

Wie denkt er nog aan tuberculose? Overlijden na reactivatie van latente tuberculose bij een oudere patiënt

Auteurs: Houda Es-Safraouy, Wim Stoop, Sander I. van Leuven, Dieneke Z. B. van Asselt

Samenvatting

Latente tuberculose (LTBI) komt vaak voor bij de oudere patiënt. Latente infectie kan gereactiveerd worden door het starten van immunosuppressiva. Bewustwording van de hoge prevalentie van tuberculose (TBC) onder ouderen is daarom belangrijk. Een goede risico-inventarisatie voor het starten van immunosuppressiva draagt bij aan tijdige herkenning en behandeling van LTBI.

De voorgeschiedenis van LTBI bij onze patiënt was niet bekend. Hij was opgenomen op de afdeling geriatrie met algehele achteruitgang na behandeling met immunosuppressiva voor een polyarthritis. Hij had caviterende pulmonale laesies. De Polymerase Chain Reaction test (PCR) detecteerde *Mycobacterium tuberculosis*.

Death of an older patient after reactivation of latent tuberculosis

Abstract

Latent tuberculosis has a high prevalence rate among older patients. Latent tuberculosis could be reactivated when patients are treated with immunosuppression. Therefore it is crucial to create awareness of the high prevalence of tuberculosis in the older patient. A thorough assessment of the risk of infection before starting immune modulating treatments contributes to timely recognition and treatment

Our patient had an unknown history of latent tuberculosis. He was admitted to the geriatric department because of his deteriorating condition after the start of different immunosuppressing drugs for his arthritis. He developed cavitating pulmonary lesions. The PCR detected *Mycobacterium tuberculosis*.

Kernwoorden: extrapulmonaal, IGRA, latent, reactivatie, tuberculose

Keywords: Extrapulmonal, IGRA, Latent, Reactivation, Tuberculosis

Introductie

Tuberculose presenteert zich vaak op een atypische wijze. Dit leidt bij ouderen tot een complexe klinische manifestatie. In deze klinische les beschrijven we de casus van een 87-jarige immuungecompromitteerde patiënt die vermoedelijk overleden is na reactivatie van latente tuberculose. Aan de hand van deze complexe casus willen we laten zien hoe tuberculose zich bij een oudere patiënt kan manifesteren en welke stappen in het behandelproces extra aandacht behoeven. Wie denkt er nog aan tuberculose? Hopelijk denkt u eraan bij uw volgende patiënt.

Casus

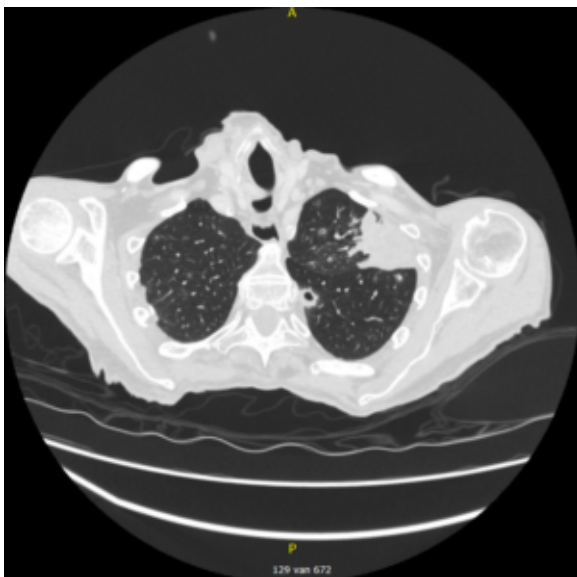
Een 87-jarige man werd in februari 2020 opgenomen op de verpleegafdeling geriatrie met algehele functionele achteruitgang, rugpijn, koorts en gewichtsverlies. De patiënt had sinds 2017 een polyarthritis zonder duidelijke oorzaak waarvoor de reumatoloog hem prednison, methotrexaat en tofacitinib voorgeschreven had. Bij verdenking op een paraneoplastisch

syndroom was in 2018 een CT-thorax verricht. Hier werd een pulmonale apicale verdichting op gezien die bij follow-up zes maanden later onveranderd was en als minder verdacht voor een maligniteit was geïdentificeerd.

