

Kronična Q-groznica kao uzročnik vertebralnog osteomijelitisa i discitisa

Ivan PULJIZ¹), doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Zoran VRANJICAN¹), dr. med.,
specijalist infektolog
Neven PAPIĆ¹), dr. sc., dr. med.,
specijalizant infektologije
Martina SALAJ²), dr. med., specijalist
radiologije
Oktavija ĐAKOVIĆ-RODE¹), prim. dr. sc.,
dr. med., znanstveni suradnik, specijalist
mikrobiolog

¹)Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

²)Klinički bolnički centar "Sestre
milosrdnice", Klinika za traumatologiju

Ključne riječi

vertebralni osteomijelitis i discitis
Coxiella burnetii
serologija

Key words

vertebral osteomyelitis
discitis
Coxiella burnetii
serology

Primljeno: 2014–02–20

Received: 2014–02–20

Prihvaćeno: 2014–03–20

Accepted: 2014–03–20

Uvod

Q-groznica je zoonoza uzrokovana intracelularnom gram negativnom bakterijom *Coxiella burnetii* koja je rasprostranjena u cijelom svijetu, osim na Novom Zelandu [1]. Q-groznica u čovjeka može biti akutna ili kronična bolest, a razlikuju se po trajanju, kliničkoj prezentaciji i nalazu seroloških testova. Akutna Q-groznica može biti asimptomatska ili se manifestira kao kratkotrajna febrilna bolest, atipična pneumonija te granulomatozni hepatitis [2]. Kronična Q-groznica najčešće se prezentira

Prikaz bolesnika

Prikazan je bolesnik u dobi od 74 godine s kroničnom Q-groznicom koja se klinički prezentirala vertebralnim osteomijelitisom i discitisom (VOD) L1-L2 segmenta kralježnice. Bolest je počela tri mjeseca prije hospitalizacije bolovima u leđima. Ambulantno učinjena magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MR) dijagnosticirala je VOD L1-L2. Započeta je peroralna antimikrobna terapija kombinacijom ciprofloksacina i rifampicina kroz tri tjedna. Mikrobiološke metode direktne detekcije uzročnika bile su negativne. Imunoenzimskim testom dijagnosticirana je kronična infekcija koju je uzrokovala *Coxiella burnetii*. Tijekom hospitalizacije provedena je kombinirana antimikrobna terapija (klindamicin, ciprofloksacin, doksiciklin i hidroksiklorokin) tijekom šest tjedana. Nakon otpusta iz Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, nastavljena je terapija doksiciklinom i hidroksiklorokinom. Na kontrolnom nalazu MR-a lumbosakralne kralježnice nakon četiri mjeseca liječenja bilježi se regresija lokalnog nalaza, normalizacija laboratorijskih nalaza i klinički oporavak.

Chronic Q fever as a cause of vertebral osteomyelitis and discitis

Case report

We describe a case of chronic Q fever that presented as vertebral osteomyelitis and discitis (VOD). A 74-year-old male patient was hospitalized due to back pain that started three months before. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed VOD of the L1-L2 vertebral segment. Initial antimicrobial treatment consisted of ciprofloxacin and rifampicin. Subsequent blood cultures were negative. Enzyme-linked immunosorbent assay revealed high antibody titers to *Coxiella burnetii* that was indicative of chronic Q fever. During hospitalization the patient was treated with combined antimicrobial therapy (clindamycin, ciprofloxacin, doxycycline and hydroxychloroquine) for six weeks. After discharge from the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb, doxycycline and hydroxychloroquine were continued. After four months of treatment, control MRI of the lumbosacral spine showed significant improvement, laboratory markers of inflammation normalized and the patient clinically recovered.

kao endokarditis, a rjeđe kao endovaskularna infekcija, kronična infekcija tijekom trudnoće, kronični hepatitis, kronična plućna infekcija te infekcije lokomotornog sustava [3]. Endokarditis je odgovaran za 60–70 % slučajeva kronične infekcije *C. burnetii* [4].

