

Brucellose als importziekte bij een jonge man met artritis

J.A.P.M.Ewals

Een 23-jarige Nederlandse man werd opgenomen wegens een zeer pijnlijke sacro-iliïtis links, 5 weken na terugkomst in Nederland na een verblijf van 1 jaar in India waar hij vaak ongepasteuriseerde koemelk had gedronken. 3 maanden vóór opname had hij in India coxitis rechts doorgemaakt, aldaar geduid als artritis bij een infectie met *Giardia*. Na opname ontstonden dagelijkse koortspieken en nachtzweeten. Een sacro-iliïtis bij brucellose werd vastgesteld op grond van serologisch onderzoek en later een positieve bloedkweek op *Brucella melitensis*. Behandeling vond plaats met doxycycline en rifampicine en wegens persisterende koorts tijdelijk additioneel gentamicine. De behandeling werd poliklinisch voortgezet met doxycycline en ciprofloxacin. Tijdens de behandeling trad een pijnlijke coxitis rechts op, mogelijk als gevolg van een reactie op het lokaal vrijkomen van bacteriële endotoxinen van een eerder doorgemaakte, onvoldoende behandelde *Brucella*-coxitis in India. Er was een langzame vermindering van de gewrichtsklachten met na 3 maanden antibioticagebruik een volledig herstel. Alhoewel brucellose in Nederland een zeldzame importziekte is, moet daar bij artritis na een verblijf in de (sub)tropen toch aan worden gedacht.

Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2810-4

Brucellose is in Nederland een zeldzame importziekte. In de periode 1992-2002 zijn bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg 1-6 gevallen van brucellose per jaar aangegeven. In 2003 en 2004 waren dit 4 respectievelijk 8 gevallen. Wij beschrijven een ziektegeschiedenis die illustreert dat brucellose evenwel niet mag ontbreken in de differentiaal-diagnose bij een patiënt met artritis na een verblijf in de (sub)tropen of in een *Brucella*-endemisch gebied.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 23-jarige man, werd opgenomen op de afdeling Reumatologie wegens hevige pijnklachten in de linker gluteusloge en het linker been. Vijf weken voor de opname was patiënt teruggekomen naar Nederland na een verblijf van ongeveer een jaar in India. Sinds 2 weken had patiënt toenemende pijnklachten in het linker been, waardoor lopen vrijwel onmogelijk werd. Er waren geen bijkomende klachten zoals diarree, pijnlijke mictie, oogklachten of huidafwijkingen. Drie maanden vóór opname was patiënt in India ziek geweest met hevige pijnklachten in de rechter heup, gepaard gaande met koorts, nachtzweeten en een zwelling in de rechter lies. Volgens patiënt werd in India gedacht aan een *Giardia*-infectie. Hij werd 12 dagen behandeld met Tibetaanse medicijnen en hij kon daarna weer normaal lopen. Patiënt verbleef in India op een boerderij waar hij vrijwel dagelijks verse ongepasteuriseerde koemelk

gebruikte. De verdere medische voorgeschiedenis leverde geen relevante bijzonderheden op.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke man gezien die niet in staat was om zonder hulp enkele stappen te lopen wegens hevige pijn in de linker bilstreek. De bloeddruk bedroeg 110/70 mmHg, de polsslag was 68 slagen per minuut regulair, euaal en de lichaamstemperatuur was normaal. Onderzoek van hart en longen leverde geen bijzonderheden op. Lever en milt waren niet palpabel. In de oksels en in de rechter lies waren enkele boongrote klieren palpabel. Gewrichtsonderzoek was niet eenvoudig wegens de hevige pijn. De exo- en endorotatie van beide heupgewrichten waren niet beperkt en niet pijnlijk. Er was hevige lokale drukpijn van het os ischii en het sacro-iliacale gewricht links. Bij overig lichamelijk onderzoek waren er geen bijzonderheden.

Laboratoriumonderzoek bij opname toonde een bezinking van 19 mm, later oplopend tot maximaal 52 mm/1e h. De hemoglobineconcentratie was 7,9 mmol/l bij een normocytair normochroom rood bloedbeeld. Het aantal leukocyten bedroeg $5,3 \times 10^9/l$ met in de differentiatie 0% basofielen, 1% eosinofielen, 42% neutrofielen, 40% lymfocyten en 16% monocytten. Het aantal trombocyten bedroeg $217 \times 10^9/l$. De creatinineconcentratie was 85 $\mu\text{mol/l}$. De C-reactief-proteïne(CRP)-waarde was verhoogd en bedroeg 74 mg/l. Fecesonderzoek op wormeieren en cysten was negatief.

