima, te je dostatan samo jedan živi mikroorganizam za nastanak infekcije (1).

Epidemiologija

Q-vrućica je najčešća antropozoonoza u svijetu i u nas, primarno bolest životinja, široko rasprostranjena u ruralnim sredinama i obilježena endemskim i epidemijским načinom održavanja i pojavljivanja. Iako je primarno prirodno žarišna zoonoza, ova se bolest otisnula iz svojih prirodnih žarišta, prilagodila na domaće životinje, ovce i krave, u novije vrijeme i koze, u kojima preživljava i koje su glavni izvor infekcije za ljude. Kao izvor zaraze spominju se i neke druge životinje, ptice, ribe, mačka, krpelji, tobočari, puštinjski štakori, golubovi, patke, guske, kunići, puh, konj, svinja i drugi (1). U širenju infekcije među životinjama glavnu ulogu imaju njihovi ektoparaziti (krpelji), ali i infekcijski aerosol. U prirodi se *C. burnetii* održava životnim ciklusom životinja domaćin – krpelj i razmnožavanjem unutar generacije krpelja, koji su glavni izvor zaraze za domaće i divlje životinje. Tijekom trudnoće životinja mikroorganizmi *C. burnetii* razmnožavaju se u njihovim organima, osobito u maternici, plodnim ovojima i posteljici, a nastaje i bakteriemija (14, 15). Krpelj se zarazi sišući krv inficirane životinje s bakteriemijom. Iako inficirani krpelji mogu prenositi infekciju na ljude, glavni put prijenosa *C. burnetii* sa životinja na ljude je udisanje inficiranog aerosola. U nas su ovce najčešći izvor infekcije za ljude. Sukladno tomu najviše oboljelih je krajem zimskog doba i u proljeće, u razdoblju nakon janjenja, a zabilježene su i manje epidemije i sporadični slučajevi bolesti u ljetnim i ostalim mjesecima godine (zbog otpornosti *C. burnetii* na nepovoljne vanjske uvjete). Inficirane životinje izlučuju mikroorganizme u vanjsku sredinu u urinu, fecesu i mlijeku, a osobito velike količine mikroorganizama izbacuju u posteljicu, plodnim ovojima i plodnoj vodi, u vrijeme okota. Isparavanjem i sušenjem sadržaja ovih izlučevina stvara se inficirani aerosol, pripravan za širenje infekcije udisanjem, na kraćoj i većoj udaljenosti (1, 14, 15). Zbog izrazite patogenosti *C. burnetii* za čovjeka, katkada je za stjecanje infekcije dostatno i jednokratno zadržavanje na pašnjacima ili u njihovoj blizini, gdje borave stada ovaca, ili samo na cesti kojom su prije prolazila stada ovaca (npr. vožnja automobilom s otvorenim prozorom). Tako je u Švicarskoj godine 1984. opisana epidemija s više od 350 oboljelih, koji su stanovali u blizini ceste kojom su prolazile ovce vraćajući se s planinske ispaše (1). U širenju infekcije *C. burnetii* važnu ulogu može imati i sjeverni vjetar (bura) koji raznosi mikroorganizme, kao što je zabilježeno 2004. godine u opisu epidemije Q-vrućice, 14 oboljelih među 101 zaposlenim, u tvornici plastične ambalaže smještenoj u blizini pašnjaka u ruralnom području u okolici Zadra (16). Infekcija može nastati i preko sekundarnoga aerosola, nakon izloženosti kontaminiranoj vuni, krznu, sijenu, gnoju ili prašini u staji. Nerijetko se opisuju i "obiteljske" epidemije Q-vrućica nastale u vrijeme okota ovaca ili krava u osoba nazočnih takvim događajima. Ovakve epidemije zabilježene su posljednje tri godine u sjevernodalmatinskoj regiji (od Pakoštana, južno od Biograda, do Paga) (8). Poznati su i drugi, sporedni, načini prijenosa *C. burnetii* (inficirano nepasterizirano mlijeko, laboratorijske infekcije, transfuzija krvi) (1). Opisan je i prijenos bolesti s čovjeka na čovjeka, ali je takav način prijenosa infekcije dvojbena (1).

