

Klinisch beeld en gevaren van brucellose in Nederland

Jan A. Kaan, Florine N.J. Frakking, Nicolaas L.A. Arents, Sander Anten, Hendrik I.J. Roest en Ph.H. (Flip) Rothbarth

Dames en Heren,

Brucellose is een bacteriële zoönose die wordt veroorzaakt door verschillende *Brucella*-soorten en die wereldwijd nog steeds meer dan 500.000 ziektegevallen per jaar tot gevolg heeft.¹ Sinds de Nederlandse veestapel in 1999 officieel brucellavrij werd verklaard, komt brucellose in Nederland uitsluitend voor als importziekte.

In deze klinische les beschrijven wij 3 patiënten met koorts na een bezoek aan Irak en Turkije, bij wie min of meer onverwacht de diagnose 'brucellose' werd gesteld. Brucellose hoort thuis in de differentiële diagnose bij koorts na bezoek aan een endemisch gebied, zoals landen rond de Middellandse Zee en het Midden-Oosten.¹ Vroege herkenning van het ziektebeeld is mede van belang, omdat kweek van het micro-organisme een aanzienlijke kans op besmetting van laboratoriummedewerkers oplevert.

Patiënt A, een 56-jarige vrouw met sarcoidose, kwam bij de huisarts met sinds 5 weken klachten van koorts en koude rillingen; zij had in die tijd een gewichtsverlies van 5 kg. De huisarts vermoedde een bovensteluchtweginfectie en schreef amoxicilline voor, waarop de klachten afnamen; na beëindigen van de kuur keerden de klachten echter terug. De huisarts verwees de patiënte naar het ziekenhuis, omdat zij ook last had van hoofdpijn, buikpijn, nachtzweeten, vermoeidheid, gegeneraliseerde pijn en dyspneu, waarbij zij geelgroen sputum ophoestte, soms met een spoor helderrood bloed. Zij was 5 maanden daarvoor teruggekeerd van een bezoek aan haar geboorteland Irak.

Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke vrouw gezien met een temperatuur van 38,2 °C. Het abdomen was met name in epigastrio drukpijnlijk. De CT-scan van de thorax toonde bekende parenchymateuze afwijkingen, passend bij pulmonale sarcoidose stadium 2. De uitslag van de mantouxtest was negatief. De concentratie C-reactieve proteïne, de bezinking en de transaminasewaarden waren verhoogd (tabel 1). Antigeentesten van de urine waren negatief voor *Legionella* en pneumokokken. Serologische markers gaven geen aanwijzingen voor virale hepatitis en systeemvasculitis.

De differentiële diagnose bestond op dat moment uit een exacerbatie van de sarcoidose, een ondersteluchtweginfectie (onder andere tuberculose) of een maligniteit. Omdat de kleuring van het bronchusspoelsel op myco-

St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht,

*afd. Medische Microbiologie en
Immunologie, Nieuwegein.*

Drs. J.A. Kaan, arts-microbioloog;

dr. F.N.J. Frakking, aios medische microbiologie.

*Laboratorium voor medische
microbiologie, Veldhoven.*

Dr. N.L.A. Arents, arts-microbioloog.

Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. S. Anten, internist.

*Afd. Microbiologie: dr. P.H. Rothbarth,
arts-microbioloog.*

Wageningen UR, Centraal Veterinair Instituut,

afd. Bacteriologie en TSE's, Lelystad.

Drs. H.I.J. Roest, dierenarts-onderzoeker.

Contactpersoon: drs. J.A. Kaan

(jakaan@antoniuziekenhuis.nl).

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënten A, B en C

| bepaling | referentiewaarde | patiënt | | |
|----------------------|-------------------------------|---------|-----|-----|
| | | A | B | C |
| bezinking | < 20 mm (1e uur) | 71 | 24 | 29 |
| CRP | < 6 mg/l | 20 | 45 | 41 |
| hemoglobine | 7,3-10,8 mmol/l | 7,3 | 8,1 | 7,0 |
| leukocyten | 4,0-11,0 x 10 ⁹ /l | 5,7 | 3,1 | 6,2 |
| trombocyten | 150-400 x 10 ⁹ /l | 203 | 92 | 279 |
| ASAT | < 35 U/l | 80 | 43 | 31 |
| ALAT | < 40 U/l | 62 | 33 | 31 |
| γ-GT | < 55 U/l | 136 | 192 | 24 |
| alkalische fosfatase | < 120 U/l | 70 | 130 | 49 |
| LDH | < 250 U/l | 491 | 260 | 341 |