Radiologisch onderzoek van de thorax en het bekken liet geen afwijkingen zien. Er was klinisch een sacro-iliïtis, waarbij moet worden aangetekend dat patiënt door de pijn moeilijk te onderzoeken was. Wegens de typische ernstige klinische presentatie – patiënt lag vooral 's nachts in bed te

HagaZiekenhuis, locatie Rode Kruis, afd. Reumatologie, Sportlaan 600, 2566 MJ Den Haag.
Hr.J.A.P.M.Ewals, reumatoloog (j.ewals@hagaziekenhuis.nl).

brullen van de pijn – werd nader beeldvormend onderzoek verricht. Scintigrafisch onderzoek toonde een verhoogde opname in het linker sacro-iliacale gewricht en tevens tekenen van een verhoogde opname in het rechter acetabulum en verminderde doorbloeding van de rechter femurkop, waarmee de klinische diagnose ‘sacro-iliïtis’ werd bevestigd. Differentiaaldiagnostisch werd met name gedacht aan een reactieve of een infectieuze sacro-iliïtis (tabel). Echo­grafisch onderzoek liet vochtophoping in het rechter heup­gewricht zien waarvan patiënt op dat moment geen last had en klinisch waren er toen geen tekenen van coxitis.

Gezien de anamnese werd serologisch onderzoek naar *Brucella*-antistoffen ingezet. De pijn werd symptomatisch behandeld met een NSAID in de vorm van diclofenac 75 mg 2 dd. Tijdens de opname werd patiënt evenwel steeds zeker. 's Avonds gingen de hevige pijnaanvallen in de linker bil­streek gepaard met hoge koorts gedurende enkele uren tot maximaal 39,8°C en koude rillingen. Bloedkweken werden ingezet. Na de derde koortspiek kwam de uitslag van het serologisch onderzoek op *Brucella*. Deze bleek sterk positief. De agglutinatietiter bedroeg 1:2560 en de complements­bindingsreactietiter was meer dan 1:256.

Mede op grond van deze uitslag werd de diagnose ‘sacro-iliïtis bij brucellose’ gesteld. Patiënt werd vervolgens behan­deld met doxycycline 200 mg 1 dd en rifampicine 600 mg 2 dd. Aanvankelijk werden de koortspieken minder hoog, maar na 4 dagen ontstonden wederom hoge koortspieken tot 39,8°C, die gepaard gingen met koude rillingen (figuur 1). Er werd gedacht aan *Brucella*-endocarditis als compli­catie, maar bij transthoracaal echocardiografisch onderzoek

werden geen afwijkingen gevonden. Transoesofageaal echocardiografisch onderzoek werd niet verricht.

Patiënt maakte intussen, een week na de diagnosestel­ling, een zeer zieke indruk en in overleg met de medisch microbioloog werd besloten tot additionele behandeling met gentamicine, 5 mg per kg lichaamsgewicht in 2 doses per dag. Drie dagen na het starten van de gentamicine werd patiënt koortsvrij. Er was echter een zeer geleidelijke af­name van de sacro-iliïtisklachten. Vervolgens kreeg patiënt hevige pijn in de rechter lies waarbij er nu klinisch coxitis rechts bestond. Vanwege de mogelijkheid van aseptische botnecrose bij brucellose en ook gezien het verslag van de scintigrafie werd een MRI-onderzoek verricht. Dit toonde geen afwijkingen passend bij een aseptische botnecrose en ook geen aanwijzingen voor een bekkenabces of een osteo­myelitis, maar wel een duidelijk beeld dat paste bij een coxi­titis rechts en een sacro-iliïtis links (figuur 2).

