

Niet vergeten: extrapulmonale tbc komt steeds vaker voor!

Annick Linders, Arie Knuistingh Neven

Samenvatting

Linders A, Knuistingh Neven A. Niet vergeten: extrapulmonale tbc komt steeds vaker voor! *Huisarts Wet* 2008;51(7):346-8.

Tuberculose is ook in ons land nog steeds actueel, onder andere door de migratie van personen uit landen waar tbc vaak voorkomt. In dit artikel wijzen we erop dat extrapulmonale tbc in verschillende orgaansystemen kan voorkomen. Door de atypische presentatie kan een vertraging optreden bij de diagnostiek en de behandeling. Daarom moeten huisartsen extrapulmonale tuberculose in de differentiële diagnostiek opnemen.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden: A. Linders, aios (thans huisarts te Den Haag); A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog.

Correspondentie: a.knuistinghneven@upcmail.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Inleiding

Tuberculose (tbc) komt wereldwijd nog steeds veel voor. Jaarlijks worden 8 miljoen personen geïnfecteerd; in 2003 stierven 1,75 miljoen mensen ten gevolg van tbc.¹ In Nederland daalde de incidentie van tbc na de Tweede Wereldoorlog, in tegenstelling tot die in ontwikkelingslanden. Opvallend is echter dat onderzoek laat zien dat het aantal extrapulmonale tbc-gevallen in Nederland en andere westerse landen de laatste jaren weer toeneemt.² De hiv-epidemie en het groeiende aantal inwoners met een niet-westerse achtergrond in Nederland verklaren deze groei. Afhankelijk van de samenstelling van de praktijk ziet de huisarts ook in Nederland mensen met tbc. Door de veelal aspecifieke symptomen, die vaak leiden tot een vertraging bij het stellen van de diagnose, en de proportionele stijging van de incidentie, wordt het steeds belangrijker dat de huisarts kennis heeft over extrapulmonale tbc.²

Patiëntencasus 1

Mevrouw Sabandria is een 31-jarige Indonesische vrouw die sinds een jaar illegaal in Nederland verblijft. Twee maanden geleden is ze bevallen van haar eerste kind. Haar voorgeschiedenis is blanco. Zij heeft rechts in de hals een forse, pijnlijke zwelling. Deze zit er nu drie weken en neemt in omvang toe. Er is geen sprake van koorts, noch van pulmonale of andere klachten.

Bij lichamelijk onderzoek vindt de huisarts een hard aanvoelende zwelling van 10 bij 7 cm. Verder lichamelijk onderzoek levert geen andere afwijkingen op.

De dag daarop wordt in het ziekenhuis een echo gemaakt. Deze laat

sterk veranderde lymfeklieren zien, met veel centrale vervloeiing en een debrischachtige inhoud. Vanwege deze bevinding, het land van herkomst en het klinische beeld denkt men aan tuberculeuze lymfadenitis. Aansluitend vindt een punctie plaats. Bij microscopisch onderzoek is de ziehl-neelsenkleuring negatief. De auraminekleuring is positief en de PCR tbc-negatief. De tbc-kweek toont een *Mycobacterium tuberculosis*, die gevoelig is voor de gebruikelijke tuberculostatica. Het bloedonderzoek laat behalve een BSE van 51 mm/uur geen afwijkingen zien. Hiv-serologie is negatief. Er zijn geen aanwijzingen voor longtuberculose.

De patiënte krijgt pyrazinamide, ethambutol en een combinatiepreparaat dat bestaat uit isoniazide en rifampicine.

Patiëntencasus 2

Meneer Rahman is een man van 47 jaar, afkomstig uit Bangladesh. Hij woont al zestien jaar in Nederland, maar gaat geregeld terug naar zijn geboorteland om zijn familie te bezoeken. Hij komt op het spreekuur met progressieve hogerugpijnklachten. Deze zijn ongeveer zes weken eerder begonnen. Hij heeft geen andere klachten. Bij onderzoek doet de thoracale wervelkolom, die een lichte kyfose vertoont, pijn als erop gedrukt wordt. De huisarts schrijft een NSAID voor en verwijst de patiënt door voor fysiotherapie.

Nadat hij enkele weken fysiotherapie heeft gehad komt de patiënt terug op het spreekuur. De rugpijn neemt toe. Daarnaast valt het hem op dat hij 's nachts veel transpireert. Hierop laat de huisarts een X-wervelkolom thoracal maken. Ter hoogte van Th. 7 van de wervelkolom is een inzakkingsfractuur zichtbaar. Vanwege de leeftijd van de patiënt denkt de huisarts aan osteoporose en gezien het transpireren 's nachts aan de ziekte van Kahler. Hij laat een botbiopsie verrichten. Er worden zuurvaste staven gevonden die passen bij extrapulmonale tuberculose van de wervelkolom, de ziekte van Pott. De patiënt krijgt een behandeling met tuberculostatica: isoniazide en rifampicine, ethambutol, pyrazinamide en pyridoxine. Na twee maanden komt hij op het spreekuur vanwege tintelingen aan het linkerbeen. Dit symptoom past bij een neuropathie als gevolg van een vitamine B6-deficiëntie bij tuberculostaticegebruik. Als hij is gestopt met ethambutol en pyrazinamide verminderen de klachten.

