

Klinische les

**Pericarditis tuberculosa bij een 29-jarige patiënte van Indonesische origine;
hoe COVID-19 leidt tot vertraagde diagnostiek van een complex ziektebeeld**

L.A. Grutters, J.W. van den Berg (longarts), N.J.J. Schlösser (longarts)

Samenvatting

Op de spoedeisende hulp wordt bij een 29-jarige patiënte met verdenking op cholecystitis een diagnostische abdominale echografie verricht in verband met pijn in de bovenbuik sinds één week die enkele malen per dag piekt. De echografie toont pericardeffusie, beiderzijds pleuravocht en ascites. Aanvullende diagnostiek identificeert *Mycobacterium tuberculosis* in het pericardvocht. De diagnose luidt: pericarditis tuberculosa met abdominale en pleurale betrokkenheid. Uit de anamnese blijkt dat patiënte van Indonesische origine is en sinds februari 2020 in Nederland verblijft. Na initiële screening is het tuberculosescreeningsprogramma via de Gemeentelijke Gezondheidsdiensten gestagneerd wegens de COVID-19 pandemie. In deze les wordt duidelijk dat de diagnose extrapulmonale tuberculose complex is. Daarnaast blijkt uit deze les dat iedere arts aan tuberculose moet denken, zeker gezien de verwachting is dat gemiste en vertraagde diagnoses zich alsnog zullen presenteren met vergevorderde ziekte. Tijdige diagnostiek en adequate behandeling zijn essentieel om de risico's op morbiditeit, mortaliteit en verspreiding te beperken.

Keywords: tuberculose, extra-pulmonale tuberculose, pericarditis, COVID-19, Gemeentelijke Gezondheidsdiensten

Inleiding

Op de spoedeisende hulp (SEH) presenteert zich een patiënte met pijn in de bovenbuik sinds één week die enkele malen per dag piekt. Bij verdenking op cholecystitis wordt een diagnostische abdominale echografie verricht welke pericardeffusie, beiderzijds pleuravocht en ascites toont. Aanvullende diagnostiek in het pericardvocht identificeert *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Uit de anamnese is gebleken dat patiënte recentelijk geïmmigreerd is vanuit Indonesië. Na initiële screening (welke negatief was) voor het tuberculosescreeningsprogramma via de Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD), is zij sinds de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemie niet meer opgeroepen voor het follow-up programma. Omdat Indonesië een hoog endemisch gebied is voor tuberculose (TB) zou dat wel geïndiceerd zijn geweest.

Deze patiënt is gekozen voor de klinisch les omdat TB zich kan manifesteren in het gehele lichaam en iedere arts ermee in aanraking kan komen. De klachten zijn vaak niet eenduidig en de diagnose kan gemakkelijk gemist worden. Tijdige diagnostiek en adequate behandeling zijn essentieel ter preventie van vergevorderde ziekte. Daarnaast is opsporing van TB van groot maatschappelijk belang om verspreiding tegen te gaan. Deze les benadrukt naast de complexiteit van de diagnostiek ook het belang van waarborging van TB-screening voor immigranten en asielzoekers uit hoog endemische gebieden, ook in tijden van landelijke crisis.

Ziektegeschiedenis

Het betreft een 29-jarige patiënte die sinds een week pijn in de bovenbuik heeft. Aangezien zij bekend is met refluxklachten, wijt zij in eerste instantie daaraan de klachten. Wanneer protonpompremmer gebruik niet helpt, bezoekt zij de huisarts en wordt doorverwezen naar de SEH.