Patogeneza i patologija

Osobito značenje u održavanju i prijenosu *C. burnetii* imaju krpelji i drugi člankonošci, koji ubodom ili inficiranim fecesom kroz kožu inokuliraju mikroorganizme u domaće i druge životinje. U tih životinja infekcija najčešće ima asimptomatski oblik, a tek rijetko rezultira abortusom ili okotom mrtvog ploda. Inhalacijom inficiranog aerosola mikroorganizmi dospiju u pluća, a poslije u krv. Rezultat infekcije *C. burnetii* je pojava različitih simptoma i znakova, ali i različitih kliničkih oblika akutne i kronične Q-vrućice, vjerojatno ovisno o inhaliranoj dozi i soju mikroorganizma i imunom statusu osobe (1). Nakon infekcije, nastale udisanjem kontaminiranoga aerosola ili ulaskom mikroorganizma inokulacijom (krpelj, ubod), mikroorganizmi *C. burnetii* dospiju u pluća, gdje se umnožavaju u alveolarnim makrofagima, a potom uslijedi njihov prodor u krv (bakteremija) i hematogeno širenje u razne organe. Tijekom bakteriemije javljaju se opći simptomi bolesti i visoka temperatura, a poslije simptomi zahvaćenih organskih sustava, najčešće atipična upala pluća. *C. burnetii*, osim u krvi, plućima i u pleuralnom izljevu, može se naći i u likvoru, perikardu, endokardu, jetri, slezeni i bubregu, a u žena u posteljici i u mlijeku. Plućni infiltrati pretežito se stvaraju u intersticiju, rjeđe u alveolama i bronhalnoj sluznici. Sastoje se pretežito od makrofaga, limfocita i plazma-stanica, s malo upalnog eksudata. Slične upalne promjene, u obliku granulomatoznih žarišta mogu se razviti i u drugim organima, osobito često u jetri, potom slezeni, srcu, mozgu, bubrezima i testisima (1, 15).

Klinička slika

Q-vrućica se pretežito prezentira simptomima i znakovima akutne infekcije, a može se pojaviti i u kroničnim oblicima, najčešće kao endokarditis i hepatitis.

Akutna Q-vrućica

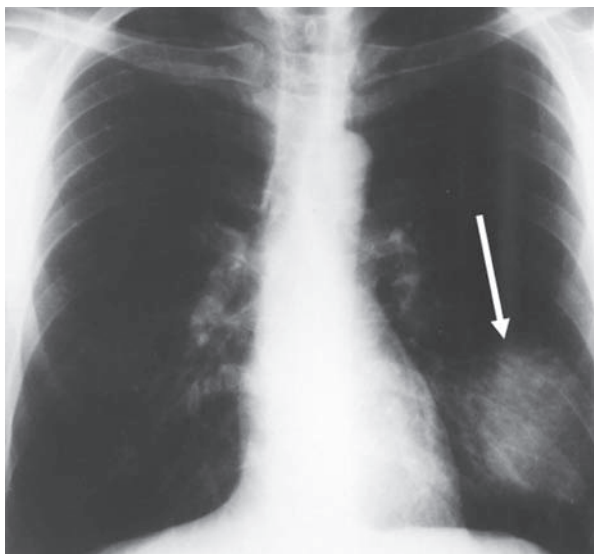
Inkubacija traje 20 (14 do 39) dana. Početak bolesti je nagao i obilježen općim simptomima (glavobolja kao vodeći simptom, katkad fotofobija, meningizam i somnolencija, često bol u mišićima tijela, rijetka pojava mučnina, proljev i povraćanje) i visokom temperaturom, a bez simptoma kataralne upale gornjih dišnih putova. Daljnji razvoj i tijek bolesti očituju se simptomima zahvaćenosti pojedinih organskih sustava. Najčešći je sindrom akutna bolest nalik gripi, praćena povišenom temperaturom, bez upale pluća i drugih težih simptoma, u trajanju od 2 do 14 dana (17, 18). Konačni ishod je dobar, a kako se bolest često ne prepoznaje, antibiotska terapija se ne provodi.

