

Beitrag der PCR zur Diagnose des Q-Fiebers

O. Péter, G. Praz, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

Epidemiologie des Q-Fiebers

Das Q-Fieber ist eine Zoonose mit weltweiter Verbreitung. Verursacht wird sie durch *Coxiella burnetii*, einem in der Entwicklung intrazellulär lebenden Bakterium, das jedoch auch widerstandsfähige Formen ausbildet (Endosporen). Dieses Bakterium wird im Wesentlichen über Aerosole auf Tiere und Menschen übertragen. Bei Tieren sind das einzige sichtbare Zeichen der Infektion häufigere Aborte und Totgeburten. Flüssigkeiten, Nachgeburten, Abortmaterial sind stark kontaminiert und werden, wenn sie trocken sind, zur Infektionsquelle für Tiere und Menschen. Infizierte Tiere scheiden *C. burnetii* auch im Urin und im Kot aus. Haustiere, insbesondere Ziegen und Schafe, sind regelmässig an grossen Epidemien beim Menschen beteiligt. Die Übertragung von *C. burnetii* von Mensch zu Mensch ist extrem selten.

Klinische Manifestation

Die Symptome des **akuten Q-Fiebers** sind vielfältig, wenig spezifisch und sehr variabel (Tabelle 1). Die Mehrzahl der infizierten Personen hat kaum oder wenig Symptome.

Symptom	Prozent	Symptom	Prozent
Asthenie, Anorexie	97 %	Gelenkschmerzen	35 %
Fieber, Schüttelfrost	88 %	Schmerzen im Brustraum	34 %
Kopfschmerz	77 %	Pharyngitis	27 %
Husten	70 %	Übelkeit, Erbrechen	25 %
Myalgien	64 %	Bauchschmerzen	16 %
Gewichtsabnahme	43 %	Hautausschlag	5 %

Klassisch ist ein plötzlich auftretendes grippales Syndrom mit hohem, lang anhaltendem Fieber, begleitet von Gelenkschmerzen, Myalgien und Kopfschmerzen. Schwere Formen, die einen stationären Aufenthalt erfordern, sind dagegen selten, werden aber möglicherweise unterschätzt, da hierzu kaum Untersuchungen vorliegen.

Etwa bei einem Drittel der symptomatischen Patienten findet sich eine Pneumonie. Andere Organe, die befallen werden können, sind die Leber (granulomatöse Hepatitis), Nervensystem (aseptische Meningitis, Enzephalitis, Polyradikuloneuritis).

Die Behandlung der Wahl der akuten Infektion ist Doxycyclin. Liegen Kontraindikationen vor, zum Beispiel eine Schwangerschaft, stellt Cotrimoxazol eine Alternative dar.

Die Entwicklung ist im Allgemeinen günstig, wobei die Rekonvaleszenz sich länger hinziehen kann und von einer erheblichen Asthenie geprägt ist.

Das Risiko für eine Entwicklung zum **chronischen Q-Fieber** ist sehr gering. Diese manifestiert sich im Wesentlichen durch intravaskuläre Infektionen, insbesondere Endokarditis. Es sind Infektionen von Gefässprothesen und Aneurysmen beschrieben. Daher ist nach akutem Q-Fieber eine serologische Überwachung indiziert (Abbildung 1).

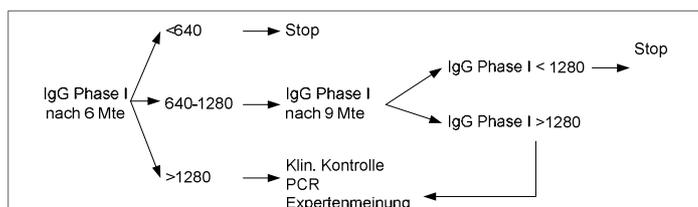


Abbildung 1: Überwachung nach akutem Q-Fieber [1]

Diagnose des Q-Fiebers

Immunogenität von *C. burnetii* Phase 1 und Phase 2

C. burnetii ist ein intrazellulärer obligater Erreger, der sich in zwei verschiedenen Formen findet, nämlich Phase 1 und 2 mit spezifischen Antigenen (Ag). Die Ag der Phase 1 entsprechen der natürlichen Form von *C. burnetii*, die von Tieren und Menschen isoliert wird, und sind wenig

immunogen. Die Antikörper gegen Ag der Phase 1 treten erst spät auf und ein erhöhter Titer spricht für eine chronische Infektion. Die Antigene der Phase 2 treten beim Menschen (und Tier) auf, wenn das Bakterium von Makrophagen zerstört wird. Die Antigene der Phase 2 sind sehr immunogen und provozieren eine rasche Immunantwort (Abbildung 2). Die Antikörper gegen Ag der Phase 2, IgM dann IgG, sind 4 bis 7 Tage nach den ersten Symptomen nachweisbar. Es gibt keine IgG-Antikörper gegen Ag der Phase 1 bei der akuten Infektion (Abbildung 2).

