

# Ernstige, therapieresistente spondylodiscitis en radiculitis; denk aan chronische Q-koorts

Severe, therapy-resistant spondylodiscitis and radiculitis; beware of chronic Q fever

drs. S.J. van 't Klooster<sup>1,6</sup>, drs. S.B. Buijs<sup>2,7</sup>, dr. B.J.M. Vlaminckx<sup>3,6</sup>, dr. J.J. Oosterheert<sup>4,7</sup>,  
dr. M.F.G. van der Meulen<sup>5,6</sup>

## SAMENVATTING

Chronische Q-koorts, veroorzaakt door een infectie met *Coxiella burnetii*, manifesteert zich zelden als een osteo-articulaire infectie en komt veelal pas maanden tot jaren na primaire infectie tot uiting. Gerichte microbiologische diagnostiek naar *C. burnetii* is noodzakelijk om chronische Q-koorts te diagnosticeren. Vooral in Nederland is dit van belang, omdat hier van 2007 tot 2010 de grootste Q-koortsuitbraak ooit plaatsvond. Dit artikel bespreekt de casus van een 68-jarige vrouw met een lumbale spondylodiscitis, waarbij antibioticabehandeling geen klinische respons gaf en bloed- en puskwaken herhaaldelijk negatief bleven. Een PCR voor *C. burnetii* uitgevoerd op pus was uiteindelijk positief en serologisch onderzoek toonde een hoge fase I-IgG-titer, passend bij chronische Q-koorts. Pas 2 maanden na presentatie werd gestart met adequate antibioticabehandeling. Dit artikel benadrukt het belang van de juiste kennis omtrent *C. burnetii*, zodat gerichte diagnostiek kan worden ingezet en ernstige complicaties worden voorkomen. (TIJDSCHR INFECT 2020;15(2):68-72)

## SUMMARY

Chronic Q fever, caused by an infection with *Coxiella burnetii*, is rarely manifested as an osteo-articular infection and is often expressed months to years after primary infection. Specific microbiological tests are necessary to diagnose chronic Q fever. This diagnosis is important to consider especially in the Netherlands, since the largest Q-fever outbreak ever reported occurred here from 2007 until 2010. This article discusses the case of a 68-year-old woman with a lumbar culture-negative spondylodiscitis, which did not respond to antibiotic therapy. Finally, a PCR for *C. burnetii* performed on pus was positive and serological tests showed a high phase-I IgG, indicative of chronic Q fever. Adequate antibiotic therapy was started 2 months after presentation. This article emphasizes the importance of proper knowledge on *C. burnetii*, in order to correctly diagnose chronic Q fever and prevent severe complications.

## INLEIDING

Een spondylodiscitis is een ontsteking van de tussenwervelschijf, waarbij de verwekker in de meeste gevallen wordt gevonden met behulp van regulier microbiologisch onderzoek met bloed- en/of puskwaken.<sup>1,2</sup> Bij een persisterend negatief blijven van kwaken moet een infectie met een atypische verwekker worden overwogen.<sup>3</sup> Chronische Q-koorts als oorzaak van een spondylodiscitis is zeldzaam.<sup>4-8</sup> Gerichte diagnostiek naar *Coxiella burnetii*, de verwekker van chronische Q-koorts, is noodzakelijk.<sup>9,10</sup> Een

rend negatief blijven van kwaken moet een infectie met een atypische verwekker worden overwogen.<sup>3</sup> Chronische Q-koorts als oorzaak van een spondylodiscitis is zeldzaam.<sup>4-8</sup> Gerichte diagnostiek naar *Coxiella burnetii*, de verwekker van chronische Q-koorts, is noodzakelijk.<sup>9,10</sup> Een

<sup>1</sup>anios neurologie, afdeling Neurologie, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, <sup>3</sup>afdeling Medische Microbiologie, <sup>4</sup>internist-infectioloog, <sup>5</sup>neuroloog, afdeling Neurologie, <sup>6</sup>St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, <sup>7</sup>afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S.J. van 't Klooster, Julius Centrum Huisartsopleiding, UMC Utrecht, Broederplein 43, 3703 CD Zeist, tel.: 088 756 97 00, e-mailadres: stellavantklooster@hotmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** chronische Q-koorts, *Coxiella burnetii*, kweeknegatieve spondylodiscitis, microbiologische diagnostiek.

