



BONE JOINT INVOLVEMENTS OF Q FEVER INFECTION Q ATEŞİ ENFEKSİYONUN KEMİK EKLEM TUTULUMLARI

Sevil ALKAN ¹, Süleyman Kaan ÖNER ², Süleyman KOZLU ³

¹ Asst. Prof. MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0003-1944-2477

² Asst. MD, Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Kütahya/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0002-4333-0582

³ MD, Kütahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Kütahya/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0001-5175-0600

Corresponding Author:

Asst. MD Süleyman Kaan ÖNER,

Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Kütahya/TÜRKİYE,

e-mail: skaanoner@gmail.com , **Phone:** +90 505 262 9911

Abstract

Q fever is a zoonotic disease caused by an obligate intracellular Gram-negative bacterium called Coxiella burnetii that causes acute and chronic clinical symptoms. This disease is associated with a wide clinical spectrum, from asymptomatic or mildly symptomatic infection to fatal disease. Q fever osteomyelitis is probably an underreported and under diagnosed disease. Q fever can cause granulomatous osteomyelitis, which occurs without systemic symptoms and often results in a chronic, recurrent, multifocal clinical course. In this review study, we aimed to review the literature on bone joint involvement of Q fever and to increase awareness on this issue.

Keywords: Q Fever, Osteomyelitis, Vertebral Osteomyelitis, Coxiella Burnetii.

Özet

Q ateşi, akut ve kronik klinik belirtilere neden olan C. burnetii adlı zorunlu hücre içi Gram negatif bir bakterinin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bu hastalık, asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyondan, ölümcül hastalığa kadar geniş bir klinik spektrum ile ilişkilidir. Q ateşi osteomyeliti muhtemelen yeterince bildirilmemiş ve tanısı atlanmış olan bir hastalıktır. Q ateşi sistemik semptomlar olmadan ortaya çıkan ve sıklıkla kronik, tekrarlayan, multifokal bir klinik seyirle sonuçlanan granülomatöz osteomyelite neden olabilir. Bu derleme çalışmasında Q ateşi hastalığının kemik eklem tutulumları konusundaki literatürü gözden geçirmeyi ve bu konuda farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Q Ateşi, Osteomyelit, Vertebral Osteomyelit, Coxiella Burnetii.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Q ateşi, akut ve kronik klinik belirtilere neden olan, neredeyse Dünya genelinde bulunan patojen *C. burnetii* adlı zorunlu hücre içi, pleomorfik, kapsüllenmemiş, hareketsiz, Gram negatif bir bakterinin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır (1-3). Çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar, enfeksiyonun ana rezervuarlarıdır ve insanlara bulaşma, esas olarak kontamine aerosollerin solunması yoluyla gerçekleşir. Ancak kene kaynaklı bulaş olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (2,3). Tarihsel olarak, Q ateşi vektör kaynaklı bir hastalık olarak kabul edilir, ancak kenelerin bulaşmadaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4). Bu etken çevrede hayatta kalabilen oldukça bulaşıcı bir ajan olduğundan salgınlar meydana geldiğinde halk sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsanlarda görülen salgınların çoğunda kaynak olarak küçükbaş hayvanlar tanımlanmaktadır (5).

Q ateşinin kesin tanısı, serum antikor titrelerindeki önemli artışa dayanılarak konulur ve bunun belirlenmesi çoğu zaman oldukça uzun sürer ve bu nedenle hastaların belirli bir süre izlenmesi gerekir. Tedavi etkilidir ve iyi tolere edilir. Hayvan ve çevre kontaminasyonunu önlemek ve azaltmak için çeşitli eylemler önerilmiştir. Q ateşinin zoonotik ve veterinerlik etkisini sınırlamak için doğru teşhis ve etkili kontrol stratejileri gereklidir. Enfekte sürülerdeki hayvanların yanı sıra onlara yakın enfekte olmayan sürülerdeki hayvanların etkili bir aşı ile aşılması bu bakterinin yayılmasını önleyebilir (1,5).

