

# Spondylodiscitis: een lastig diagnostisch proces door een zeldzame verwekker

Spondylodiscitis: a difficult diagnostic process, as a result of a rare pathogen

A.J. Steward<sup>1</sup>, dr. S.B. Debast<sup>2</sup>, dr. P.H.P. Groeneveld<sup>3</sup>

## Samenvatting

*Aggregatibacter aphrophilus*, behorende tot de HACEK-groep, veroorzaakt zelden invasieve osteoarticulaire infecties en wordt veelal geassocieerd met kweek-negatieve endocarditis. In dit artikel wordt een patiënt beschreven met een duidelijk klinisch beeld van vertebrale osteomyelitis, waarbij na persistent negatieve bloedkweken en uitblijvende respons op flucloxacilline de aandoening uiteindelijk bleek te berusten op een zeldzame verwekker, namelijk *Aggregatibacter aphrophilus*. De diagnose werd uiteindelijk gesteld na een tweede biopsie uit het spondylodiscitisgebied. De patiënt knapte op na twee weken behandeling met ceftriaxon gevolgd door twaalf weken ciprofloxacine bij ontslag. Dit artikel benadrukt het belang van een differentiaaldiagnose en laat zien dat er in sommige gevallen een diagnostische biopsie of zelfs meer biopsieën noodzakelijk zijn voor een diagnose en een effectieve behandeling.

(Tijdschr Infect 2015;10(5):152-6)

## Summary

*Aggregatibacter aphrophilus* belonging to the HACEK group rarely causes invasive osteoarticular infections, and is often associated with culture-negative endocarditis. In this article a patient with a clear clinical presentation of vertebral osteomyelitis is presented. After persistent negative blood cultures and a lack of response to flucloxacillin, the illness turned out to be caused by a rare pathogen, *Aggregatibacter aphrophilus*. The diagnosis was finally made after a second biopsy was performed from the spondylodiscitis area. The patient recuperated after two weeks of treatment with ceftriaxone followed by twelve weeks of ciprofloxacin at discharge. This article emphasizes the importance of a differential diagnosis, and that in some cases a diagnostic biopsy or even multiple biopsies are necessary for diagnosis and an effective treatment.

## Inleiding

Spondylodiscitis is een ontsteking die uitgaat van de vertebrae en disci intervetebralis. In de Engelse literatuur wordt het ook wel 'vertebral osteomyelitis' genoemd. De incidentie is 1-2 personen per 100.000 inwoners per jaar.<sup>1,2</sup> Al bijna een eeuw vormt spondylodiscitis een diagnostische uitdaging. De klinische presentatie is vaak specifiek en laboratoriumparameters kunnen volkomen

normaal zijn. Een laat gestelde of verkeerde diagnose is niet ongebruikelijk en is een bewezen risicofactor voor restafwijkingen en mortaliteit. Vaak werd de diagnose spondylodiscitis pas post mortem bij obductie gesteld. Invasieve diagnostiek dient altijd overwogen te worden bij patiënten met radiologisch vastgestelde wervelafwijkingen, aangezien het nalaten hiervan verstrekkende gevolgen kan hebben.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Zwolle, <sup>2</sup>arts-microbioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Zwolle, <sup>3</sup>internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Zwolle

Correspondentie graag richten aan: A.J. Steward, AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Dokter van Heesweg 2, 8025 AB, Zwolle, tel.: 038 424 43 54, e-mailadres: a.j.steward@isala.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** *Aggregatibacter aphrophilus*, negatieve bloedkweken, spondylodiscitis, weefselbiopsie.

**Keywords:** *Aggregatibacter aphrophilus*, bloodculture – negative, spondylodiscitis, tissue biopsy.

Ontvangen 14 januari 2015, geaccepteerd 14 augustus 2015.