Upala pluća

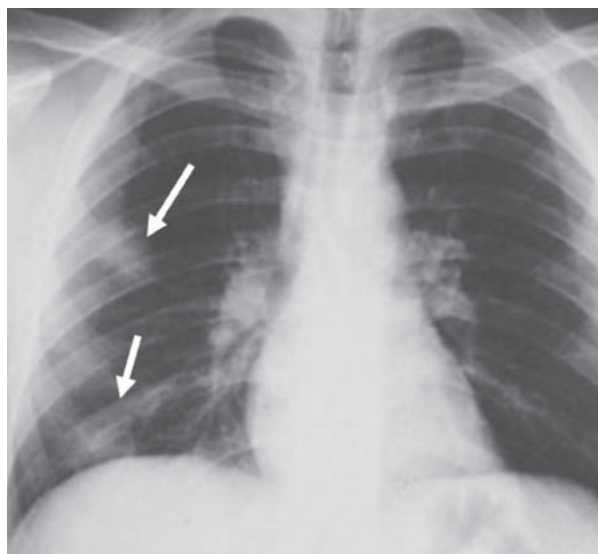
Klinički sindrom s upalom pluća može se prezentirati kao atipični oblik, upala s brzom progresijom i upala u febril-

nom bolesnika nađena kao nalaz u rutinskoj obradi, a što je najčešći oblik upale (1, 14, 15). U bolesnika s atipičnim oblikom upale pluća dominantni simptomi i znakovi bolesti su visoka temperatura i jaka glavobolja, a česti simptomi su nadražajni, neproduktivni kašalj, ponekad s primjesama krvi (kultura sputuma negativna na uobičajene bakterije), bol u mišićima i u prsištu, umor, mučnina, povraćanje i proljev (1, 14, 15). Hepatomegalija je znatno češći nalaz, a samo u manjeg broja bolesnika registrirana je splenomegalija (1). Fizikalnim pregledom (auskultacija) nalaze se u fazi udisaja hropčići, a u bolesnika s brzo progresivnom upalom muklina, kao posljedica konsolidacije plućnog parenhima. Zbog visoke temperature, jake glavobolje, somnolencije i smetenosti izražava se često sumnja na meningitis, a citološki, kemijski i mikrobiološki nalazi likvora urednih su vrijednosti, iako se u takvim okolnostima rijetko iz likvora može izolirati *C. burnetii* (1). Rendgenske snimke pluća pokazuju različitosti, najčešće inhomogene sjene, slično kao i u drugih upala plućnog intersticija, ali obično jače izraženosti i veće površine (slika 1). Ponekad u rendgenogramu sjena zahvaća veće segmente pluća, čak i čitav režanj, slično streptokoknoj upali, ili su upalna žarišta rasuta u oba plućna krila, slično stafilokoknoj diseminaciji (slika 2). U trećine bolesnika nalazi se pleuralni izljev, znatno češće oskudna sadržaja, a u nekih se nalaze atelektaza ili hilarna adenopatija u trajanju od 10 do 70, prosječno 30 dana (slika 3) (1, 14, 17). Za Q-vrućicu karakterističan je nerazmjer između relativno velikih plućnih infiltrata koji se otkrivaju rendgenski i malog auskultacijskog nalaza.

