

# Een ongebruikelijke verwekker van mastoïditis

An unusual cause of mastoiditis

**Auteurs** N. van Eldik, J.V. Been en G.T.J. van Well

**Trefwoorden** mastoïditis, *Mycobacterium avium*, niet-tuberculeuze mycobacteriën

**Key words** mastoiditis, *Mycobacterium avium*, non-tuberculous mycobacteria

## Samenvatting

Een jong meisje presenteerde zich met een ogenschijnlijk recidiverende mastoïditis. Na de derde chirurgische exploratie vanwege falende conventionele antibiotische therapie werd de diagnose '*Mycobacterium avium*-mastoïditis met lymfadenitis' gesteld. Het beloop werd gecompliceerd door een verdenking op sinustrombose en resistentie tegen de gestarte antimycobacteriële therapie. Bij kinderen met ogenschijnlijk recidiverende of chronische infecties van het hoofd-halsgebied dienen niet-tuberculeuze mycobacteriën in een vroeg stadium differentiaaldiagnostisch te worden overwogen. Bij een gecompliceerd beloop verdient het aanbeveling immunologische diagnostiek in te zetten, in het bijzonder naar het interleukine-12/interferon- $\gamma$ -systeem.

(Tijdschr Infect 2009;4:148-52)

## Summary

A young girl presented with relapsing mastoiditis. A diagnosis of '*Mycobacterium avium* mastoiditis and lymphadenitis' was made after the third surgical exploration. The clinical course was complicated by thrombosis of the sigmoid sinus and mycobacterial resistance against the initiated antibiotic treatment. Nontuberculous mycobacteria should be considered as causative organisms at an early stage in children with chronic or relapsing infections in the head and neck region. Diagnostic evaluation of the IL-12/IFN- $\gamma$  system should be performed in case of a complicated course of this type of infections.

## Inleiding

Infecties met atypische of niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) zijn een frequent voorkomend probleem, voornamelijk bij personen met immunodeficiënties.<sup>1-3</sup> *Mycobacterium avium* is het type dat het frequentst gezien wordt als pathogeen bij de mens. Deze bacterie leidt vooral tot opportunistische pulmonale infecties bij hiv-geïnficeerden en tot chronische ontstekingen van de halsklieren bij verder gezonde, jonge kinderen.<sup>4</sup> Infecties met NTM elders in het KNO-gebied zijn uitzonderlijker.<sup>5-8</sup> In dit artikel wordt een casus beschreven van chronische mastoïditis bij een jong meisje, veroorzaakt door *Mycobacterium avium*. Aan de hand van de ziektegeschiedenis

worden de diagnostische problemen, de complicaties en de behandeling van een door *Mycobacterium avium* veroorzaakte mastoïditis besproken.

## Casusbeschrijving

Een Nederlands meisje van 14 maanden met blanco voorgeschiedenis presenteerde zich met koorts sinds enkele dagen en een afstaand rechteroor. Bij lichamelijke onderzoek viel retro-auriculair een fluctuerende rode zwelling op van 2-3 cm doorsnede. Verder werd een rood trommelvlies gezien. Oriënterend laboratoriumonderzoek toonde een verhoogde bezinking (BSE; 75 mm/uur, normaalwaarde <20 mm/uur), maar geen

