

Een jong kind met pulmonale tuberculose

Marijn J. Schuurman, Bettina Loza, Janneke de Vries en Attie J. Slabber

ACHTERGROND Infectieuze pulmonale tuberculose op de jonge kinderleeftijd is zeldzaam in Nederland. Jonge kinderen met een tuberculose-infectie hebben een grote kans op het ontwikkelen van miliaire tuberculose of tuberculeuze meningitis.

CASUS Een 12 maanden oude jongen van Turkse afkomst werd naar ons ziekenhuis gebracht wegens hoesten sinds enkele weken en koorts sinds 10 dagen. Patiënt was 9 weken daarvoor op bezoek geweest bij familie in West-Turkije, waar hij, voor zover bekend, niet in contact was geweest met personen die tuberculose hadden. Een thoraxröntgenfoto toonde een infiltraat van de middenkwab. Hij knapte niet op met empirische behandeling voor een community-acquired pneumonie. Daarom werd diagnostiek naar tuberculose ingezet, waarvan de uitslag positief was. De jongen herstelde volledig tijdens behandeling met tuberculostatica. Later bleek bij een familielid in Turkije na het bezoek van onze patiënt open tuberculose te zijn vastgesteld.

CONCLUSIE Bij een atypisch verlopende pneumonie is diagnostiek naar tuberculose gerechtvaardigd, ook als er anamnestic weinig of geen kans op contact met een tuberculosepatiënt is geweest.

Infectieuze pulmonale tuberculose op de jonge kinderleeftijd is zeldzaam in Nederland. Het klinisch beeld is aspecifiek, waardoor er gemakkelijk vertraging optreedt in het stellen van de diagnose. Vroeg diagnosticeren is belangrijk omdat de kans groot is dat het kind miliaire tuberculose of tuberculeuze meningitis ontwikkelt. Deze casus onderstreept het belang van diagnostiek naar tuberculose bij een atypisch verlopende pneumonie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een voorheen gezonde jongen van Turkse afkomst van 12 maanden oud, werd naar de Spoedeisende Hulp gebracht vanwege sinds 10 dagen bestaande koorts, de laatste 3 dagen oplopend tot 40°C. Hij hoestte al enkele weken zonder tachypneu, dyspneu of piepen. Hij had geen gewichtsverlies, nachtzweeten of jeuk. Patiënt was 9 weken voordat hij naar de Spoedeisende Hulp kwam met zijn gezin een week op bezoek geweest bij familie in West-Turkije. De jongen was gevaccineerd volgens het Rijksvaccinatieprogramma; hij had geen BCG-vaccinatie gehad. Er was geen recent contact met een tuberculosepatiënt bekend.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een matig zieke jongen in goede voedingstoestand. De vitale parameters waren: temperatuur 38,3°C; hartfrequentie 139 slagen/min; niet afwijkende ademhaling; zuurstofsaturatie 99% in kamerlucht. Over de longen werd rechts verminderd ademgeruis gehoord.

Viecuri Medisch Centrum, Venlo.

Afd. Kindergeneeskunde: drs. M.J. Schuurman, aios

kindergeneeskunde (thans: afd. Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+); dr. B. Loza en drs. A.J. Slabber, kinderartsen.

Afd. Medische Microbiologie: drs. J. de Vries, arts-microbioloog.