Pathofysiologie

De belangrijkste verwekker van tuberculose is *M. tuberculosis*. Daarnaast behoren *M. bovis* en *M. africanum* ook tot het *M. tuberculosis*-complex. Besmetting met tuberculose verloopt voornamelijk via de aerogene weg. Primaire infectie met *M. bovis* vindt plaats via het drinken van ongepasteuriseerde melk. Ook de verwonde huid of het slijmvlies kan een porte d'entrée vormen bij contact met besmet materiaal.

De kern

- ▶ Tuberculose komt in Nederland steeds vaker voor.
- ▶ Extrapulmonale tbc is niet besmettelijk.
- ▶ Extrapulmonale tbc betreft 40% van alle tbc-patiënten.
- ▶ Door de atypische presentatie kan een vertraging optreden bij de diagnostiek en de behandeling.

Tuberkelbacteriën komen in de meeste gevallen binnen via de longen. Op de plaats van binnenkomst in de long vermenigvuldigen de bacteriën zich, waarna ze zich via de lymfe naar het regionale lymfeklierstation laten voeren. Dit is vaak de hilus. In de lymfeklieren in de hilus, of elders in het mediastinum, treedt een afweerreactie op, waardoor de lymfeklier groter wordt. Via de lymfe- en bloedvaten kunnen ook andere organen besmet raken. Het ontstekingsproces noemt men Ghon-focus en wordt gekenmerkt door granuloomvorming waarin na enkele weken een centrale necrose (verkazing) ontstaat. De röntgenologische presentatie van een perifere primaire haard in de long en een gezwollen hilusklier heet 'primaair complex'.

De tuberkelbacterie kan na besmetting lange tijd (zelfs een mensenleven lang) latent aanwezig blijven. Onder gunstige omstandigheden, zoals bij immunosuppressie, kunnen latente tuberkelbacteriën opnieuw gaan delen en klinische ziekte veroorzaken.

In Nederland heeft bijna 40% van de tbc-patiënten de extrapulmonale vorm. Dit is een aanzienlijk hoger percentage dan de 11% die men in de jaren tachtig van de vorige eeuw vond.

De diagnose extrapulmonale tbc wordt vaak gesteld bij patiënten die afkomstig zijn uit Somalië, Azië en Marokko.² Als extrapulmonale tuberculose niet tijdig wordt onderkend is dat een probleem voor de individuele patiënt. Deze vorm is echter niet besmettelijk.

Screening

Preventief onderzoek naar tbc is voor alle asielzoekers in Nederland verplicht vanwege de hoge incidentie van tbc in de landen van herkomst. Hiervoor gebruikt men röntgenologisch onderzoek van de thorax. Men adviseert gedurende de eerste twee jaar van het verblijf in Nederland ieder half jaar vervolgonderzoek te doen.³

Of iemand ooit een infectie met de tuberkelbacterie heeft doorgeemaakt, kan men vaststellen met behulp van de mantoux- of tuberculinetest. Deze test gebruikt men zowel voor individuele diagnostiek (contactopsporing, personen met klachten), als voor epidemiologisch onderzoek op populatieniveau. Veel asielzoekers zijn in eigen land met het BCG-vaccin gevaccineerd, waardoor een mantoux-test een fout-positieve uitslag geeft.⁴ De mantoux-test is vooral van belang om infecties vast te stellen in het kader van contactonderzoek (bijvoorbeeld bij 'open' tuberculose). Een positieve reactie bij een contactpersoon betekent dat men met een recente infectie rekening moet houden.⁴ Voor de tuberculinetest kan men overigens verschillende afkapwaarden kiezen (gebruikelijk is 10 mm, maar men hanteert ook 5 mm of 15 mm), zodat de

sensitiviteit en specificiteit veranderen.⁵ Van belang is de voorspellende waarde van zowel een positieve als een negatieve test. Deze hangt af van de prevalentie van de populatie, en daarmee van het infectierisico in een specifieke groep. Zowel de kans op fout-positieve als fout-negatieve uitslagen moet men proberen te beperken. Bij patiënten die bijvoorbeeld immunostatoenen (hiv) hebben of immunosuppressiva gebruiken, moet men daarom een afkapwaarde van 5 mm kiezen om de voorspellende waarde van een negatieve test te verhogen.⁵

Klinisch beeld

Vanwege de meestal aspecifieke en uiteenlopende symptomen wordt extrapulmonale tbc vaak laat gediagnosticeerd. Patiënten vertonen algemene symptomen als koorts, anorexie, nachtzweeten, gewichtsverlies, malaise en vermoeidheid. De meer specifieke verschijnselen hangen samen met het aangedane orgaan. Extrapulmonale tbc kan in vrijwel alle organen voorkomen. De incubatieperiode van tuberculose varieert van acht weken tot levenslang. Na een infectie wordt ongeveer 10% van de mensen ziek, van wie 80% in de eerste twee jaar.⁴

Bij lymfatische tbc heeft de patiënt meestal een niet-pijnlijke, gezwollen lymfeklier, die zich vaak in de hals bevindt. Andere voorkeurslocaties zijn mediastinale of abdominale klieren. De patiënt heeft dan vaak dyspneu, respectievelijk buikpijn. Deze vorm komt het meest voor bij hiv-patiënten, vrouwen en immigranten.⁶

De klinische presentatie van pleurale tbc komt overeen met die van pulmonale tbc. Men kan onderscheid maken in bovengenoemde algemene verschijnselen en meer specifieke verschijnselen als hoesten, sputumproductie, hemoptoë, dyspneu en thoracale pijn.