## Ziektegeschiedenis

Een 35-jarige man met in de voorgeschiedenis al langer bestaande rugpijnklachten, waarvoor hij onder behandeling was bij de fysiotherapeut, presenteerde zich met sinds enkele dagen koorts tot 38,9 graden Celsius, koude rillingen en een toename van zeurende pijn in de onderrug en rechterspina. Anamnestic had hij geen risicofactoren voor tuberculose en hij had geen recente operatieve en/of tandheelkundige ingrepen ondergaan. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-acuut ziekgende man gezien met een temperatuur van 38,9 graden Celsius en drukpijn ter hoogte van het SI-gewricht rechts. Over het hart werden reguliere harttonen gehoord en geen souffles. Bij neurologisch onderzoek van de onderste extremiteiten was geen sprake van krachtverlies en/of paresthesiën. Het overige lichamelijke onderzoek was niet bijdragend.

Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde ontstekingsparameters, met leukocyten van  $11 \times 10^9/l$ , een BSE van 107 mm/uur en een CRP van 157 mg/l. Op de röntgenfoto van de lumbale wervelkolom was sprake van een geringe discopathie op niveau L4-L5, L5-S1 met enige facetartrose laaglumbaal. Na afname van bloedkweken werd er op basis van het klinische beeld gestart met flucloxacilline. Ondanks het protocol werd er bewust niet gestart met gentamicine bij verder goede vitale parameters, in afwachting van de bloedkweekuitslagen.

Op verdenking van spondylodiscitis werd er een MRI-scan verricht, die oedeem in het wervelcorpus L4 liet zien met een tweetal hyperintense defecten. Na toediening van gadolinium was er sprake van aankleuring van het wervelcorpus L4 met hierbij hypo-intense gebieden die vermoedelijk berustten op kleine abcesjes in het wervelcorpus, hetgeen illustratief is voor het beeld spondylodiscitis (zie *Figuur 1*).

De 8 sets bloedkweken die gedurende deze periode waren afgenomen, bleven echter negatief. Ondanks dat de patiënt al 6 dagen met flucloxacilline werd behandeld, verslechterde de kliniek (forse toename pijnklachten lumbaal) en bleef hij koorts houden. Op dag 7 werd er een CT-geleide punctie verricht, waarbij voldoende materiaal werd verkregen dat werd ingezet op kweek en pathologie. Dit was echter niet bijdragend. In verband met de verdere klinische verslechtering werd een FDG-PET-CT-scan verricht om eventueel andere hotspots te visualiseren die gemakkelijker te benaderen waren voor diagnostiek. Er bleek enkel sprake te zijn van zeer intensieve FDG-opname ter hoogte van L4-L5, met hoge activiteit in de deels gedestrueerde tussenwervelschijf.

Het beeld paste bij een grote en zeer actieve spondylodiscitis haard (zie *Figuur 2*).

Na ruim 3 weken behandeling met flucloxacilline bleven de bloedkweken negatief en werd een tweede CT-geleide biopsie uit het spondylodiscitisgebied ter hoogte van L4-L5 verricht. De antimicrobiële therapie werd bewust niet verbreed aangezien er geen verwekker werd gevonden, en om de kans het micro-organisme alsnog te identificeren te vergroten. Het nieuwe materiaal werd op kweek, pathologie en ziehl-neelsenkleuringen ingezet. Enkele dagen later werd er eindelijk onder reguliere kweekomstandigheden een verwekker geïsoleerd, namelijk *Aggregatibacter aphrophilus*, die niet gevoelig bleek te zijn voor flucloxacilline en clindamycine (wel gevoelig voor amoxicilline, cotrimoxazol, doxycycline, ceftriaxon en ciprofloxacine).

De determinatiemethode ter identificatie geschiedde middels de MALDITOF (Bruker Microflex LT instrument samen met MALDI Biotyper RTC software). De ID-score betrof 2.3972 (ruim boven de aangehouden ID score  $\geq 2.000$ ). Ook middels 16S-PCR-techniek werd dit micro-organisme bevestigd. Ten aanzien van resistentiebepaling is er een disc-diffusie gedaan: zone  $>26$  mm. Er werd geen E-test gedaan. De stam was helaas niet bewaard, waardoor het niet meer mogelijk was alsnog een MIC te bepalen.