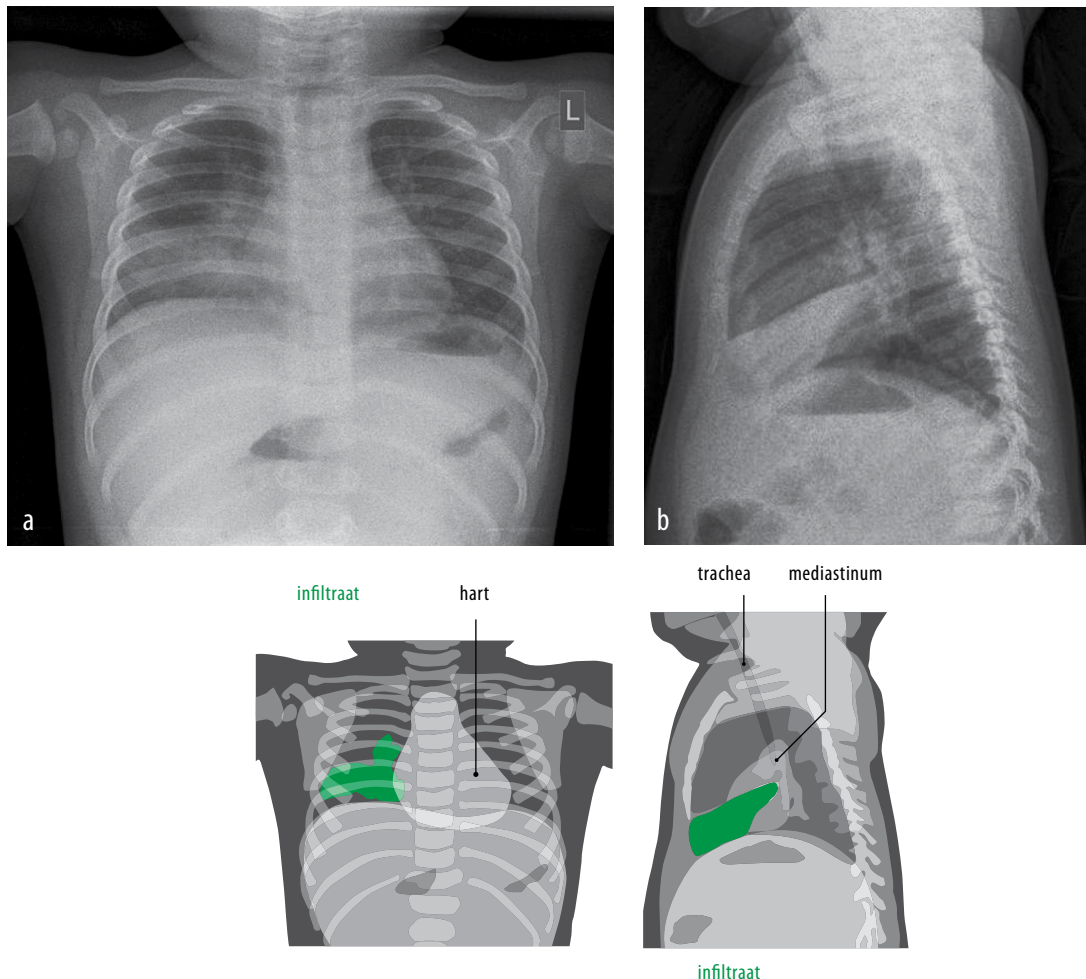
Contactpersoon: drs. A.J. Slabber (aslabber@viecuri.nl)

Relevante laboratoriumuitslagen waren (referentiewaarden tussen haakjes): CRP: 84 mg/l (< 10); leukocyten $14,6 \times 10^9/l$ (4,0-16,0), met in de differentiatie $6,31 \times 10^9/l$ neutrofiële granulocyten. Een röntgenfoto van de thorax toonde een lobair infiltraat van de middenkwab zonder perihilaire lymfadenopathie (figuur 1).

Om een goede indruk te krijgen van zijn klinische toestand, namen wij patiënt op. Onder de werkdiagnose 'bacteriële pneumonie' startten wij een orale behandeling met amoxicilline. Vanwege aanhoudende hoge koorts werd na 4 dagen overgegaan op een macrolide. Wij wijzigden dit antibioticum 3 dagen later vanwege persisterende koorts naar amoxicilline-clavulaanzuur intraveneus, waarna patiënt binnen 48 h koortsvrij was.