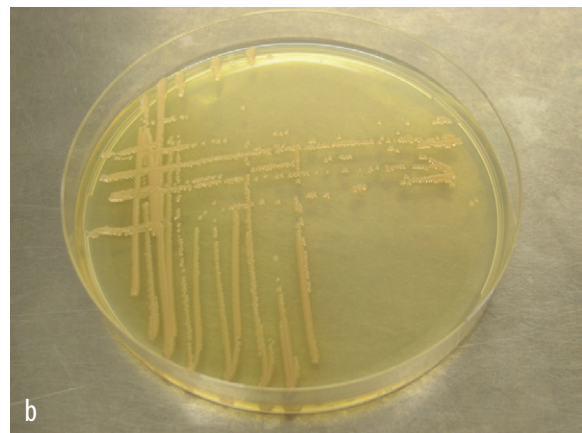
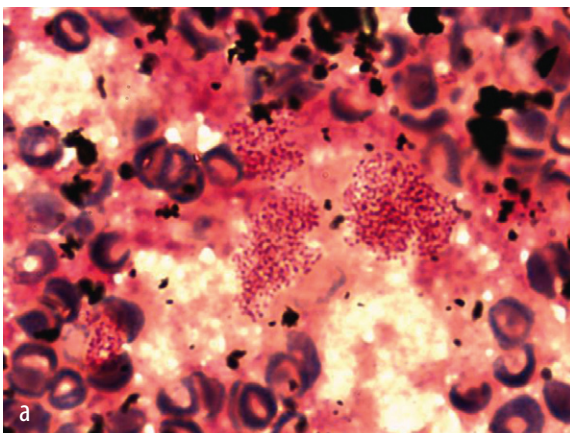
bacteriën negatief was en hieruit ook geen mycobacteriën gekweekt konden worden, was de diagnose 'tuberculose' minder waarschijnlijk. Na deze uitslagen werd claritromycine oraal voorgeschreven, wegens het vermoeden van een atypische pneumonie.

4 dagen na bloedafname groeiden in meerdere bloedkweekflesjes kleine gramnegatieve staven, gelijkend op *Haemophilus* (figuur 1a). Patiënte werd daarop behandeld met amoxicilline 1 g 6 dd intraveneus. Uit een transthoracale echografie bleek dat een endocarditis minder waarschijnlijk was. Op dag 6 na opname werd de gramnegatieve staaf in de bloedkweken gedetermineerd als een *Brucella*-species (Vitek-2, BioMérieux, Boxtel; figuur 1b), waarna de diagnose 'brucellose' gesteld werd.

Deze diagnose werd bevestigd met een sterk verhoogde titer in de agglutinatietest voor *Brucella* van 1:1280 (referentiewaarde: < 1:40) en een complementbindingsreactie voor *Brucella* kleiner dan 1:4 (niet-afwijkend). Van het isolaat uit de bloedkweek werd met behulp van partiële 16S-rRNA-gensequentieanalyse en seroagglutinatie de determinatie van *Brucella melitensis* bevestigd. De amoxicilline werd vervangen door gentamicine 5 mg/kg gedurende 7 dagen en doxycycline 100 mg 2 dd oraal gedurende 6 weken. Bij controle 2 maanden later waren het hoesten en de koorts verdwenen.

Patiënt B, een 47-jarige man afkomstig uit Turkije, bekend met chronische hepatitis B en diabetes mellitus type 2, ontwikkelde een maand na een bezoek aan zijn geboorteland algehele malaise met wisselende koortsp periodes, nachtzweeten, hoofdpijn, artralgieën, vermoeidheid en een droge hoest; hij had in die maand 5 kg lichaamsgewicht verloren. Bij opname, 2 weken na aanvang van de klachten, werd een niet-zieke man gezien met een temperatuur van 37,4°C. Hij had een niet-productieve hoest en niet-afwijkend ademgeruis met lichte expiratoire rhonchi links basaal.