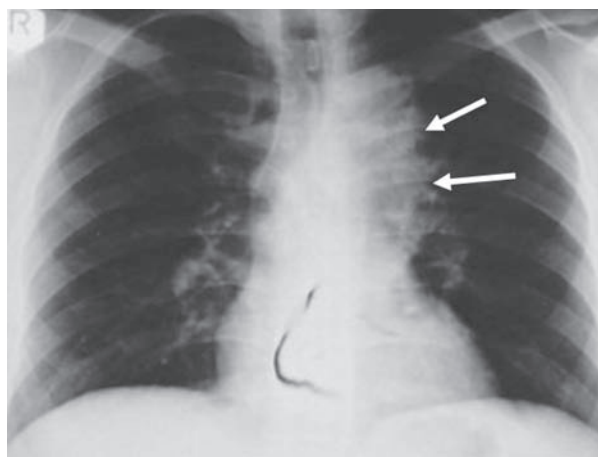
Febrilna faza u neliječenih bolesnika obično traje 1 do 2 tjedna, a nerijetko i dulje. U većini je slučajeva upala pluća blaže naravi, susreću se i vrlo teški oblici bolesti s dugim trajanjem vrućice, a zabilježeni su i recidivi. Upala pluća uzrokovana *C. burnetii* rijetko završava smrtnim ishodom, a druge pridružene bolesti pogoršavaju težinu kliničke slike i utječu na smrtnost (1).



Slika 1. Lijevo parakardijalno nehomogeno infiltrativno zasjenjenje neoštrih obrisa i kuglasta izgleda



Slika 2. Nehomogeni infiltrati u donjoj polovici desnoga plućnog krila



Slika 3. Hilarna adenopatija (pseudotumor)

Pneumonija je relativno često povezana i s izvanplućnim manifestacijama, odnosno komplikacijama, od kojih je najučestalija hepatalna lezija. Dvostruko do trostruko, rijetko višestruko, povišene vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT) i aspartat-aminotransferaze (AST) nalaze se u većine bolesnika, krvna slika uglavnom je neizmijenjena ili je izražena umjerena leukopenija i skretanje ulijevo, a sedimentacija eritrocita ima normalnu ili blago povišenu vrijednost (1). C-reaktivni protein (CRP) redovito je vrlo visokih vrijednosti. U histološkom nalazu dobivenom transbronhalnom biopsijom vizualiziraju se u alveolama kokobacili (u makro-fagima), hemoragije, histiociti, limfociti i plazma-stanice i fokalna nekrotična žarišta plućnog parenhima. Upalni proces rijetko oblikuje pseudotumor, tvorbu koju čine makro-fagi, orijske plazma-stanice i limfociti (1).

Kronični oblici Q-vrućice

Endokarditis se javlja i prepoznaje kao primarna manifestacija kronične Q-vrućice više mjeseci i godina nakon akutne bolesti. Mogu biti zahvaćeni abnormalni prirodni i umjetni srčani zalisci, ali i drugi dijelovi vaskularnog stabla (18, 19). Iako je većina endokarditisa u bolesnika s Q-vrućicom opisana zadnjih dvadesetak godina, nije poznato da li se radi o većoj incidenciji bolesti ili o boljoj dijagnostici. Tomu značajno pridonosi stav kliničara da se svaki na kulturu negativni (bakteriološki), većinom afebrilni, endokarditis mora pretražiti na *C. burnetii*, koja uzrokuje oko 3% takvih infekcija (1). Međutim, noviji podaci pokazuju da je u Francuskoj *C. burnetii* uzročnik najmanje 5% ukupnih infekcijskih endokarditisa, a francuski autori, zbog mogućnosti koinfekcije, preporučuju serološko testiranje na *C. burnetii* bez obzira na dokazanu etiologiju endokarditisa (20). Bolest obično počinje potihom, ali ima nezaustavljivu progresiju. Bolesnici osjećaju umor, izražene su vrućica, zaduha i bol u prsištu. Veoma čest nalaz su batičasti prsti, a hepatomegalija i splenomegalija nalaze se u više od polovice bolesnika (1). Purpurni osip, posljedica leukocitoklastičnog vaskulitisa, uočen je u 20% bolesnika (1). Laboratorijskom analizom u većine bolesnika nalaze se ubrzana sedimentacija eritrocita, anemija, hipergamaglobulinemija i mikroskopski uočljiva hematurija. Arterijska embolija javlja se u trećine bolesnika i komplicira tijek i ishod bolesti (1). Ultrazvučni nalaz gustih i prozirnih formiranih vegetacija i mikroskopski izgled subakutnih i kroničnih upalnih infiltrata omogućavaju razlikovanje od piogenog endokarditisa.

