

# Gorączka Q u ludzi – etiologia, diagnostyka, postacie kliniczne

## *Q fever in humans – etiology, diagnostics, clinical forms*

dr n. o zdr. Elżbieta Monika Galińska  
dr inż. Wioletta Żukiewicz-Sobczak  
dr n. med. Jolanta Chmielewska-Badora

Zakład Alergologii i Zagrożeń Środowiskowych,  
Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki  
w Lublinie, Lublin, Polska

**European Journal  
of Medical Technologies**  
2014; 1(2): 60-65

Copyright © 2014 by ISASDMT  
All rights reserved  
www.medical-technologies.eu  
Published online 24.01.2014

### Streszczenie

Gorączka Q (*febris Q, coxiellosis*) jest występującą globalnie chorobą ludzi i wielu gatunków zwierząt. Wywołuje ją namnażająca się wewnątrzkomórkowo Gram-ujemna bakteria (o rozmiarach  $0,2-0,4 \times 0,4-1,0 \mu\text{m}$ ) *Coxiella burnetii*, która wytwarza spory wyjątkowo wytrzymałe na działanie czynników fizyko-chemicznych. W Polsce rozpoznawana u ludzi od 1956 r. Występuje w postaci rodzimych ognisk przyrodniczych (izolacja *Coxiella burnetii* z kleszczy w 1990 r.). Najczęstszym źródłem zakażenia dla ludzi są zakażone bydło i owce oraz skażone środowisko bytowania tych zwierząt. Przebieg u ludzi może być ostry lub wtórnie przewlekły z zapaleniem wsierdzia, o dużej śmiertelności. Największa w Polsce (i jedna z największych w Europie) epidemia gorączki Q u bydła mlecznego i ludzi (ponad 1000 chorych) wystąpiła w ówczesnym województwie zamojskim w 1983 r. Wycinkowo jedynie rozpoznana epidemiologicznie i sporadycznie diagnozowana u ludzi występuje niewątpliwie na terenie całego kraju. Oficjalnie zgłaszane przypadki u ludzi odzwierciedlają jedynie około 1% przypadków klinicznych w Polsce.

### Adres do korespondencji:

Elżbieta Monika  
Galińska, Zakład  
Alergologii i Zagrożeń  
Środowiskowych, Instytut  
Medycyny Wsi im. Witolda  
Chodźki w Lublinie,  
ul. Jaczewskiego 2,  
20-090 Lublin, Polska  
e-mail: monika-galinska@wp.pl

### Słowa kluczowe:

gorączka Q, *Coxiella burnetii*, narażenie zawodowe, przeciwciała

## Abstract

Q fever (*febris Q, coxiellosis*) occurs worldwide among humans and many animal species. It is caused by intracellularly proliferating gram-negative (0,2 to 0,4  $\mu\text{m}$  wide, 0,4 to 1  $\mu\text{m}$  long) bacteria *Coxiella burnetii*, producing spores – exceptionally resistant to the effect of physico-chemical factors. In Poland it was diagnosed in humans beginning at 1956. It is manifested in native natural foci (isolation of *Coxiella burnetii* from ticks in 1990).

The most frequent sources of infection in humans are: infected cattle and sheep and infected habitation environment of these animals. Course of human infections can be acute or secondarily chronic, with endocarditis, which results in a significant mortality. The most extensive in Poland (and one of the greatest in Europe) epidemics of Q fever in milk cattle and in humans (over 1000 patients) developed in 1983, in the previous Zamojskie voivodship. This disease, partially recognized epidemiologically and sporadically diagnosed in humans, occurs undoubtedly over the whole territory of Poland. Cases officially reported among humans reflect only approximately 1% of clinical cases in Poland.

## Key words:

Q fever, *Coxiella burnetii*, occupational exposure, antibodies

## Wprowadzenie

Gorączka Q jest zakaźną i zaraźliwą chorobą ludzi, zwierząt domowych i dzikich, stwierdzaną na wszystkich zamieszkałych kontynentach i we wszystkich krajach z wyjątkiem Nowej Zelandii.

Chorobę tę zwaną uprzednio *query fever* (ang. *query* – zapytanie) po raz pierwszy opisał Edward Derrick w roku 1935 w stanie Queensland w Australii po wystąpieniu zachorowań u pracowników rzeźni. Nazwa choroby pochodzi prawdopodobnie od pierwszej litery angielskiego słowa *query*, które oznacza zapytanie, wątpliwość (nie znano czynnika, który ją wywołuje), a nie od nazwy stanu, jak wcześniej uważano [1].