Bij laboratoriumonderzoek werden een trombopenie en verhoogde concentraties van CRP en γ-GT gevonden (zie tabel 1). Echografie van de buik toonde behoudens een vergrote milt van 17 cm in diameter geen andere afwijkingen. De thoraxfoto was niet-afwijkend. Aanvankelijk werd gedacht aan een lymforeticulaire maligniteit of een virale infectie, gezien de lichte pancytopenie en splenomegalie. Een beenmergpunctie toonde geen afwijkingen. Serologisch onderzoek gaf geen aanwijzing voor een



FIGUUR (a) Grampreparaat van de bloedkweek van patiënt A met daarin centraal geaggregeerde groepen van gramnegatieve staafjes; daarnaast zijn erythrocyten en koolstofpartikels zichtbaar (microscopische vergroting: 1000 ×; foto: F. Frakking). (b) Kweek van een *Brucella*-stam, geïsoleerd uit de bloedkweek van patiënt A, op Castaneda-agarmedium met serum en dextrose (foto: Centraal Veterinair Instituut).

recente infectie met cytomegalovirus, epstein-barrvirus of *Coxiella burnetii*.

3 dagen na afname werd in alle aerobe bloedkweekflesjes een kleine, coccoïde gramnegatieve staaf gevonden, waarbij aan *Brucella* werd gedacht. Wegens besmettingsgevaar werd in plaats van de conventionele fenotypische determinatie een 16S-rRNA-gensequentieanalyse verricht, waarbij DNA van *Brucella sp.* werd aangetoond. Seroagglutinaties, uitgevoerd door het RIVM, bewees dat het om *Brucella melitensis* ging. Een transoesofageale echo van het hart toonde geen vegetaties van de hartkleppen. Patiënt werd behandeld met doxycycline 200 mg 1 dd oraal gedurende 6 weken, rifampicine 900 mg 1 dd oraal gedurende 6 weken en gentamicine 3 mg/kg 1 dd. Na een week werd besloten de gentamicine te staken, waarop patiënt in redelijke conditie werd ontslagen. 20 maanden later was hij nog steeds klachtenvrij.

Brononderzoek door GGD Brabant-Zuidoost leerde dat patiënt begin mei 2010 het binnenland van Turkije had bezocht, vanwaar hij enkele kilo's rauwmelkse schapenkaas mee had genomen naar Nederland. Uit de kaas werd *B. melitensis* gekweekt; deze stam bleek met genetische analyse, zogenoemde 'multiple locus variable number of tandem repeats analysis' (MVLTA), niet te onderscheiden van de stam van de patiënt, waarmee een oorzakelijk verband aannemelijk werd gemaakt.²

Patiënt C, een 26-jarige vrouw, kwam naar het ziekenhuis met sinds 2 weken koorts, koude rillingen en overmatig transpireren. 3 weken tevoren was zij teruggekeerd van een bezoek van 3 maanden aan haar geboorteland Irak. Bij lichamelijk onderzoek had patiënte een temperatuur van 38,3°C. De lever en de milt waren niet palpabel. De waarden van CRP, bezinking en LDH waren verhoogd (zie tabel 1). De thoraxfoto en een echogram van het abdomen waren niet-afwijkend. De uitslagen van dikkedruppelonderzoek en een malariasneltest waren eveneens negatief. Na afname van bloedkweken werd patiënte behandeld met ciprofloxacin per os op verdenking van buiktyfus en werd zij ontslagen uit het ziekenhuis.

De volgende dag toonden alle bloedkweken groei van een gramnegatieve staaf, die werd gedetermineerd als *Ochrobactrum anthropi* (identificatieapparaat: Phoenix, Becton Dickinson, Breda). De koorts verdween aanvankelijk en het beleid werd niet gewijzigd. Een week later kreeg patiënte opnieuw koorts, ondanks behandeling met ciprofloxacin, en uit het bloed werd wederom een gramnegatieve staaf van dezelfde soort gekweekt. Hierop werd zij opgenomen en op geleide van het resistentiepatroon behandeld met meropenem 1 g 3 dd intraveneus.

Transthoracale echografie van het hart liet geen aanwijzingen zien voor een endocarditis en met fluorodeoxyglucose(FDG)-PET kon geen strooihaard of een maligniteit

worden aangetoond. Omdat patiënte koorts bleef houden en het vermoeden steeds sterker werd dat het om *Brucella* ging, waarvan bekend is dat deze verward kan worden met *Ochrobactrum*, werd de antibiotische behandeling gewijzigd in gentamicine 5 mg/kg per dag en doxycycline 100 mg 2 dd gedurende 6 weken.

Na enkele dagen was patiënte koortsvrij. De complementbindingsreactie voor *Brucella* toonde een titer van 1:32 en de agglutinatie test een titer van 1:320 (referentiewaarde: < 20). Uit 16S-rRNA-gensequentieanalyse bleek dat de gekweekte stam een *Brucella sp.* was. Met behulp van seroagglutinaties werd deze getypeerd als een *B. melitensis*. Patiënte was inmiddels goed opgeknapt. 14 maanden na ontslag was zij nog steeds klachtenvrij.