**Keywords:** chronic Q fever, *Coxiella burnetii*, culture-negative spondylodiscitis, microbiological diagnostics.

ONTVANGEN 6 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 28 MAART 2019.

gemiste of te laat gestelde diagnose onthoudt de patiënt van de juiste antibioticabehandeling, wat ernstige complicaties en mortaliteit tot gevolg heeft.<sup>10</sup> Bij een spondylodiscitis, met onbekende verwekker en uitblijvend effect op empirische antibioticabehandeling, dient een infectie met *C. burnetii* altijd te worden overwogen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 68-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek Neurologie, vanwege klachten passend bij een radiculair syndroom. Ze was bekend met seropositieve reumatoïde artritis, waarvoor ze werd behandeld met onder andere prednison, methotrexaat en een TNF-alfa-blokker. De patiënte was enkele weken eerder op vakantie geweest naar Thailand, waar de klachten waren begonnen. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet zieke vrouw gezien. Bij neurologisch onderzoek had ze krachtsverlies van de musculus (m.) extensor hallucis longus Medical Research Council (MRC)-graad 3, m. tibialis anterior MRC-graad 4 links en hypesthesie in dermatoom L5 links. De proef van Lasègue was beiderzijds negatief.

Een MRI-scan van de lumbale wervelkolom (LWK) toonde het beeld van een spondylodiscitis L4-L5 met epiduraal empyeem en het compromitteren van wortels L4 rechts, L5 en S1 links. Tevens werd een abces van 1,5 centimeter in de m. iliopsoas links gezien. Bij hernieuwd neurologisch onderzoek werd ook krachtsverlies gevonden van de m. iliopsoas en hamstrings MRC-graad 4 links. De vitale parameters waren normaal. Laboratoriumonderzoek toonde minimaal verhoogde ontstekingsparameters, met leukocyten van  $7,2 \times 10^9/l$  (referentiewaarden  $4,0-10,0 \times 10^9/l$ ) en een CRP-gehalte van 26 mg/l (referentiewaarden  $<10$  mg/l). De vrouw werd opgenomen en na afname van bloedkweken werd gestart met intraveneus cefuroxim 3 dd 1.500 mg. In overleg met de reumatoloog werden de antireumatische middelen gestaakt.

Ondanks de behandeling met breedspectrumantibiotica namen de pijnklachten toe en breidde het neurologisch beeld zich verder uit. De patiënte had een subfebriele temperatuur ontwikkeld en de ontstekingsparameters stegen verder (leukocyten van  $7,6 \times 10^9/l$  en een CRP-gehalte van 77 mg/l). Een herhaalde MRI-scan van de LWK toonde een forse abcesuitbreiding (zie *Figuur 1*). Herhaalde bloedkweken bleven negatief. In overleg met de arts-microbioloog werd cefuroxim omgezet in meropenem 3 dd 1.000 mg.

Een CT-geleide punctie werd verricht in het psoasabces. Op het verkregen materiaal werden een grampreparaat, kweek (micro-organismen en schimmels), 16s-rDNA-PCR (panbacterieel) en pathologisch onderzoek verricht. Dit onderzoek leverde opnieuw geen verwekker op. Om een



**FIGUUR 1.** MRI-scan van de lumbale wervelkolom bij herhaling, T1-gewogen opname met gadolinium. Te zien is een beeld van spondylodiscitis L4-L5 met abcesuitbreiding anterior in de weke delen, in de linkerpsoas en in de epidurale ruimte, met compressie op de durazak en uittredende zenuwwortels op zowel niveau L4 als L5.

