

Geval van chronische Q-koorts

Koen De Schrijver¹, Wim Flipse²

Samenvatting

In ons land is Q-koorts is een zeldzame zoönose. Dat geldt nog meer voor de complicatie van de ziekte, die slechts bij 1 tot 5% van de gevallen met acute Q-koorts voorkomt. Chronische Q-koorts kan ernstige gevolgen hebben, zeker als de diagnose miskend, of laattijdig gesteld wordt. De belangrijkste problemen zijn van cardiale of van vasculaire aard, met name endocarditis, de vorming van een mycotisch aneurysma en vaatwandinfecties. Vooral patiënten met hartklepletsels en bloedvatchirurgie met het aanbrengen van vaatprothesen in de voorgeschiedenis lopen een verhoogd risico, maar dat geldt ook voor zwangere vrouwen, oudere personen (>65 jaar) en patiënten met immunodeficiëntie. In dit artikel stellen we een patiënt voor met chronische Q-koorts waarbij de diagnose pas na de hartklepvervangings gesteld werd.

Inleiding

Q-koorts is een aerogene zoönose die veroorzaakt wordt door een besmetting met de gramnegatieve, intracellulaire bacterie *Coxiella burnetii*. De infectie komt wereldwijd voor en tal van dieren treden op als reservoir, maar kleine herkauwers zoals schapen en geiten nemen een belangrijke plaats in (1,2). In Nederland zijn er tussen 2007 en 2010 meer dan 4000 gevallen geregistreerd bij mensen (2). In België blijft het een zeldzame ziekte met minder dan 30 gevallen per jaar in de voorbije tien jaar.

Q-koorts kent zowel een acute als een chronische vorm (1). De acute infecties verlopen ongeveer 60% asymptomatisch. Dertig procent maakt een griepelijke aandoening door en in ongeveer 10% van de gevallen kan een pneumonie, leveraantasting (granulomateuze hepatitis) of een andere complicatie voorkomen.

Ongeveer 1-5% van de acute infecties leidt tot een chronische vorm van de ziekte. Endocarditis en infecties van aneurysmata en vaatprothesen staan dan voorop. Deze complicaties gaan gepaard met een vrij hoge letaliteit (10%). In welke mate chronische Q-koorts echt bestaat en of men niet beter

zou spreken van persisterende focale infecties staat thans ter discussie (3,4,5). De diagnose van focale aanhoudende infecties wordt gesteld op basis van een klinisch vermoeden, de resultaten van een aantal technische onderzoeken, het PCR-onderzoek en de karakteristieke stijging van de serologie van de antistoffen fase I tegen *C. burnetii*. Een belangrijke eigenschap van de bacterie in deze context is de antigene variatie die bruikbaar is voor de differentiatie tussen acute en chronische gevallen (1,2). Er zijn twee antigene fases die bepaald worden door de variatie van lipopolysaccharide op het celmembraan. Bij acute infecties is de verhoging van de antistoffen IgM en IgG fase II kenmerkend; bij een chronische infectie zijn vooral immunoglobulines fase I verhoogd of is de titer fase I IgG even hoog als die van fase II (figuur 1).

Casus

In september 2015 werd bij een 83-jarige man een hartklep vervangen omwille een kleplijden met progressieve ontwikkeling van een hartdecompensatie. Sinds enkele maanden had hij last van hoofdpijn, lichte koorts, nachtelijk zweten, kortademigheid, misselijkheid en vermoeidheid. Tevoren was hij al

1. Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen; koen.deschrijver@uantwerpen.be

2. Infectieziektebestrijding Antwerpen, Zorg en gezondheid

verschillende keren in het ziekenhuis opgenomen. Tijdens de hartoperatie zag de chirurg vegetaties op de aortaklep die pleitten voor een infectieuze endocarditis. Een specifieke microbiële oorzaak werd niet gevonden ondanks herhaalde standaard bloedkweken om infectieuze endocarditis uit te sluiten. Hoewel antistoffen tegen *Coxiella burnetii* aangevraagd werden, zag de behandelende arts de uitslagen slechts na enkele maanden. De patiënt werd op empirische basis gedurende 6 weken behandeld met gentamycine, vancomycine en rifampicine.