Op de SEH vertelt zij sinds één week plots ontstane bovenbuikspijn te hebben die zeurend aanwezig is en enkele malen per dag piekt. Haar eetlust is afgenomen. Zij vertelt een aantal maal gele ontlasting te hebben gehad van normale consistentie, zonder bloed of slijm. Patiënte geeft geen pijn op de borst of houdingsafhankelijke pijn aan. Er zijn geen klachten van gewrichten, gewichtsverlies of nachtzweeten. De overige tractus anamnese is niet afwijkend. Bij lichamelijk onderzoek wordt een stilliggende vrouw gezien, zij heeft een tachycardie (115/min) en koorts (39.3 graden). In epigastrio en rechtsboven in de buik is er sprake van défense musculaire en drukpijn. Overig lichamelijk onderzoek is niet afwijkend. Bovenaan de differentiaaldiagnose van de SEH-arts staat een cholecystitis. Verdere beschrijving en onderbouwing van de differentiaaldiagnose op de SEH valt buiten het bestek van deze les. Abdominale echografie wordt verricht als diagnosticum voor cholecystitis. De echografie toont geen cholecystitis, maar wel pericardeffusie, beiderzijds pleuravocht en ascites. Patiënte wordt overgedragen aan de cardiologie en de longgeneeskunde.

De differentiaaldiagnose bij pericardvocht, pleuravocht en ascites is zeer breed. Allereerst wordt gedifferentieerd tussen een infectieuze of een niet-infectieuze origine. Infectieus wordt gedacht aan reactief pericardvocht bij een virale of, een zeldzamere, bacteriële infectie [1]. De aanwezigheid van koorts pleit hiervoor, maar is aspecifiek. Anamnestic zijn er geen infectieuze klachten van hoesten, keelpijn of huidafwijkingen. Niet-infectieus wordt gedacht aan een systeemziekte. De vochtophoping in meerdere orgaansystemen pleit hiervoor. Ook wordt er rekening gehouden met een maligniteit. Ascites bij een vrouw kan duiden op peritonitis carcinomatosa, meestal op basis van een gynaecologische tumor [1]. De familieanamnese is negatief voor auto-immuunziekten en maligniteiten. Daarnaast zijn er geen klachten van gewrichten, gewichtsverlies of nachtzweeten.

Aanvullend onderzoek wordt ingezet om het onderscheid tussen infectieuze en niet-infectieuze origine te kunnen maken. Labonderzoek toont een matig verhoogd CRP van 65 (zie tabel 1). Serumanalyse op ANA/ENA blijkt negatief, waardoor auto-immuniteit minder waarschijnlijk is. Er wordt een pericarddrainage uitgevoerd die sero-sanquinolent (bloederig) pericardvocht toont. Het lactaatdehydrogenasegehalte in het vocht is hoger dan in het serum hetgeen duidt op een exsudaat (zie tabel 1) [1]. Sero-sanquinolent exsudatief vocht past bij infectie, in het bijzonder TB, ook wordt gedacht aan een maligniteit [1].

Uit de anamnese komt naar voren dat patiënte in februari 2020 naar Nederland is geïmmigreerd vanuit Indonesië om zich hier met haar Nederlandse vriend te vestigen. Er is geen bekend contact geweest met TB-patiënten. TB-screening bij binnenkomst in Nederland middels thoraxfoto toonde geen afwijkingen. Vervolgscreening door de GGD heeft echter niet plaatsgevonden wegens de COVID-19 pandemie. Aangezien M. tuberculosis de meest voorkomende oorzaak van pericardeffusie is in hoog endemische gebieden zoals Indonesië, wordt specifiek aanvullende diagnostiek naar TB verricht [2].

Aanvullende fluorescente kleuringen op het pericardvocht middels Ziehl-Neelsen en Auramine tonen microscopisch geen zuurvaste en staafvormige tuberkelbacteriën aan. Daarentegen identificeert de Polymerase Chain Reaction (PCR) wel het M.

tuberculosis complex in het pericardvocht. De kweekuitslag is ten tijde van het schrijven van deze klinische les nog onbekend.