Etiološka dijagnoza Q-groznice postavlja se mikrobiološkim metodama, odnosno dokazom uzročnika te posredno, određivanjem specifičnih protutijela u serumu bolesnika. Kultivacija *C. burnetii* se može izvoditi samo u posebnim uvjetima te se u praksi ne koristi zbog rizika laboratorijske infekcije i ima nisku osjetljivost [5]. U sva-

kodnevnom se kliničkom radu primjenjuju samo serološke pretrage. Postoji više seroloških testova koji se koriste u dijagnostici *C. burnetii* kao što su: reakcija vezanja komplementa (RVK), test indirektne imunofluorescencije (IFA) ili mikroimunofluorescencije (MIF), imunoenzimski test (ELISA) i mikroaglutinacija (MAT). Protutijela na antigene faze 2 se pojavljuju tijekom akutne infekcije. Protutijela IgM pojavljuju se prva, obično tijekom prvih tjedana ili mjeseci infekcije. Protutijela IgG pojavljuju se kasnije i mogu perzistirati godinama ili čak doživotno [6]. Prisustnost visokih razina protutijela IgG i IgA na antigene faze 1 uz pozitivna protutijela na antigene faze 2 sugerira kroničnu infekciju *C. burnetii*. U novije vrijeme koristi se i metoda lančane reakcije polimeraze (PCR).

U ovom radu ćemo prikazati bolesnika s kroničnom Q-groznicom koja se manifestirala vertebralnim osteomijelitisom i discitisom (VOD). Cilj rada je ukazati da u etiološkoj dijagnozi VOD treba misliti i na *C. burnetii*, poglavito u osoba koje su izložene ovoj bakteriji.

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 74 godine, bez izraženog komorbiditeta, primljen je u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" radi bolova u području lumbalne kralježnice u trajanju od tri mjeseca. Intenzitet boli se s vremenom pojačavao, ograničavao pokretljivost bolesnika, te je pred prijem bolesnik bio otežano pokretan i kretao se uz pomoć štaka. Cijelo vrijeme bolesnik je bio afebrilan, bez drugih simptoma. Osim arterijske hipertenzije, za koju uzima enalapril, do sada nije teže bolovao. Uz to navodi da je prije godinu dana imao srednje tešku infekciju dišnog sustava koja je na simptomatsku terapiju prestala. Ne puši unazad 23 godine, ne konzumira alkohol. Bolesnik živi u seoskom domaćinstvu Like, redovito je u kontaktu s ovcima i kokošima. Cijepi se protiv sezonske gripe. Nema podataka o preosjetljivosti na lijekove.

U sklopu obrade lumbaga, mjesec dana pred prijam, ambulantno se učinila magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MR) lumbosakralne kralježnice, koja prikaže upalni proces L1-L2 segmenta (slika 1). Po preporuci neurokirurga i infektologa ambulantno je započeta peroralna antimikrobna terapija ciprofloksacinom (2 × 500 mg) i rifampicinom (2 × 300 mg), koju je uzimao kroz tri tjedna. Na dan prijama napravljen je kontrolni MR LS kralježnice koji nije pokazao bitne promjene u odnosu na prethodni nalaz.

Na prijmu u Kliniku bolesnik je afebrilan, kardiocirkulatorno i respiratorno dostatan, teško pokretan zbog bolova u lumbalnom području, bez neuroloških ispada. Ostali somatski status po sustavima bio je uredan.

Inicijalni laboratorijski nalazi bili su uredni, osim povišenih vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP 32 mg/L), fibrinogena (5,5 g/L), ubrzane sedimentacije eritrocita (50

mm/1.h) i albuminsko-globulinske inverzije (albumini 31 g/L, globulini 32 g/L). Hemokulture i urinokulture su bile opetovano sterilne. Transtorakalni ultrazvuk srca prikazao je održanu sistoličku funkciju, uz diastoličku disfunkciju I. stupnja, aortnu regurgitaciju II. stupnja, bez znakova endokarditisa. Serologija na brucelozu bila je negativna. Serologija na *C. burnetii* je bila indikativna za kroničnu Q-groznicu, odnosno u serumu bolesnika su testom ELISA dokazana specifična protutijela IgM i IgG na antigene faze 2 i protutijela IgG i IgA na antigene faze 1.

Bolesnik je liječen kombiniranom antimikrobnom terapijom klindamicinom i ciprofloksacinom, a po dospjeću nalaza serologije uz to su uključeni doksiciklin i hidroksi-



Slika 1. Magnetna rezonancija (MR) lumbo-sakralne kralježnice u sagitalnom presjeku pokazuje degenerativne promjene diskova L2-L3, L3-L4 i L4-S1 segmenata. Intervertebralni prostor L1-L2 na T2 mjeranim sekvencama pokazuje izrazito visok signal diska i priležećih pokrovnih ploha, što upućuje na komponentu izraženog edema odnosno upale, u smislu spondilodiscitisa.

Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbo-sacral spine, in sagittal axis, shows degenerative changes in the L2/L3, L3/L4 and L4/S1 segments. L1/L2 intervertebral space on T2 weighted images (WI) shows high signal intensity of intervertebral disc and adjacent terminal plates, that is consistent with edema and spondylodiscitis.



Slika 2. Kontrolna magnetna rezonancija (MR) lumbo-sakralne kralježnice u sagitalnom presjeku pokazuje destrukciju koštane strukture i artikulacijskih ploha trupova kralježaka, te širenje upalnog procesa pre i paravertebralno. U usporedbi s nalazom od prije uočava se progresija destrukcije pokrovnih ploha, te dijelova trupova kralježaka L1 i L2.

Figure 2. Follow-up magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbosacral spine, in sagittal axis, shows destruction of bone structure and articulation plates of vertebral bodies, and extension of the inflammatory process in pre and paravertebral space. Compared to previous finding, a progression of the terminal plates and vertebral bodies L1 and L2 destruction is evident.

klorokin. Bol je kontrolirana nesteroidnim protuupalnim lijekovima i nošenjem ortoze kod vertikalizacije.

Kontrolni MR kralježnice nakon šest tjedana trajanja antimikrobne terapije pokazao je progresiju destrukcije koštanih struktura i artikulacijskih ploha trupova kralježaka, a laboratorijski dolazi do normalizacije upalnih parametara (CRP 1,1 mg/L, SE 5 mm/1.h) uz kliničko poboljšanje (slika 2). Hospitalizacija je protekla bez komplikacija, a do otpusta došlo je do značajnog smanjenja intenziteta bolova i lakše pokretljivosti bolesnika. Nakon šest tjedana hospitalizacije, nastavlja se ambulantno liječenje doksiciklinom uz hidroksiklorokin i analgetsku terapiju po potrebi. Kontrolni MR kralježnice nakon četiri mjeseca terapije pokazao je regresivnu dinamiku koštanih promjena (slika 3). Nalaz II i III serologije uzete u raz-



Slika 3. Ranije opisivane promjene morfologije, te inteziteta signala u području i.v. prostora te trupova kralježaka L1 i L2 pokazuje regresivnu dinamiku. Daljnja destrukcija koštane strukture i artikulacijskih ploha trupova kralježaka, te širenje procesa pre i paravertebralno se ne nalazi.

Figure 3. Previously reported changes in morphology and signal intensity in intervertebral space and vertebral bodies L1 and L2 reveals regression. Consecutive destruction of bone structure and terminal plates of vertebral bodies, as well as extension of inflammatory process in pre and paravertebral spaces is not seen on the present examination.

maku od šest i 16 tjedana bio je bez dinamike titra protutijela u odnosu na prvu. Došlo je do značajnijeg kliničkog poboljšanja, regresije bolova i potpune pokretljivosti bolesnika, uz niske laboratorijske parametre upale (SE 7 mm/1h, CRP 2,2 mg/L).

Rasprava

U radu je prikazan bolesnik koji je hospitaliziran pod kliničkom slikom VOD. U tom pravcu je i započeta empirijska antimikrobna terapija koja je korigirana prispjecom seroloških testova. Uzimajući u obzir kliničku sliku i laboratorijske pretrage prvih tjedana nismo mogli isključiti moguću piogenu infekciju te smo tijekom hospitalizacije proveli kombiniranu antimikrobnu terapiju kroz šest

tjedana. Kontrolni nalaz seroloških testova, kao i nalaz MR-a su nas usmjerili na nastavak ciljane terapije protiv kronične infekcije uzrokovane *C. burnetii*. Bolesnik je imao jasno lokaliziranu kroničnu Q-groznicu. Iz tehničkih razloga u bolesnika nismo uspjeli uzeti uzorak upalnog tkiva za patohistološku i mikrobiološku analizu. Učinili smo i dodatne pretrage kojima nismo utvrdili neko drugo žarište infekcije.

