

Een atypische presentatie van een pneumonie: het belang van gerichte anamnese en optimale diagnostiek

An atypical presentation of pneumonia: the importance of thorough anamnesis and optimal diagnostic testing

drs. A.L.J. Verhulst^{1,7}, L. van Berkel^{2,6}, dr. P.C.A.M. Buijtels^{3,7}, dr. R.H.T. Nijhuis^{4,7}, dr. E. Jong^{5,7}

SAMENVATTING

Een 54-jarige man werd opgenomen met koorts zonder focus. De anamnese werd uitgebreid herhaald vanwege een atypisch beloop met onder andere pijn op de borst imponerend als van cardiale origine, een verdenking op meningitis, uitblijvend herstel ondanks breed spectrumantibiotica en een persisterend onbekende focus ondanks aanvullend onderzoek. Nieuwe gegevens over contact met vogels leidden ertoe dat opnieuw gerichte diagnostiek werd ingezet naar *Chlamydia psittaci*, ondanks een eerdere negatieve PCR op materiaal van een keeluitstrijk. De PCR op sputum was positief voor *Chlamydia psittaci* en na een adequate antibioticabehandeling trad volledig herstel op. Deze casus toont onder andere het belang aan van het herhalen van de anamnese bij onbegrepen infecties. Ook laat het de toegevoegde waarde zien van PCR-diagnostiek op atypische verwekkers van pneumonie met materiaal uit de lagere luchtwegen in plaats van een keeluitstrijk.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(3):111-5)

SUMMARY

A 54-year old male was admitted to the hospital with a fever of unknown origin. The patient's anamnesis was repeated extensively because of an atypical course with, among others, chest pain suggestive of a cardiac origin, suspected meningitis, no improvement despite broad-spectrum antibiotics and persistent fever of unknown origin despite extensive diagnostic tests. New information regarding exposure to birds warranted repeated testing for *Chlamydia psittaci*, despite a previous negative PCR on material from the patient's nasopharynx. The PCR on sputum was positive for *Chlamydia psittaci* and after targeted antimicrobial treatment, the patient made full recovery. Among others, this case illustrates the importance of repeating a patient's anamnesis when the clinical picture is not fully understood and an infectious cause is suspected. It also shows the added value of PCR for atypical microorganisms causing pneumonia, using material from the lower airways instead of material from the nasopharynx.

INLEIDING

Een infectie met de zoönose *Chlamydia psittaci* (psittacose, papegaaienziekte) kent een variabele presentatie die kan variëren van milde, griepachtige symptomen tot fulminante

respiratoire insufficiëntie. In dit artikel wordt een geval van psittacose beschreven met een atypische presentatie, waarbij het belang van een gerichte, aanvullende anamnese en het gebruik van optimale diagnostiek worden geïllustreerd.

¹aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, ²co-assistent, faculteit geneeskunde, ³arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, ⁴medisch moleculair microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, ⁵internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, ⁶UMC Utrecht, Utrecht, ⁷Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E. Jong, Meander Medisch Centrum, afdeling Interne Geneeskunde, Maatweg 3, 3813 TZ Amersfoort, tel.: 033 850 78 20, e-mailadres: e.jong@meandermc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: atypische verwekker, *Chlamydia psittaci*, papegaaienziekte, pneumonie.

Keywords: atypical cause, *Chlamydia psittaci*, parrot fever, pneumonia.

ONTVANGEN 31 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 9 APRIL 2019.