Aanvankelijk werd er geen consequentie verbonden aan het gegeven dat de jongen in Turkije was geweest, omdat

de verblijfsduur kort was, er daar geen familielid bekend was met tuberculose en West-Turkije geen hoogrisicogebied is voor het oplopen van tuberculose. Vanwege het falen van therapie gericht op bacteriële verwekkers van een community-acquired pneumonie, werd tegelijk met het starten van intraveneuze antibiotica een tuberculine-huidtest ingezet, die positief was (induratie 15 mm, figuur 2). Na afname van nuchter maagspiraat op 3 achtereenvolgende dagen werd met tuberculostatica gestart (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol). De auraminekleuring op het maagspiraat van dag 2 was positief; alle Ziehl-Neelsen-kleuringen waren negatief. De directe PCR op het auraminepositieve monster was positief voor het *Mycobacterium tuberculosis*-complex; na 2 weken was ook de kweek positief op *M. tuberculosis*. De behandeling werd onder begeleiding van de afdeling



FIGUUR 1 Röntgenfoto van de thorax van patiënt A, een 1-jarige jongen met hoesten en koorts. Er is een consolidatie van de middenkwab te zien op (a) de anteroposteriore opname en (b) de laterale opname. (Afgedrukt met toestemming van belanghebbende.)

Tuberculosebestrijding van de GGD voortgezet. Gedurende 2 maanden ontving patiënt de ingestelde quadrupeltherapie, gevolgd door 4 maanden isoniazide en rifampicine. De medicatie had geen bijwerkingen en patiënt herstelde binnen korte tijd volledig. Een thoraxröntgenfoto na 6 maanden toonde geen afwijkingen meer.

Bronopsporing door de GGD onder gezins- en familieleden leverde geen bron in Nederland op, maar wel 4 contacten met een latente infectie, waaronder 3 familieleden die tegelijk met onze patiënt in Turkije waren. Een familielid in Turkije bleek kort na het bezoek van onze patiënt met open tuberculose te zijn opgenomen in het ziekenhuis, een belangrijk gegeven dat bij herhaalde anamnese gedurende de opname niet boven water was gekomen.

BESCHOUWING

Om twee redenen werd aan tuberculose gedacht bij onze patiënt. Ten eerste had orale amoxicilline gevolgd door een orale macrolide geen effect op de koorts. Ten tweede was er een positieve reisanamnese, hoewel dit om eerder genoemde redenen aanvankelijk geen aanleiding gaf tuberculose te overwegen. Deze casus bevestigt dat een atypisch verlopende pneumonie diagnostiek naar tuberculose rechtvaardigt, ook als er anamnestic weinig of geen kans op contact met een tuberculosepatiënt is geweest.

Het feit dat de koorts bij onze patiënt verdween binnen 48 h na het starten van intraveneuze antibiotica, deed vermoeden dat er sprake was van een bacteriële superinfectie. Wij denken dat het niet ging om een toevallig ontdekte latente tuberculose, omdat er in dat geval geen *M. tuberculosis* in het maagaspiraat aangetroffen zou zijn.

In tegenstelling tot volwassenen ontwikkelt een aanzienlijk deel (30-40%) van de kinderen jonger dan 1 jaar na besmetting infectieuze pulmonale tuberculose. De symptomen treden bij kinderen eerder op en de kans op miliaire tuberculose en tuberculeuze meningitis is groot (10-20%).¹ De reden voor deze verschillen is de immaturiteit van het aangeboren en verworven immuunsysteem bij kinderen. Onder andere de T-celgedieerde immuunrespons is immatuur.²

DIAGNOSTIEK VAN TUBERCULOSE

Anamnese In een niet-endemisch gebied is een infectie bij een kind vaak te herleiden tot contact met een volwassen tuberculosepatiënt uit de directe omgeving van het kind ('household contact'). De combinatie van persistente hoest meer dan 2 weken en gewichtsverlies is suggestief voor pulmonale tuberculose bij kinderen jonger dan 3 jaar in een endemisch gebied.³ Chronisch hoesten



FIGUUR 2 Positieve tuberculinehuidtest (induratie 15 mm) 72 uur na het toedienen van intradermaal tuberculine 'protein purified derivative' (PPD) bij een 1-jarige jongen met infectieuze pulmonale tuberculose. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende).

komt in Nederland echter vaak voor als gevolg van virale infecties en gewichtsverlies is vaak moeilijk te objectiveren.