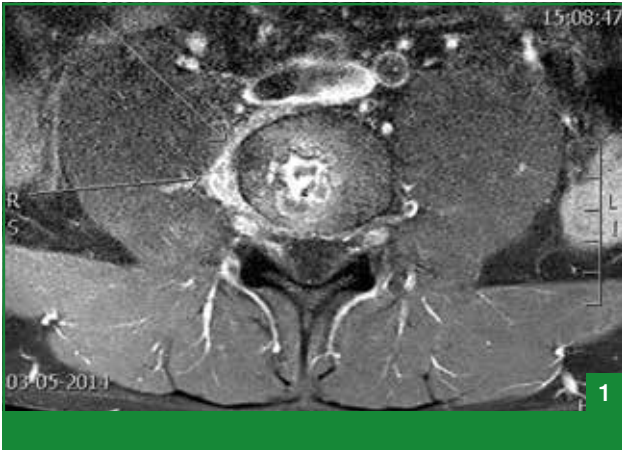
Het overige materiaal dat voor pathologie en voor analyse op tuberculose en brucellosis werd ingezet, liet geen bijzonderheden zien.

Na het bekend worden van deze zeer atypische verwekker werd er gestart met ceftriaxon gedurende twee weken, waarna de patiënt al snel koortsvrij werd. Na ontslag werd hij nog 12 weken behandeld met ciprofloxacine 2 dd 750 mg per os op basis van het resistentiepatroon. Deze keuze is niet alleen afhankelijk van de MIC, maar ook van de lokalisatie van de infectie, de biologische beschikbaarheid in pus/botweefsel en het verdelingsvolume. Veelal wordt om die reden bij bot- en gewrichtsinfecties 2 dd 750 mg per os gegeven.

Tevens werd er vanwege het gevonden micro-organisme, dat geassocieerd is met het ontwikkelen van endocarditis, een transoesofagale echo van het hart verricht, waarbij er geen aanwijzingen waren voor een endocarditis. Bij poliklinische follow-up ging de patiënt gestaag vooruit.

## Pathogenese

De meest voorkomende verwekker van spondylodiscitis is de *Staphylococcus aureus* (40-66%).<sup>1</sup> Andere verwekkers zijn onder andere de gramnegatieve staven *Escherichia coli* en *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>3,4</sup> Exacte getallen van de



**Figuur 1.** MRI-scan met gadoliniumtoediening toonde aankleuring van het wervelcorpus L4 met hierbij hypo-intense gebieden die vermoedelijk berustten op kleine abcesjes in het wervelcorpus, hetgeen illustratief is voor het beeld spondylodiscitis.

atypische verwekkers zoals de *Aggregatibacter aphrophilus* zijn niet in de literatuur beschreven. De *A. aphrophilus* (voorheen de *Haemophilus aphrophilus/paraphrophilus*) is een kleine, facultatief anaerobe coccobacillus en behoort tot de HACEK (HACEK stond oorspronkelijk voor *Haemophilus parainfluenzae* en *H. aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* en *Kingella*, door hernoeming van *H. aphrophilus* en *Actinobacillus* naar het genus *Aggregatibacter* staat het nu voor *Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* en *Kingella*) groep-organismen en tot de normale flora van de humane orofarynx, plaque, interdentaal ruimte en bovenste luchtwegen. Hierdoor zijn infecties grotendeels geassocieerd met dentale infecties en/of tandheelkundige ingrepen.<sup>6</sup> Infectie vindt hematogeen plaats, vanuit de huid, luchtwegen of vanuit corpora aliena zoals katheters.