Op basis van bovenstaande kan met zekerheid de diagnose pericarditis tuberculosa worden gesteld. De aanwezigheid van ascites duidt op mogelijke abdominale betrokkenheid. Na het uitslaggesprek maakt patiënte zich ernstig zorgen om haar omgeving vanwege haar potentiële besmettelijkheid. Een thoraxfoto wordt gemaakt om pulmonale betrokkenheid nogmaals te analyseren. De foto laat geen pulmonale afwijkingen zien, wel toont deze een bolvormige hartconfiguratie passend bij pericarditis (zie figuur 1) [1]. Omdat TB zich verspreidt middels aerosolen wordt het sputum driemaal geanalyseerd op zuurvaste staven en volgt PCR [3]. Besmettelijke TB met pulmonale betrokkenheid wordt uitgesloten bij afwezigheid van hoest, een thoraxfoto zonder pulmonale afwijkingen, afwezigheid van zuurvaste staven in het sputum en een negatieve sputum PCR (kweekuitslag volgt) [3]. Het pleuravocht wordt geduid bij een extra-pulmonale manifestatie van TB in beide pleura [4].

Beloop

Gezien de pijnklachten van patiënte wordt behandeld met paracetamol en kortwerkend oxycodon en volgt een ontlastende pericarddrainage. Behandeling voor pericarditis wordt opgestart middels colchicine en aspirine [1]. Intensieve behandeling met tuberculostatica gedurende zes maanden wordt opgestart middels dagelijks isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol [3]. Aan patiënte wordt uitgelegd dat deze middelen potentieel hepato-, neuro- en dermatotoxisch zijn [3,5,6]. Exsudatieve pericarditis tuberculosa kan in 20-50% van de gevallen pericarditis constrictiva geven ondanks behandeling middels tuberculostatica. Deze complicatie kent zonder thoraxchirurgische interventie een hoge mortaliteit [2]. Daarom wordt ook een prednisolon afbouwschema gestart [1,2]. Gezien de verbeterende kliniek en de nadrukkelijke wens van patiënte om naar huis te gaan, wordt besloten tot poliklinische follow-up. Na de positieve PCR test werd reeds melding gemaakt bij de GGD (groep B1 meldingsplichtige ziekten) [5]. Aangezien er geen sprake is van besmettelijkheid volgen geen isolatiemaatregelen. Patiënte is gerustgesteld. Er volgen laboratorium en poliklinische controles, vanwege de potentiële langere termijn complicaties van TB (abdominale obstructie, perforatie, fisteling en constrictieve pericarditis), mogelijke bijwerkingen van de tuberculostatica en ter monitoring van de therapie [7].

Beschouwing

TB wordt veroorzaakt door infectie met bacteriën van het Mycobacterium tuberculosis complex. In de meeste gevallen tast TB de longen aan, maar in 24% van de gevallen presenteert de ziekte zich extrapulmonaal [8]. Pulmonale TB verspreidt zich via aerosolen door hoesten of niezen. Extrapulmonale tuberculose (EPTB) is meestal het gevolg van hematogene, lymfogene, of directe verspreiding vanuit een aangrenzende primaire focus in de long naar andere orgaansystemen [4]. Bij immunocompetente personen treedt meestal geen ziekte op na infectie. De bacterie wordt ofwel direct opgeruimd of onder controle gehouden door het lichaam (latente infectie). Het is belangrijk te weten dat 10% van de geïnfecteerden later alsnog de ziekte ontwikkelt, waarvan 60% in de eerste twee jaar na infectie [3,4].

Nederland is één van de landen met de laagste TB-incidentie ter wereld. Wereldwijd krijgen jaarlijks ongeveer 10 miljoen mensen TB [5]. In 2020 werden in Nederland 623 TB-patiënten gemeld bij de GGD [9]. Driekwart van hen was niet in Nederland geboren. In de Vreemdelingenwet is bepaald dat immigranten via de GGD gescreend worden middels een thoraxfoto bij binnenkomst wanneer zij uit een land komen met een TB-incidentie hoger dan 100 per 100.000 personen en langer dan drie maanden in Nederland willen verblijven. Omdat alle immigranten beschouwd worden als latent besmet, volgt geen diagnostiek naar dragerschap. Voor immigranten uit een land met een TB-incidentie hoger dan 200 per 100.000 personen is halfjaarlijkse vervolgscreening middels thoraxfoto gedurende de eerste twee jaar na aankomst aanbevolen omdat dan de meerderheid van de geïnfecteerden de ziekte ontwikkelt. Deze vervolgscreening is niet wettelijk verplicht. Indonesië heeft een geschatte TB-incidentie van 391 per 100.000 inwoners [6,10].