De gentamicinebehandeling werd na 7 dagen gestaakt. Wegens persisterende pijnklachten in het rechter heup­gewricht werd na enkele dagen gestart met ciprofloxacin 750 mg 2 dd per os. Uiteindelijk gelukte het om patiënt te mobiliseren en na 4 weken kon patiënt worden ontslagen; hij gebruikte toen nog wel krukken. Vervolgens werd de rifampicine, mede wegens misselijkheidsklachten, gestaakt. Mede gezien het geprotaeerde beloop en om de kans op blijvende schade aan het rechter heupgewricht te voorko­men werd besloten de behandeling met de combinatie doxy­cycline en ciprofloxacin langer voort te zetten. Patiënt gebruikte in totaal 3 maanden antibiotica en werd ruim 2 maanden behandeld met intensieve fysiotherapie. Hij genas uiteindelijk zonder restverschijnselen.

Ruim 4 weken na het inzetten van de bloedkweken lever­den deze het definitieve bewijs voor de diagnose ‘brucel­lose’: er werd *Brucella melitensis* biotype 3 gekweekt.

BESCHOUWING

Brucellose is een zoönose en wordt dus verkregen door dier­contact of door ingestie van besmet materiaal dat van dieren afkomstig is. De *Brucella*-bacteriën zijn kleine gramnegatie­ve staafjes. In 1886 ontdekte microbioloog Bruce de verwek­ker van Maltakoorts in besmette geitenmelk, later *B. meliten­sis* genoemd. In 1897 ontdekte arts en diergeneeskundige Bang de verwekker van besmette koeien met recidiverende abortus, later *Brucella abortus* genoemd.

B. abortus en *B. melitensis* zijn de meest voorkomende *Brucella*-soorten. *B. abortus* komt wereldwijd voor en *B. melitensis* vooral in de landen rond de Middellandse Zee (met name in Spanje, Griekenland en Turkije) en verder in Iran, Irak, India en Centraal- en Midden-Amerika.¹

Mensen lopen de ziekte vooral op door het gebruik van melk of melkproducten van geïnfecteerde dieren, maar overdracht is ook mogelijk via inhalatie of direct contact via

Differentiaaldiagnose van (sub)acute sacro-iliïtis

reactieve artritis, bij een infectie met

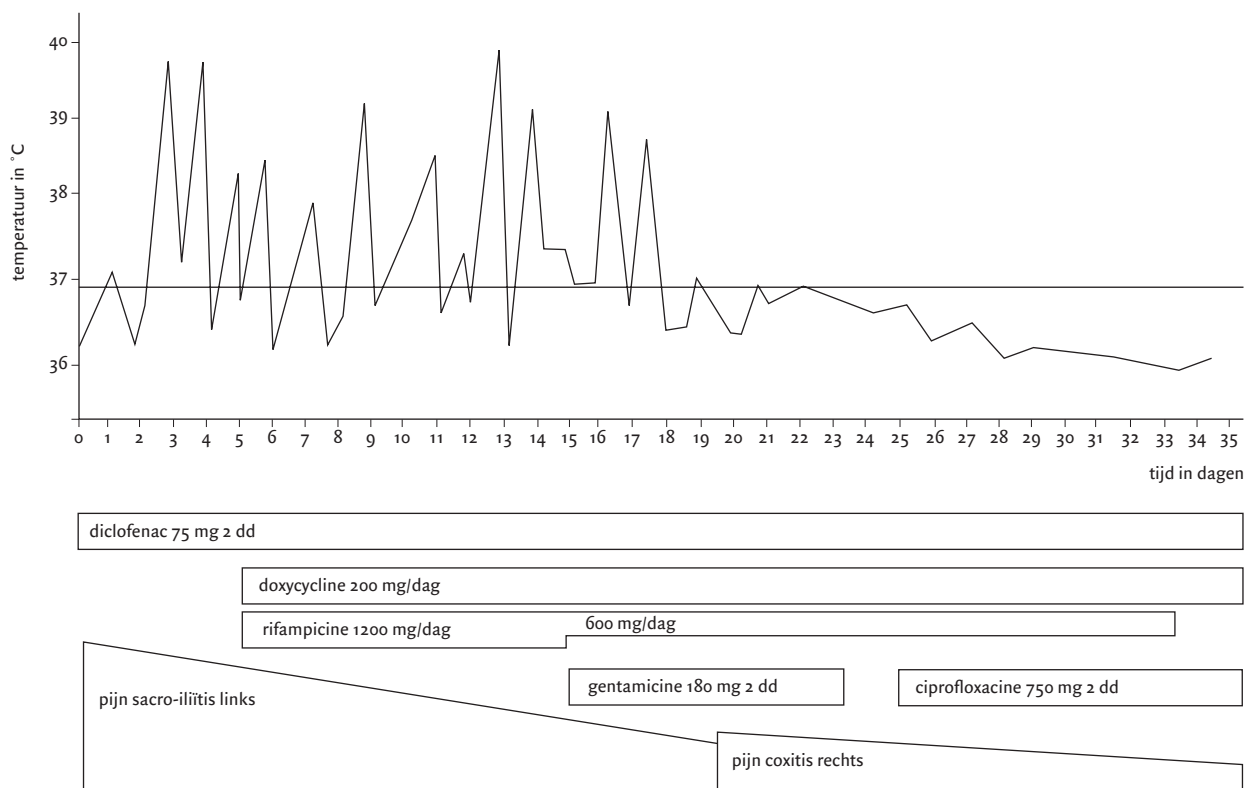
Chlamydia trachomatis
Salmonella spp
Shigella spp
Yersinia enterocolitica
Campylobacter jejuni
Giardia lamblia