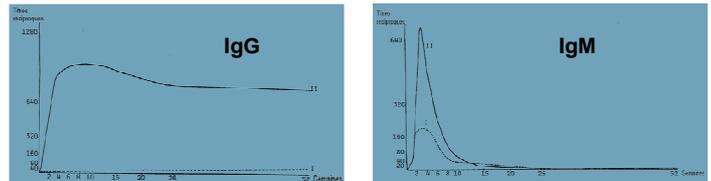


Abb. 2 : Bildung von Antikörpern gegen *C. burnetii* Phase 1 und 2 im Verlauf des Q-Fiebers

Coxiella burnetii und PCR

Im Verlauf der Q-Fieber-Epidemie 2007- 2010 in den Niederlanden, von der über 4'000 Menschen betroffen waren [2], hatten die Forscher die Gelegenheit neue Diagnosemethoden zu entwickeln, insbesondere PCR, und die Leistungsfähigkeit zu vergleichen. Diejenige, die wir jetzt in unserem Labor verwenden, entstammt diesen Publikationen [3]. Diese *C. burnetii*-PCR zielt auf ein Gen ab, das 20-100 Mal pro Bakterium vervielfältigt wird, was ihm eine ausgezeichnete Sensitivität verleiht. Sie ist ausserdem sehr spezifisch. Die Beurteilung der PCR im Serum oder Plasma zeigte, mit einer guten Reihe von Fällen von Serokonversion, dass ab dem Auftreten von IgG-Antikörpern die PCR negativ wird. Bei der chronischen Infektion ist die PCR dagegen erneut positiv, trotz der erhöhten Präsenz von IgG-Antikörpern gegen die 2 Phasen von *C. burnetii*. Die PCR ist auch mit Gewebe- oder Organbiopsien oder jedem anderen flüssigen oder festen biologischen Material anwendbar.

Diagnose des akuten Q-Fiebers

Die Diagnose des akuten Q-Fiebers kann angenommen werden, wenn man eine Serokonversion beobachtet oder wenn die IgM ≥ 40 I/DIL und IgG ≥ 160 I/DIL liegen. Bei der akuten Infektion gibt es keine IgG-Antikörper gegen Ag der Phase 1. Die Diagnose wird auch gestellt, wenn die PCR positiv und die Serologie negativ ist.

Diagnose des chronischen Q-Fiebers

IgG-Antikörper gegen *C. burnetii* Phase 1 $\geq 2'560$ I/DIL deuten auf eine chronische Infektion hin. Sie werden von IgA-Antikörpern gegen Ag der Phase 1 und/oder 2 begleitet. Die PCR hat ihren Platz in der Bestätigung einer chronischen Infektion, vor allem in Fällen von grenzwertiger Serologie (1'280-5'120 I/DIL).

Kosten

- Serologie akutes Q-Fieber (Positionen 3408.00 + 3409.00) Pkte 89.00
- Serologie chronisches Q-Fieber (Positionen 3405.00 + 3406.00 + 3407.00 + 3408.00 + 3409.00 + 3410.00) Pkte 272.00
- PCR *C. burnetii* (Position 3379.00) Pkte 180.00

Literatur

- Fischer L., Garin N., Péter O., G. Praz. La fièvre Q: une cause d'état febrile sans foyer en Suisse. Rev.Med.Suisse. 2012,8 :1921-4
- Dijkstra F. et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands : characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS Immunol.Med. Microbiol. 2012, 64: 3-12
- Tillburg JJHC et al. Interlaboratory evaluation of different extraction and real-time PCR methods for detection of *Coxiella burnetii* DNA in serum. J. Clin. Microbiol., 2010, 48:3923-3927

Kontaktpersonen

Dr. Olivier Péter
Dr. med. Gérard Praz

olivier.peter@hopitalvs.ch
gerard.praz@hopitalvs.ch