De expertise in diagnostiek en behandeling van TB ligt bij de GGD. Daarnaast spelen longartsen een belangrijke rol in het diagnosticeren en behandelen van symptomatische patiënten [6]. De diagnostiek naar EPTB is complex en als gouden standaard moet de bacterie in lichaamsvocht worden aangetoond [11]. Gezien het feit dat een tuberkelbacterie zich eens per circa 20 uur deelt, vergt deze methode tijd. PCR-analyse en fluorescente kleuringen zijn een goed alternatief om snellere diagnostiek te verrichten [11]. De kweek is noodzakelijk om eventuele resistentie voor tuberculostatica te analyseren.

Extra-pulmonaal manifesteert TB zich meestal pleuraal of in de lymfeklieren, ook gastro-intestinaal, musculoskeletaal, cardiovasculair en in het centrale zenuwstelsel komt het voor. TB wordt ook wel de grote 'mimicker' genoemd en iedere arts kan ermee in aanraking komen. Zoals bovenbeschreven wordt screening gedaan middels thoraxfoto's. Uit de literatuur is gebleken dat een normale thoraxfoto EPTB niet uitsluit [4]. In het geval van patiënte zien we op de thoraxfoto in het ziekenhuis een vergrote, bolvormige hartconfiguratie. Volgens Le Roux et. al. [4] past dit bij pericarditis tuberculosa. De onderliggende pericardeffusie is een langzaam progressief proces dat potentieel vroegtijdig onderkent was bij screening [1]. In het geval van gastro-intestinale TB wordt bij 15-50% van de patiënten suggestieve aspecifieke bevindingen op de thoraxfoto gezien zoals calcificaties in lymfeklieren of organen [7,12]. Dit was niet zo bij patiënte. Literatuuronderzoek wijst uit dat de afwezigheid van karakteristieke bevindingen op de thoraxfoto en het feit dat klachten niet meteen als TB herkend worden, leidt tot onderdiagnostiek, vertraagde diagnostiek en een significante stijging in morbiditeit en mortaliteit [4,7]. Patiënten presenteren zich met vergevorderde ziekte met extensieve destructie van de betrokken orgaansystemen [4,12]. In geval van patiënte zou vroegtijdige signalering via het screeningsprogramma haar kans op vergevorderde ziekte en daarmee risico's op langere termijn complicaties hebben kunnen verminderen. Ahmadi et al. [7] presenteren een vergelijkbare casus en beschrijven langetermijn complicaties zoals abdominale perforatie en fisteling. Hun werk maakt duidelijk dat iedere arts alert moet zijn op EPTB.

Patiënte geeft aan niet opgeroepen te zijn voor de vervolgscreening sinds de COVID-19 pandemie. Er zijn online geen officiële documenten terug te vinden waaruit dit blijkt. Opvallend is dat de cijfers van het RIVM laten zien dat ten tijde van de COVID-19 maatregelen de TB-incidentie in Nederland daalde. In 2020 werd met