Bu hastalık, asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyondan, ölümcül hastalığa kadar geniş bir klinik spektrum ile ilişkilidir (1,6). Hayvanlardakinin aksine, Q ateşi insanlarda genellikle asemptomatiktir (1). İnsanlarda Q ateşi akut (esas olarak kendi kendini sınırlayan ateşli bir hastalık, pnömoni veya hepatit) veya kronik (esas olarak endokardit) hastalığa neden olabilir. Kronik form özellikle önceden kardiyak valvülopatisi olan hastalarda görülür. Daha az sıklıkla da bağışıklığı baskılanmış konaklarda ve hamile kadınlarda kalıcı enfeksiyon tablosuna yol açtığı düşünülmektedir (1,7). Osteoartiküler tutulum ise gerek çocuklarda gerekse de erişkinlerde bu hastalığın nadir bir sunumudur (8-11). Bu derleme çalışmasında Q ateşi hastalığının kemik eklem tutulumları konusundaki literatürü gözden geçirmeyi ve bu konuda farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Q ateşi ve kemik eklem tutulumları

Zoonotik hastalıkların seyri sırasında kemik eklem tutulumları olabilir. Örneğin brusellozda olguların %20-60 kadarında kemik eklem tutulumları bildirilmiştir (12). Q ateşi enfeksiyonunda ise osteoartiküler tutulum, Fransa'da 14 yılı aşan geniş bir serolojik çalışma sırasında bildirilen 313 Q ateşi vakasının sadece 7'sinde (%2) mevcut olan nadir görülen bir durumdur (13). Daha önce birkaç osteoartiküler enfeksiyon vakası bildirilmiştir (8-11,14-16). Osteomiyelit, osteoartiküler enfeksiyonun en yaygın sunumudur (10,14-16). Ancak başka bir güncel yayında en sık görülen osteoartiküler

formun spondilodiskit olduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca tenosinovit (17), vertebral spondilodiskit ve paravertebral apse olguları da bildirilmiştir (18-22).

1. Osteomyelit

Q ateşi sistemik semptomlar olmadan ortaya çıkan ve sıklıkla kronik, tekrarlayan, multifokal bir klinik seyirle sonuçlanan granülomatöz osteomyelite neden olabilir (16). Bu tutulum çocuklarda da sık bildirilmiştir (23-26). Önceden sağlıklı olan çocuklarda osteoartiküler enfeksiyon (genellikle tekrarlayan ve multifokal) Q ateşinin çocuklarda en sık görülen klinik sunumudur (15). Özellikle çiftlik hayvanlarına maruz kalma öyküsü varsa veya kemik örneklerinin histolojik analizinde granülomatöz lezyonlar görülüyorsa, kronik tekrarlayan veya multifokal osteomyelit vakalarında tanı düşünülmelidir (16). Ancak hayvan teması olmadan da saptanan olgular mevcuttur (25). En sık tutulan bölgeler alt ekstremiteler, pelvis, vertebra ve göğüs duvarı olarak bildirilmiştir (15,27).

Q ateşi osteomyeliti muhtemelen yeterince bildirilmemiş ve tanısı atlanmış olan bir hastalıktır. Olguların çoğu teşhis öncesi iki haftadan beş yıla kadar süren semptomlara sahip olabilir (15,16,24,26). Q ateşi osteomyeliti ön tanılı hastalarda granülomatöz kemik lezyonlarına neden olan diğer potansiyel enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Bunlar Mycobacteria, Bartonella, Francisella, Brucella ve Nocardia türlerini içerir (16,24,26). Q ateşi teşhisi, histolojik inceleme, serolojik yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile *C. burnetii*'nin saptanması ve hücre kültürü ile doğrulanır (28). *C. burnetii* bakterileri standart laboratuvar kültürlerinde üremediğinden, *C. burnetii* enfeksiyonu için ilk basamak tanı yöntemi serolojidir (29). Faz II antikoru birincil enfeksiyon sırasında ve Faz I antikoru kalıcı enfeksiyonda baskındır. Pozitif kabul edilen titrelerin eşik değerleri tartışmalıdır ve farklı ülkelerde değişiklik gösterir (30,31). Histopatolojik incelemede kazeifiye olmayan granülomlar (10,14-16) ve lenfositik infiltratlar (16) görülebilir.