infectieuze artritis, veroorzaakt door

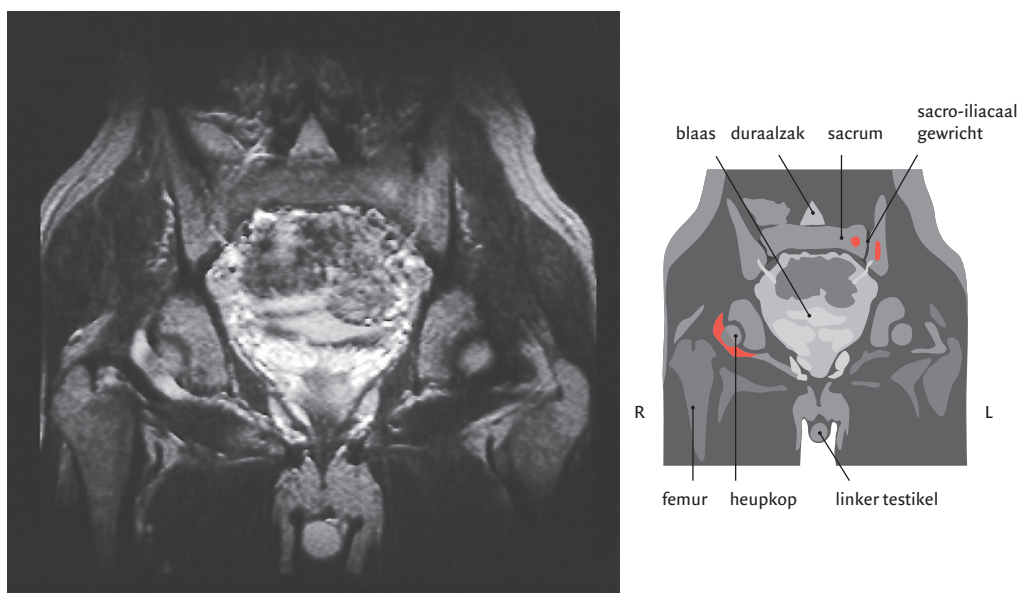
stafylokokken
streptokokken
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Brucella spp
Borrelia spp
Mycobacterium tuberculosis

sacro-iliïtis bij

spondylitis ankylopoetica
arthritis psoriatica
inflammatoire darmaandoening



FIGUUR 1. Klinische gegevens van patiënt A vanaf opname wegens hevige pijnklachten in de linker gluteusloge en het linker been: temperatuurverloop, voorgeschreven medicatie en beloop van de klachten van eerst het linker sacro-iliacale gewricht en vervolgens het rechter heupgewricht.



FIGUUR 2. Coronale T₂-gewogen MRI-opname van het bekken van patiënt A met een vochtcollectie in het rechter heupgewricht en een verhoogde signaalintensiteit rond het linker sacro-iliacale gewricht passend bij sacro-iliitis.

een huidwond. De incubatietijd bedraagt 1 week, maar kan ook vele maanden zijn. Wat betreft meldingsplicht is brucellose een C-ziekte; dit houdt in dat het hoofd van het laboratorium na vaststelling van de verwekker dit binnen 48 uur aan de GGD dient te melden.