Röntgenonderzoek Een X-thorax is bruikbaar voor het vaststellen van hilaire lymfadenopathie en infiltraten. De sensitiviteit is beperkt en er is een grote inter- en intra-observervariabiliteit.⁴

Laboratoriumonderzoek Bij een jong kind kan geen opgehoest sputummonster verkregen worden. Bruikbare diagnostische testen zijn: kleuringen en kweken van nuchter maagaspiraat, nucleïnezuuramplificatietesten zoals PCR, de tuberculinehuidtest (mantouxtest) en 'interferon gamma release assays' (IGRA's).

De laatste twee maken geen onderscheid tussen latente en actieve tuberculose. De tuberculinehuidtest heeft een sensitiviteit van 82% (induratie >15 mm) bij kinderen met actieve tuberculose.^{5,6} Ook heeft deze test een belangrijke rol in de diagnostiek naar latente infecties en contactonderzoek. Met IGRA's wordt de in-vitrorespons van T-cellen op specifieke antigenen van het *M. tuberculosis*-complex gemeten. Deze test kan worden gebruikt bij de diagnostiek van latente tuberculose bij kinderen.⁷ De combinatie van de tuberculinehuidtest en IGRA verhoogt de sensitiviteit voor actieve tuberculose bij kinderen.^{6,8} De rol van IGRA's bij deze indicatie is echter nog onduidelijk.^{7,8} PCR-onderzoek toont specifiek DNA van het *M. tuberculosis*-complex aan en heeft als voordeel dat de uitslag snel bekend kan zijn. De huidige richtlijn geeft aan dat PCR-onderzoek moet worden verricht als de

LEERPUNTEN

- **Bij jonge kinderen zijn de symptomen van pulmonale tuberculose specifiek.**
- **Het klinische beeld van pulmonale tuberculose lijkt op andere, vaker voorkomende luchtweginfecties.**
- **Jonge kinderen hebben een grote kans op miliaire tuberculose en tuberculeuze meningitis door de immaturiteit van het immuunsysteem.**
- **Bij een pneumonie die niet reageert op empirische behandeling moet tuberculose overwogen worden, ook als er anamnestic geen tuberculosecontact is geweest.**

Ziehl-Neelsen- of auraminekleuring positief is of bij een hoge klinische verdenking.⁹ Navraag leert dat er ook centra zijn die PCR-onderzoek doen op alle materialen die worden aangeboden voor tuberculosedagnostiek.

CONCLUSIE

Pulmonale tuberculose is zeldzaam bij kinderen in Nederland en presenteert zich specifiek. Dit geeft een grote kans op diagnostische vertraging. Bij een atypisch verloopende pneumonie is diagnostiek naar tuberculose gerechtvaardigd, ook als er anamnestic weinig of geen kans op tuberculosecontact is geweest.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Drs. Frans H.R. van der Zande, radioloog (Viecuri Medisch Centrum, Venlo), beoordeelde de thoraxröntgenopnames.

Aanvaard op 17 december 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6618



KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:392-402.
- 2 Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:498-510.
- 3 Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006;118:e1350-9.
- 4 Andronikou S, Wieselthaler N. Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. *Pediatr Radiol.* 2004;34:861-75.
- 5 Bamford AR, Crook AM, Clark JE, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child.* 2010;95:180-6.
- 6 Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:557-64.
- 7 Richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose 2010. IGRA-werkgroep Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding; 2011.
- 8 Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:335-43.
- 9 Richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2006.