TABEL 1. Uitslagen laboratoriumonderzoek.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Leukocyten	16,3 x 10 ⁹ /l	4,5-11,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofielen	14,0 x 10 ⁹ /l	1,5-8,0 x 10 ⁹ /l
Monocyten	1,2 x 10 ⁹ /l	0,1-0,8 x 10 ⁹ /l
CRP	216 mg/l	< 10 mg/l

CASUS
ZIEKENHUISOPNAME

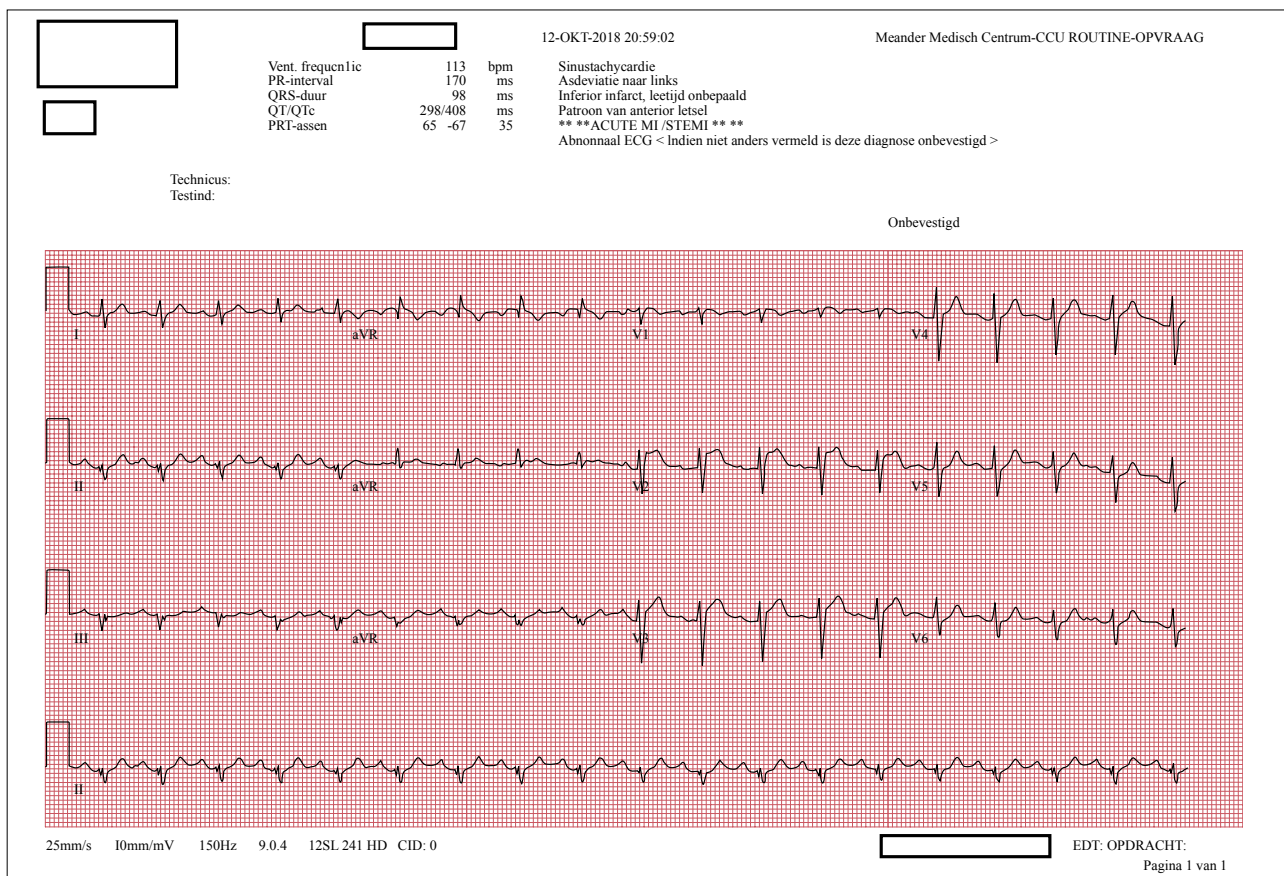
Een 54-jarige man met blanco voorgeschiedenis presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp met sinds 2 dagen koorts, zweten en pijn in het gehele lichaam. Nek- en hoofdpijn stonden op de voorgrond. De patiënt voelde zich kortademig en hoestte niet. De aanvullende anamnese bij opname vermeldde geen buitenlandse reizen in de afgelopen maanden en geen contact met vogels of andere dieren. Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke man gezien met een temperatuur van 39,5 °C, een bloeddruk van 105/66 mmHg, een regulaire pols van 95/min, een saturatie van 100% bij kamerlucht en een ademhalingsfrequentie van 16-22/min. Over de longen waren bij auscultatie rechts basaal crepitaties hoorbaar. Het verdere lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Uitslagen van het laboratoriumonderzoek staan weergegeven in Tabel 1. Het urinesediment