Een half jaar later - maart 2016 - werd hij opnieuw opgenomen met toenemende hartdecompensatie met als symptomen vermoeidheid, vermagering en dyspnoe. Hij ontwikkelde ook een neurologisch beeld met dysartrie en een facialisuitval. Men vermoedde een septische embolie in het verlengde van een dysfunctionerende biohartklep. Hij kreeg een nieuwe hartklep en deze keer werd de diagnose van chronische Q-koorts gesteld op basis van de resultaten van het serologisch onderzoek met een specifieke verhoging van IgG fase I antistoffen tegen *Coxiella burnetii*. De fase I IgG bedroeg toen 1/32.768 en dit gold ook voor fase II IgG-antistoffen met een titer van 1/32.768. IgM fase I tegen *Coxiella burnetii* was 1/64 versus 1/32 IgM fase II. De PCR in bloed voor *Coxiella burnetii* was positief. De patiënt kreeg een antibioticabehandeling met doxycycline en hydroxychloroquine gedurende 18 maanden voorgeschreven. Een duidelijke bron voor de coxiellose werd niet gevonden, maar omdat er af en toe contact was met de schapen van zijn zoon, leek dit de vermoedelijke besmettingsbron. Na de behandeling was hij hersteld.

Bespreking

De casus toont duidelijk aan dat de diagnose van Q-koorts en meer bepaald die van chronische Q-koorts niet steeds rimpelloos verloopt.

Voorkomen van chronische Q-koorts in Vlaanderen

Net omdat Q-koorts zo zeldzaam voorkomt in ons land, wordt er soms minder aan gedacht. Vermoedelijk komen er meer gevallen voor dan de officieel geregistreerde aantallen. Het feit dat het bij de helft van de jaarlijks geregistreerde gevallen om chronische

Q-koorts gaat wijst al op de onder-registratie van acute Q-koorts. Franse en Nederlandse studies schatten het aantal chronische Q-koorts gevallen op 1 tot 5% van de acute infecties (2,5). Acute infecties worden makkelijk gemist omwille van het aspecifieke karakter van de ziekte en het soms asymptomatische verloop (1,4,5). In de hier voorgestelde casuïstiek is bij de 83-jarige patiënt nooit de diagnose gesteld van een acute Q-koortsinfectie. Vermoedelijk omdat die een subklinisch verloop kende. Waarom dat Nederland wel een belangrijke uitbraak kende en België niet, kan onder meer verklaard worden door de dichtheid van geitenbedrijven in bepaalde delen van Nederland, het gebruik van uitloopstallen en het uitrijden van gecontamineerde mest.

Endocarditis

Wegens het onderliggende kleplijden behoorde deze 83-jarige patiënt tot de groep risicopatiënten voor endocarditis. Afhankelijk van land tot land, woonplaats (ruraal of stedelijk), leeftijd, beroep en individuele risicofactoren zijn een wisselend aantal gevallen van endocarditis het gevolg van een coxiellose. In Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk zijn 3 tot 5% van de endocarditisgevallen veroorzaakt door een *Coxiella burnetii*-infectie (1,2). Endocarditis komt in ongeveer 60% van de gevallen van chronische Q-koorts voor. De overige complicaties zijn vooral vaatwandinfecties die zich onder meer kenmerken door de vorming van een mycotisch aneurysma. De diagnose van infectieuze endocarditis op zich blijft een steeds uitdaging voor de clinicus. Hoewel er al een vermoeden van endocarditis bestond, is bij deze patiënt de diagnose pas gesteld na de peroperatieve vaststelling van “vegetaties” na het aanbrengen van een tweede biohartklep.

De predispositie (leeftijd en kleplijden) en symptomen zoals koorts, nachtzweeten, moeheid, kortademigheid, een toenemende dyspneu waren richtinggevend voor een cardiale problematiek en de ECHO-cardiografie waren sterk verdacht voor een infectieuze endocarditis. De diagnose van infectieuze endocarditis wordt gesteld via de hantering van de “Modified Duke’s criteria” (tabel 1) (6). Hierbij onderscheidt men majeure en mineure criteria. Een geconfirmeerde infectieuze endocarditis impliceert de aanwezigheid van ofwel 2 majeure criteria of van 1 majeure en 3 mineure criteria of van 5 mineure criteria zonder majeur criterium.

Tabel 1 Modified Duke's criteria voor diagnose van infectieuze endocarditis

Majeure criteria

1. Positieve bloedkweek (2 X) met typische micro-organismen (viridans streptokok, *S. bovis*, bacterie uit de HACEK- groep (*), enterokok, stafylokok);
2. Persisterende positieve bloedkweek voor elk ander willekeurig micro-organisme;
3. *Coxiella burnetii* kweek of aanwezigheid van anti-fase I IgG – antistoftiter $\geq 1:800$;
4. Endocardiale betrokkenheid: oscillerende intracardiale massa op hartklep, of wand, of abces of nieuwe loslating van prothetische hartklep of nieuwe lekkage.