focus elders uit te sluiten, werden een röntgenfoto van de thorax, een transthoracale echocardiografie en een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan gemaakt. Hieruit bleek geen infectiebron elders, tevens ontbraken aanwijzingen voor een endocarditis. Ter uitsluiting van exotische verwekkers, wegens het recente bezoek aan Thailand, werd ook aanvullende diagnostiek verricht naar *Mycobacterium tuberculosis*, hiv, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Strongyloides* en *Schistosoma*, die alle negatief waren. Het klinisch beeld van de patiënte verslechterde en bij herhaalde MRI-LWK, op opnamedag 38, bleek sprake van een absolute kanaalstenose op niveau L4-L5. Besloten werd om een laminectomie met abcesdrainage te doen. Ditmaal werd ook diagnostiek verricht naar Q-koorts, ondanks dat de patiënte geen regelmatig contact had met kleinvee en niet bekend was met een doorgemaakte Q-koortsinfectie. Een PCR werd verricht voor *C. burnetii* op zowel serum als pus, waarvan de laatste positief bleek te zijn. Serologisch onderzoek toonde een fase I-IgG-titer van 1:8.192 (fase

I-IgM 1:32, fase II-IgG 1:8.192, fase II-IgM <1:16), wat paste bij een chronische Q-koortsinfectie. Een 16s-rRNA-PCR voor *C. burnetii* werd niet verricht.

Een behandeling met doxycycline en hydroxychloroquine werd gestart. Desondanks vond meermaals heropname plaats en revisie van de spondylodese. De patiënte moest gedurende 6 maanden klinisch revalideren in een revalidatiecentrum. Ze zal nog minstens 2 jaar behandeld moeten worden met antibiotica.

**ACHTERGROND EN PATHOGENESE SPONDYLODISCITIS**

Spondylodiscitis wordt in de meeste gevallen (40-66%) veroorzaakt door een infectie met *Staphylococcus aureus*. Daarna volgen de gramnegatieve staven (7-33%) en de grampositieve streptokokken en enterokokken (5-20%).<sup>1-3,11-13</sup> In ontwikkelingslanden is tuberculose een veelvoorkomende oorzaak van spondylodiscitis (9-46%).<sup>11,12</sup> Ook zijn verscheidene zeldzame verwekkers bekend, onder andere *Pseudomonas aeruginosa* en coagulase negatieve *Staphylococcus* spp.<sup>1,3,11-13</sup> *C. burnetii* als primaire verwekker van een spondylodiscitis is zelden eerder in de literatuur beschreven.<sup>4-8</sup> Tabel 1 toont een overzicht van de mogelijke verwekkers bij een spondylodiscitis.

**Q-KOORTS**

Q-koorts wordt veroorzaakt door *C. burnetii*, een intracellulaire gramnegatieve bacterie.<sup>10</sup> Het primaire reservoir wordt met name gevormd door kleine herkauwers, zoals schapen en geiten. Besmetting van de mens vindt plaats via inhalatie van aerosolen die vrijkomen uit uitscheidingsproducten van dieren (met name geboorteproducten, zoals placenta). Na aëroge overdracht vermenigvuldigt de bacterie zich intracellulair in de longen en verspreidt zich hematogeen naar de rest van het lichaam.<sup>10,14,15</sup>

In de periode 2007-2010 vond in Nederland de grootste Q-koortsuitbraak ooit plaats. Geschat wordt dat 40.000 mensen zijn geïnfecteerd.<sup>14-16</sup> Sinds deze uitbraak is de incidentie van chronische Q-koorts fors gestegen, wat doet vermoeden dat de meeste patiënten, zo ook deze patiënte, hun primaire infectie in deze periode hebben opgelopen. Om de gevolgen van de uitbraak in kaart te brengen is de Nationale Chronische Q-koorts Database opgericht, waarin de gegevens van alle chronische Q-koortspatiënten anoniem worden verzameld.<sup>17</sup> Chronische Q-koortspatiënten hebben een slechte prognose; complicaties treden regelmatig op (38%) en de meerderheid hiervan (61%) presenteert zich met een ernstige complicatie, wat ook het geval was bij deze casus. Aan chronische Q-koorts gerelateerde