was niet afwijkend. Een röntgenfoto van de thorax toonde een zeer subtiel infiltraat in de rechteronderkwab dat aanvankelijk niet werd gezien. De patiënt werd opgenomen met als werkdiagnose sepsis zonder duidelijk focus, en als differentiaaldiagnose pneumonie met 'pneumonia severity index'-klasse III. Een empirische antibioticabehandeling met cefuroxim werd gestart.

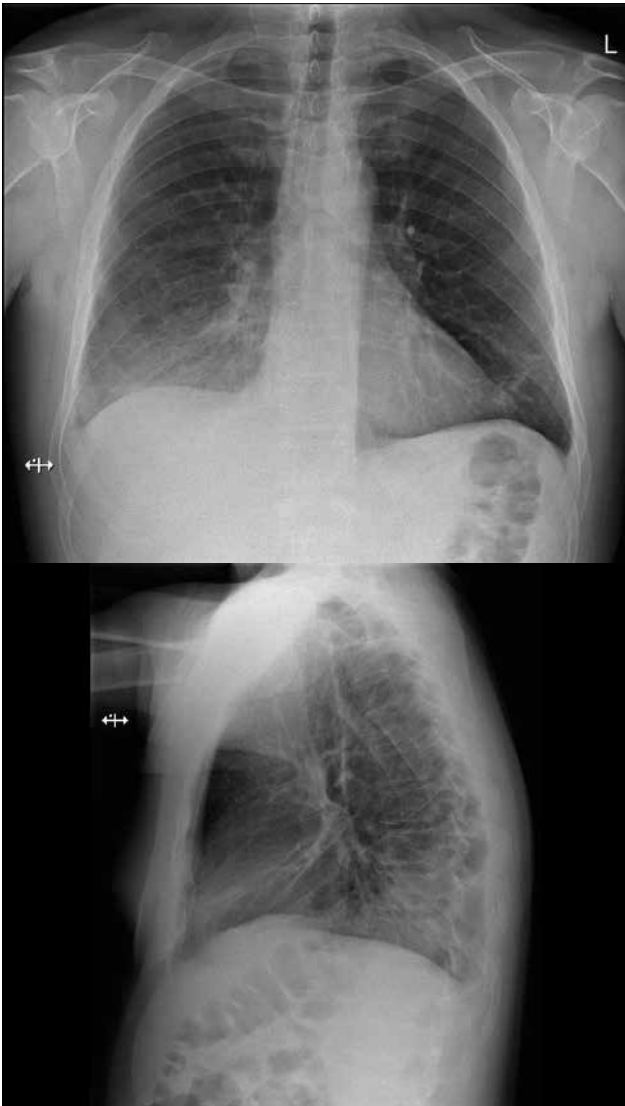
Een aantal uur na opname ontwikkelde de patiënt pijn midden op de borst, met uitstralingen naar de nek en rug. De patiënt vertoonde geen vegetatieve verschijnselen. Op het electrocardiogram waren in de voorwandafleidingen ST-elevaties zichtbaar (zie Figuur 1). Tevens was sprake van verhoogd troponine-I in het bloed. Een V-scan toonde geen aanwijzingen voor pericardvocht. Met spoed werd een coronair-angiografie (CAG) verricht, waarbij geen coronair lijden werd geconstateerd. De afwijkingen werden geduid als secundaire ischemie bij het infectieuze ziektebeeld.