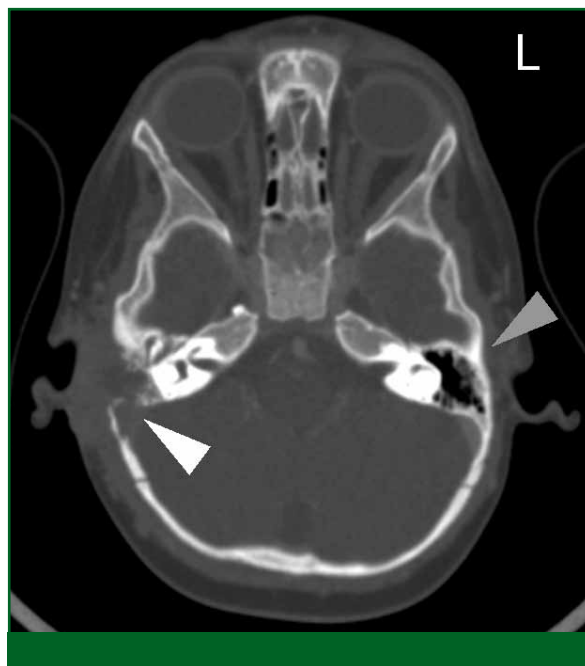
leukocytose. Bepaling van het C-reactief proteïne (CRP) mislukte. Vanwege de verdenking op mastoïditis werd een CT-scan gemaakt, waarop volledige sluiering van het mastoïd en het rechtermiddenoor met botdestructie van het mastoïd werd gezien. Een mastoïdectomie met abscesdrainage werd verricht en het verwijderde weefsel werd ingestuurd voor routine microbiologisch en pathologisch onderzoek. Postoperatief werd met amoxicilline/clavulaanzuur per os gestart.

Vier dagen na de mastoïdectomie presenteerde de patiënte zich opnieuw met een oplopende temperatuur, een pijnlijk rechteroor en slechter drinken, waarbij ook de inname van antibiotica moeizaam verliep. Bij lichamelijk onderzoek werd een alert, niet ziek meisje gezien met opnieuw een afstaand rechteroor en een rood, bomberend trommelvlies. Bij hernieuwde chirurgische nettoyage van het mastoïd werd een ogenschijnlijk rustig granulerend wondbed gezien zonder necrose. De patiënte kreeg gedurende 10 dagen intraveneus amoxicilline/clavulaanzuur en werd in goede conditie ontslagen.

Vijf weken na de eerste presentatie presenteerde het meisje zich opnieuw in verband met pijnklachten, otorroe en koorts tot 39,5°C. Zij maakte geen zieke indruk, maar achter het oor was opnieuw een rode zwelling zichtbaar. Hoog in de hals was nu een drietal vast-elastische zwellingen palpabel, die eerder niet waren opgemerkt. Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytenwaarde van  $10,3 \times 10^9/l$  (normaalwaarde  $4,3-10,5 \times 10^9/l$ ) zonder linksverschuiving, het CRP was 46 mg/l (normaalwaarde <10 mg/l), de bezinking 31 mm/uur. Een CT-scan toonde afwezige luchthoudendheid van het mastoïd met uitbreiding van de botdestructie (zie *Figuur 1*). Rondom de externe gehoorgang waren meerdere vochtcollecties zichtbaar, suggestief voor abcederende lymfklieren.

Inmiddels was bekend geworden dat in de eerder afgenomen biopten een ontstekingsinfiltraat met voornamelijk macrofagen en necrose was gezien, passend bij een granulomateuze ontsteking. De ziehl-neelsenkleuring liet echter geen zuurvaste staven zien en de routinekweek bleef negatief.

Bij chirurgische re-exploratie van het mastoïd viel nu ook macroscopisch een granulomateuze ontsteking op, sterk verdacht voor een mycobacteriële infectie. De ziehl-neelsenkleuring op het verwijderde materiaal was opnieuw negatief. Op een thoraxfoto waren geen aanwijzingen voor pulmonale tuberculose te zien, maar de tuberculinehuidtest volgens Mantoux was na 3 dagen positief (induratie van 18 mm). Besloten werd de behandeling primair te richten op atypische myco-



**Figuur 1.** CT in botsetting 5 weken na de eerste presentatie. Links is een normaal luchthoudend mastoïd zichtbaar (grijze pijl), terwijl rechts geen luchthoudendheid meer aanwezig is (witte pijl). Tevens is rechts uitgebreide botdestructie te zien met verbreking van de benige begrenzing van de schedel ter hoogte van de sinus sigmoïdeus (punt witte pijl).