**TABEL 1.** Mogelijke verwekkers van spondylodiscitis.<sup>1-3,11-13</sup>

Type micro-organisme	Verwekker
Grampositieve bacteriën	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> coagulase negatieve <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.
Gramnegatieve bacteriën	<i>Bartonella henselae</i> <i>Brucella melitensis</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> HACEK-bacteriën <i>Kingella kingae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> spp. (o.a. <i>S. typhi</i> en <i>S. paratyphi</i> ) <i>Serratia marcescens</i>
Zuurvaste staven	<i>Mycobacterium</i> spp. (o.a. <i>M. tuberculosis</i> ) <i>Nocardia</i> spp.
Anaerobe bacteriën	<i>Actinomyces israelii</i> <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Schimmels	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i> dimorfe schimmels <i>Scedosporium apiospermum</i>
Parasieten	<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Entamoeba histolytica</i>

teerde mortaliteit treedt op in 15% van de gevallen, met de hoogste aan chronische Q-koorts gerelateerde mortaliteit bij bewezen chronische Q-koorts (25%).<sup>17,18</sup>

**KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK SPONDYLODISCITIS**

Een spondylodiscitis uit zich meestal in een combinatie van rugpijn met koorts. In ernstige gevallen kan ook neurologische uitval ontstaan, door compressie van de radices of het myelum.<sup>1,2</sup> De diagnostiek bij een spondylodiscitis kan uitdagend zijn.<sup>3</sup> Laboratoriumwaarden zijn weinig specifiek: een leukocytose ontbreekt in 70% van de gevallen en het CRP-gehalte is vaak minimaal verhoogd.<sup>2</sup>

Een MRI-scan is de aangewezen methode voor het aantonen van een spondylodiscitis (sensitiviteit 96%, specificiteit 93%).<sup>2,3</sup> Indien deze niet beschikbaar of gecontra-indiceerd is, kan een CT-scan of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan overwogen worden. Een röntgenfoto van de LWK heeft geen toegevoegde waarde, vooral in het beginstadium van de ziekte.<sup>1-3</sup>

Bloed- en urinekweken moeten worden ingezet. Bij een herhaaldelijk negatief blijven van bloedkweken behoort een bipt van de discus of het abces tot de volgende stap in de diagnostiek. Deze moet worden ingezet op gramkleuring, kweek (aerobe en anaerobe micro-organismen, mycobacteriën, schimmels) en histopathologisch onderzoek.<sup>1-3,11</sup> Een 16s-rDNA-PCR kan worden overwogen. Een negatieve 16s-rDNA-PCR sluit een bacteriële infectie niet uit, omdat niet elk micro-organisme passend is met de bekende 'primer'-paren van het 16s-rDNA. Hierdoor kan de identificatie van bepaalde micro-organismen worden gemist.<sup>1,11</sup> Daarnaast moet een infectiefocus elders worden uitgesloten. Hierbij behoort het uitsluiten van een endocarditis extra aandacht, omdat een combinatie met spondylodiscitis niet ongebruikelijk is.<sup>1,2</sup> Aanvullende specifieke testen op onder andere tuberculose en hiv kunnen worden ingezet op geleide van patiëntkenmerken (voorgeschiedenis, risicofactoren et cetera).<sup>1</sup> Onderzoek naar *C. burnetii* wordt vaak vergeten in de diagnostiek, maar zou zeker in Nederland niet mogen ontbreken.