*A. aphrophilus* werd voor het eerst beschreven in 1940 als verwekker van een fatale infectieuze endocarditis, en veroorzaakt gezamenlijk 3% van de gevallen van infectieuze endocarditis.<sup>6,7</sup> *A. aphrophilus* veroorzaakt zelden invasieve osteoarticulaire infecties en subacute endocarditis. Er zijn enkele gevallen in de literatuur gerapporteerd waaronder osteomyelitis, spondylodiscitis en septische artritis.<sup>4-6</sup>

### Kliniek en diagnostiek

Patiënten presenteren zich met koorts (pieken), pijn in de rug, en in sommige gevorderde gevallen neurologische uitval. In het laboratoriumonderzoek is er vaak sprake van een verhoogde bezinking en CRP. Opvallend is dat de minderheid van de patiënten een leukocytose heeft.<sup>2</sup> Ter diagnostiek zal er primair aanvullend radiologisch



**Figuur 2.** FDG-PET-CT-scan van de wervelkolom met een zeer intensieve FDG-opname ter hoogte van L4-L5.

onderzoek verricht moeten worden. Screenend kan een lumbale röntgenfoto worden overwogen, met name ter uitsluiting van andere pathologie (bijvoorbeeld een wervelfractuur). De MRI is de eerste keuze voor het aantonen van spondylodiscitis (sensitiviteit 96%, specificiteit 93%). Hierbij is er meteen informatie beschikbaar over de epidurale ruimte, de radices en het myelum.<sup>8</sup> Eventuele compressie van het myelum kan reden zijn tot neurochirurgisch ingrijpen. Bij een onduidelijk klinisch beeld/beloop en bij contra-indicaties voor een MRI zou een PET-CT-scan kunnen worden overwogen. Hierbij kan er goed onderscheid gemaakt worden tussen degeneratieve veranderingen en infectieuze haarden, tevens kunnen er ook strooihaarden elders worden aangetoond. Microbiologisch zijn in het algemeen bij spondylodiscitis de bloedkweken in 50-70% van de gevallen positief, aangezien *A. aphrophilus* een trage en moeizame groei heeft, zal dit percentage veel lager liggen, hoewel hiervan geen exacte getallen in de literatuur zijn beschreven. Bij negatieve bloedkweken moet een CT-geleide biopsie altijd overwogen worden. Het materiaal zou dan ingezet moeten worden op gram, kweek (mycobacterieel en

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een duidelijke klinische presentatie van spondylodiscitis, waarbij de bloedkweken bij herhaling geen verwekker tonen en de patiënt niet opknapt bij de gebruikelijke therapie, moet men altijd bedacht zijn op een mogelijk atypische zeer zeldzame verwekker.
2. Tevens moet bij persisterend negatieve bloedkweken standaard een CT-geleide biopsie en zo nodig verscheidene bloed- en bioptkweken worden overwogen.
3. Er moet ook aandacht zijn voor de kweekomstandigheden bij negatief blijvende biopsieën, waarbij de *Aggregatibacter aphrophilus* 5% koolstofdioxide (CO<sub>2</sub>) voor primaire overleving vereist en het beste groeit op een chocolade-agarbodem.

schimmels) en pathologie, mits er voldoende materiaal beschikbaar is. *A. aphrophilus* is een gramnegatieve coccobacillus die 5% koolstofdioxide (CO<sub>2</sub>) voor primaire overleving vereist en het beste groeit op chocolade-agar.<sup>5,9,10</sup> Normaliter groeit de HACEK-groep langzaam en hebben micro-organismen een incubatietijd van 7-21 dagen.<sup>6,10</sup>

### Therapie

De behandeling van spondylodiscitis is bij een onbekende verwekker empirisch en bestaat uit flucloxacilline 6 gram/24 uur en gentamicine 5 mg/kg 1 dd. Bij het bekend worden van een verwekker kan er geswitcht worden naar een gericht antimicrobiële therapie.<sup>11</sup> Met betrekking tot de behandeling *A. aphrophilus*-infecties wordt een aantal antimicrobiële middelen gebruikt. Historisch waren de penicillines de eerste keuze; vanwege  $\beta$ -lactamase-productie worden echter derde-generatie-cefalosporines aanbevolen voor de behandeling.<sup>12-14</sup> Andere middelen die met succes gebruikt worden omvatten gentamicine en fluoroquinolonen.<sup>6,15</sup>