DAG 2 EN 3

Op dag 2 en 3 na de start met cefuroxim persisteerde de hoge koorts en verergerden de hoofdpijnklachten. De uitslagen van urine-antigeentesten op *Streptococcus pneumoniae* en *Legionella pneumophila* type 1 waren negatief, evenals een keeluitstrijk op virale en atypische verwekkers (*Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila* en *Legio-*



FIGUUR 1. Het electrocardiogram enkele uren na opname toont in de voorwandafleidingen ST-elevaties.



FIGUUR 2. Een röntgenfoto van de thorax 5 dagen na opname toont een toename van de infiltratieve afwijkingen basaal dorsaal in de rechteronderkwab.

nella sp.). Bloedkweken toonden geen groei van micro-organismen. Vanwege de persisterende hoge koorts en hoofdpijn werd meningitis als alternatieve diagnose overwogen. Van een lumbaalpunctie werd afgezien in verband met het gebruik van antistolling in verband met de CAG. De behandeling met cefuroxim werd gestaakt en er werd gestart met een empirische behandeling voor bacteriële en virale meningitis in de vorm van amoxicilline, ceftriaxon en aciclovir. De röntgenfoto van de thorax werd 2 dagen na de opname herhaald. Op de foto werd een infiltraat basaal dorsaal gezien op de rechteronderkwab, dat 5 dagen na opname nog beter zichtbaar was (zie *Figuur 2*). Retrospectief was deze 2 dagen eerder ook al in beginnende mate aanwezig. Om een antibioticabehandeling tegen intracellulaire bacteriën (de zogenoemde atypische verwekkers) te beginnen, werd 3 dagen na de opname gestart met een behandeling met azitromycine.

HERHAALDE ANAMNESE

Vanwege het slecht begrepen ziektebeeld werd de anamnese uitgebreid herhaald. Bij doorvragen bleek dat de patiënt wel degelijk contact had gehad met dieren: 10 dagen voor de eerste symptomen had hij een papegaai geaaid. Tevens was hij op die dag in een dierenopvang geweest waar zieke konijnen aanwezig waren, die overigens wel in quarantaine zaten. Op basis van deze aanvullende informatie werd nogmaals aanvullende diagnostiek ingezet op atypische verwekkers, ditmaal op sputummonsters. De *Chlamydia psittaci*-PCR op dit materiaal bleek positief. Aanvullende typering toonde een genotype A, die is geassocieerd met papegaaien en parkieten.¹ Na een kortdurende verslechtering met oplopende ademhalingsfrequentie, zuurstofbehoefte en tachycardie, trad gedurende een behandeling met azitromycine monotherapie spoedig en compleet herstel op.

CHLAMYDIA PSITTACI

PATHOGENESE EN VERSPREIDING

Chlamydia psittaci is een gramnegatieve, obligaet intracellulaire bacterie die behoort tot de orde van Chlamydiales. Het is een zoonose waarbij vaak asymptomatische vogels het reservoir zijn. *C. psittaci* kent 9 verschillende genotypen (A-F, WC, M56, E/B): elk genotype wordt in bepaalde mate geassocieerd met een dierlijke gastheer, waaronder papegaaien, duiven en eenden.^{1,2} Besmetting van mensen vindt plaats door inhalatie van (gedroogde) excreta of door direct contact met besmette dieren. Na toegang tot het menselijk lichaam kan *C. psittaci* invasief worden, de incubatieperiode is 1-4 weken.²

EPIDEMIOLOGIE

Psittacose is een meldingsplichtige ziekte (groep C). Gemiddeld varieert het aantal meldingen in Nederland tussen de 40-80 per jaar. In 2018 zijn tot en met november 53 gevallen geregistreerd, in 2017 was het totaal aantal meldingen 52.³ Een 'community-acquired' pneumonie (CAP) wordt in 2% van de gevallen veroorzaakt door *Chlamydophila* spp.⁴ Het aantal meldingen is vrijwel zeker een onderschatting van het werkelijke aantal infecties met *C. psittaci*. Dit komt doordat een infectie met *C. psittaci* zonder symptomen of mild kan verlopen. Daarnaast wordt niet altijd aanvullende diagnostiek ingezet naar de verwekker bij de diagnostiek van een pneumonie.²