Mineure criteria

1. Predisponerende hartaandoening of IVD-gebruik;
2. Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
3. Vasculaire fenomenen: embolie, longinfarct, mycotisch aneurysma, intracraniële bloeding, Janeway lesies;
4. Immunologische fenomenen: glomerulonefritis, Oslerse noduli, Roth spots, positieve reumafactor;
5. Microbiologisch bewijs:
 - a. Positieve bloedkweek maar niet voldoende voor een majeur criterium;
 - b. Serologisch bewijs van infectie met micro-organisme voor infectieuze endocarditis.

(*) *Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* en *Kingella species*.

Bij de diagnostiek komen dus zowel anamnestiche elementen, klinische ziektekenen, laboratoriumonderzoek (bloed en urine), bloedkweken, antistofonderzoek, PCR, ecg, ECHO en Rx-thorax aan bod (4,5).

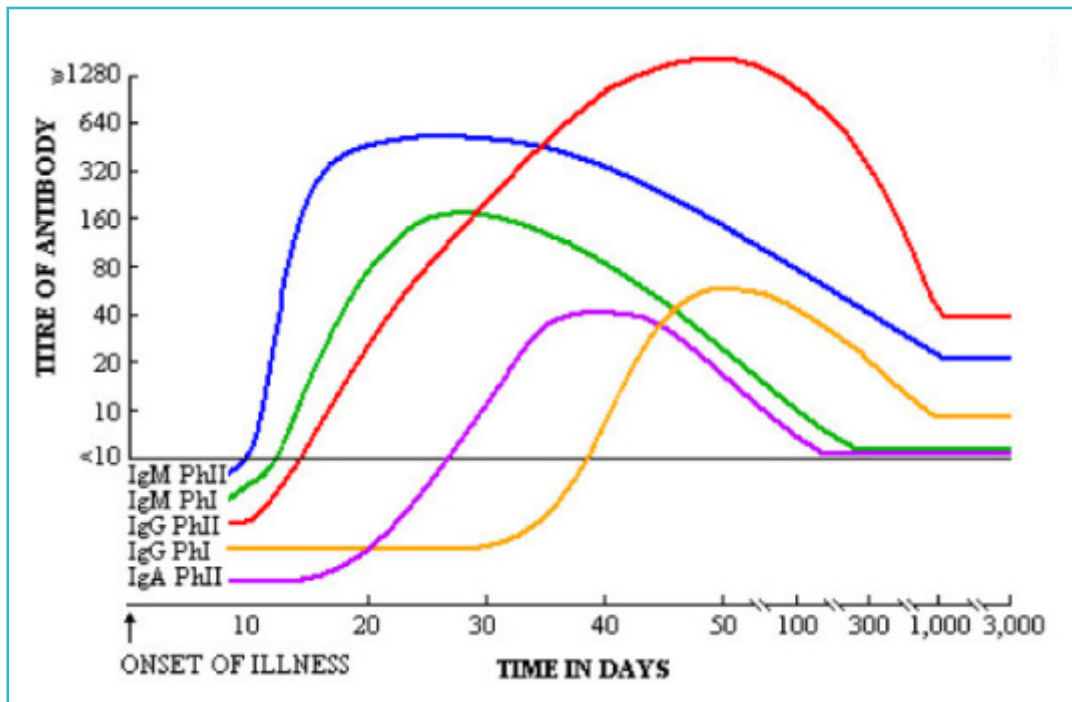
In deze casus was er in september 2014 sprake van een geconfirmeerde infectieuze endocarditis-vegetaties op hartklep en positieve antistoftiter tegen *Coxiella burnetii*, maar blijkbaar liep er iets mis met de communicatie van de uitslag van de antistoffen aan de clinicus. In maart 2015 ontwikkelde de patiënt ook kenmerkende tekens van septische embolieën met neurologische uitval. Ook dit is een courante complicatie van een endocarditis. Een chronische vorm van Q-koorts kan tot 10 jaar na een acute infectie optreden. Endocarditis wordt gekenmerkt door een combinatie van symptomen van hartdecompensatie, hepatosplenomegalie, purpura, clubbing van de vingernagels, en een aantal afwijkende laboratoriumresultaten (leucocytose, anemie, verhoging levertransaminasen). Het optreden van embolieën in de bloedvaten van de hersenen is ook beschreven. Oudere personen, patiënten met een immunodeficiëntie (transplantpatiënten, of patiënten behandeld met immunomodulatoren, corticosteroiden, HIV, zwangere vrouwen) en patiënten die voorheen een vaatprothese of klepletsels hadden, lopen een verhoogd risico. Voor wat het mycotisch aneurysma betreft blijft het merkwaardig dat men

het heeft over een mycotisch aneurysma terwijl de oorzaak bacterieel is. De diagnose van bloedvatwandaantasting wordt meestal gesteld via PET-scan (positronemissietomografie) (5).