Hepatitis je najčešći ekstrapulmonalni oblik kronične infekcije *C. burnetii*. U nekih bolesnika izraženi su tipični klinički simptomi hepatitisa, a u ostalih biokemijski nalaz povišenih vrijednosti alanin-aminotransferaza i aspartat-aminotransferaza u bolesnika s upalom pluća ili nalaz karakterističnih granuloma u biopsijskom uzorku jetre u bolesnika s povišenom temperaturom nepoznata uzroka (21-24). Zbog sličnosti histološkog nalaza granulomatoznog hepatitisa u Hodgkinovoj bolesti, infekcijskoj mononukleozu i kroničnoj infekciji *C. burnetii* potrebno je primjeniti i druge laboratorijske, serološke i citološke metode u razlikovanju ovih bolesti. Glavobolja je najčešći simptom koji upućuje na infekciju središnjega živčanog sustava (SŽS) koja se prezentira kliničkom slikom meningitisa ili encefalitisa. Dramatična klinička slika meningoencefalitisa praćena je konvulzijama i komom. Analizom likvora dobiva se pleocitoza s dominacijom mononukleara i umjereno povišenje bjelancevina, a glukoza je normalnih vrijednosti. Infekcija SŽS-a *C. burnetii* javlja se i u akutnom i u kroničnom obliku. Kao komplikacija akutne infekcije mogu se javiti promjene ponašanja, paraliza kranijalnih živaca, Miller-Fisherova varijanta Guillain-Barréova sindroma i cerebralni simptomi i znakovi (25, 26).

Tijekom posljednjih dvadesetak godina u Francuskoj je zabilježena značajna prevalencija kronične infekcije *C. burnetii* u imunokompromitiranih bolesnika inficiranih virusom humane imunodeficiencije (HIV), s karcinomom, kroničnom mijeloidnom leukemijom, transplantiranim bubre-

zima, u dijaliziranih bolesnika, kroničnih alkoholičara i u bolesnika liječenih kortikosteroidima (27-29).

Ostale kliničke manifestacije

Q-vrućice

Kao rijetke manifestacije infekcije *C. burnetii* zabilježeni su vertebralni osteomijelitis, temperatura nepoznata podrijetla i meningitis u dojenčadi. Hematološke komplikacije (hemolitička anemija, nekroza koštane srži, reaktivna trombocitoza, trombocitopenija, ruptura slezene), optički neuritis i nodozni eritem također su klinički oblici povezani s infekcijama *C. burnetii* (30-34). Infekcija u trudnoći može rezultirati spontanom pobačajem ili kongenitalnim malformacijama (6).

Posljednjih nekoliko godina u Australiji je infekcija *C. burnetii* potvrđena PCR DNK-nalazom i izolacijom mikroorganizma u zdravih osoba, koje su bile ne samo bez simptoma bolesti (asimptomatska infekcija) već i seronegativne u pretraživanju protutijela *C. burnetii*. Ovakvi oblici kronične bakteriemije u seronegativnih i asimptomatskih osoba nose opasnost u prijenosu infekcije *C. burnetii* pri medicinskim zahvatima transfuzijske i transplantacijske medicine, a ostavljaju i brojna zagonetna pitanja kakve posljedice na duže vrijeme može ostaviti takva kronična infekcija (35).

Tijekom trudnoće infekcija *C. burnetii* može izazvati komplikacije i oštećenja ploda kao što su spontani pobačaj, mrtvorodeni plod, nedonošče, retardacija u razvoju ploda, manja porođajna težina. U liječenju trudnica s dokazanom infekcijom preporučuje se primjena kotrimoksazola tijekom više tjedana ili mjeseci (5).

