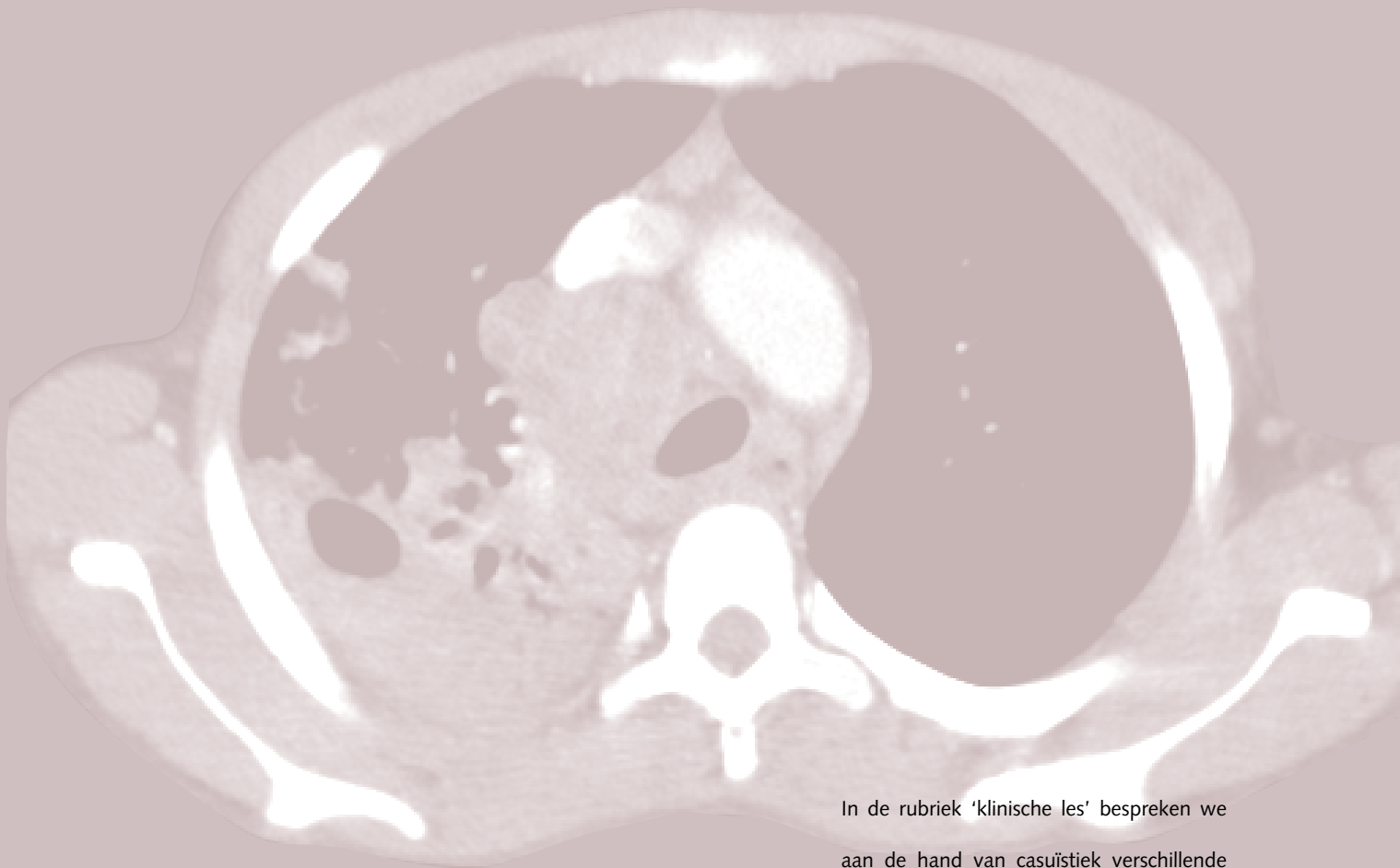


Tuberculose bij kinderen – deel I: pulmonale tuberculose



In de rubriek 'klinische les' bespreken we aan de hand van casuïstiek verschillende aspecten van tuberculose. In deze les wordt ingegaan op pulmonale tuberculose bij kinderen. In een volgende editie zal extrapulmonale tuberculose bij kinderen besproken worden.