Uzun süreli seyir, tekrarlayan semptomlar, düzelmeyen veya yavaş iyileşen osteomyelit, kültür negatif osteomyelit veya granülomatöz değişiklikler gösteren kemik histopatolojisi durumlarında Q ateşi osteomyelitinden şüphe duymak gerekir (29). Optimal antimikrobiyal tedavi tam olarak belirlenmemiştir; bazı hastalar spontan olarak veya bir β -laktam antibiyotik tedavisi sırasında iyileşebilir. Tedavi başarısızlığının ve nüksün etiolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (16,24,26,29). Neth ve ark. (15) kronik multifokal Q ateşi osteomyeliti için adjuvan tedavi olarak interferon- γ ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ilk çocuğun vakasını bildirmiştir. Klinisyenler, antimikrobiyal ilaçların seçimi, tedavi süresi ve tedaviye yanıtı izleme yöntemleri dahil olmak üzere bu enfeksiyonun farkında olmalıdır (29,32,33,34).

2. Vertebral osteomyelit

Q ateşi ilişkili vertebral osteomyelit nadiren bildirilmiştir (18-22,35,36,37). Ghanem-Zoubi ve ark. (35) İsrail'den 2016-2020 yılları arasında tanı alan 34 Q ateşi ilişkili vertebral osteomyelit vakasını

bildirmiştir. Bu olgu serisi bu konudaki en geniş bilgi birikimini sağlamıştı. Bu olguların karakteristikleri şu şekildeydi; 23 hastada bitişik bir vasküler enfeksiyon (en sık (%52) oranında aortik greft varlığı) ve 11 hastada ise izole Q ateşi vertebral osteomyeliti mevcuttu. Muhtemel enfeksiyonun kaynağı olan bitişik aort tutulumu idi. En sık semptom sırt ağrısı idi. Olguların büyük çoğunluk erkekti (%88) ve ortalama yaş $67,2 \pm 10$ yıl idi. Klinik prezentasyon sinsiydi ve ateş sıklıkla yoktu. Semptomların başlamasından aylar-yıllar sonra tanı konmuştu. Yüksek inflamatuvar belirteçler, esas olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) olguların tamamında yoktu. Osteomyelit, en yaygın olarak lomber bölgede anterior vertebra gövdesinde (diskitli veya diskitsiz) olmak üzere tek veya birden fazla vertebrayı içermekte idi. Komplikasyonlar arasında paravertebral ve epidural apseler ve hatta nadir vakalarda spinal kompresyon vardı. Psoas absesi 15/34 olguda bildirildi. Mikrobiyolojik tanı serolojiye dayanmaktaydı (vakaların 31/33'ü (%94) ve vakaların çoğunda (20/34) *C. burnettii* için doku PCR pozitif. Hastalar genellikle uzun süreli antimikrobiyal tedavi, en yaygın olarak doksisisiklin ve hidroksiklorokin kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmişti (35). Bu olguların tamamına Fransız Ulusal Q Fever Referans Merkezi tanı kriterlerine göre tanı konmuştu (33). Ancak İsrail uzun yıllardır Q ateşi için endemik bir ülke olup, İsrail Sağlık Bakanlığı'nın epidemiyoloji raporlarına göre, 2018'de İsrail'de Q ateşi insidansı 100.000'de yaklaşık 2,5'tir (35). Bu nedenle ilgili çalışmada bildirilen vaka sayıları dünyanın başka yerlerinde saptanamayabilir. Dorfman ve ark. (36) daha önceki vertebroplasti öyküsü olan paravertebral apse ile komplike kronik Q ateşi vertebral osteomyelitli yaşlı bir kadın hastayı bildirmiştir. Bu hastanın tedavisi, doksisisiklin ve hidroksiklorokin ile uzun süreli antibiyotik tedavisine ek olarak uzun süreli drenaj gerektirmiştir. Osteomyelit, kronik Q ateşi olan erişkinlerde nadir görülen bir klinik tablodur. Bununla birlikte, özellikle İsrail gibi *C. burnettii*'nin endemik olduğu ülkelerde, kültür negatif osteomyelitin ayırıcı tanısında Q ateşini dikkate almak önemlidir (35,36).