Bij opname vonden we een vergrote prostaat, incontinentieklachten, eenmalige hematurie en een Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) waarde van 30 µg/l. Metastasering van een mogelijk prostaatcarcinoom als verklaring voor zijn rugpijn hebben we met een MRI-Lumbale wervelkolom uitgesloten. De geconsulteerde uroloog gaf daarnaast aan dat een niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom niet waarschijnlijk was als oorzaak van de snelle functionele achteruitgang van de patiënt. We hebben met de gemaakte MRI een spondylodiscitis als verklaring minder waarschijnlijk gemaakt, er werd wel een wigvormige inzakkingsfractuur van L3 gezien.

Voor een pulmonale verdichting links op de RX-thorax in combinatie met koorts hebben we de patiënt antibiotisch behandeld met ceftriaxon voor zeven dagen. De werkdiagnose was een bacteriële pneumonie met mogelijke onderliggende maligniteit als verklaring voor de langer bestaande achteruitgang. Patiënt knapte op en een geriatrisch revalidatietraject werd aangevraagd. Drie dagen na het staken van de kuur kwam de koorts echter terug, waarna snelle achteruitgang volgde met persisterende koortspiëken, forse anorexie en delier.

Een nieuwe CT-thorax liet een uitgebreide consolidatie links zien, naast meerdere nodulaire afwijkingen over beide longvelden inclusief caverende laesies met een forse hilaire lymfeklier (Figuur 1). Na consultatie van de afdeling longgeneeskunde hebben we de consolidatie antibiotisch behandeld als een in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, namelijk met amoxicilline-clavulaanzuur.



Figuur 1. Caverende laesies pulmonaal[\[anchor id=253049\]](#)

Vanwege de caverende laesies kwam tuberculose hoger in de differentiaal diagnose. Omdat de patiënt niet hoestte, verrichtten we een sputuminductie ten behoeve van een sputumkweek op mogelijke bacteriële en virale verwekkers. Tuberculosescreening werd hierin meegenomen.

Ondanks de behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur ging patiënt helaas verder achteruit en gaf consistent aan niet meer behandeld te willen worden. Na een constructief gesprek werd een symptoomgerichte behandeling ingezet. De patiënt overleed drie dagen later. Een dag na zijn overlijden bleek de Polymerase Chain Reaction test (PCR) positief op *Mycobacterium tuberculosis*. De auraminekleuring op zuurvaste staven (microscopie) was negatief; de vloeibare tuberculosekweek was niet te beoordelen vanwege contaminatie en de kweek op het vaste medium bleef gedurende acht weken negatief (Figuur 2).



Figuur 2. Tijdslijn ziektebeloop; 2017-2020[[anchor id=253049](#)][/[anchor](#)]

Beschouwing

Retrospectief wees een combinatie van gegevens in de richting van een actieve tuberculose: de hoge leeftijd, immuungecompromitteerde status, de langer bestaande pulmonale verdichting met nu caviterende laesies en de hieronder beschreven hetero-anamnese van een oud litteken in de long. De wervelinzakking en de polyarthritis in de voorgeschiedenis kunnen passen bij extrapulmonale tuberculose die langer speelde. De eerdere negatieve Interferon Gamma Release Assays (IGRA-testen) van 2018 waren waarschijnlijk fout-negatief.

Anamnese

Op de polikliniek reumatologie waren eerdere TBC-contacten uitgevraagd voordat behandeling met immunosuppressiva voor zijn polyarthritis werd opgestart. Hierop was het antwoord telkens nee. Pas tijdens ons familiegesprek op de verpleegafdeling kwam aan het licht dat de patiënt in het verleden jaarlijks controlefoto's liet maken van een litteken op zijn long. De algemene vraag over tuberculosecontacten bleef hij negatief beantwoorden, maar hij kon zich wel levendig herinneren dat hij controle longfoto's kreeg bij de afdeling tuberculosebestrijding van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD). De patiënt was in Nijmegen geboren in een gezin met een Italiaanse vader en een Nederlandse moeder. Hij is vaak op vakantie geweest binnen en buiten Europa. Tijdens reguliere gezondheidscontroles waren onregelmatigheden op zijn longen gedetecteerd.