Dijagnoza

U samom početku bolesti, zbog nespecificnosti općih simptoma, veoma je teško klinički dijagnosticirati Q-vrućicu. Rendgensko otkrivanje upale pluća, zbog sličnosti nalaza u upalama pluća uzrokovanim drugim mikroorganizmima, olakšava, ali ne potvrđuje etiološku dijagnozu bolesti. Epidemiološki podaci o izravnom ili posrednom dodiru s ovcama ili drugim domaćim životinjama, epidemijsko pojavljivanje upale pluća, sezonsko i eventualni profesionalni karakter bolesti, daju korisne podatke u postavljanju kliničke dijagnoze Q-vrućice. Dakle, klinička slika, epidemiološka anamneza, rendgenski i rutinski laboratorijski nalazi imaju manje značenje u konačnom dijagnosticiranju infekcije u odnosu na serološke metode, izolaciju mikroorganizma ili detekciju nukleinske kiseline polimeraznom lančanom reakcijom (PCR DNK). Izolacija *C. burnetii* izvodi se samo u referentnim, dobro opremljenim laboratorijima (1). Danas se primjenjuju serološke metode, mikroaglutinacija (MA), reakcija vezanja komplementa (RVK), mikroimunofluorescentni test (m-IF) i imunoenzimatski test (ELISA) (22, 23). Četverostruki porast titra protutijela u parnim serumima (akutni i rekonvalescentni) ima dijagnostičko značenje. Većina autora pridaje dijagnostičku važnost nalazu

IgM-protutijela na antigen faze 2, koja se pojavljuju već u drugom tjednu nakon infekcije, u jednom serumu, a titar im se snižava nakon trećeg mjeseca. Međutim, ovakav nalaz može biti dvojbena i treba ga pažljivo interpretirati zbog činjenice da se IgM-protutijela mogu održati i do 1 godine poslije infekcije (1). Najviši titar IgG-protutijela m-IF-testom postiže se od 4 do 8, a RVK-testom 12 tjedana nakon početka infekcije (1, 6, 22, 23). Do danas nije poznata križna reaktivnost u stvaranju protutijela između *C. burnetii* i drugih uzročnika. Posljednjih godina u dijagnostici Q-vrućice primjenjuje se detekcija *C. burnetii* DNK u kliničkim uzorcima (krv, tkivo) primjenom lančane reakcije polimerazom (PCR) (24).

U kroničnoj infekciji titar protutijela na antigen faze 1 znatno je viši od titra protutijela na antigen faze 2, a titar 1:200 nađen RVK-metodom i 1:800 m-IF-metodom ima dijagnostičko značenje kronične infekcije (1). Neki autori pridaju značenje nalazu IgA-protutijela u kroničnom obliku infekcije, endokarditisu i hepatitisu, iako se u nižem titru ova protutijela nalaze i u akutnoj infekciji (29, 30).

Diferencijalna dijagnoza

Klinički simptomi Q-vrućice bez upale pluća izražavaju sličnost prema simptomima drugih bolesti uzrokovanih različitim mikroorganizmima (influenca, enteroviroze, bruceloza, riketioze, infekcijska mononukleoza, leptospiroza) (1, 14, 15). Također, izražena je sličnost simptoma i rendgenograma Q-vrućice s upalom pluća s drugim atipičnim upalama pluća (psitakoza, tularemija, infekcija *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). U teškim kliničkim oblicima nalazi se sličnost kliničkih simptoma i znakova bolesti i rendgenograma u bolesnika s Q-vrućicom i u bolesnika s bakterijskom upalom pluća, tuberkulozom i septom (1, 14, 15).

Liječenje

Antibiotici izbora i najčešće upotrebljavani lijekovi su tetraciklini dugog djelovanja (doksiciklin 2 x 100 mg/dan) primjenjivani tijekom 10 do 14 dana, a alternativni lijekovi su makrolidi (azitromicin), kinoloni (ciprofloksacin) i rifampicin. Prikladnu i učinkovitu kombinaciju čine eritromicin (4 g/dan) i rifampicin (2 x 300 mg/dan) (1, 15, 36, 37). Kliničke spoznaje pokazuju da se njihovom primjenom skraćuje febrilna faza bolesti, ubrzava regresija upalnoga pneumoničnog infiltrata, ranije nastupa poboljšanje općeg stanja bolesnika, a smanjuje se i pojava recidiva bolesti (1, 15, 37).