W Polsce pierwsze ognisko gorączki Q pojawiło się w roku 1956 w Owczarach. Rezerwuar i źródło zakażenia stanowiło stado owiec importowanych z Rumunii. Zachorowały 63 osoby, a 300 było podejrzanych o zakażenie [2,3]. Próbkę wełny wysłane z Owczar do Instytutu Zootechniki w Krakowie były źródłem powstania następnego ogniska, które objęło 20 pracowników. Trzecie ognisko zanotowano w Warszawie, a źródłem zakażenia były świnki morskie zakażone doświadczalnie. Zachorowało 17 pra-

cowników Państwowego Zakładu Higieny. Czwarte ognisko wystąpiło w 1962 r. w Gdańsku w zakładach futrzarskich. Źródłem zakażenia były prawdopodobnie skóry z importowanych baranów amerykańskich, zachorowało 26 osób [4]. Do roku 1983 nie rejestrowano rodzimych zachorowań na gorączkę Q, co można wytłumaczyć brakiem badań serologicznych w kierunku tej zoonozy. Dopiero w roku 1983 w woj. zamojskim rozpoznano największą do dziś w Polsce epidemię – zachorowało co najmniej około 1300 osób. Epidemia objęła szereg miejscowości powiatów Hrubieszów i Tomaszów Lubelski oraz przylegające od południa gminy ówczesnego województwa rzeszowskiego.

W kilkanaście lat później Cisak i wsp. z Instytutu Medycyny Wsi [5] wykazali obecność przeciwciał swoistych w 17,8% spośród 90 osób populacji rolniczej z 2 miejscowości centralno-wschodniej Lubelszczyzny (Liszna koło Sławatycz i Siedlisk koło Piask, powiat Krasnostaw). W roku 2010 Galińska i wsp. przebadali 135 osób z 3 ognisk epizootyczno-epidemicznych, które pojawiły się latem i wczesną jesienią 2008 roku na pograniczu województw lubelskiego i podkarpackiego (pierwotnie u krów mlecznych i wtórnie u ludzi z grup narażenia zawodowego).

Spośród 135 osób zbadanych serologicznie wyniki dodatnie stwierdzono u 24 (18,5%) [6].

## Czynnik etiologiczny choroby

*Coxiella burnetii* – bakteria wywołująca gorączkę Q – jest bytującą wewnątrzkomórkowo Gram-ujemną, pleomorficzną, w porównaniu z innymi bakteriami małą pałeczką, o rozmiarach  $0,2-0,4 \times 0,4-1,0 \mu\text{m}$  [7,8,9,10,11]. Wcześniej zaliczana do rzędu *Rickettsiales*, rodziny *Rickettsiaceae*, jest obecnie zaklasyfikowana do rzędu *Legionellales*, rodziny *Coxiellaceae*, rodzaju *Coxiella* [12,13].

*Coxiellae* namnażają się tylko w żywych komórkach zwierzęcych (hodowle tkankowe, zarodki kurze) [14]. Występują one w cytoplazmie i łatwo ulegają fagocytozie, wykazując przy tym oporność na wewnątrzkomórkową inaktywację.

Izolaty *Coxiella burnetii* różnią się patogennością. Cechę tę zdołano powiązać z różnicami w określonych plazmidach. Na tej podstawie wyodrębniono 6 grup genetycznych: grupę I (szczep *Hamilton*), II (szczep *Vacca*), III (szczep *Rasche*), IV (szczep *Biotzere*), V (szczep *Corazon*), VI (szczep *Dod*). Patogenne dla człowieka są grupy I-V. Grupy I-III zawierające plazmid QpH1 odpowiedzialne są za rozwój ostrej gorączki Q (należą tutaj najbardziej znane szczepy izolowane od chorych: *Nine Mile* i *Henzerling*). Grupa IV (szczep *Biotzere*) zawiera plazmid QpRS i odpowiedzialna jest za chroniczną postać choroby u ludzi. Szczep *Corazon* (grupa V) wyróżnia niska zawartość plazmidowego DNA, zaś plazmid QpRS ma sekwencję zintegrowaną z DNA chromosomalnym. Szczep *Corazon* odpowiedzialny jest za rozwój u człowieka zapalenia wsierdza (*endocarditis*). Grupa VI (szczep *Dod*) zawiera plazmid QpDG, stwierdzana jest u gryzoni i dotąd uważana za niepatogenną dla ludzi. Badania genotypowe wykazały istnienie co najmniej 34 typów sekwencyjnych *Coxiella burnetii* [15].