bacteriën vanwege de afwezigheid van risicofactoren voor en symptomen passend bij tuberculose. Empirisch werd gestart met rifabutine, azitromycine en ethambutol. Een PCR op materiaal dat verkregen was via een lymfklierpunctie uit één van de aangedane halsklieren, bevestigde na enkele dagen de aanwezigheid van een atypische mycobacterie. Enkele weken later werd een *Mycobacterium avium* gekweekt, gevoelig voor rifabutine, clofazimin, cycloserine, protionamide en resistent tegen azitromycine, ethambutol, isoniazide (INH), streptomycine, amikacine, ciprofloxacin, claritromycine, linzolid en moxifloxacin. Gezien de wenselijkheid van combinatiebehandeling bij multiresistentie en onze terughoudendheid met het gebruik van middelen waarmee weinig tot geen ervaring is bij kinderen, is besloten co-trimoxazol aan de rifabutine toe te voegen. Deze middelen werden oraal gegeven tezamen met de flesvoeding.

Omdat een sinustrombose een bekende complicatie van mastoïditis is en deze op CT niet kon worden uitgesloten, werd gedurende de opname een MRI gemaakt. Hierop werd in de rechter sinus transversus een hyperintens signaal zichtbaar (T2-gewogen opname). Een trombus was derhalve niet volledig uit te sluiten. Stollingsonderzoek toonde licht verhoogde

D-dimeren (1.100 ng/ml, normaalwaarde 0-500 ng/ml). Na overleg met de kinderhematoloog en de neuroloog werd besloten tot een therapeutische behandeling met nadroparine, ondanks dat er klinisch geen tekenen waren van een sinustrombose. Twee weken na het starten met de antistollingstherapie werd een controlescan gemaakt, waarbij een duidelijke afname van de voor trombus verdachte afwijking werd gezien. Hierop is overgegaan op een profylactische dosering nadroparine gedurende 3 maanden.

Vanwege het gecompliceerde beloop bij deze verwekker werd aanvullende immunologische diagnostiek ingezet. Immunoglobulinespiegels, inclusief subklassen, waren niet afwijkend en de lymfocytensubsetverdeling was normaal voor de leeftijd. Een infectie met hiv werd uitgesloten op basis van negatieve serologie bij het kind. Ten opzichte van een volwassen controle was er een aantoonbare, maar licht verlaagde interferon (IFN)- $\gamma$ -productie. Bepaling ten opzichte van kinderen uit dezelfde leeftijdsgroep was in het Maastricht Universitair Medisch Centrum niet mogelijk. De IFN- $\gamma$ - en interleukine (IL)-12-receptoren waren aanwezig.

De lymfkliergrootte werd echografisch vervolgd. Er waren 3 vergrote klieren zichtbaar met een necrotische kern. Het omliggende weefsel herstelde tijdens de antimycobacteriële therapie. Vier maanden na de eerste presentatie was er echter een nagenoeg ongewijzigd beeld van de lymfadenopathie in de hals. Op een controle-CT-scan werd beginnende remodelering van het defect in het mastoïd gezien. Achter het oor was nog steeds nattend granulatieweefsel zichtbaar en de huid was inmiddels livide verkleurd ter plaatse van de lymfadenopathie. De bezinking was genormaliseerd en overig laboratoriumonderzoek was niet afwijkend. Aangezien de omliggende weefsels goed reageerden, maar de necrotische klieren niet in grootte afnamen, werd besloten tot een halskliertoilet gecombineerd met een huidplastiek. Er waren geen chirurgische complicaties en de patiënte knapte goed op, bleef koortsvrij en had geen pijnklachten meer. Bij controle op eventuele bijwerkingen van de antibiotica werden geen aanwijzingen voor neutropenie, lever- of nierfunctiestoornissen gevonden. Zes weken na het halskliertoilet werden de antibiotica gestaakt.

### Bespreking

Bij de hier beschreven patiënte was sprake van een chronische mastoïditis met een lymfadenitis colli op basis van een infectie met *Mycobacterium avium*. De behandeling bestond uit 3 chirurgische exploraties en

uitgebreide antibiotische behandeling. Diagnostiek naar immunologische deficiënties werd ingezet. Het beloop werd gecompliceerd door het vermoeden op een sinustrombose waarvoor profylactische behandeling werd gestart.