Casus 1

De eerste patiënt is een 14-jarige jongen afkomstig uit Somalië. Op 11-jarige leeftijd is hij naar Kenia gevlucht vanwaar hij op zijn 12e naar Nederland gekomen is. Bij binnenkomst in Nederland zouden er geen afwijkingen zijn gezien op de thoraxfoto. Hij komt via de huisarts naar het ziekenhuis omdat hij sinds zes weken last heeft van hoesten, nachtzweeten en koorts. Hij moet afgefallen zijn, omdat hij zijn riem een stuk strakker moet doen. Eten en drinken gaan de laatste zes weken moeizaam, en regelmatig braakt hij maaltijden uit. Hij hoest regelmatig wat bloed of bloederig slijm op.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een niet-zieke, magere jongen met palpabele lymfeklieren links in de hals en een gewicht van 34 kg (laag gewicht voor zijn lengte). De thoraxfoto laat een consolidatie zien van de rechter bovenkwab met daarin een holte, en de suggestie van hilaire en mediastinale lymfadenopathie (zie afbeelding 1 op de volgende pagina). De CT thorax bevestigt deze suggestie: er zijn grote klieren zichtbaar rechts hilar en mediastinaal, naast het beeld van een infiltraat in de rechter bovenkwab met een caverne (afbeelding 2).

Bloedonderzoek toont een lichte leuko- en trombocytose met een anemie en verhoogde ontstekingswaardes. Een hiv-test is negatief. Quantiferontest én tuberculinehuidtest (THT) zijn positief. Sputa op drie achtereenvolgende dagen tijdens opname zijn auramine-positief en in de kweek wordt later een goed gevoelige *Mycobacterium tuberculosis* gevonden.

Behandeling

Gestart wordt met isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. De patiënt en zijn moeder nemen de behandeling zeer serieus en slaan geen dag over van de therapie die in eerste instantie na ontslag gesuperviseerd wordt door de thuiszorg.

Een laatste sputum opgehoest 2,5 week na start van de therapie wordt nog kweekpositief, daarna kan hij geen sputum meer op-

hoesten. De patiënt knapt onder de behandeling goed op en kan probleemloos uitbehandeld worden. Een thoraxfoto één maand voor het staken van de medicatie toont een vrijwel normaal röntgenbeeld met alleen wat restafwijkingen in de rechter bovenkwab (afbeelding 3).

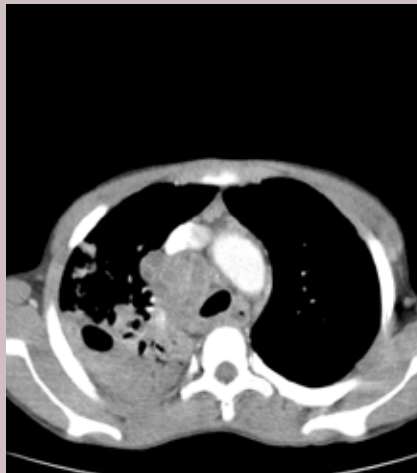
Casus 2

Hier gaat het om een 7-jarige jongen die in Nederland geboren is. In de zomervakantie gaat hij op bezoek bij familie in Angola en Rwanda. Hij, zijn zusjes en moeder krijgen daar diarree met braken en koorts waarvan iedereen behalve de patiënt binnen een week opknapt. Als hij na drie weken nog steeds koorts en diarree heeft, neemt zijn moeder hem mee naar de spoedeisende hulp.

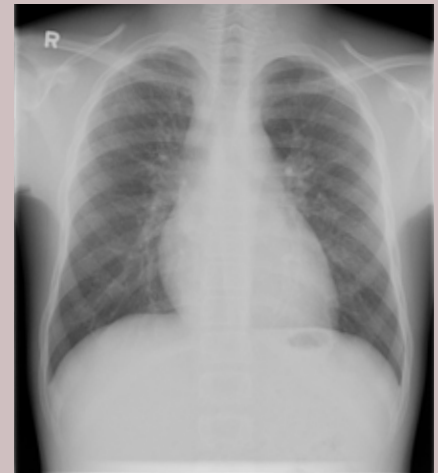
Klachten van hoesten heeft hij niet, wel heeft hij hoofdpijn en een temperatuur van 39,9 graden Celsius. Hij weegt 30 kg (normaal gewicht voor zijn lengte). Bij verder lichamelijk onderzoek is hij niet kortademig en over de longen worden geen crepitaties of piepen gehoord. Nekstijf is hij niet. Bloedonderzoek toont een milde anemie en verhoogde acute infectiewaardes. Primaire verdenking gaat uit naar malaria, maar een dikke-druppelonderzoek is negatief. Breed onderzoek wordt ingezet naar andere oorzaken van de koorts, met name naar parasieten en virussen, maar een verwekker wordt niet aangetoond. Ook onderzoek naar hiv-infectie is negatief.