Uit onderzoek van de GGD bleek de patiënt tussen 1958 en 1970 onder controle te zijn geweest vanwege een latente tuberculose-infectie (LTBI) met destijds een huidreactie van 21mm op de tuberculine huidtest (THT ofwel Mantoux-test) en stabiele restafwijkingen op de X-Thorax, waarvoor hij nooit is behandeld. Deze informatie was bij ons en bij de huisarts niet bekend. Eerdere bekendwording van deze voorgeschiedenis had waarschijnlijk geresulteerd in behandeling van zijn LTBI voorafgaand aan het starten van de immunosuppressiva. Bij opname op de afdeling geriatrie zou dan ook eerder contact geweest zijn met de TBC-deskundige.

Klinische manifestatie

De meest voorkomende symptomen van tuberculose zijn algemene verschijnselen zoals koorts, moeheid, lusteloosheid, gewichtsverlies, subfebriele temperatuur en nachtzweeten. Daarnaast komen symptomen voor die veroorzaakt worden door de specifieke lokalisatie van het ziekteproces. Het stellen van de diagnose bij de oudere patiënt kan complex zijn door de combinatie van symptoomarmoede, multipole alternatieve verklaringen bij multimorbiditeit en de atypische presentatie.

Onze patiënt had noch hoestklachten noch nachtzweeten. Hij was wel afgevallen, aanvankelijk geduid bij een mogelijk onderliggende maligniteit dan wel in het kader van overbelasting als mantelzorgverzorger voor zijn echtgenote met dementie. De hematurie en rugpijn werden geanalyseerd, maar leidden niet tot aanknopingspunten die zijn klinische achteruitgang konden verklaren. De rugpijn die sinds drie maanden bestond was geduid bij de wervelinzakking. Bij revisie kon dit ook een ossale lokalisatie van tuberculose zijn. De polyarthritis had geen duidelijke diagnose. Het werd geduid als een mogelijke overlap tussen polymyalgia reumatica en reumafactor negatieve reumatoïde artritis, paraneoplastisch verschijnsel en *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema* (RS3PE) syndroom. Voor de refractaire gewrichtsklachten werden verschillende immunosuppressiva geprobeerd (methotrexaat, etanercept, hydroxychloroquine en adalimumab). Retrospectief kon de polyarthritis ook tuberculose-geassocieerd zijn geweest.¹

Achtergrond

Nederland en België zijn landen met een lage incidentie van tuberculose. In 2018 was de incidentie in Nederland 4.7/100.000

mensen en in België 8.6/100.000.² De ziekte komt vaker voor bij migranten uit endemische landen. Latente tuberculose komt vaak voor bij ouderen (Figuur 3).



Figuur 3. Grafiek; Prevalentie latente tuberculose in oudere mannen

Tuberculose wordt veroorzaakt door bacteriën van het Mycobacterium tuberculosis-complex. Het komt meestal voor in de longen (pulmonale tuberculose), maar kan zich in het hele lichaam openbaren (extrapulmonale tuberculose). In tegenstelling tot de dalende algehele incidentie neemt de incidentie van extrapulmonale TBC-gevallen de laatste jaren juist toe als gevolg van de toenemende migratie en internationale reizen, naast het waarschijnlijke effect van immunosuppressieve therapieën. In Nederland heeft bijna 40% van de TBC-patiënten de extrapulmonale vorm.³

Tuberculose wordt verspreid via aërosolen. De vaak symptomeloze primaire infectie veroorzaakt een complexe immuunrespons van alveolaire macrofagen en T-cellen op geïnhaleerde tuberkelbacteriën. Bij de meeste individuen leidt deze respons tot het controleren of het klaren van de infectie en een langdurige sensibilisatie van T-cellen tegen M. tuberculosis antigenen.⁴ Wanneer de bacterie geremd maar niet geklaard wordt en in de macrofagen persisteert, is er sprake van een LTBI. In gevallen van verminderde afweer kan de LTBI gereactiveerd worden.