Pijn is het belangrijkste symptoom bij tbc in het skelet. De wervelkolom (bekend als de ziekte van Pott) en de grote gewrichten zijn voorkeursplaatsen, maar bijna elk bot of gewricht kan aangedaan zijn. Behalve pijn komen vaak gewrichtszwelling en bewegingsbeperking voor. Bij doorgroei kunnen uiteindelijk neurologische afwijkingen, abscessen en/of fistelvorming ontstaan.

Meningeale tbc komt slechts in 3% van de gevallen voor. De klachten zijn hoofdpijn, koorts, overgeven en bewustzijnsverandering. Twintig tot dertig procent van de patiënten krijgt een insult of uitvalsverschijnselen. Onbehandelde meningeale tbc leidt uiteindelijk tot een coma en de dood.⁷

Diagnostiek

Naast de veelal aspecifieke presentatie vormen de beperkte diagnostische mogelijkheden een andere oorzaak voor de vaak voorkomende vertraging. Bloedonderzoek laat behalve een vaak (licht) verhoogde bezinking geen andere afwijkingen zien, ook bij een actieve tbc. Een andere moeilijkheid is dat bij extrapulmonale tbc, in tegenstelling tot de pulmonale vorm, vaak geen afwijking op de thoraxfoto is te zien (behalve bij een TB-pleuritis of pericarditis). Het primaire complex op de X-thorax verdwijnt meestal snel.

De diagnose tuberculose is definitief als men het *M. tuberculosis*-

complex heeft aangetoond door middel van microbiologische, cytologische of histologische tests. In principe kunnen alle soorten lichaamsvocht of weefsel worden onderzocht.

Bij verdenking op tuberculose wordt direct microscopisch onderzoek gedaan met de ziehl-neelsen-kleuring en/of een auramine-
kleuring. Daarnaast kan men met PCR het specifieke DNA van het *M. tuberculosis*-complex relatief snel aantonen. Hierbij blijkt ook of de patiënt resistent is voor isoniazide en rifampicine.⁴

Behandeling

Extrapulmonale tbc is net als de pulmonale vorm te behandelen met een combinatie van tuberculostatica. Meestal gaat het om isoniazide (INH-toediening), rifampicine, pyrazinamide en ethambutol. De behandeling duurt minimaal zes maanden.

In grote delen van de wereld vormt multiresistente tuberculose een groot probleem voor de volksgezondheid. Deze ontwikkeling zet zich nog steeds voort. Men spreekt van multiresistentie als de tuberkelbacterie resistent is tegen ten minste isoniazide en rifampicine.⁸

Bij verdenking op extrapulmonale tbc verwijst men, net als bij de pulmonale vorm, naar de longarts of de GGD. De tuberculosearts van de GGD houdt zich relatief vaker met moeilijk bereikbare patiënten bezig, zoals drugsverslaafden, alcoholisten, asielzoekers en illegalen met tuberculose.

Conclusie

In deze tijd van toenemende immigratie, internationaal reizen en urbanisatie neemt de incidentie van tbc toe. Vanwege de rela-

tieve onbekendheid bij artsen en de specifieke manier van presenteren wordt de diagnose extrapulmonale tbc echter vaak pas laat gesteld. De twee casussen tonen aan dat huisartsen moeten beseffen dat tuberculose in bijna elk orgaan kan voorkomen en dus niet alleen in de longen. Bij onbegrepen koorts dient extrapulmonale tbc altijd in de differentiële diagnose te staan, zeker als het gaat om een patiënt die tot een risicogroep behoort. Bedacht zijn op tuberculose is van groot belang voor het bestrijden van deze ziekte.

Literatuur

- 1 World Health Organization 2007. Tuberculosis Facts. (http://www.who.int/tb/publications/2007/factsheet_2007.pfd).
- 2 Te Beek LAM, Van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, the Netherlands, 1993-2001. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9.
- 3 Richardus JH, Petersen, LT, Knoppers WJ, Cobelens FGJ, Dolmans WMV. Preventief medisch onderzoek bij asielzoekers in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 13:6:207-14.
- 4 RIVM protocol LCI. (<http://www.RIVM.nl/cib/infectieziekten/tuberculose>).
- 5 Verbon A, Cobelens FGJ. Indicaties voor en betekenis van de tuberculinetest in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:539-43.
- 6 Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, Yildiz F. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Arch Med Res* 2004;35:435-41.
- 7 American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- 8 Shi R, Itagaki N, Sugawara I. Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanisms. *Mini Rev Med Chem* 2007;7:1177-85.