Een mastoïditis presenteert zich doorgaans als complicatie van een otitis media acuta met koorts, een afstaand oor, een retro-auriculaire zwelling met roodheid en wisselend otorroe. De meest voorkomende verwekkers zijn *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.<sup>9-11</sup> In de huidige casus bleek de verwekker echter een organisme uit de groep van atypische mycobacteriën, ook wel NTM genoemd. NTM zijn een collectie van langzaam groeiende, zuurvaste anaeroben, die als faryngeale flora bij gezonde mensen voorkomen, maar ook in de vrije natuur (besmet water, zuivelproducten, eieren en aarde).<sup>12,13</sup> Er zijn meer dan honderd soorten NTM bekend, waarvan de helft pathogeen kan zijn voor de mens.<sup>12,13</sup> Besmetting vindt plaats door inademen van het organisme, het eten van besmet voedsel of via inoculatie bij een huiddefect. Mens-tot-mensbesmetting is voor zover wij weten niet eerder gerapporteerd. De incubatietijd varieert, maar de meeste infecties manifesteren zich binnen 1 maand. In de hier beschreven casus duurde het relatief lang voordat differentiaaldiagnostisch gedacht werd aan NTM. Hoewel op de CT-scan uitgebreide botdestructie werd gezien, was de kliniek mild. Klinische symptomen die een indicatie hadden kunnen geven, waren de matige respons op antibiotica, de lichte temperatuursverhoging bij een laag CRP en juist een verhoogde BSE en het afwezig zijn van algehele malaise en gewichtsverlies.<sup>11</sup> Ongewoon en buitensporig granulatieweefsel in het middenoor, persisterende trommelvliesperforaties, een slecht genezende wond (zeker wanneer deze unilateraal is) en een positieve mantouxtest (induratie 10-15 mm) wijzen ook in de richting van NTM.<sup>11,14</sup> Typerend zijn de bij histologisch onderzoek gevonden niet-verkazende granulomen, vaak (zoals hier) met een negatieve kleuring voor zuurvaste staven.<sup>7,13</sup> De definitieve diagnose wordt gesteld op basis van een positieve kweek. Omdat de meeste NTM langzaam groeien, duurt het 2 tot 6 weken voordat de soort bekend wordt, wat vertraging in het diagnostische traject kan opleveren. Indien de verdenking op NTM bestaat, wordt het blind starten van een behandeling aangeraden. Typering met behulp van PCR versnelt de diagnostiek naar de verwekker.<sup>6</sup>

Een infectie met NTM verloopt vaak asymptomatisch, maar kan bij verder gezonde kinderen lymfadenitis of infecties van huid en weke delen veroorzaken.<sup>1,3</sup> Een

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij persistente infecties en granulomateuze ontstekingen met een milde klinische presentatie dienen differentiaaldiagnostisch niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) te worden overwogen.
2. Bij kinderen met chronische of gedissemineerde infecties met NTM dient de inzet van nadere immunologische diagnostiek te worden overwogen (interleukine-12/interferon- $\gamma$ -systeem).
3. Een multidisciplinaire benadering is essentieel voor een adequate behandeling van patiënten met gecompliceerde infecties met NTM.