*Coxiella burnetii* należy do drobnoustrojów najbardziej opornych na działanie czynników fizykochemicznych: w kale kleszcza *Dermacentor andersoni* przeżywa 586 dni, w kurzu 120 dni, w wysuszonym moczu – 49 dni, w mleku – co najmniej 30 dni, w wełnie w temp. 4-6°C wykrywano żywe bakterie przez 12-16 miesięcy przy temperaturze od -20°C do

-70°C, w temperaturze suchego lodu oraz w stanie zliofilizowanym przeżywała 2 lata. Ogrzewanie przez 60 minut w temperaturze 60°C oraz działanie 0,4% fenolu lub 0,2% formaldehydu nie inaktywują zarodka. „Dezynfekcyjnym środkiem z wyboru jest 2-procentowy gorący roztwór ługu sodowego (NaOH); ponadto 5% roztwór fenolu, 10% roztwór wapna chlorowego”.

Rodzaj *Coxiella* cechuje zjawisko zwane zmiennością faz polegające na występowaniu tych drobnoustrojów w dwóch odmianach antygenowych. W warunkach naturalnych oraz po zakażeniach doświadczalnych patogen ten występuje w fazie I. Pasaż przez woreczek żółtkowy zarodka kurzego lub hodowlę tkankową prowadzi do utraty antygenów powierzchniowych i szczep fazy I przechodzi w mniej zjadliwy szczep fazy II. Ponowny pasaż przez zwierzęta prowadzi do zmiany szczepu fazy II w fazę I. Zjawisko to prawdopodobnie spowodowane jest zmiennością powierzchniowych struktur antygenowych, a dokładniej utratą w fazie II -O-swoistych łańcuchów wielocukrowych będących składnikami lipopolisacharydu (LPS), odsłaniając jednocześnie antygeny ułożone głębiej. Doprowadzają do tego punktowe mutacje wybranych genów, do których dochodzi podczas pasaży [16].

Początkowo po zakażeniu szczepami zjadliwymi pojawiają się przeciwciała przeciwko fazie II (ok. 7.-10. dnia po infekcji). Po ok. 20 dniach zaczynają być wykrywalne przeciwciała przeciwko antygenom fazy I. Dlatego też w diagnostyce serologicznej pozwalającej na wykrycie wczesnego zakażenia szczególnie przydatne są antygeny fazy II. Wysokie miana dla fazy II wskazują na niedawny kontakt z zarazkiem (zwykle w ciągu 6-8 miesięcy), natomiast wysokie miana dla fazy I (spotykane niezwykle rzadko) sugerują infekcję przewlekłą [17,18].

## Źródła i drogi zakażenia

Głównym źródłem zakażenia *Coxiella burnetii* dla człowieka są zwierzęta hodowlane – krowy, owce, kozy [19] – oraz zwierzęta towarzyszące człowiekowi – psy i koty. Znaczący rezerwuar znajduje się wśród nieudomowionych kręgowców, zwłaszcza przeżuwaczy, gryzoni i ptaków.

Głównym rezerwuarem i źródłem zakażenia, zwłaszcza w ognisku przyrodniczym, jest ok. 40 gatunków kleszczy przekazujących transowarialnie zarazki z pokolenia na pokolenie [20]. Do ich zakażenia dochodzi po spożyciu krwi zakażonego ssaka znajdującego się w okresie bakteriemii. Raz zakażony kleszcz staje się nosicielem *Coxiella burnetii* przez całe życie. Najwięcej zarazków stwierdza się u samic, najmniej zaś u larw, u których nie dochodzi do zakażenia uogólnionego, gdyż zarazki występują u nich w jelicie i roznoszone są tylko poprzez kał. Ślina zakażonego kleszcza może zawierać bardzo wysokie stężenie zarazków ( $10^8$ - $10^{11}$ ). Innym źródłem *Coxiella burnetii* jest kał kleszczy i kał domowych przeżuwaczy, który po wyschnięciu jako pył lub aerozole z zarazkami wdychany jest przez zwierzęta lub człowieka.