Leahey ve ark. (38) Amerika Birleşik Devletleri'nden bitişik bir vasküler enfeksiyonun (abdominal aort anevrizması) eşlik ettiği Q ateşi ilişkili lomber osteomyelit vakasını bildirmiştir. Tanı, serolojik yöntemlerle konulmuş ve vertebral dokuda *C. burnettii* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ve vertebral kemiğin patolojisi ile doğrulanmıştır. Cerrahi dekompresyon ve uzun süreli doksisisiklin ve hidroksiklorokin tedavisi sonrasında hasta klinik olarak düzelmiştir.

Protez eklem enfeksiyonları

Yayınlanan vaka serilerinde *C. burnettii* ile ilişkili kültür negatif protez eklem enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. M. Million ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada *C. burnettii* ile ilişkili kültür negatif protez eklem artritli dört vaka bildirilmiş. Standart bakteriyolojik prosedürler tüm vakalarda tanıyı kaçırabilirdi (18). Tanı; histolojik inceleme, serolojik yöntemler, PCR ile *C. burnettii*'nin saptanır ve hücre kültürü ile doğrulanır (28). Endemik bölgelerde *C. burnettii* testi de dahil olmak üzere, kültür negatif protez eklem artritinde sistematik, kapsamlı bir teşhis stratejisi kullanılmalıdır (17,38,39). Literatüre baktığımızda Changyu ve arkadaşlarının bildirdiği olguda yine yapılan

mikrobiyolojik testler negatif olmasına rağmen PCR testi pozitif olarak görülmüştür hastaya tek aşamalı bir revizyon ameliyatı uygulanmış 6 aylık takiplerinde herhangi bir komplikasyon görülmemiş (40)

SUMMARY / SONUÇ

Q ateşi enfeksiyonunda ise osteoartiküler tutulum nadir de olsa görülebilir. Uzun süreli seyir, tekrarlayan semptomlar, düzelmeyen veya yavaş iyileşen osteomyelit, kültür negatif osteomyelit veya granülomatöz değişiklikler gösteren kemik histopatolojisi durumlarında Q ateşi osteomyelitinden şüphe duymak gerekir. Q ateşine bağlı vertebral osteomyelit de literatürde de oldukça nadir olarak bildirilmiş olup tanı ve tedavisi hala tam bir netlik kazanmamıştır. Mikrobiyolojik tanı çoğu vakada serolojiye ve dokuda *C. burnettii* için PCR pozitifliğine dayanmaktadır. Literatüre baktığımızda uzun süreli doksisisiklin ve hidrosiklorokin tedavisine ek olarak apse varlığında drenaj, vertebral kompresyon varlığında dekompresyon uygulanarak tedavide başarı sağlanmıştır. Q ateşi hastalığının kemik eklem tutulumları hakkında yapılacak yeni çalışmalar tanı ve tedavi için bize yol gösterici olacaktır.