Postupak liječenja, izbor antibiotika i trajanje liječenja endokarditisa nisu jasno određeni. Najčešće se primjenjuju kombinacije doksiciklina i ciprofloksacina ili rifampicina ili doksiciklina i pefloksacina ili ofloksacina tijekom 2 godine (1, 15, 37, 38). Učinkovitost liječenja provjerava se praćenjem razine protutijela svakih 6 mjeseci u tijeku primjene lijekova i svaka 3 mjeseca u tijeku 2 godine nakon završetka terapije. Liječenje kroničnog hepatitisa uzrokovanog

C. burnetii provodi se kombinacijom antibiotika (rifampicin plus doksiciklin ili rifampicin plus trimetoprim-sulfametoksazol) tijekom dva tjedna (1).

Prevenција Q-groznice

Pasterizacija mlijeka obvezna je i učinkovita preventivna mjera (1). Korisne i preporučljive preventivne mjere su odr-

žavanje zatvorenih pašnjaka udaljenih od naselja i obvezni veterinarski pregled i provjera jesu li ovce inficirane *C. burnetii* prije njihova ulaska u postojeće stado. Također, korisno je i uklanjanje ektoparazita (krpelji) nađenih na ovcima, kozama i kravama (1, 6). U Australiji i u nekim drugim zemljama primjenjuje se cijepljenje osoba izloženih infekciji *C. burnetii* (laboratorijsko osoblje, veterinari i radnici u klaonicama stoke) (1, 39).

Literatura

- THOMAS JM. *Coxiella burnetii* (Q Fever). U: Mandell GL i sur. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2005;2296-301.
- LEEDOM JM. Q fever: An update. U: Ruminngrom JS, sur. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill;1980:304-31.
- SAWYER LA, FISHBEIN DB, MADADE JE. Q fever: Current concepts. Rev Infect Dis 1987; 9: 935-46.
- DERRICK EH. Q fever, new fever entity: Clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust 1937;2:281-99.
- STEIN A, CACOPINO X. Q fever during pregnancy: complications, treatment, and follow-up. Abstract L11. 5th International meeting on rickettsiae and rickettsial diseases. Marseille, France, May 18-20, 2008:2015.
- RODOLAKIS A. Q fever in dairy animals. Abstract L24. 5th International meeting on rickettsiae and rickettsial diseases. Marseille, France, May 18-20, 2008:17.
- KUZMAN I. Pneumonije, uzročnici, dijagnostika i liječenje. Zagreb, Medicinska naklada, 1999.
- LIM KCL, KANG JYU. Q fever presenting with gastroenteritis. Med J Aust 1980;1:327.
- ROBINS FC. Q fever in the Mediterranean area: Report of its occurrence in Allied troops. Am J Hyg 1946;51-71.
- BIGGS BA, DOUGLAS JG, GRANT IWB. Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. J Infect 1984;8:61-3.
- MIHALJEVIĆ F i sur. Specijalna klinička infektologija. Zagreb, JUMENA, 1985.
- BORČIĆ B. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb, Odbrana predavanja, 1998.
- DŽELALIJA B. Bolesti uzrokovane rikecijama, erlihijama, koksijelama i bartonelama. Zagreb, Offset Markulin, 2004.
- DŽELALIJA B. Q-groznica. Medicus 2005;14(1):115-9.
- KUZMAN I. *Coxiella burnetii* (Q-groznica). U: Begovac i sur. Infektologija. Zagreb, Profil, 2006: 546-50.
- MEDIĆ A, DŽELALIJA B, PUNDA-POLIĆ V, GJENERO-MARGAN I, TURKOVIĆ B, GILIĆ V. Q fever epidemic among employees in a factory in the suburb of Zadar, Croatia. Croat Med J 2005;46(2):315-9.
- URSO FP. The pathologic findings in rickettsial pneumonia. Am J Clin Pathol 1975;64:335-42.
- GRISTNR. Qfeverendocarditis. Am Heart J 1968;75:845-6.
- ROSS PJ, JACOBSON J MUIR JR. Q fever endocarditis of porcine senograft valves. Am Heart J 1983;105:151-3.
- ROVERY C, GRANEL B, CASALTA JP, LEPIDI H, HABIB G, RAOULT D. Coinfection with *Coxiella burnetii* in infectious endocarditis. Abstract P225. 5th International meeting on rickettsiae and rickettsial diseases. Marseille, France, May 18-20, 2008:100.
- DUPONT HL, HORNICK EV, LEVIN HA i sur. Q fever hepatitis. Ann Intern Med. 1971;74:198-206.
- QUIZILBASH AH. The pathology of Q fever as seen on liver biopsy. Arch Pathol Lab Med. 1983;107:364-7.