een afname van 17% ten opzichte van 2019 de grootste daling in 50 jaar waargenomen [9]. Een verklaring hiervoor is de afname van overdracht door het houden van afstand. Daarnaast speelt een afname van het aantal immigranten en asielzoekers een rol. Anderzijds kan het een weerspiegeling zijn van de onmogelijkheid voor immigranten en asielzoekers om de vervolgscreening te doorlopen, een verminderd zorgaanbod en het feit dat mensen minder naar de dokter gaan. De kans is dan ook groot dat deze personen zich later alsnog zullen melden, mogelijk met ernstigere klachten. Dit vergroot het besmettingsrisico en vormt daarmee een potentieel gevaar voor de maatschappij. Naast de daling van de landelijke TB-incidentie, waarschuwt ook de Wereldgezondheidsorganisatie voor een wereldwijde stagnatie in de TB-bestrijding. Naar schatting hebben in 2020 1.4 miljoen minder mensen in hoog endemische gebieden behandeling voor TB ontvangen dan in 2019 [13]. Naar verwachting zal het aantal immigranten en asielzoekers bij stabilisatie van COVID-19 weer toenemen en zal daarmee ook TB de kans krijgen om zich wereldwijd te verspreiden.

Concluderend, deze les onderstreept dat TB vele presentatievormen kent die herkenning en behandeling vereisen. Iedere arts kan in principe met (EP)TB te maken krijgen. Vanwege de stagnatie van het screeningsprogramma door de COVID-19 pandemie en de tijdelijke terugloop van immigranten en asielzoekers valt te verwachten dat gemiste en vertraagde diagnoses zich alsnog in ziekenhuizen zullen presenteren, mogelijk met vergevorderd en complex ziektebeeld. Bovenbeschreven patiënte had een latente TB-infectie en ontwikkelde pericarditis. Het is echter niet zeker dat deze was ondervangen met vervolgscreening. Anderzijds had patiënte een pulmonale besmettelijke TB kunnen ontwikkelen. Deze klinisch les heeft mij persoonlijk geleerd dat TB een complexe ziekte is met grote risico's voor de gezondheid op de lange termijn voor zowel het individu (hoge morbiditeit) als voor de maatschappij (TB-verspreiding). Ik zal daarom alert zijn de ziekte op te nemen in mijn differentiaaldiagnose, specifiek bij patiënten die zijn geïmmigreerd uit hoog-endemische gebieden.

Bronvermelding

- [1] Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
- [2] López-López J, Posada-Martínez E, Saldarriaga C, Wyss F, Ponte-Negretti C. Tuberculosis and the heart. *J Am Heart Assoc* 2021;10(7):1–10.
- [3] KNCV Tuberculosefonds. Handboek tuberculose Nederland 2020. https://www.kncvtbc.org/uploaded/2020/10/11.1_Algemeen-2.pdf (geraadpleegd op 24 mei 2021).
- [4] Le Roux C, Vlok SSC. The silent pandemic in South Africa : Extra-pulmonary tuberculosis from head to heel. *S Afr J Rad* 2021;25(1):1–9.
- [5] Rijksinst Voor Volksgezond En Milieu. LCI-richtlijn Tuberculose 2019. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose> (geraadpleegd op 24 mei 2021).
- [6] Slump E, van Beurden K, Erkens C, Schimmel H, van Soelingen D, de Vries G. Tuberculose in Nederland 2019 - Surveillancerapport. Ed. 2019, Bilthoven, Rijksinst. voor Volksgezond. en Milieu, 2020.
- [7] Ahmadi F, Tapper L, Al-obudi Y. Case report Asymptomatic peritoneal

- tuberculosis in a patient with a non-remitting fever and isolated pulmonary symptoms : a case report and literature review. *Radiol Case Reports* 2021;16:1679–84.
- [8] Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> (geraadpleegd op 24 mei 2021).
- [9] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tuberculose 2021. <https://www.rivm.nl/tuberculose> (geraadpleegd op 24 mei 2021).
- [10] KNCV Tuberculosefonds. Landenlijst tbc-screening 2019. https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/01/5.2_BCG.pdf (geraadpleegd op 24 mei 2021).
- [11] Elbrolosy AM, Helbawy RH El, Mansour OM, Latif RA. Diagnostic utility of GeneXpert MTB / RIF assay versus conventional methods for diagnosis of pulmonary and extra- pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol* 2021;21(1):1–10.
- [12] Rasheed S, Zinicola R, Watson D, Bajwa A, Mcdonald PJ. Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Color Dis* 2007;9:773–83.
- [13] World Health Organization. COVID-19 highlights urgent need to reboot global effort to end tuberculosis 2021. <https://www.who.int/news/item/22-03-2021-covid-19-highlights-urgent-need-to-reboot-global-effort-to-end-tuberculosis> (geraadpleegd op 24 mei 2021).