Acknowledgements / Teşekkürler

Funding: None

Conflict of interest: None

References / Referanslar

1. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):297-309. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.07.016.
2. Ekici A, Gürbüz E, Halidi AG, Ünlü AH, Aydemir S. Kene Isırığı Şikâyetiyle Hastaneye Başvuran Hastalardan Çıkarılan Kenelerde *Coxiella burnettii* ve *Ehrlichia canis*'in Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. *Commagene Journal of Biology.* 2021; 5 (2): 199-203. doi: 10.31594/commagene.1037939.
3. España PP, Uranga A, Cillóniz C, Torres A. Q Fever (*Coxiella Burnettii*). *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(4):509-521. doi: 10.1055/s-0040-1710594.
4. Yessinou RE, Katja MS, Heinrich N, Farougou S. Prevalence of *Coxiella*-infections in ticks review and meta-analysis. *Ticks Tick Borne Dis.* 2022;13(3):101926. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.101926.
5. Roest HI, Bossers A, Rebel JM. Q fever diagnosis and control in domestic ruminants. *Dev Biol (Basel).* 2013;135:(183-189). doi: 10.1159/000188081.
6. Souza EAR, André MR, Labruna MB, Horta MC. Q fever and coxiellosis in Brazil: an underestimated disease? A brief review. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2022;31(3): e009822. doi:10.1590/S1984-29612022051.

7. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):312-6. doi: 10.1086/321889.
8. Angelakis E, Edouard S, Lafranchi MA, Pham T, Lafforgue P, Raoult D. Emergence of Q fever arthritis in France. *J Clin Microbiol*. 2014;52(4):1064-7. doi: 10.1128/JCM.03371-13.
9. Meriglier E, Sunder A, Elsendoorn A, Canoui E, Rammaert B, Million M, et al. Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):912-913. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.005.
10. Cottalorda J, Jouve JL, Bollini G, Touzet P, Poujol A, Kelberine F, Raoult D. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* in children. *J Pediatr Orthop B*. 1995;4(2):219-21. doi: 10.1097/01202412-199504020-00018.
11. Assunção H, Prata AR, Silva J, Malcata A. Polyarthritits and fever-a clinical conundrum. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12): e438-e440. doi: 10.1093/rheumatology/keab592.
12. Özlü A. Brucellosis: A perspective from physical therapy and rehabilitation specialist. *D J Med Sci* 2021;7(3):323-326.
13. 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; 79:109–123.
14. Acquacalda E, Montaudie H, Laffont C, Fournier PE, Pulcini C. A case of multifocal chronic Q fever osteomyelitis. *Infection*. 2011;39(2):167-9. doi: 10.1007/s15010-010-0076-2.
15. Neth OW, Falcon D, Peromingo E, Soledad Camacho M, Rodríguez-Gallego C, Obando I. Successful management of chronic multifocal Q fever Osteomyelitis with adjuvant interferon-gamma therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):810-2. doi: 10.1097/INF.0b013e31821487f5.
16. Nourse C, Allworth A, Jones A, Horvath R, McCormack J, Bartlett J, et al. Three cases of Q fever osteomyelitis in children and a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):e61-6. doi: 10.1086/424014.
17. Miaillhes P, Conrad A, Sobas C, Laurent F, Lustig S, Ferry T; Lyon BJI study group. *Coxiella burnetii* prosthetic joint infection in an immunocompromised woman: iterative surgeries, prolonged ofloxacin-rifampin treatment and complex reconstruction were needed for the cure. *Arthroplasty*. 2021;3(1):43. doi: 10.1186/s42836-021-00097-1.
18. 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;26(5):341-7. doi: 10.1007/s10096-007-0285-5.
19. Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967-80). *Q J Med*. 1983;52(205):54-66.
20. Virk A, Mahmood M, Kalra M, Bower TC, Osmon DR, Berbari EF, et al. *Coxiella burnetii* Multilevel Disk Space Infection, Epidural Abscess, and Vertebral Osteomyelitis Secondary to Contiguous Spread From Infected Abdominal Aortic Aneurysm or Graft: Report of 4 Cases Acquired in the US and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx192. doi: 10.1093/ofid/ofx192.
21. Ghanem-Zoubi N, Karram T, Kagna O, Merhav G, Keidar Z, Paul M. Q fever vertebral osteomyelitis among adults: a case series and literature review. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(4):231-240. doi: 10.1080/23744235.2020.1871508.