## Q-KOORTS

### ACUTE Q-KOORTS

Acute Q-koorts verloopt in 60% van de gevallen asymptomatisch. Bij de overige 40% is meestal sprake van milde griepachtige verschijnselen met koorts, wat geen behandeling behoeft.<sup>10,14,15</sup> Tot tientallen jaren na de primaire infectie kan chronische Q-koorts zich ontwikkelen, ook bij een asymptomatische primaire infectie.<sup>14</sup> Dit gebeurt in 1-5% van de gevallen, waarbij immuungecompromitteerden, zwangeren of mensen met reeds bekende hartklepafwijkingen of vaatprothesemateriaal een hoger risico lopen.<sup>14,15,17</sup> De symptomen bij chronische Q-koorts zijn vaak specifiek: wisselende koorts, vermoeidheid, buikpijn, rugpijn en gewichtsverlies. Een vasculaire infectie (57%) of endocarditis (35%) zijn de meest voorkomende presentaties.<sup>17</sup> Zeldzame manifestaties zijn chronische hepatitis, chronische longafwijkingen en osteo-artculaire infecties.<sup>10,14</sup> Een spondylodiscitis wordt vaker gezien als uitbreiding van geïnfecteerd weefsel in de buurt van de wervelkolom, zoals bij een vasculaire infectie. Spondylodiscitis als primaire uiting van chronische Q-koorts komt echter zelden voor.<sup>4-8,17</sup>

### CHRONISCHE Q-KOORTS

De diagnose chronische Q-koorts wordt gesteld op basis van de Nederlandse consensus chronische Q-koorts, waarbij een verhoogde fase I-IgG-titer ( $\geq 1:1.024$ ) de basis van de diagnose vormt.<sup>9</sup> Op basis van de waarschijnlijkheid van de diagnose wordt vervolgens een onderscheid gemaakt tussen bewezen, waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koorts. Dit is afhankelijk van de aanvullende diagnostiek en de aanwezigheid van risicofactoren.<sup>9,15</sup> *C. burnetii* is lastig te kweken en is geclassificeerd als een klasse B-bioerreur-agens, wat inhoudt dat het moet worden gekweekt in een 'Bio safety level 3'-lab. Daarnaast is de waarde van een kweek op *C. burnetii* voor diagnostiek nog onduidelijk. De huidige diagnostiek is daarom gebaseerd op serologie en moleculaire detectie met PCR op serum, plasma, weefsel en biopsiemateriaal.<sup>9,10,15</sup> De PCR richt zich op het repetitieve element *IS1111*, omdat dit een hoge sensitiviteit kent voor *C. burnetii*. Een PCR gericht op andere targets, zoals *16s-rRNA*, *com1* of *icd*, wordt in de dagelijkse praktijk weinig gedaan.<sup>19</sup> De detectie van *C. burnetii* is met name in weefsel en biopsiemateriaal effectief, omdat de bacteriële 'load' hierin hoog is.<sup>9</sup> Een negatieve PCR sluit een chronische Q-koortsinfectie echter niet uit, omdat de sensitiviteit niet 100% is.<sup>9,19</sup>

## BEHANDELING EN PROGNOSE

Bij een verdenking op een spondylodiscitis moet pas empirisch met antibiotica worden gestart als de microbiologische diagnose bevestigd is. Direct starten met antibiotica wordt alleen gedaan indien sprake is van septisch ziek zijn en/of neurologische uitval, zoals in deze casus het geval was.<sup>1-3</sup> Voor de keuze voor antibiotica en de behandelduur bestaat geen eenduidig beleid.<sup>1,2</sup> Zodra de verwekker bekend is, moet worden geswitcht naar gerichte behandeling. De behandeling van chronische Q-koorts bestaat uit een combinatie van doxycycline 1 dd 200 mg en hydroxychloroquine 3 dd 200 mg, met een minimale duur van 18 maanden en ten minste 24 maanden bij geïnfecteerd kunstmateriaal.<sup>20</sup> Bij het optreden van bijwerkingen of allergie is doxycycline met een chinolon een goed alternatief. De maximale duur van de behandeling is afhankelijk van het klinisch herstel, negatief worden van PCR, beeldvormende diagnostiek en serologisch onderzoek.<sup>14,15,20</sup> Een chirurgische interventie is strikt gezien alleen noodzakelijk bij het optreden van mechanische instabiliteit van de wervelkolom en/of (toename van) neurologische uitval. Aanhoudende klinische verschijnselen, passend bij het persisteren van de infectie ondanks antibioticabehandeling, kunnen ook een indicatie zijn voor operatief ingrijpen.<sup>1,2</sup>