Tabellen en grafieken waarnaar in de tekst is verwezen

Tabel 1. Overzicht van relevante aanvullende diagnostiek

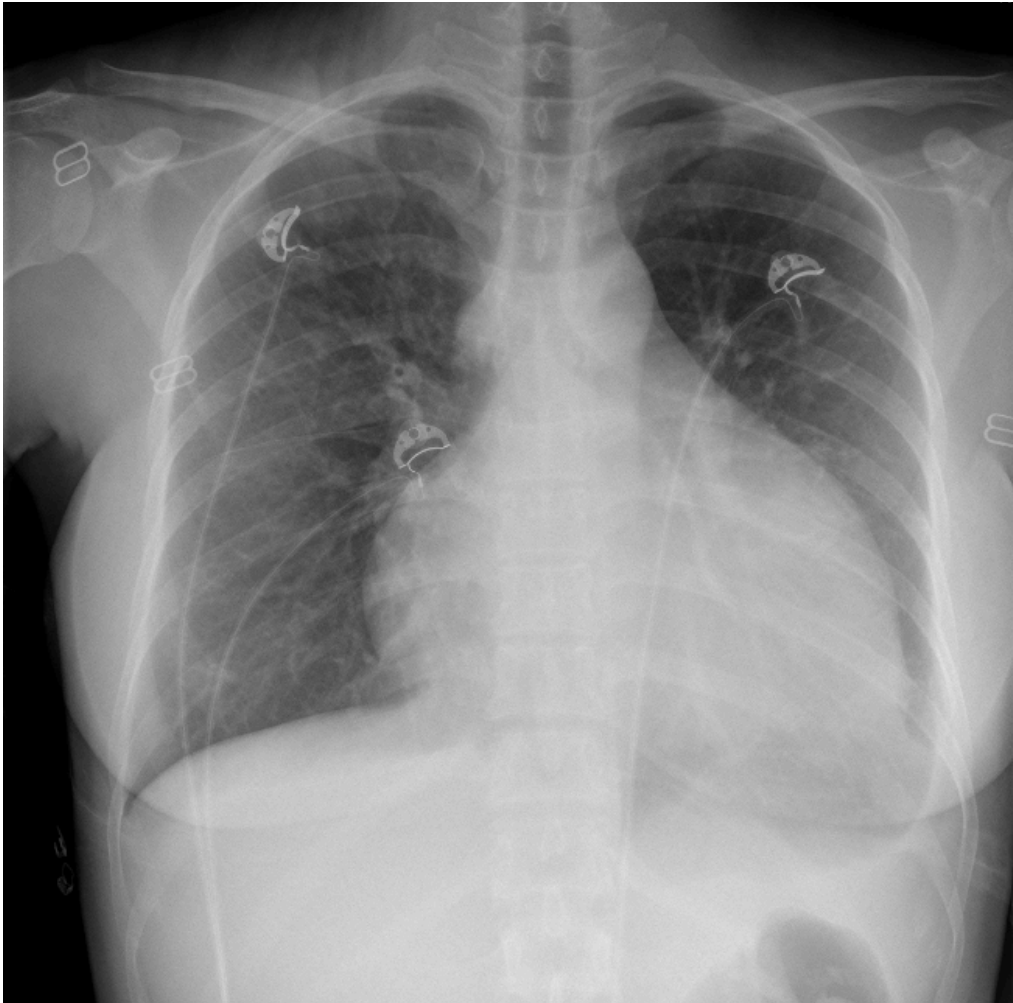
Aangevraagd onderzoek	Normaalwaarden	Resultaat	Interpretatie
<u>Serum</u>			
CRP	<5 mg/L	65	Milde inflammatie
Leukocyten	4.0-10.0 x 10 ⁹ /L	7.6	na
Hemoglobine	7.5-10.0 mmol/L	8.0	Geen anemie
Albumine	35-55 g/L	42	na
LDH	50-250 U/L	196	na
ASAT	0-40 U/L	17	na
ALAT	0-40 U/L	8	na
Alkalisch fosfatase	35-105 U/L	63	na
GGT	<40 U/L	21	na
Bilirubine, totaal	<17 umol/L	4	na
<u>Pericardvocht</u>			
Albumine	Vergelijk met het serum	32	Exsudaat [1]
LDH		417	
<u>Immunologie</u>			
ANA/ENA- screening	nvt	Negatief	Auto-immuun ziekte minder waarschijnlijk.
<u>Functieonderzoek</u>			
Echocardiogram	nvt	Sinusritme 100/min, intermediaire hartas, geleidingstijden binnen de norm, PTA-depressie, geen significante ST segment afwijkingen.	Aanwijzingen voor pericarditis.
Aangevraagd onderzoek	Vraagstelling	Resultaat	Interpretatie
<u>Beeldvorming</u>			
Echo abdomen	Galwegdilatatie, wandverdikking, galstenen?	Pericardeffusie, pleuravocht beiderzijds en een spoor ascites.	Cholecystitis uitgesloten, multi-organ betrokkenheid.
Echo hart	Hoeveelheid pericardeffusie, tamponade?	Pericardeffusie tot 10mm, geen aanwijzingen voor inflowbelemmering.	Klinisch en echografisch geen aanwijzingen voor tamponade.
X-thorax	Pleuravocht, infiltraten, haardvormige afwijkingen, calcificaties, vergroot hart?	Fors vergroot hart en heldere longvelden.	Aanwijzingen voor pericardvocht, geen pulmonale betrokkenheid.
<u>Microbiologisch onderzoek</u>			