AFBEELDING 1 (CASUS 1):
BIJ PRESENTATIE CONSOLIDATIE VAN DE RECHTER BOVENKWAB MET DAARIN EEN HOLTE, EN DE SUGGESTIE VAN HILAIRE EN MEDIASTINALE LYMFADENOPATHIE



AFBEELDING 2 (CASUS 1):
CT THORAX BIJ PRESENTATIE MET ZEER UITGEBREIDE NECROTISERENDE LYMFEEKLIJEREN EN EEN UITGEBREIDE CONSOLIDATIE VAN DE RECHTER BOVENKWAB MET HIERIN EEN CAVITATIE



AFBEELDING 3 (CASUS 1):
NA VIJF MAANDEN THERAPIE VRIJWEL NORMAAL RÖNTGENBEELD MET ALLEEN WAT RESTAFWIJKINGEN IN DE RECHTER BOVENKWAB

Een röntgenfoto van de thorax toont een verdichting rechts paramediastinaal met verdenking op lymfadenopathie en partiële atelectase, een beeld dat goed compatibel kan zijn met de diagnose tuberculose (afbeelding 4). Een CT-scan toont uitgebreide infiltratieve afwijkingen in de rechter bovenkwab en middenkwab met matglasnoduli, die ook in de linker long te zien zijn, passend bij kleine infectiehaarden beiderzijds. Daarnaast mediastinale en rechts hilare lymfadenopathie. Interferon-gamma release assay én THT zijn positief. Sputum kan de patiënt in eerste instantie niet opgeven; nuchtere maaginhoud is auramine- en PCR-negatief.

Behandeling

Na uitsluiten van differentiaaldiagnoses blijft als werkdiagnose tuberculose staan, waarop gestart wordt met isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. Na de start komt kweekbevestiging van een goed gevoelige tbc-stam uit de nuchtere maaginhoud.

De patiënt verdraagt de medicatie goed, afgezien van incidenteel braken na inname. De koorts en ook de diarree verdwijnen snel na start behandeling. Wel begint hij te hoesten en is er binnen een paar weken opnieuw koorts, zonder kortademigheid of toename van algeheel ziek zijn.

Beeldvorming wordt herhaald en toont achteruitgang ten opzichte van de uitgangsvorming. Sputum ingezet op

dat moment blijkt PCR-positief, kweken blijven echter negatief.

Een duidelijke verklaring voor de achteruitgang is er niet, wel ontstaat twijfel over de therapietrouw en wordt patiënt op Directly Observed Treatment (DOT) gezet, aanvankelijk via de GGD en later via de thuiszorg. Sputumonderzoek drie weken na start DOT was auramine 1+ en PCR-positief, kweken blijven negatief. Medicatiespiegels vallen binnen de therapeutische range. Ondanks inname van medicatie onder DOT blijven de afwijkingen op de thoraxfoto toenemen (zie afbeelding 5) hoewel de koorts inmiddels is verdwenen en de patiënt zich beter voelt.

HET RISICO OP

DOCTOR'S DELAY IS BIJ KINDEREN NOG GROTER

Gezien enerzijds de onzekerheid over de therapietrouw in de eerste maand en anderzijds de uitgebreidheid van de afwijkingen is uiteindelijk besloten deze patiënt in totaal tien in plaats van de gebruikelijke zes maanden te behandelen. Een CT thorax na tien maanden therapie toont het ontstaan van bronchiëctasieën als restafwijking na doorgemaakte tuberculose (afbeelding 6).

Bespreking

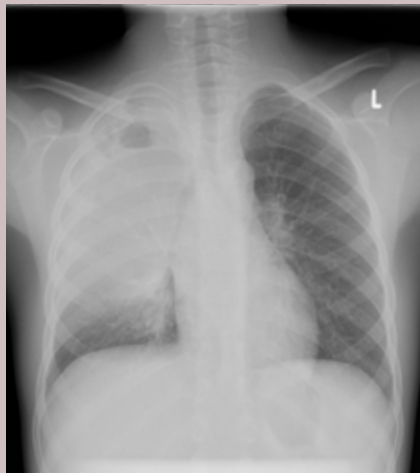
Tuberculose bij kinderen komt in Nederland veel minder vaak voor dan bij volwassenen, in 2016 ging het om 49 kinderen. Daarmee is er bij kinderen nog meer risico op 'doctor's delay' dan bij volwassenen. Er zijn meer verschillen: vergeleken met volwassenen hebben kinderen vaker extrapulmonale tuberculose. Ook een pulmonale tuberculose zoals boven beschreven met opvallend forse lymfadenopathie, komt vaker voor. Gezien de kleinere luchtwegdiameter bij kinderen is de kans op luchtwegobstructie met een daarbij behorende atelectase door die lymfadenopathie groter dan bij volwassenen. Hoewel de patiënt uit casus 2 nooit duidelijke klinische tekenen heeft gehad van luchtwegobstructie kunnen we een geringe obstructie toch niet uitsluiten.

Therapietrouw?