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij het herhaaldelijk negatief blijven van routinediagnostiek bij een spondylodiscitis moet een infectie met *Coxiella burnetii* worden overwogen.
- 2** Chronische Q-koorts wordt niet gedetecteerd in routinematige bloed- en/of puskeken. Een specifieke PCR op *C. burnetii* en serologisch onderzoek zijn nodig om chronische Q-koorts te diagnosticeren.
- 3** Chronische Q-koorts kan zich nog jaren na de primaire infectie openbaren, ook als deze asymptomatisch is verlopen.
- 4** In Nederland is diagnostiek naar *C. burnetii* extra van belang, omdat hier van 2007 tot 2010 de grootste Q-koortsuitbraak ooit gerapporteerd plaatsvond.

## CONCLUSIE

Een spondylodiscitis als primaire focus voor chronische Q-koorts is zeldzaam. Het is raadzaam deze diagnose in overweging te nemen als keken bij herhaling negatief blijven en antibioticabehandeling onvoldoende effect heeft. Chronische Q-koorts kan zich nog maanden tot jaren na een primaire besmetting uiten, ook als de acute infectie asymptomatisch is verlopen. Aandacht dient te worden besteed aan gerichte diagnostiek met serologie en PCR op *C. burnetii*. Bij het missen of te laat stellen van de diagnose kan niet worden gestart met adequate behandeling, wat verstrekkende gevolgen heeft voor de patiënt.

## REFERENTIES

1. MacDonald M, Sexton DJ, Baron EL. Vertebral osteomyelitis and discitis in adults. Uptodate, augustus 2018. Te raadplegen via: <https://www.uptodate.com/contents/vertebral-osteomyelitis-and-discitis-in-adults>.
2. Van der Wal WA, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:2485-90.
3. Steward AJ, et al. Tijdschr Infect 2015;10:152-6.
4. Landais C, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:341-7.
5. Merhej V, et al. Comp Immunol Microb 2012;35:169-72.
6. Nourse C, et al. Clin Infect Dis 2004;39:e61-6.
7. Meriglier E, et al. Clin Microbiol Infect 2018;24:912-3.
8. Costa PS, et al. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006;48:5-9.
9. Wegdam-Blans MC, et al. J Infect 2012;64:247-59.
10. Maurin M, et al. Clin Microbiol Rev 1995;12:518-53.
11. Gouliouris T, et al. J Antimicrob Chemother 2010;65:iii11-24.
12. Se-Yin J, et al. J Korean Neurosurg Soc 2014;56:21-7.
13. Skaf GS, et al. J Infect Public Heal 2010;3:5-16.
14. LCI-richtlijn Q-koorts. Te raadplegen via: <https://ci.rivm.nl/richtlijnen/q-koorts>.
15. Persoon M. Huisarts en Wetenschap 2010;53:281-5.
16. Kampschreur LM, et al. Epidemiol Infect 2013;141:847-51.
17. Kampschreur LM, et al. J Clin Microbiol 2014;52:1637-43.
18. Van Roeden SE, et al. Clin Microbiol Infect 2019;25:1390-8.
19. Mori M, et al. Vector Borne Zoonotic Dis 2017;17:33-41.
20. Van Roeden SE, et al. Tijdschr Infect 2018;13:41-9.