Diagnostiek

Bij onze patiënt waren in de loop van 2018 twee IGRA's afgenomen in het kader van TBC-screening voor de start van de behandeling met immunosuppressiva, beide testen waren negatief.

Latente tuberculose

Er is geen gouden standaard om LTBI vast te stellen; het betreft altijd een waarschijnlijkheidsdiagnose.^{5,6} Er worden twee testen gebruikt om een latente infectie op te sporen. De specifieke immuunrespons wordt namelijk zichtbaar gemaakt met de THT of met IGRA. Beide testen worden minder betrouwbaar op hogere leeftijd als gevolg van anergie en waning. Anergie is een verminderd vermogen om een type-IV overgevoelighedsreactie te ontwikkelen. De sensitiviteit van de THT is 95% bij een afkapwaarde van 10mm. Deze kan worden verlaagd door anergie en een leeftijd hoger dan 65 jaar. Een vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) verlaagt de specificiteit.^{6,7}

Het waning-fenomeen vormt ook een oorzaak van verminderde sensitiviteit bij oudere volwassenen.^{6,8} Als het T-cel geheugen is afgenomen kunnen personen met een LTBI een negatieve testuitslag bij een eerste THT hebben. Deze leeftijdsafhankelijke afname komt voor vanaf het vijftigste levensjaar. Onder geriatrische patiënten in België werd de mate van waning geschat op 24-34% voor 65- tot 74-jarigen en op 39-56% voor 75-84-jarigen.⁶ In de literatuur wordt verder beschreven dat een hogere leeftijd geassocieerd is met fout-negatieve IGRA's.⁹

Actieve tuberculose

Diagnostiek naar actieve TBC vindt plaats met behulp van microscopisch onderzoek, PCR-test en kweek. De specificiteit van het microscopisch onderzoek is hoog voor pulmonale TBC (>90%). De sensitiviteit van de PCR's is mede afhankelijk van de microscopie. Voor microscopie-positief materiaal is dat gemiddeld 95-100%, voor microscopie-negatief materiaal is dat aanzienlijk lager (gemiddeld 60%). Daarom kan een negatieve PCR niet worden gebruikt om TBC uit te sluiten. De specificiteit is >95% voor zowel microscopisch positief als negatief materiaal. In onze casus was de kweek op vast medium negatief. De

diagnose actieve tuberculose wordt echter niet altijd microbiologisch middels een kweek bevestigd, in 2018 slechts bij 69% van de patiënten.⁴

Beeldvorming kan ondersteunend zijn. Wij werden gealarmeerd door de caviterende laesies op de CT-thorax die volgens internist-infectiologen pasten bij actieve tuberculose. De eerder vastgestelde wervelinzakking betrof mogelijk een extrapulmonale TBC-lokalisatie. Obductie heeft bij onze patiënt niet plaats kunnen vinden door de COVID-19 crisis.

Organisatie van zorg

Onze patiënt was niet in isolatie verpleegd. Retrospectief had dit wel gemoeten ondanks het ontbreken van hoestklachten. De kans op transmissie hangt samen met de bacteriële belasting. Als onze patiënt meer bacteriën in zijn respiratoire systeem had gedragen dan hadden de zorgverleners, die in nauw contact met hem stonden, ook besmet kunnen raken tijdens een gesprek of hulp bij het douchen.¹⁰ De mate van besmettelijkheid van deze patiënt met longtuberculose werd als relatief laag ingeschat vanwege de afwezigheid van hoestklachten, de negatieve auraminetest van het sputum en de sputumkweek die na weken nog niet positief was geworden. De GGD verrichtte een contactonderzoek in de eerste kring. Bij drie (schoon)kinderen was de IGRA twee maanden na het laatste contact negatief. Hierdoor was er geen reden om familieleden of personeelsleden met minder nauwe contacten te onderzoeken. Bij onze patiënt was de bacteriële belasting meest waarschijnlijk zodanig laag dat geen transmissie heeft plaatsgevonden.