BESCHOUWING

VERWEKKER EN VOORKOMEN

In 1886 beschreef de Schotse microbioloog David Bruce de verwekker van Maltakoorts in besmette geitenmelk; deze werd later *B. melitensis* genoemd. De Deen Bernard Bang ontdekte in 1897 de verwekker van recidiverende abortus bij koeien, later *B. abortus* genoemd; de Amerikaanse Alice Evans identificeerde in 1918 *B. abortus* als oorzaak van ziekte bij zowel mens als dier.

De zoonose brucellose komt voor bij schapen, runderen, geiten en varkens. Het ziektebeeld bij mensen wordt ook wel Mediterrane koorts, Maltakoorts, Gibraltarkoorts of ziekte van Bang genoemd. Brucellose is de meest voorkomende zoonose ter wereld en komt endemisch voor in het Middellandse Zeegebied, het Midden-Oosten, Mongolië

TABEL 2 Frequentie van symptomen en laboratoriumbevindingen bij brucellose⁴

| bevinding | frequentie; % |
|--|---------------|
| symptoom | |
| koorts of koude rillingen | 84 |
| transpireren | 63 |
| algemene symptomen (anorexia, malaise) | 57 |
| artralgie of artritis | 49 |
| hepatomegalie | 36 |
| anemie | 26 |
| splenomegalie | 21 |
| laboratorium | |
| bezinking verhoogd | 66 |
| CRP-concentratie verhoogd | 58 |
| reumafactor positief | 13 |
| leukopenie | 11 |
| leukocytose | 8 |
| trombopenie | 8 |

LEERPUNTEN

- Bij koorts zonder duidelijke oorzaak na bezoek aan een gebied waar brucellose endemisch is, dient diagnostiek naar brucellose te worden ingezet als de koorts langer dan een week aanhoudt.
- Het vermoeden van brucellose dient kenbaar gemaakt te worden aan het diagnostisch laboratorium, omdat besmetting van laboratoriumpersoneel door aerosolen kan optreden.
- Een positieve kweek van een kleine gramnegatieve staaf uit steriel afgenomen lichaamsmateriaal, die niet eenvoudig te determineren is, moet direct leiden tot extra voorzorgsmaatregelen om besmetting te voorkomen.
- Laboratoriumpersoneel dat is blootgesteld aan lichaamsmateriaal van patiënten met brucellose dient gevolgd en zo nodig behandeld te worden.

en Centraal- en Midden-Amerika.^{1,3} Het nuttigen van onpasteuriseerde melk en melkproducten zijn de voornaamste besmettingsroutes voor de mens. Tevens kan de infectie ontstaan door aerosolen van of direct contact met geaborteerde foetussen, placenta's en vruchtwater. Verspreiding van mens op mens is uitermate zeldzaam. De bacterie vermenigvuldigt zich in fagocyterende cellen en kan een gelokaliseerde of systemische infectie veroorzaken.

ZIEKTEBEELD

Brucellose kan zich acuut manifesteren, maar ook pas na maanden; de incubatieperiode is 1 week tot 7 maanden. Typerend is het over de weken golvende koortsbeloop (febris undulans), maar de ziekte kan zich ook voordoen met geringe koorts, zoals bij onze patiënten. De overige symptomen wisselen in frequentie (tabel 2). Bijkomende klachten zijn hoofdpijn, malaise, moeheid, zweten en artralgieën zoals spondylitis en sacro-iliitis, maar ook buikpijn (patiënt B). Bij een ziektebeloop van weken tot maanden treden gebrek aan eetlust en gewichtsverlies op. Sommige patiënten zoeken pas medische hulp nadat complicaties zijn opgetreden, zoals orchitis, endocarditis, nefritis, mening-encefalitis, leverabsces of spontane abortus. Bij positieve bloedkweken is onderzoek naar endocarditis dus gerechtvaardigd. Ondanks antibiotische behandeling kan binnen enkele maanden een recidief optreden, vaak met abscesvorming in lever en milt.⁵ Als in de oorspronkelijke ziektefase bacteriëmie is opgetreden, is de kans op een recidief groter, evenals bij tekortschietende behandeling.