Z analizy epidemiologicznej wynika, że *Coxiella burnetii*, oprócz zakażenia aerogennego, przekazywana jest człowiekowi drogą bezpośrednią, np. w czasie udzielania zakażonym zwierzętom pomocy przy porodzie (kontakt z poronionymi płodami, łożyskiem, wodami płodowymi lub śluzem pochwowym) [20,21], podczas dojenia, przy obróbce mięsa, podczas strzyży owiec oraz obróbki skór i wełny.

Zakażenia horyzontalne z człowieka na człowieka występują bardzo rzadko, głównie w szpitalach, gdzie chorzy zarażają się wzajemnie poprzez płwocinę uwalniającą się podczas gwałtownego kaszlu [22]. Istnieje również ryzyko zakażenia płodu od matki.

Do zakażenia człowieka może dojść drogą doustną za pośrednictwem niepasteryzowanego mleka krów, owiec, kóz oraz sporządzonych z niego serów.

Znaczącym rezerwuarem zarazka są gryzonie (szczury, myszy) przebywające w pomieszczeniach dla zwierząt, od których zakażają się koty stanowiące następnie źródło zakażenia człowieka.

Wśród ludzi szczególnie narażone są osoby mające kontakt ze zwierzętami hodowlanymi lub ich produktami. Są to rolnicy, służba weterynaryjna i zootechniczna, pracownicy rzeźni, zakładów przetwórstwa mięsnego, mleczarni, garbarni, przemysłu skórzanego i wełnianego [5,23].

Dodatkową grupę stanowi personel laboratoryjny, który zagrożony jest w związku z kontaktami z materiałem chorobowym oraz ze zwierzętami laboratoryjnymi [24]. Do zakażenia personelu medycznego

może dojść również podczas sekcji zwłok i zabiegów kardiochirurgicznych [25].

## Diagnostyka gorączki Q

We współczesnej diagnostyce laboratoryjnej gorączki Q u ludzi testem z wyboru jest test immunofluorescencji pośredniej (IFT) wykrywający swoiste przeciwciała (IgM i IgG) przeciw antygenowi fazy I dominujące w przewlekłej fazie choroby oraz przeciwciała przeciwko antygenowi fazy II, które występują w ostrym przebiegu gorączki Q. Istnieje również możliwość izolacji i hodowli *Coxiella burnetii* oraz wykonania prób biologicznych. Badania te nie należą jednak do diagnostyki rutynowej ze względu na trudności i pracochłonność. Coraz częściej w celu potwierdzenia zakażenia *Coxiella burnetii* wykonywane są badania z zakresu biologii molekularnej, m.in. reakcja łańcuchowa polimerazy – PCR [26,27,28].

## Postacie kliniczne i objawy

Podział klinicznych postaci gorączki Q u ludzi nie jest jednolity [29], jednak podkreśla się występowanie dwóch zasadniczych i diametralnie odmiennych postaci klinicznych:

- ostrej,
- przewlekłej.

Postać ostra przyjmuje różne formy kliniczne, z których najczęściej wymieniane to:

- uogólniona (septyczna),
- duropodobna,
- płucna,
- grypopodobna,
- nerwowa (meningealna).

Okres inkubacji choroby zależy od skali zakażenia i może wynosić od 10 do 14 dni, a nawet 35 dni. Choroba może przebiegać w postaci asymptomatycznej serokonwersji, czasem jako samoograniczająca się ostra choroba gorączkowa lub najrzadziej w postaci przewlekłej.

Początek choroby jest często nagły, z gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem, mialgią, nasilonym czołowym bólem głowy oraz światłowstrętem. Bóle głowy mogą uogólniać się i trwać przez cały okres choroby. Gorączka utrzymuje się zwykle przez

1-2 tygodnie. Może wystąpić i utrzymywać się utrata wagi. Osłuchiwanie płuc jest przeważnie prawidłowe, lecz RTG ujawnia u 30-50% chorych śródmiąższowe zapalenie płuc. Zmiany typowe mają charakter śródmiąższowych nacieków lub zagęszczeń, tzw. obraz „mlecznej szyby” (*ground-glass*), zlokalizowanych u podstawy dolnego płata płuc [29,30]. Większość chorych ma nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby, może występować żółtaczką [31].