<i>Pericardvocht</i>			
Ziehl-Neelsen & Auramine	nvt	Geen zuurvaste staven.	Geen TB-infectie aangetoond.
DNA/RNA detectie	nvt	Mycobacterium tuberculosis complex.	TB-infectie aangetoond.
<i>Sputum</i>			
Auramine	nvt	Geen zuurvaste staven.	Geen pulmonale tuberculose.
DNA/RNA detectie	nvt	Geen mycobacterium aangetoond.	Geen pulmonale tuberculose.

Afkortingen: nvt, niet van toepassing; na, niet afwijkend; CRP, C-reefief proteïne; ASAT, aspartaat-aminotransferase; ALAT, alanine-aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; LDH, lactaatdehydrogenase; ANA, antinucleaire antistoffen; ENA, extraheerbare nucleaire antigenen; DNA, desoxyribonucleïnezuur; RNA, ribonucleïnezuur.

Interpretatie: biochemie toont milde inflammatie. Het pericardvocht is een exsudaat en PCR identificeert *M. tuberculosis*. Er is sprake van pericarditis tuberculosis. Er zijn geen aanwijzingen voor abdominale en pulmonale betrokkenheid, maar er is geen sprake van pulmonale tuberculose.

Figuur 1. X-thorax ter evaluatie van pulmonale betrokkenheid



Interpretatie: posteroanterieuze opname die een vergrote, bolvormige hartconfiguratie toont. Het mediastinum is slank. Er zijn heldere longvelden zonder aanwijzingen voor pleuravocht, infiltraten, haardvormige afwijkingen of calcificaties. Abdominaal worden geen calcificaties gezien. Bovenbeschreven beeld past bij pericardvocht en toont geen aanwijzingen voor actieve of doorgemaakte pulmonale tuberculose, er zijn tevens geen aanwijzingen voor abdominale tuberculose.