U Hrvatskoj postoji autohtona Q-groznica koja se klinički najčešće prezentira kliničkom slikom atipične pneumonije [7]. U našeg bolesnika postoji podatak o preboljeloj respiratornoj infekciji godinu dana ranije koja bi mogla biti akutna Q-groznica. Kronična Q-groznica obično nastaje nakon epizode akutne infekcije u bolesnika sa specifičnim čimbenicima rizika, kao što su imunosupresija, defekt srčanih zalistaka ili trudnoća [8]. Smatra se da približno 5 % slučajeva akutne Q-groznice progredira u kroničnu infekciju [9]. Visoka razina protutijela na antigene faze 1 koja traju mjesecima sugeriraju kroničnu Q-groznicu. Postoje mnogi klinički oblici kronične Q-groznice zbog čega je potrebno dokazati infekciju zbog terapijskog pristupa. Ukoliko je poznato mjesto infekcije mogu se uzeti uzorci tkiva za metode direktne mikrobiološke analize kao što su, PCR i izolacija na staničnoj kulturi ili imunohistokemijske metode. Njihov pozitivan nalaz svakako doprinosi potvrdi dijagnoze. Imunosni odgovor domaćina može reducirati broj bakterija u uzorcima upalnog tkiva do razine da se ne otkriju imunohistokemijskim metodama. U slučaju negativnog nalaza, dokaz granulomatozne upale uz epitelioidne i gigantocelularne stanice patohistološkom analizom govori u prilog sumnji na Q-groznicu [11]. Infekcija lokomotornog sustava je rijetka klinička prezentacija Q-groznice, a prema opisu francuskih autora u razdoblju dužem od 14 godina bilježi se u sedam od 313 ili 2 % slučajeva [12]. Osteomijelitis je najčešća manifestacija infekcije lokomotornog sustava s histopatološkim nalazom nekazeoznih granuloma i infiltracijom limfocita i plazma stanica [13]. Landuis i sur. opisuju nekoliko slučajeva VOD lumbalnog predjela koji se klinički prezentiraju oskudnim općim simptomima, subfebrilnim temperaturama i bolovima u leđima [13]. Postoji nekoliko opisa bolesnika s kroničnom Q-groznicom i VOD koji su se komplicirali razvojem paravetebralnog apscesa [13, 14]. Piquet i sur. opisuju VOD uzrokovan *C. burnetii* koji je nastao kontagioznim širenjem iz pseudoaneurizme aortalnog grafta [15]. Na kombiniranu kiruršku i dugotrajnu antimikrobnu terapiju došlo je do izlječenja.

U našeg bolesnika koristili smo test ELISA za serološku potvrdu bolesti. Test je kvalitativan i pozitivan nalaz specifičnih IgG i IgA protutijela na antigene faze 1 sugerira kroničnu Q-groznicu. U prilog tome idu i opetovane pozitivne vrijednosti u razmaku od četiri mjeseca.

Francuski nacionalni centar za rikecijske bolesti je utvrdio za metodu MIF granične vrijednosti protutijela IgG na antigene faze 1 za dijagnozu kronične Q-groznice.

Titar protutijela 800 ili viši ima visoku prediktivnu vrijednost (98 %) i osjetljivost (100 %) [16]. Sve češće se dijagnostici Q-groznice koriste testovi ELISA, zbog lakše tehničke izvedbe. ELISA pokazuje veću osjetljivost u odnosu na RVK koja je postala opsoletna metoda [17]. U etiološkoj dijagnostici Q-groznice u novije vrijeme koriste se molekularne metode, kao što je PCR čija osjetljivost u serumu iznosi 64 % i specifičnost 100 % [18]. Uz relativno nisku osjetljivost i visoku cijenu pretrage, zahtijeva posebno educirano osoblje i tehnički opremljen laboratorij. Uz to, osjetljivost PCR-a značajno pada ukoliko se uzorak seruma pohrani na -20°C ili je visoka razina protutijela IgG.