22. Buijs SB, Weehuizen JM, Oosterheert JJ, van Roeden SE. Chronic Q fever vertebral osteomyelitis, an underrecognized clinical entity. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(4):241-242. doi: 10.1080/23744235.2020.1871509.
23. Cottalorda J, Jouve JL, Bollini G, Touzet P, Poujol A, Kelberine F, Raoult D. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* in children. *J Pediatr Orthop B*. 1995;4(2):219-21. doi: 10.1097/01202412-199504020-00018.
24. Poujol A, Toesca S, Di Marco JN, Rimet Y, Tissot Dupont H, Macé L, et al. Ostéites récidivantes et *Coxiella burnetii*: relation avec l'ostéomyélite chronique récurrente multifocale [Recurrent osteitis and *Coxiella burnetii*: the relation to chronic recurrent multifocal osteomyelitis]. *Arch Pediatr*. 1998;5(3):291-4. doi: 10.1016/s0929-693x (97)89372-4.
25. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):518-53. doi: 10.1128/CMR.12.4.518.
26. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bollini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop*. 2002;22(3):321-8.
27. Francis JR, Robson J, Wong D, et al. Chronic recurrent multifocal Q fever osteomyelitis in children: an emerging clinical challenge. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:972-976.
28. Merhej V, Tattevin P, Revest M, Le Touvet B, Raoult D. Q fever osteomyelitis: a case report and literature review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2012;35(2):169-72. doi: 10.1016/j.cimid.2011.12.008.
29. Dabaja-Younis H, Meir M, Ilivizki A, Militianu D, Eidelman M, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y. Q Fever Osteoarticular Infection in Children. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2039-45. doi: 10.3201/eid2609.191360.
30. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30:115-90.
31. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-03):1-30.
32. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49:760-8.
33. Melenotte C, Million M, Raoult D. New insights in *Coxiella burnetii* infection: diagnosis and therapeutic update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18:75-86.
34. Hernández-Rupérez MB, Seoane-Reula E, Villa Á, Lancharro Á, Marín Arriaza M, Saavedra-Lozano J. Chronic Q Fever as Recurrent Osteoarticular Infection in Children: Case Report and Literature Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(11): e489-e494. doi: 10.1097/INF.0000000000003655.
35. Ghanem-Zoubi N, Karram T, Kagna O, Merhav G, Keidar Z, Paul M. Q fever vertebral osteomyelitis among adults: a case series and literature review. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(4):231-240. doi: 10.1080/23744235.2020.1871508.
36. Dorfman K, Eran A, Ghanem-Zoubi N. Q Fever Vertebral Osteomyelitis Complicating Vertebroplasty. *Rambam Maimonides Med J*. 2021;12(1): e0007. doi: 10.5041/RMMJ.10430.
37. Angelakis E, Raoult D. Emergence of q fever. *Iran J Public Health*. 2011;40(3):1-18.



38. Million M, Bellevegue L, Labussiere AS, Dekel M, Ferry T, Deroche P, et al. Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnetii*. *Am J Med.* 2014;127(8): 786.e7-786.e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.013.
39. Weisenberg S, Perlada D, Peatman T. Q fever prosthetic joint infection. *BMJ Case Rep.* 2017;2017: bcr2017220541. doi: 10.1136/bcr-2017-220541.
40. Huang, Changyu et al. "Diagnosis of *Coxiella burnetii* Prosthetic Joint Infection Using mNGS and ptNGS: A Case Report and Literature Review." *Orthopaedic surgery* vol. 15,1 (2023): 371-376. doi:10.1111/os.13600