Screening

Voor het starten van immunosuppressiva heeft de behandelende reumatoloog zorgvuldig de protocollen gevolgd, TBC-contacten werden uitgevraagd en IGRA's afgenomen. Vragen of een patiënt eerder bij de GGD bekend was of daar controle longfoto's kreeg, geeft echter meer informatie dan enkel of een patiënt TBC-contacten heeft gehad. Daarnaast is het raadzaam om de hetero-anamnese naar TBC-contacten uit te diepen vanwege mogelijke cognitieve stoornissen op deze leeftijd. Indien de hetero-anamnese wijst in de richting van een TBC-infectie, dan kan laagdrempelig contact volgen met de GGD voor een complete voorgeschiedenis. Afhankelijk van de verkregen informatie kan met de TBC-consulent overlegd worden over eventuele aanvullende diagnostiek.¹¹ In België kan contact opgenomen worden met de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT) of de Franse zusterorganisatie Fonds des affections respiratoires (FARES).

Conclusie

De klinische manifestatie, diagnostiek en organisatie van zorg zijn uiterst complex voor de oude patiënt met tuberculose in de differentiaal diagnose. Latente tuberculose heeft een hoge prevalentie bij oudere patiënten, vooral die met een migratieachtergrond. De vooraf kans op reactivatie van LTBI bij een immuun gecompromitteerde status is groot. De anamnese is vaak niet compleet, de klachten niet doorslaggevend en de lokalisaties kunnen extrapulmonaal zijn. Tevens wordt het diagnostisch proces gecompliceerd door het vaker voorkomen van fout-negatieve THT en IGRA-testen op oudere leeftijd naast de reeds bestaande multimorbiditeit. Wij raden u aan om bij een verdenking van tuberculose tijdig met de GGD in uw regio te overleggen om een eventuele bij u onbekende voorgeschiedenis te achterhalen. Tevens wordt het aanbevolen laagdrempelig te overleggen met de TBC-deskundige, gezien de lage incidentie van de ziekte en daarmee de afgenomen parate kennis erover bij de meeste zorgverleners. Zinvolle aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling kunnen dan besproken worden.

Auteurs

Houda Es-Safraouy

Radboudumc Nijmegen

AIOS klinische geriatrie

Corresponderend auteur:

Safraouy.houda@gmail.com

Wim Stoop

GGD Gelderland-Midden

Arts tuberculose-bestrijding

Sander I. van Leuven

Radboudumc Nijmegen

Reumatoloog

Dieneke Z. B. van Asselt

Klinisch geriater, Medisch Centrum Leeuwarden, Centrum Geriatrie

sinds 2015: afdeling Geriatrie RadboudUMC, Nijmegen

Literatuurlijst

1. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):319-43.
2. De Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (KNCV) Handboek tuberculose. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds, 2020. <https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/> [Geraadpleegd op 15-12-2020]
3. 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):1375-82.
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-73.
5. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127-135.
6. De Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (KNCV) Tuberculosefonds. Richtlijn Diagnostiek (latente) tuberculose infectie. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds, 2019. <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/01/4.2.-Richtlijn-LTBI-diagnostiek.pdf> [Geraadpleegd op 15-12-2020]
7. Stead WW, To T. The Significance of the Tuberculin Skin Test in Elderly Persons. *Ann Intern Med.* 1987;107(6):837-42.
8. Van den Brande P, Demedts M. Four-Stage Tuberculin Testing in Elderly Subjects Induces Age-Dependent Progressive Boosting. *Chest.* 1992;101(2):447-50.
9. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al. Clinical Utility of the QuantiFERON TB-2G Test for Elderly Patients With Active Tuberculosis. *Chest.* 2008;133(5):1196-202.
10. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):101.
11. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn Tuberculosescreening Voorafgaand Aan Immunosuppressieve Medicatie. Federatie van Medisch Specialisten, 2020. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immunosuppressiva/startpagina.html#tab-content-general [Geraadpleegd op 15-12-2020]