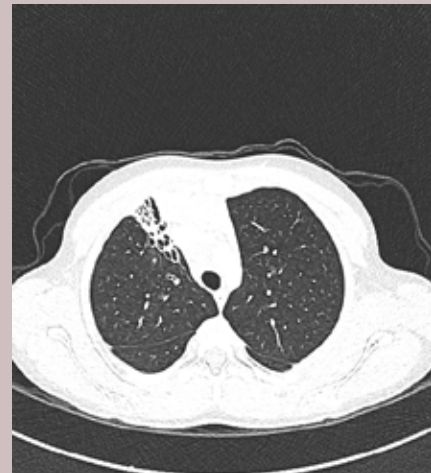
Progressie van de radiologische afwijkingen in de eerste maand zou door gebrekkige therapietrouw verklaard kunnen worden. Na de eerste maand is de therapietrouw veel beter geweest, leken spiegels goed en was inmiddels goede gevoeligheid bevestigd. De discrepantie tussen klinisch en radiologisch beeld in het verdere beloop van deze casus zou verklaard kunnen worden door een paradoxale reactie. De literatuur beschrijft paradoxale reacties na het starten met tuberculostatica bij immunocompetente kinderen in zo'n 10 procent van de



**AFBEELDING 4 (CASUS 2):
BIJ PRESENTATIE VERDICHTING RECHTS
PARAMEDIASTINAAL MET VERDENKING
OP LYMFADENOPATHIE EN PARTIËLE
ATELECTASE**



**AFBEELDING 5 (CASUS 2):
BIJNA 3 MAANDEN NA START
BEHANDELING**



**AFBEELDING 6 (CASUS 2):
BRONCHIËTASIEËN IN DE RECHTER
BOVENKWAB ALS RESTAFWIJING
VAN DOORGEMAAKTE TUBERCULOSE,
1,5 JAAR NA STAKEN THERAPIE**

gevallen van met name pulmonale tuberculose (1, 2).

Bij (kleine) kinderen wordt minder vaak dan bij volwassenen caverneuze tuberculose gezien, zodat ook minder vaak op luchtwegmateriaal de diagnose gesteld kan worden. Reden dat er minder vaak cavernes gezien worden is het bij (jonge) kinderen beperkter vermogen om granulomen te vormen, die bij uiteenvallen de cavernes vormen.

Sputuminductie

Opvallend is het gemak waarmee de patiënt uit casus 1 op drie achtereenvolgende dagen auramine-positief sputum produceert. Bij casus 2 ontstond holtevorming pas geruime tijd na start van de behandeling. Tuberculose kon bij hem aanvankelijk alleen in nuchtere maaginhoud worden aangetoond. Voor kinderen is deze manier van verkrijgen van luchtwegmateriaal nog steeds heel belangrijk omdat veel jonge kinderen niet in staat zijn om adequaat sputum op te hoesten. In de praktijk proberen we naast de diagnostiek op nuchtere maaginhoud ook toenemend via sputuminductie sputum te verkrijgen bij (jonge) kinderen (3). Dit vergroot de kans op bevestiging van de diagnose. Bij jonge kinderen met een duidelijk klinisch beeld kan het van minder groot belang zijn om een harde microbiologische bevestiging te hebben als de bron bekend is, met name als dit één van de ouders is.

Richtlijn

In de update van de richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose (4) is de dosering van de eerstelijnsmiddelen voor kinderen aangepast naar hogere doseringen zoals ook bij deze twee casussen toegepast: isoniazide 10 (10-15) mg/kg, rifampicine 15 (10-20) mg/kg, ethambutol 20 (15-25) mg/kg en pyrazinamide 35 (30-40) mg/kg met dezelfde maximale doseringen als bij volwassenen (van respectievelijk 300 mg, 600 mg, 1.600 mg en 2.000 mg). De WHO-richtlijn en het Handboek Tuberculose 2016 (5, 6) hanteren bij een gewicht boven 25 kg de volwassen doseringen.

DE DOSERING VAN EERSTELIJNSMIDDELEN IS NAAR BOVEN AANGEPAST

Met name de doseringen voor isoniazide en rifampicine vallen dan bij kinderen met een gewicht van net boven de 25 kg beduidend lager uit dan de doseringen die in de richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van tuberculose' geadviseerd worden voor kinderen. Beide patiënten verdroegen de op de laatstgenoemde richtlijn gebaseerde doseringen van 300 mg isoniazide en 600 mg rifampicine goed. ■

Literatuur

1. Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nunez Cuadres et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children. *Int J Infect Dis.* 2016 Oct;51:15-18
2. Olive C, Mouquet F, Toppel V et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 May; 32(5):446-449.
3. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet.* 2005 Jan 8-14;365(9454):130-4.
4. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, 2014.
5. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. 2014.
6. Handboek Tuberculose 2016. KNCV Tuberculosefonds. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding.

Overzichtsartikelen

- Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Jul 18;4(9):a017855.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):348-61.