23. WEIR WRC, BANNISTER B, CHAMBERS S i sur. Chronic Q fever associated with granulomatous hepatitis. *J Infect* 1980;8:56-60.
24. ALKAN WJ, EWENCHIK Z, ESCHAR J. Q fever and infectious hepatitis. *Am J Med* 1965;38:54-61.
25. HARELL GT. Rickettsial involvement of the central nervous system. *Med Clin North Am* 1953;37:395-422.
26. MARRIE TJ. Pneumonia and meningo-encephalitis due to *Coxiella burnetii*. *J Infect* 1985;11:59-61.
27. HEARD SR, RONALDS CJ, HEATH RB. *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised patients. *J Infect* 1985;11:15-8.
28. RAOULT D, BROUQUI P, GASTRAUT JA, MARCHOU B. Acute and chronic Q fever in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;14:127-30.
29. RAOULT D, LEVY P-Y, DUPONT HT i sur. Q fever and HIV infection. *AIDS*. 1993;7:81-6.
30. ELLIS ME, SMITH CC, MOFFATT MAJ. Chronic or fatal Q-fever infection: A review of 16 patients seen in north-east Scotland (1967-1980). *Q J Med* 1983;205:54-66.
31. RICHARDUS JH, DUMA AM, HUISMAN J. i sur. Q fever in infancy: A review of 18 cases. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:369-673.
32. CARDELLACH F, FONT J, AUGUSTI AGN i sur. Q fever and hemolytic anemia. *J Infect Dis* 1983;148:769.
33. BAUMBACH A, BREHM B, SAUER W i sur. Spontaneous splenic rupture complicating acute Q fever. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1651-3.
34. SCHUIL J, RICHARDUS JH, BAARSMA GS i sur. Q fever as a possible cause of bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmol* 1985;69:580-3.
35. LOCKHART M, IZZARD L, FERGUSON J, FENWICK S, STENOS J, GRAVES S. Asymptomatic chronic bacteremia with *Coxiella burnetii*: A case of Q-fever without seroconversion. Abstract O39. 5 th International meeting on rickettsiae and rickettsial diseases. Marseille, France, May 18-20, 2008:34.
36. MAURIN M, BENOLIEL AM, BONGRAND P, RAOULT D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: The *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis*.1992;166:1097-102.
37. KUZMAN I, SCHÖNWALD S, ČULIG J. The efficacy of azithromycin in the treatment of Q fever. A retrospective study. Abstract 4.31. Fourth International Conference on Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides. Barcelona, Spain, January 21-23,1998:47.
38. RAOULT D, MARIE T. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995;20:489-96.
39. MARMION BP, ORMSBEE RAD, KYRKOU M i sur. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet* 1984;2:1411-2.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.

Odjel za zarazne

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, B. Peričića 5

e-mail: boris.dzelalija@zd.t-com.hr

Primljeno / Received

12. 2. 2009.

February 12, 2009

Prihvaćeno / Accepted

20. 2. 2009.

February 20, 2009

Sumamed®

azitromicin



Erythema
migrans

20 godina ponosa i povjerenja!

Doziranje:	1 dan	2 do 5 dan
• odrasli:	2 x 500 mg	500 mg
• djeca:	20 mg/kg	10 mg/kg

 **PLIVA**

PLIVA  antibiotici