Klinisch beeld. De ziekte begint vaak met koorts, transpireren en algehele malaise. Lymfadenopathie, hepatomen splenomegalie kunnen worden gevonden. Neurobrucellose, osteomyelitis, endocarditis hepatitis en epididymoorchitis zijn allemaal beschreven.² Infectie in de gewrichten is de meest voorkomende lokale complicatie.³

Artralgieën komen bij 65-80% van de brucellosepatiënten voor en bij 19-34% treedt artritis op, vaak monoartritis, maar ook oligoartritis is niet zeldzaam, waarbij de knieën, heupgewrichten, sacro-iliacale gewrichten en de wervelkolom het meest zijn aangedaan.⁴ In 1994 is in dit tijdschrift een patiënt beschreven met een spondylodiscitis door *Brucella suis*.⁵

Diagnostiek. Bacteriologisch onderzoek van synoviale vloeistof maakt het lang niet altijd mogelijk de diagnose 'brucellose' te stellen.³ Een onderzoek bij brucellosepatiënten met artritis liet geen enkele positieve uitslag zien van 32 ingezette synoviale vloeistofkweken en bij een ander onderzoek onder kinderen met brucellose en artritis trad een positieve uitslag op bij slechts 6 van de 40 ingezette synoviale vloeistofkweken.^{6,7}

Behandeling. Het interval tussen het begin van de infectie en de gewrichtsbeschadiging is langer dan bij pyogene artritiden, maar is waarschijnlijk korter dan bij tuberculose. Uitstel van de behandeling vergroot derhalve de kans op blijvende gewrichtsbeschadiging. De behandeling met antibiotica bij patiënt werd gestart meteen na het bekend worden van de serologische uitslag.

De WHO adviseert als behandeling een combinatie van doxycycline 200 mg/dag en rifampicine 600-900 mg/dag gedurende 6 weken of als alternatief doxycycline 200 mg/dag gedurende 6 weken met streptomycine 1 g/dag gedurende de eerste 2 of 3 weken.⁸

Bij een gecompliceerd beloop wordt geadviseerd de behandeling met antibiotica langer voort te zetten. Bij onze patiënt kozen wij, mede omdat streptomycine in Nederland nog maar weinig wordt gebruikt, voor gentamicine. Gentamicine lijkt even effectief te zijn als streptomycine.⁹ Over de effectiviteit van ciprofloxacin bij brucellose bestaan geen grote studies, maar aangezien patiënt misselijk werd van de rifampicine werd besloten patiënt door te behandelen met de combinatie ciprofloxacin en doxycycline. Na starten van de behandeling met antibiotica verdwijnen de gewrichtsklachten vaak na enkele dagen. Bij onze patiënt verdwenen de gewrichtsklachten echter slechts zeer langzaam.

Conclusie. Waarschijnlijk heeft patiënt in India een coxitis rechts doorgemaakt bij brucellose en is er tijdens de behandeling met antibiotica in dit gewricht een reactie opgetre-

den door het lokaal vrijkomen van bacteriële endotoxinen na de eerder doorgemaakte, onvoldoende behandelde *Brucella-coxitis*. Veel symptomen bij brucellose zouden te verklaren zijn door een overgevoeligheidsreactie, zowel lokaal als algemeen, op bacteriële producten. Bij onze patiënt bleek een *B. melitensis*-infectie te bestaan, terwijl een infectie met *B. abortus* werd verwacht, gezien het dagelijks drinken van rauwe koemelk. Het is echter bekend dat verschillende *Brucella*-soorten niet altijd een specifieke gastheer hebben.

Dr.R.M.Perenboom, internist-infectioloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam, en E.P.M.van Elzaker, arts-microbioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag, gaven commentaar op het manuscript. D.W.Wolterbeek, radioloog, HagaZiekenhuis, locatie Rode Kruis, Den Haag, beoordeelde de MRI-opname.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 augustus 2005

Literatuur

- 1 McGill PE. Geographically specific infections and arthritis, including rheumatic syndromes associated with certain fungi and parasites, *Brucella* species and *Mycobacterium leprae*. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:289-307.
- 2 Gedalia A, Howard C, Einhorn M. Brucellosis induced avascular necrosis of the femoral head in a 7 year old child. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:404-6.
- 3 Pascual EI. Brucellar arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *The Oxford textbook of rheumatology.* Vol. 2. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 937-45.
- 4 Rajapakse CN. Bacterial infections: osteoarticular brucellosis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:161-77.
- 5 Kant GD, Lijf JH van, Karthaus RP. Spondylodiscitis door *Brucella suis*. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994;138:2584-7.
- 6 Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA, Lulu AR. *Brucella* arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:994-8.
- 7 Al-Eissa YA, Kambal AM, Alrabeeha AA, Abdullah AM, al-Jurayyan NA, al-Jishi NM. Osteoarticular brucellosis in children. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:896-900.
- 8 Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. 6th report. WHO Tech Rep Ser nr 740. Genève: WHO; 1986.
- 9 Young EL. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practise of infectious diseases.* Vol III. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2386-93.