Een infectie met *C. psittaci* wordt vrijwel altijd voorafgegaan door contact met (excreta) van vogels. Pluimveehouders, duivenmelkers en andere mensen die door hun beroep of hobby in contact komen met vogels hebben dan ook een verhoogde kans op het krijgen van een infectie met *C. psittaci*. Psittacose kan echter niet worden uitgesloten als uit de

anamnese blijkt dat van contact met vogels geen sprake is geweest.² Een infectie met *C. psittaci* komt vaker voor bij mannen van middelbare leeftijd.⁵ Mogelijk zijn mannen vaker aangedaan, omdat zij door beroep of hobby meer risico lopen op blootstelling.

SYMPTOMEN

Zowel de symptomen als de ernst van het ziektebeeld bij een systemische psittacose zijn zeer variabel. Een infectie met *C. psittaci* kan zonder symptomen verlopen, maar vaak presenteren patiënten zich met koorts, spierpijn, zweten en koude rillingen. Hoesten en/of dyspnoe kunnen tot de symptomen behoren, maar 18% van de patiënten heeft deze klachten niet. Een ander vaak genoemd symptoom is hevige hoofdpijn. De hoofdpijn kan van dusdanige aard en intensiteit zijn dat in de differentiaaldiagnose kan worden gedacht aan een meningitis. In een onderzoek onder patiënten met psittacose werd bij 33% een lumbaalpunctie verricht, waarbij op 1 uitzondering na geen verband werd gevonden tussen veranderde mentale status en afwijkingen in het lumbaalvocht.⁶ Psittacose kan ook veel ernstiger verlopen en resulteren in respiratoire insufficiëntie, septische shock en eindorgaanfalen.^{2,7}

Endocarditis, myocarditis en pericarditis zijn zeldzame cardiale manifestaties van een infectie met *C. psittaci*. Deze cardiale infecties worden hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt op basis van ‘molecular mimicry’: 1 van de eiwitten van *C. psittaci* lijkt op eiwitten die zich ook in het myocard bevinden.^{8,9} Daarnaast is een infectie met *Chlamydia* spp. geassocieerd met acuut coronair syndroom. Bij patiënten met acuut coronair syndroom wordt vaker IgA en IgG aangetoond van een *Chlamydia*-soort dan in een controlegroep (IgA 46% versus 12% en IgG 74% versus 45%).¹⁰

DIAGNOSTIEK

Bij een infectie met *C. psittaci* kunnen met laboratoriumonderzoek verschillende specifieke afwijkingen worden gevonden. Meestal zijn het CRP-gehalte en de bezinking verhoogd. Het leukocytenaantal is daarentegen vaak normaal, hoewel een linksverschuiving wel voor kan komen. Daarnaast kunnen ook afwijkende leverenzymwaarden worden gezien (verhoogd ASAT en verlaagd albumine), een hyponatriëmie, verhoogd ureum en een verhoogd kreatinine.^{7,11}

Een röntgenfoto van de thorax toont afwijkingen bij 80% van de patiënten. Meestal is er sprake van een consolidatie in 1 kwab, maar een kwart van de patiënten heeft multilobaire afwijkingen. Op een CT-scan is psittacose meestal te herkennen aan een nodulair infiltraat met daaromheen matglasafwijkingen.^{7,11,12}