Objawy kliniczne w postaci o przebiegu ostrym różnią się u poszczególnych pacjentów. Często (u 91% chorych) występuje podwyższenie temperatury ciała. Objawowi temu towarzyszy ból głowy (u 51% pacjentów), bóle mięśni (u 37%), bóle stawów (u 27%) i kaszel (u 34%). Zaburzenia ze strony serca występują u 2% pacjentów, którzy przechodzą gorączkę Q o ostrym przebiegu, w tym zapalenie mięśnia sercowego, które może prowadzić do zgonu [30]. Mogą pojawiać się objawy neurologiczne (*meningoencephalitis* lub *encephalitis*), zwłaszcza jeżeli zakażenie ludzi pochodzi od kóz [32].

Postać przewlekła gorączki Q u człowieka rozwija się w ciągu miesięcy, a nawet lat, licząc od momentu zakażenia. Efektem jest w 75% przypadkach zapalenie wsierdzia [33]. Schorzeniu towarzyszą zmiany patologiczne w zastawkach sercowych i/lub immunosupresja [34]. Może rozwijać się zapalenie stawów i szpiku kostnego, przewlekłe zapalenie wątroby oraz inne powikłania [35].

W przypadku zakażenia ciężarnej kobiety *C. burnetii* umiejscawia się w macicy i w gruczołach sutkowych, co zagraża zarówno matce, jak też płodowi lub noworodkowi. Może nastąpić poronienie lub przedwczesny poród z urodzeniem dziecka o niskiej masie ciała i niskim stopniu żywotności. Kobiety, które przechorowały gorączkę Q, wydają w okresie najbliższym porodu i po porodzie dużą ilość zarazków wraz z wodami płodowymi, łożyskiem i mlekiem. Najczęściej jednak dzieci rodzą się zdrowe mimo izolacji *Coxiella burnetii* z łożyska i mleka chorych matek [36].

W gorączce Q podkreśla się ponadto neurotropizm zarazka i toksyczny wpływ LPS *Coxiella burnetii* na układ nerwowy. Dość liczne są opisy zapalenia opon mózgowych i mózgu. Ich przebieg jest zazwyczaj ciężki z porażeniami nerwów czaszkowych i zaburzeniami przytomności [20,37].

## Podsumowanie

Wraz ze wzrostem międzynarodowego obrotu handlowego zwierzętami i produktami pochodzenia zwierzęcego istnieje stałe zagrożenie występowania gorączki Q w naszym kraju. Prawdopodobnie ww. zoonoza występuje u ludzi i zwierząt pod maską innych chorób zakaźnych, ale brak badań serologicznych oraz słabe rozeznanie tego zagadnienia wśród lekarzy weterynarii uniemożliwia rutynowe jej rozpoznawanie.

Mimo że gorączka Q podlega nadzorowi epidemiologicznemu, liczba rejestrowanych przypadków nie oddaje rzeczywistej liczby zachorowań.

## Piśmiennictwo

1. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Res Vet Sci* 2004; 77: 93-100.
2. Oleś A, Kurzeja K. Zachorowania ludzi podczas epidemii gorączki Q w województwie rzeszowskim. *Przegl Epidemiol* 1957; 11: 81-84.
3. Oleś A, Kurzeja K, Berłowski J. Przegląd kliniczny i serologiczny ozdowieńców po gorączce Q. *Przegl Epidemiol* 1958; 12: 171-176.
4. Gawronowa H, Wagner K. Ognisko gorączki Q w Gdańsku w roku 1962. *Przegl Epidemiol* 1967; 21: 87-89.
5. Cisak E, Chmielewska-Badora J, Mackiewicz B, Dutkiewicz J. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among farming population in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med* 2003; 10: 265-267.
6. Galińska E, Knap J, Chmielewska-Badora J. Wstępne wyniki badań seroepidemiologicznych i klinicznych w kierunku gorączki Q u osób zawodowo narażonych. *Med Og Nauk Zdr* 2011; 17(1): 1-6.
7. Truszczyński M. Gorączka Q, choroba zwierząt i zoonoza – aspekty praktyczne. *Życie Wet* 2010; 85(7): 584-587.
8. Niemczuk K, Szymańska-Czerwińska M, Zarzecka A, Konarska H. Q Fever in a cattle herd and humans in the south-eastern Poland. Laboratory diagnosis of the disease using serological and molecular methods. *Bull Vet Inst Pulawy* 2011; 55: 593-598.
9. Dorko E, Pilipcinec E, Riwarowa K, Kostovcikova J. Serological study of Q fever in sheep in the territory of eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17: 323-325.