ernstiger beloop met afwijkende lokalisatie van de infectie of disseminatie kan duiden op een onderliggende immuunstoornis. Mastoïditis is een zeldzame manifestatie van een infectie met NTM. De meest voorkomende mycobacteriële verwekker van lymfadenitis is *M. avium*. *M. chelonae* en *M. fortuitum* zijn frequente verwekkers van met name huidinfecties en zijn ook vaak de veroorzaker van mastoïditis. Er is een associatie met in het verleden geplaatste middenoor-drainagebuisjes en een uitgebreide voorgeschiedenis op KNO-gebied.<sup>5,7</sup> Primaire infecties van het middenoor komen echter ook voor, zoals in de hier beschreven casus.<sup>7,11</sup> Vroege behandeling is essentieel om een gedissemineerde infectie en irreversibel gehoorverlies te voorkomen.<sup>9</sup> Enkele auteurs rapporteren goede resultaten van vroege antibiotische behandeling.<sup>8,9</sup> In tegenstelling tot de behandeling van tuberculose is antibiotische therapie alleen voor NTM echter vaak niet toereikend. Een complete chirurgische excisie van het geïnfecteerde materiaal heeft, zeker in een vroeg stadium, een bewezen beter resultaat dan alleen antibiotische behandeling.<sup>4,11</sup> Wanneer complete chirurgische excisie anatomisch niet mogelijk is, heeft primair antibiotische behandeling de voorkeur. In dat geval is combinatietherapie gedurende 6 tot 9 maanden aangewezen, waarbij zo nodig in een later stadium een chirurgisch toilet kan plaatsvinden.<sup>4</sup> Specifiek ten aanzien van de lymfadenitis colli op basis van NTM is in een gerandomiseerde klinische studie aangetoond dat primaire chirurgie een beter effect heeft dan antibiotische behandeling.<sup>15</sup> Bij de hier beschreven patiënte is er echter, vanwege de geïnfilteerde weke delen rondom de necrotische klieren en het daarmee samenhangende risico op chirurgische complicaties, in overleg met de KNO-arts, voor gekozen om eerst antibiotisch te behandelen. Toen het omliggende weefsel na 6 maanden tot rust was gekomen en necrotische klieren en de huid stationair waren, heeft de KNO-arts een chirurgisch toilet met huidplastiek verricht.

Kenmerkend voor infecties met intracellulaire micro-organismen zoals NTM is granuloomvorming, een proces dat afhankelijk is van het IL-12/IFN- $\gamma$ -systeem.<sup>2,14,16</sup> IL-12 stimuleert de T-cellen om door middel van IFN- $\gamma$  macrofagen te activeren, die nodig zijn voor de afweer tegen mycobacteriën. Bij patiënten met defecten in het IL-12/IFN- $\gamma$ -systeem is er een verstoring van de normale granuloomvorming. Zij presenteren zich met persistente infecties met intracellulaire micro-organismen, die bij immunocompetente mensen weinig pathogeen zijn.<sup>16</sup> Bij deze patiënten is behandeling van gedissemineerde microbiële infecties erg moeilijk.<sup>16</sup> Bij de patiënte in deze casus was sprake van adequate granuloomvorming, maar gezien het gecompliceerde beloop is toch besloten immunologische diagnostiek te verrichten. Er werd een licht verlaagde expressie van IFN- $\gamma$  gevonden, vergeleken met een volwassen controlepatiënt. De receptoren voor IL-12 en IFN- $\gamma$  waren echter aanwezig. Een mutatie in één van de IL-12-receptorsubunits kan eventueel nog een verklaring zijn voor een verlaagde IL-12-receptorfunctie en een verlaagde IFN- $\gamma$ -spiegel.<sup>2,16,17</sup> Ook mutaties in STAT-1, een signaleringsmolecuul dat nodig is voor een adequate respons op NTM, zijn beschreven bij enkele patiënten.<sup>16</sup> Aangezien deze laatste 2 afwijkingen de kleine minderheid vormen van de afweerstoornissen bij gevoeligheid voor NTM-infecties en de verdere diagnostiek erg bewerkelijk is, en gezien het inmiddels goede klinische herstel, is besloten verder onderzoek voorlopig uit te stellen. In geval van een recidief van mycobacteriële infecties zal wel verder worden gekeken naar IL-12-receptorsubunits en STAT-1.