Abstract

Brucellosis as an imported disease in a young man with arthritis. – A 23-year-old man was admitted to hospital with an extremely painful sacroiliitis on the left side. He had been back in the Netherlands for 5 weeks after a one-year stay on a farm in India where he consumed unpasteurised cow's milk almost daily. Three months before admission he had been ill for several weeks with high fever, a painful right hip joint and night sweats. He was diagnosed in India as having coxitis, thought to be due to a *Giardia* infection. After hospitalisation in the Netherlands, he developed

daily high fever with chills and *Brucella* sacroiliitis was diagnosed via a positive serology, later confirmed by a positive blood culture for *Brucella melitensis*. The patient was treated with doxycycline and rifampicin but due to persistent fever, gentamicin was later added for 7 days. As a result of nausea related to rifampicin, this was changed to ciprofloxacin. During treatment he also developed a severely painful right coxitis, possibly due

to local release of bacterial endotoxins from a previous *Brucella* infection in India. After three months of antibiotic treatment, he recovered fully. Although brucellosis is a rare imported disease in the Netherlands, the possibility must be kept in mind in cases of arthritis following a stay in the (sub)tropics.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2810-4

ALETTA JACOBS (1854-1929), EERSTE VROUWELIJKE ARTS EN STRIJDESTER VOOR VROUWENEMANCIPATIE



Als eerste vrouwelijke student in Nederland werd Aletta Jacobs in 1871 toegelaten tot de universiteit, die in Groningen. In 1878 studeerde zij af als arts. Zij promoveerde in 1879 op een onderzoek naar de lokalisatie van hersenfuncties.¹ Jacobs werd geboren in Sappemeer, als achtste kind in het gezin van een plattelandsarts. In haar autobiografie schrijft zij: ‘Reeds gedurende mijn studententijd en vooral tijdens mijn verblijf in het gasthuis in Amsterdam, werd ik herhaaldelijk gekweld door de gedachte aan het vele en zware leed door vrouwen geleden, die maar telkens weer zwanger werden, hoewel die toestand om de een of andere reden noodlottig voor haar leven kon worden.’² In het Tijdschrift schrijft zij: ‘In no. 14

van dit Tijdschrift is door de Heeren Pinkhof en Mendes de Leon een veldslag geopend tegen de aanwending van anti-conceptionele middelen [in het bijzonder het pessarium oclusivum] [. . .]. Naar aanleiding van beider beschouwingen zij het mij vergund enkele opmerkingen te maken [. . .]’ en vervolgens ontzenuwt zij krachtig de bezwaren als bevoogdend, ongevoelig en gewetenloos.³ De gemeente Hoogezand-Sappemeer eert haar met een penning, uit te reiken met de 2-jaarlijkse prijs die haar naam draagt. Op de voorzijde van de penning (a) stapt in reliëf een vrije, naakte vrouw uit de letter V. Links staat in handschrift gegraveerd ‘vastberaden vechtend voor’ en rechts ‘vrede en vrouwenrechten’ (5 keer een V). De keer-

zijde (b) toont de tekst: DR ALETTA JACOBS en HOOGEZAND-SAPPEMEER. Linksonder blijft een kwadrant vrij voor gravure van de naam van de laureaat. Het object is een bronzen gietpenning van 58 mm diameter. De maakster is Tonny Drijvers-Schutte.

Literatuur

- 1 Jong BM de. Lokalisatie van hersenfuncties, 125 jaar na het proefschrift van de eerste Nederlandse vrouwelijke arts, Aletta Jacobs. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:482-6.
- 2 Jacobs AH. Herinneringen. 6e dr. Amsterdam: Contact; 1995.
- 3 Jacobs AH. De strijd tegen de facultatieve steriliteit. Ned Tijdschr Geneeskd. 1898;42: 656-63.

H.C.Walvoort