Microbiologische diagnostiek bij chronische Q-koorts

De diagnose van chronische Q-koorts wordt gesteld meestal gesteld op basis van antistoffenonderzoek. Bij de acute ziekte ziet men een verhoging van de specifieke IgM fase II antigenen. Ook nemen de IgG tegen fase II toe en blijven steeds hoger dan fase I antistoffen. Bij chronische Q-koorts nemen antistoffen van fase I IgG toe ($\geq 1:800$) en worden hoger of gelijk aan die van fase II IgG (3,4). Ook de PCR op bloed of weefsel is meestal positief bij de chronische vorm. In deze casus waren zowel de positieve PCR als de antistoffentiter IgG fase I met een titer van 1:32.768 kenmerkend voor een chronische Q-koortsinfectie. *Coxiella burnetii* kent een antigene variatie waarbij na mutatie (antigene shift) fase I antigeen omgezet wordt in een fase II variant. In figuur 1 wordt de evolutie van de antistoffen na een infectie met *Coxiella burnetii* weergegeven.

Figuur 1 Verloop van de antistoffen bij *Coxiella burnetii* – infectie (Munster et al. BCM Women's 2010).



Behandeling

Deze patiënt werd in september 2014 behandeld via het vervangen van een hartklep door een bio-klep waarna op empirische basis gestart werd met een antibiotische therapie (gentamycine, vancomycine en rifampicine gedurende zes weken). Na de tweede ingreep en een halfjaar later en na kennisname van de antistoffentiter tegen *Coxiella burnetii* werd de standaardbehandeling voor een chronische Q-koorts gegeven. Een combinatie van twee antibiotica wordt aanbevolen en de behandelingsduur varieert van 18 maand tot 4 jaar afhankelijk van de focus, interventies zoals klepoperatie of vaatprothesen en van de onderliggende problemen bij de patiënt. Eerste keus is de combinatie doxycycline (200 mg dd.) en hydroxychloroquine (3 dd. 200 mg) met het opvolgen van de antistoffenspiegel. Andere combinaties zijn mogelijk zoals doxycycline en chinolones of rifampicine of co-trimoxazol (1,2).

Conclusie

Alhoewel in ons land Q-koorts voorlopig niet de impact heeft zoals in Nederland ziet men toch wel degelijk gevallen van chronische Q-koorts. Omwille van de ernst van de complicaties is het erg belangrijk om bij een vermoeden van een infectieuze endocarditis ook rekening te houden met een mogelijke *Coxiella burnetii*-infectie.

Summary

A case of chronic Q Fever

Q fever is a rare zoonotic disease in Belgium. Chronic Q fever is a potentially lethal disease and occurs in 1 to 5% of acute Q fever patients. Especially retarded diagnosis of chronic Q fever has to be avoided. Chronic Q fever is characterized by cardiac (endocarditis) and vascular complications (mycotic aneurysm). Elder patients (>65 yr.), patients with immunodeficiency, pregnant women, and patients with cardiac valve lesions and vascular prostheses are at risk. We present a chronic Q fever patient with a retarded peroperative diagnosis of endocarditis by *Coxiella burnetii*.

Trefwoorden: Q-koorts, *Coxiella burnetii*

Literatuurreferenties

1. Maruin M, Raoult D. Q Fever. Clin Microbiol Rev 1999;12;4:519-52..
2. Richtlijn Q-Koorts Infectieziektebestrijding Vlaanderen. Zorg en Gezondheid. www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Q-koorts_2016.pdf
3. Kampschreur LM, Wegdam-Blans M, Wever PC, Renders NH, Delsing CE, Sprong T, et al. Chronic Q Fever. Diagnosis – consensus guideline versus expert opinion. Emerg Infect Dis 2015;21;7:1183-7.
4. Million M, Raoult D. No such thing as chronic Q fever. Emerg Infect Dis 2017;23;5:856-7
5. Kampschreur LM, Hoornenborg E, Renders N, Oosterheert JJ, Haverman JF, Elsmann P, et al. Delayed diagnosis of chronic Q Fever and cardiac valve surgery. Emerg Infect Dis 2013;19;5:768-70.
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. American Journal of Medicine. 96(3):200-9, 1994.