## Conclusie

Bij dit meisje van 14 maanden met een chronische ontsteking van het mastoïd is *M. avium* relatief laat als mogelijke verwekker overwogen. Klinische kenmerken die eerder op een infectie met NTM had-

den kunnen wijzen, zijn het chronische beloop en de slechte respons op antibiotica, het granulomateuze ontstekingsmateriaal ten tijde van de mastoïdectomie en de aanwijzingen voor een chronische in plaats van een acute infectie. Bij chronische of ogenschijnlijk recidiverende infecties van het hoofd-halsgebied moeten NTM als mogelijke verwekkers worden overwogen. Tijdig overleg van de behandelend arts met de patholoog en microbioloog is van groot belang voor adequate onderkenning en planning van het diagnostische en therapeutische traject. Bij het vermoeden op een infectie met NTM biedt PCR een snelle manier om de diagnose te stellen. Bij recidieven of een ongewoon beloop moet overwogen worden aanvullende immunologische diagnostiek in te zetten, in het bijzonder naar het functioneren van het IL-12/IFN- $\gamma$ -systeem.

## Referenties

- Glosli H, Stray-Pedersen A, Brun AC, Holtmon LW, Tonjum T, Chaggier A, et al. Infections due to various atypical mycobacteria in a Norwegian multiplex family with dominant interferon-gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46:e23-7.
- Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile J, Lamhamedi S, Le Deist F, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998;280:1432-4.
- Van Dissel J, Ottenhof T. Infectiegevoeligheid of immuundeficiëntie? Van Salmonellose en atypische mycobacteriële infectie tot IL-12-receptor en interferon-gamma-receptor. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12:392-7.
- Fraser L, Moore P, Kubba H. Atypical mycobacterial infection of the head and neck in children: a 5-year retrospective review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:311-4.
- Flint D, Mahadevan M, Gunn R, Brown S. Nontuberculous mycobacterial otomastoiditis in children: four cases and a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;51:121-7.
- Vreede RW, Kruyt JM, Nijhuis-Heddes JM, Sastrowijoto SH. Recidiverende otitis media en mastoïditis door atypische mycobacteriën. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:518-20.
- Van Aarem A, Muijtens HL, Smits MM, Cremers CW. Recurrent therapy resistant mastoiditis by *Mycobacterium cheilona* abscessus, a nontuberculous mycobacterium. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;43:61-72.
- Molloy J, Shandilya M, Mahesh B, McShane D, Nazir BE. One to make the diagnosis - a case of non tuberculous mycobacterial mastoiditis in a nine year old female. *Ir Med J* 2008;101:123-4.
- Stähelin-Massik J, Podvince M, Jascha J, Rüst ON, Greisser J, Moschopoulos M, et al. Mastoiditis in children: a prospective, observational study comparing clinical presentation, microbiology, computed tomography, surgical findings and histology. *Eur J Pediatr* 2008;167:541-8.
- Stewart MG, Starke JR, Coker NJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:873-6.
- Muller B, Kemper J, Hartwig N, Mooi-Kokenberg E, Van Altena R, Versteegh F. *Mycobacterium avium* intracellulare otomastoiditis: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:723-7.
- Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease: a process in evolution. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:235-49.
- Petrini B. Non-tuberculous mycobacterial infections. *Scand J Infect Dis* 2006;38:246-55.
- Saggese D, Compadretti GC, Burnelli R. Nontuberculous mycobacterial adenitis in children: diagnostic and therapeutic management. *Am J Otolaryngol* 2003;24:79-84.
- Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:1057-64.
- Holland SM. Interferon gamma, IL-12, IL-12R and STAT-1 immunodeficiency diseases: disorders of the interface of innate and adaptive immunity. *Immunol Res* 2007;38:342-6.
- Gollob J, Veenstra K, Jyonouchi H, Kelly A, Ferriero P, Panka D, et al. Impairment of STAT activation by IL-12 in a patient with atypical mycobacterial and staphylococcal infections. *J Immunol* 2000;165:4120-6.

Ontvangen 19 augustus 2008, geaccepteerd 24 december 2008.

## Correspondentieadres

Mw. drs. N. van Eldik, student Geneeskunde  
Dhr. drs. J.V. Been, AIOS Kindergeneeskunde  
Dhr. drs. G.T.J. van Well, kinderarts-infectioloog/  
immunoloog

Maastricht Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Kindergeneeskunde  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Tel.: 043 387 65 43  
E-mailadres: jasper.been@mumc.nl

Correspondentie graag richten aan de tweede auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.