Mortalitet neliječene kronične Q-groznice može iznositi više od 65 % [19]. Odgovarajuća antimikrobna terapija značajno smanjuje smrtnost, ali je uzročnika teško eradicirati zbog čega je potrebna prolongirana antimikrobna terapija. *C. burnetii* je prirodno rezistentna na beta laktamske antibiotike i aminoglikozide, a osjetljiva na tetracikline, kotrimoksazol, rifampicin i fluorokinolone. Monoterapija bilo kojim od ovih antibiotika smanjuje simptome kronične Q-groznice. Prema *in vitro* istraživanjima unutar fagosoma gdje je smještena *C. burnetii* je kiseli medij koji može biti odgovoran za gubitak baktericidnih svojstava nekih antibiotika [20]. Prestankom antimikrobne terapije često se pojavljuju relapsi bolesti zbog čega se preferira kombinirana antimikrobna terapija. Nedostatak kombinirane terapije doksiciklinom i rifampicinom je u čestim interakcijama rifampicina s drugim lijekovima. Kombinacija doksiciklina i hidroksiklorokina pokazuje baktericidni učinak protiv *C. burnetii* jer hidroksiklorokin dovodi do alkalizacije unutar fagolizosoma. U jednom istraživanju s ukupno 35 bolesnika s endokarditisom uzrokovanim *C. burnetii*, kombinacija doksiciklina i hidroksiklorokina reducira trajanje antimikrobne terapije za dvije godine u usporedbi s kombinacijom doksiciklina i ofloksacina, pri čemu niti jedan bolesnik nije imao relaps [21]. Nuspojava liječenja hidroksiklorokinom jest fotoosjetljivost i nakupljanje lijeka unutar retine. Iako nije definirano optimalno vrijeme antimikrobne terapije, temeljem dosadašnjih publikacija preporuča se najmanje 18-mjesečno liječenje dnevnom kombinacijom doksiciklina (2×100 mg *per os*) i hidroksiklorokina (1×600 mg *per os*). U praćenju učinkovitosti liječenja od koristi mogu biti serološki testovi, a glavni prediktivni kriterij izlječenja je smanjenje IgG protutijela na antigene faze 1 na titar manji od 200 u metodi MIF [22]. Smanjenje razine protutijela je jako sporo, nerijetko se javlja tek za 2–3 godine unatoč adekvatnoj antimikrobnoj terapiji. Zbog toga je u bolesnika s kroničnom Q-groznicom potrebno dulje praćenje zbog opasnosti od relapsa bolesti. U slučaju perzistentno povišenih vrijednosti protutijela, optimalno trajanje terapije nije precizno definirano.

Zaključno možemo reći da kliničar treba u diferencijalnoj dijagnozi misliti na Q-groznicu u bolesnika s mikrobi-

ološki nedokazanim VOD-om, poglavito ukoliko bolesnik ima indikativnu epidemiološku anamnezu. Zbog nespecifične kliničke prezentacije kronična Q-groznica lokomotornog sustava je vjerojatno podcijenjena. Kombinacija seroloških testova, patohistološka analiza uzorka tkiva te PCR bi se trebali koristiti za postavljanje adekvatne i rane dijagnoze bolesti.

Literatura

- [1] Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. Q fever is absent from New Zealand. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 945–9.
- [2] Raoult D, Marrie TJ. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 489–96.
- [3] Raoult D, Levy PY, Harle JR. i sur. Chronic Q fever: Diagnosis and follow up. *Ann N.Y. Acad Sci* 1990; 590: 51–60.
- [4] Raoult D, Raza A, Marrie TJ. Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever. In: Marrie TJ. *The disease Q fever*. Boca Raton: CRC Prress Inc 1990; 179–99.
- [5] Musso D, Raoult D. *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q-fever patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3129–32.
- [6] Dupuis G, Peter O, Peacock M, Burgdorfer W, Haller E. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 484–7.
- [7] Puljiz I, Kuzman I, Đaković Rode O. Kliničke i epidemiološke značajke Q-groznice u hospitaliziranih bolesnika. *Infekt glasnik* 2005; 25: 75–80.
- [8] Raoult D. Q fever: still a query after all these years. *J Med Microbiol* 1996; 44: 77–8.
- [9] Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 7: 1823–34.
- [10] Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518–53.
- [11] Merhej V, Tattevin P, Revest M, Le Touvet B, Raoult D. Q fever osteomyelitis: a case report and literature review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2012; 35: 169–72.
- [12] Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, i sur. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,385 infections. *Medicine*; 2000: 109–123.
- [13] Landais C, Fenollar F, Constantin A, i sur. Q fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 341–7.
- [14] Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967–80). *Q J Med* 1983; 52: 54–66.
- [15] Piquet P, Raoult D, Tranier P, Mercier C. *Coxiella burnetii* infection of pseudoaneurysm of an aortic bypass graft with contiguous vertebral osteomyelitis. *J Vasc Surg* 1994; 19: 165–8.
- [16] Tissot-Dupont H, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: Cut-off determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 189–96.
- [17] Wegdams-Blans MCA, Tjhi HT, Korbeek JM, i sur. Serology in chronic Q fever is still surrounded by question marks. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2014; 33: 1089–94.
- [18] Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4919–24.
- [19] Mourin M, Raoult D. Q-fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518–53.
- [20] Mourin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis* 1992; 166: 1097–102.
- [21] Raoult D, Houpiqian P, Dupont HT, Riss JM, Arditi-Dijane J, Brouqui P. Treatment of Q-fever endocarditis comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999; 159: 167–73.
- [22] Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1733–36.