DIAGNOSE EN MELDINGSPLICHT

Brucellose kan worden gediagnosticeerd door het kweken van bloed, beenmerg of abscesinhoud. Hoewel incubatie van bloedkweken gedurende 21 dagen gebruikelijk

is voor het aantonen van *Brucella*, is in moderne bloedkweeksystemen 7 dagen voldoende; bij de beschreven patiënten waren de bloedkweken positief na 2, 3 en 4 dagen.⁶

Serologisch onderzoek vindt plaats met de agglutinatie-test van Bang of met de complementbindingsreactie voor brucellose. Een enkelvoudige hoge serumantistoftiter of een viervoudige of grotere stijging van de titer is een aanwijzing voor een recente infectie. Het DNA van de bacterie kan ook zonder kweek in punctaten van weefsel, zoals beenmerg of abscesinhoud, worden aangetoond met een PCR.

Doordat de ziekte in Nederland weinig voorkomt, wordt de diagnose ten onrechte zelden overwogen bij onbegrepen koorts na bezoek aan het buitenland. Hierdoor gaat de laboratoriumdiagnose vaak aan de klinische diagnose vooraf, bijvoorbeeld door een positieve bloedkweek. Bewerking van deze bloedkweken kan gevaar opleveren voor laboratoriumpersoneel, door inhalatie van aerosolen. Een verdenking op brucellose behoort daarom vermeld te worden zodat het kweekmateriaal onder specifieke condities kan worden behandeld.^{7,8} Blootstelling aan *Brucella* dient gemeld te worden aan de arbeidsinspectie zodat het blootgestelde personeel gevolgd en zo nodig behandeld kan worden.⁷

Het aantal meldingen van humane brucellose in Nederland was gemiddeld 5 per jaar in de periode 1988-2010. Humane brucellose is meldingsplichtig volgens de Wet publieke gezondheid (Groep C). Bij melding probeert de GGD in samenwerking met de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit andere blootgestelde personen te identificeren en wordt brononderzoek gestart. Dat de bron wordt gevonden, zoals de kaas bij patiënt B, is uitzonderlijk.

BEHANDELING

Vanwege de kans op recidief wordt monotherapie ontraden, maar de keus van antibiotica is onderwerp van discussie. Het advies van de Stichting Werkgroep Antibiotica-beleid (SWAB) bij brucellose is behandeling met gentamicine 5 mg/kg per dag i.v. gedurende 7 dagen gecombineerd met doxycycline 100 mg 2 dd gedurende 6 weken. Een meta-analyse uit 2008 laat zien dat de combinatie doxycycline, gentamicine en rifampicine gedurende 6 weken de kans op een recidief verder kan reduceren.³

Dames en Heren, deze beschrijving laat zien dat brucellose moet worden overwogen bij patiënten met geprotraheerde koorts na verblijf in een land waar deze ziekte endemisch is.¹ Het vermoeden van brucellose behoort vermeld te worden op het aanvraagformulier voor laboratoriumbepalingen, om besmetting van het laboratoriumpersoneel te voorkomen. Naast bloedkweken en sero-

logisch onderzoek kan bij het uitblijven van een diagnose een beenmergkweek of PCR van geïnfecteerd materiaal worden ingezet.

Jarmo Hunting (internist, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein), Marten Nijziel (internist, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven), Saskia Kuipers (arts-microbioloog, UMC St Radboud, Nijmegen), Daan W. Notermans en Frans Reubsaet (beiden RIVM, Bilthoven), Pierre Rutten (sociaal-verpleegkundige, GGD Brabant-Zuidoost) leverden informatie en commentaar op het manuscript.

De 16S-rRNA-gensequentieanalyse werd uitgevoerd door het LUMC, Leiden; seroagglutinatietesten werden uitgevoerd door het RIVM, Bilthoven. Specifieke kweek uit kaas, determinatie met PCR en bevestiging hiervan met MVLA werd uitgevoerd door het Centraal Veterinair Instituut, Lelystad.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 februari 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4460

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-9.
- 2 Le Flèche P, Jacques I, Grayon M, et al. Evaluation and selection of tandem repeat loci for a Brucella MLVA typing assay. *BMC Microbiol.* 2006;6:9.
- 3 Skalsky K. Treatment of human brucellosis; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-4.
- 4 Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human Brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-86.
- 5 Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1241-9.
- 6 Yagupsky P. Use of the BACTEC MYCO/F LYTIC Medium for Detection of Brucella melitensis Bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2207-8.
- 7 Reddy S, Manuel R, Sheridan E, Sadler G, Patel S, Riley P. Brucellosis in the UK: a risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol.* 2010;63:90-2.
- 8 Richtlijn 2000/54/EG betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk (zevende bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 83/391/EEG). Brussel: Europees Parlement en Raad van de Europese Unie; 2000.