Deze groep organismen moet resistent worden beschouwd tegen ampicilline en flucloxacilline. Daarnaast is *A. aphrophilus* resistent voor metronidazol, vancomycine, erythromycine en clindamycine.<sup>9,11,16</sup>

Wat behandelingsduur betreft bij spondylodiscitis, wordt er aanbevolen om deze ten minste gedurende 4-6 weken te behandelen.<sup>11,17</sup> Langere behandeling (12 weken) is soms nodig bij de patiënten met geavanceerde ziekte op basis van bot-destructie en paravertebrale lokalisatie.

### Prognose

Over het algemeen is de prognose van spondylodiscitis bij een adequate antibiotische behandeling gunstig, hoewel het ziekteverloop qua rugpijnklachten erg wisselend kan

zijn. Sommige patiënten zijn kort na de behandeling volledig klachtenvrij, terwijl anderen zeer geleidelijk klinisch verbeteren en pas na maanden klachtenvrij zijn.<sup>18</sup> Bij een verkeerd gestelde diagnose of bij inadequate antimicrobiële behandeling zijn er geen exacte cijfers bekend voor wat betreft prevalentie, beloop en mortaliteit.

### Conclusie

Bij een duidelijke klinische presentatie van spondylodiscitis waarbij de bloedkweken bij herhaling geen verwekker tonen en de patiënt niet opknapt bij de gebruikelijke therapie, moet men altijd bedacht zijn op een mogelijk atypische zeer zeldzame verwekker. Tevens moet bij persisterend negatieve bloedkweken standaard een CT-geleide biopsie en zo nodig verscheidene bloed- en bioptkweken worden overwogen. Ook dient er aandacht te zijn voor de kweekomstandigheden bij negatief blijvende biopsieën, waarbij de *A. aphrophilus* 5% koolstofdioxide (CO<sub>2</sub>) voor primaire overleving vereist en het beste groeit op een chocolade-agarbodem. Waarom er bij deze casus pas bij de tweede bioptkweek een verwekker werd geïsoleerd, is onduidelijk, aangezien de kweekomstandigheden identiek waren.

### Referenties

1. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Goteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95. *Scand J Infect Dis* 2001;33:527-32.
2. Chelsom J, Solberg CO. Vertebral osteomyelitis at a Norwegian university hospital 1987-97: clinical features, laboratory findings and outcome. *Scand J Infect Dis* 1998;30:147-51.
3. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;34:1342-50.
4. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral

- osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:271-8.
5. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomyces-temcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;56:2135-46.
  6. Das M, Badley A, Cockerill F, et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annual Rev Med* 1997;48:25-33.
  7. Gorse G, Pais M, Kusske J, et al. Tuberculous spondylitis: a report of six cases and a review of the literature. *Medicine* 1983;62:178.
  8. Meschan I, Farrer-Meschan M. Roentgen signs in diagnostic imaging. 2d ed. Vol. 3: Spine and Central Nervous System. *Radiology* 1986;161.
  9. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 3):iii11-iii24.
  10. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006;44:257-9.
  11. Tsui K, Tsai C-R, Lin L-C, et al. *Aggregatibacter aphrophilus* pyogenic liver abscess in an immunocompetent young woman. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45:385-9.
  12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
  13. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
  14. Khairat O. Endocarditis due to a new species of *Haemophilus*. *J Pathol Bacteriol* 1940;50:497-505.
  15. Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, et al. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 1975;293:463-8.
  16. Colson P, La Scola B, Champsaur P. Vertebral infections caused by *Haemophilus aphrophilus*: case report and review. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:107-13.
  17. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) 2014. Te raadplegen op: <http://swabid.nl/therapie/botten-en-gewrichten>.
  18. Winkel D, Aufdemkampe G, editors. *Orthopedische Geneeskunde En Manuele Therapie: Deel 2: de Wervelkolom*. Bohn Stafleu van Loghum; 2003.