C. psittaci kan op verschillende manieren worden aangetoond. Bekende mogelijkheden zijn serologie, PCR en kweek. Kweek

wordt enkel uitgevoerd in gespecialiseerde laboratoria, vanwege de moeilijkheidsgraad en in verband met een hoog besmettingsgevaar (‘biosafety’ level 3).¹³ Serologische diagnostiek kan worden uitgevoerd met verschillende methoden, bijvoorbeeld complementbindingsreactie of ELISA. Deze diagnostiek is sensitief, maar niet zeer specifiek en heeft als nadeel dat een tweede serummonster moet worden afgenomen in verband met het kunnen vaststellen van een titerstijging van *Chlamydia*-antistoffen. Hierdoor kan de diagnose pas laat worden gesteld. PCR wordt in de meeste laboratoria gebruikt als eerste keuze voor diagnostiek. Deze methode voor diagnostiek heeft niet alleen als voordeel dat het een hoge sensitiviteit (in de acute fase van de ziekte) en specificiteit heeft, ook zorgt het voor een snelle diagnose.²

De sensitiviteit en specificiteit van PCR op atypische verwekkers verschillen per ‘assay’ en bronmateriaal. De RT-PCR die in Nederland het meest wordt gebruikt, heeft het *OmpA*-gen als target-gen. Dit gen codeert voor het ‘major outer membrane protein’ (MOMP). Het MOMP is belangrijk voor de disulfidebindingen aan de bacteriële envelop. De ‘assay’ is sensitief, specifiek en heeft een korte ‘turnaround’-tijd. Met deze ‘assay’ worden alle genotypen van *C. psittaci* aangetoond, alsmede de nauwverwante *C. caviae*, *C. abortus* en *C. felis*. Soortidentificatie en typering worden gedaan met behulp van een sequentie-analyse van het *OmpA*-gen. De specificiteit van RT-PCR voor *C. psittaci* is 100%.¹⁴⁻¹⁶ Meerdere studies tonen aan dat *C. psittaci* vaker wordt gevonden met PCR als gebruik wordt gemaakt van sputum en minder vaak als gebruik wordt gemaakt van monsters uit de nasofarynx. De sensitiviteit van PCR-diagnostiek op sputum is 71-100%. Met materiaal uit de nasofarynx is de sensitiviteit 17-70%.^{13,17} De meest plausibele reden hiervoor is het feit dat besmetting plaatsvindt door inhalatie van gecontamineerde feces(resten), waardoor de bacteriën in een hoge ‘load’ direct diep in de lagere luchtwegen komen.¹⁸ Deze bevinding is eerder gezien en bediscussieerd bij andere atypische verwekkers zoals *L. pneumophila* en *M. pneumoniae*, waarmee wordt aangetoond dat het bij atypische verwekkers de voorkeur geniet om sputum te gebruiken als materiaal voor PCR-diagnostiek.^{17,19,20}

BEHANDELING

De CAP-richtlijn van de SWAB adviseert voor psittacose doxycycline of claritromycine gedurende 14 dagen of azitromycine gedurende 3 dagen.⁴ Met een adequate behandeling treedt over het algemeen spoedig en volledig herstel op. De ‘case fatality rate’ van onbehandelde psittacose is 20-50%. Met behandeling daalt dat tot minder dan 1%.²

Preventie is ook van belang. Het RIVM raadt aan om een vogel eerst te laten testen op en te behandelen voor *C. psit-*

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Het herhalen en verder uitdiepen van de anamnese bij onbegrepen infectieuze ziektebeelden leidt tot belangrijke aanknopingspunten voor diagnostiek.
- 2** Psittacose (papegaaizenziekte) geeft over het algemeen een mild ziektebeeld, maar kan zich presenteren als multi-orgaanfalen met onder andere respiratoire insufficiëntie, myocarditis, acuut coronair syndroom en klinische verschijnselen lijkend op meningitis.
- 3** De waarde van de *C. psittaci*-PCR op materiaal uit de diepere luchtwegen (sputum, bronchiaal secret, broncho-alveolaire lavage) voor de diagnostiek is groter dan van PCR op een keel- en nasofarynxuitstrijk.
- 4** Een aanvullende typering van *C. psittaci* levert informatie op over het micro-organisme als een reservoir anders dan vogels wordt overwogen.