10. Chmielewski T, Sidi-Boumedine K, Duquesne V, Podsiadły E, Thiery R, Tylewska-Wierzbanowska S. Molecular epidemiology of Q fever in Poland. *Pol J Microbiol* 2009; 58(1): 9-13.
11. Dorko E, Rimarova K, Kecerova A, Pilipcinec E, Dudrikova E, Lovayova V, Petrovicova J, Boros E. Potential association between *Coxiella burnetii* seroprevalence and selected risk factors among veterinary students in Slovakia. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18: 47-53.
12. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Second Edition, volume two, the Proteobacteria, part B the Gamma-proteobacteria 2005; 237-241.
13. Bielawska-Drózd A, Cieślík P, Mirski T, Bartoszcze M, Knap JP, Gawel J, Żakowska D. Q fever – selected issues. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20(2): 222-232.
14. Niemczuk K. Gorączka Q jako zoonoza. Monografia. PIWET-PIB. Puławy 2005; 1-63.
15. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, Sekeyowa Z, Fournous G, Tyczka J, Tokarevich N, Kovacova E, Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1211-1217.
16. Quedo DMA, Lukacova M. Immunological consequences of *Coxiella burnetii* phase variation. *Acta Virol* 1998; 42: 181-185.
17. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiol Rev* 1983; 47: 127-149.
18. Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB, Muz A. Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. *Vet Rec* 2000; 29: 131-136.
19. Monno R, Fumarola L, Trerotoli P, Cavone D, Giannelli G, Rizzo C, Ciceroni L, Musti M. Seroprevalence of Q fever, brucellosis and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, southern Italy. *Ann Agric Environ Med* 2009; 16: 205-209.
20. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-553.
21. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or reemerging zoonosis? *Vet Res* 2005; 36: 327-349.
22. Janigan DT, Marrie TJ. An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *N Engl J Med* 1983; 308: 86-88.
23. Cisak E. Gorączka Q jako choroba zawodowa. *Med Og* 2003; 9(XXXVIII): 213-217.
24. Johnson JE, Kadull PJ. Laboratory acquired Q fever. A report of fifty cases. *Am J Med* 1966; 41: 391-403.
25. Fergusson RJ, Show TRD, Kitchin AH, Matthews MB, Inglis JM, Peutherer JF. Subclinical chronic Q fever. *Quart. J Med. New Series* 1985; 57: 669-672.
26. Gauduchon V, Chalabreysse L, Etienne J, Celard M, Benito Y, Lepidi H, Thivolet-Bejui F, Vandenesch F. Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *J Clin Microbiol* 2003; 4(2): 763-766.
27. Hamzic S, Beslagic E, Zvizdic S. Significance of Q fever serologic diagnosis in clinically suspect patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990: 365-368.
28. Lepidi H, Houpijian P, Liang Z, Raoult D. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular and histologic studies. *J Infect Dis* 2003; 187(7): 1097-1106.
29. Knap J. Q fever in humans and animals – clinics and therapy for man. Wydawnictwo ART. Olsztyn 1995; 85-108.
30. Fournier PE, Etienne J, Harle, Habit G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1440-1447.
31. Tissot-Dupont H, Raoult D. Clinical aspects, diagnosis and treatment of Q fever. *Rickettsial Diseases* 2007; 291-301.
32. Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, Raoult D. Neurological involvement in acute Q fever. A report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; 162: 693-700.
33. Gami AS, Antonios VS, Thompson RL, Chaliki HP, Ammash NM. Q fever endocarditis in the United States. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 253-257.
34. Fenollar F, Fourier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-316.
35. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol* 2010; 140: 297-309.
36. Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, Semandric L, Mathews L, Winslow W, Turra M, Harris RJ. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *Q J Med* 2005; 98: 7-20.
37. Kofteridis DP, Mazokopakis EE, Tselentis Y, Gikas A. Neurological complications of acute Q fever infection. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1051-1054.