taci alvorens deze als huisdier te nemen. Tijdens het contact met besmette vogels kunnen beschermende kleding, handschoenen en het dragen van een FFP2-masker de kans op een infectie verminderen. Als blijkt dat een dier meerdere mensen heeft besmet, moet de bron behandeld en/of verwijderd worden om zo verdere humane infecties te voorkomen.²

CONCLUSIE

In dit artikel wordt een man met psittacose besproken. Psittacose presenteert zich over het algemeen met een mild ziektebeeld met koorts, hoofdpijn en droge hoest. Een klein deel van de patiënten ontwikkelt echter een ernstig ziektebeeld waarbij respiratoire insufficiëntie, cardiale complicaties (zoals myocarditis en acuut coronair syndroom) en neurologische verschijnselen leidend tot een verdenking op meningitis kunnen optreden. Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats door middel van PCR op materiaal uit de diepere luchtwegen. Een behandeling met doxycycline of macroliden leidt bij de meeste patiënten tot spoedig en volledig herstel.

REFERENTIES

1. Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:7-25.
2. LCI-richtlijn Psittacose. Te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/psittacose>.
3. RIVM. Meldingen wet publieke gezondheid tot en met week 48. *Infect Bull* 2018;29:5-7.
4. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;76:4-13.
5. Raeven VM, Spoorenberg SM, Boersma WG, et al. Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts. *BMC Infect Dis* 2016;16:9.
6. Yung AP, Grayson ML. Psittacosis--a review of 135 cases. *Med J Aust* 1988;148:228-33.
7. Ojeda Rodriguez JA, Brady MF. Pneumonia, Psittacosis. *StatPearls Treasure Island: StatPearls Publishing LLC*; 2018.
8. Diaz F, Collazos J. Myopericarditis due to *Chlamydia psittaci*. The role of autoimmunity. *Scand J Infect Dis* 1997;29:93-4.
9. Shapiro DS, Kenney SC, Johnson M, et al. Brief report: *Chlamydia psittaci* endocarditis diagnosed by blood culture. *N Engl J Med* 1992;326:1192-5.
10. Shimada K, Mokuno H, Watanabe Y, et al. High prevalence of seropositivity for antibodies to *Chlamydia*-specific lipopolysaccharide in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:209-13.
11. Crosse BA. Psittacosis: a clinical review. *J Infect* 1990;21:251-9.
12. Hochegger B, Marchiori E, Irion KL, et al. Psittacosis presenting as a halo sign on high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging* 2009;24:136-7.
13. Nieuwenhuizen AA, Dijkstra F, Notermans DW, et al. Laboratory methods for case finding in human psittacosis outbreaks: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2018;18:442.
14. Wylie S, Ashley RH, Longbottom D, et al. The major outer membrane protein of *Chlamydia psittaci* functions as a porin-like ion channel. *Infect Immun* 1998;66:5202-7.
15. Heddema ER, Beld MG, De Wever B, et al. Development of an internally controlled real-time PCR assay for detection of *Chlamydia psittaci* in the LightCycler 2.0 system. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:571-5.
16. Geens T, Dewitte A, Boon N, et al. Development of a *Chlamydia psittaci* species-specific and genotype-specific real-time PCR. *Vet Res* 2005;36:787-97.
17. Huijskens EG, Rossen JW, Kluytmans JA, et al. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8:243-9.
18. Vande Weygaerde Y, Verstele C, Thijs E, et al. An unusual presentation of a case of human psittacosis. *Respir Med Case Rep* 2018;23:138-42.
19. Cho MC, Kim H, An D, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. *Ann Lab Med* 2012;32:133-8.
20. Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, et al. Comparison of serological methods with PCR-based methods for the diagnosis of community-acquired pneumonia caused by atypical bacteria. *J Negat Results Biomed* 2016;15:3.