

Een ongewone oorzaak van hoofdpijn bij een allochtone vrouw: calvariële tuberculose

T.W.H. Alleman, J.A.P. Hiel, S. Leenstra, J.D.J. Janssen, L.H.M. Verhoef, F.G. Roos en C.E.M. Blomjous

Een 50-jarige vrouw van Marokkaanse afkomst presenteerde zich op de polikliniek neurologie met sinds een maand bestaande locale drukkende hoofdpijn rechts frontaal. De hoofdpijn imponeerde als spanningshoofdpijn, maar was daarvoor toch niet geheel typisch. Zekerheidshalve werd beeldvormend onderzoek door middel van CT/MRI verricht hetgeen een ossale laesie rechts frontaal liet zien met durale massa en oedeem. Bij uitgebreide screening werden geen aanwijzingen gevonden voor een primaire tumor. Neurochirurgisch kon de laesie in toto worden verwijderd. Histologisch onderzoek van het resectiepreparaat liet geen aanwijzingen zien voor een tumor maar toonde verrassend een granulomateus ontstekingsbeeld passend bij tuberculose. Patiënte had geen voorgeschiedenis van tuberculose en HIV-serologie was negatief. Ze werd gedurende zes maanden nabehandeld met tuberculostatica. Momenteel - bijna twee jaar na de behandeling - is haar toestand nog steeds uitstekend en zijn er geen tekenen van recidief.

Bij allochtone patiënten met atypische, lokale, drukkende hoofdpijn dient aan de diagnose calvariële tuberculose gedacht te worden.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109;5:209-213)

Inleiding

Tuberculose (TBC) is een aandoening die in Nederland relatief weinig voorkomt. Toch worden er elk jaar volgens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu nog zo'n 1200 patiënten met TBC gediagnosticeerd. De ziekte komt vooral voor bij eerste generatie allochtonen (zie: www.rivm.nl/vtv/object_class/kom.tuberculose.html). De aandoening kan zich soms zeer specifiek presenteren. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van de volgende ziektegeschiedenis.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 50-jarige vrouw van Marokkaanse afkomst presenteerde zich op de polikliniek met sinds een maand bestaande hoofdpijn rechtszijdig

gelokaliseerd. De hoofdpijn was geleidelijk ontstaan na een verkoudheid en was dagelijks in wisselende mate aanwezig en zeurend van aard, soms gepaard gaande met enige foto- en fonofobie. De hoofdpijn was hinderlijk, maar wel dragelijk. Er was geen toename van de hoofdpijn bij inspanning. Er waren geen andere verschijnselen, in het bijzonder geen misselijkheid of braken. Zij rookte niet en gebruikte geen alcohol. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde behoudens hypertensie, goed gereguleerd met metoprolol retard, 100mg 1dd1, geen bijzonderheden. Ze gaf aan dat er nogal wat spanningen waren in verband met het recente overlijden van beide ouders en een geplande hartoperatie bij haar echtgenoot. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet zieke vrouw gezien. De bloeddruk was 174/90 en de pols 80/

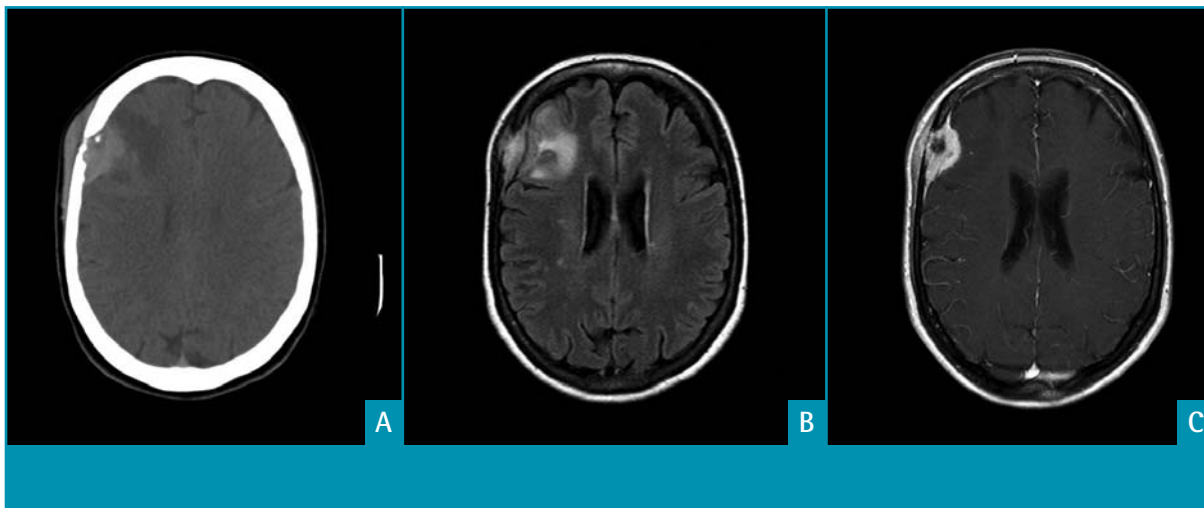
Auteurs: dhr. drs. T.W.H. Alleman (thans Elisabeth ziekenhuis Tilburg) en dhr. dr. J.A.P. Hiel, afdeling Neurologie, dhr. drs. J.D.J. Janssen, afdeling Longziekten, mw. drs. L.H.M. Verhoef, afdeling Medische Microbiologie, dhr. drs. F.G. Roos, afdeling Radiologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven; dhr. dr. S. Leenstra, afdeling Neurochirurgie, dhr. dr. C.E.M. Blomjous, afdeling Medische Pathologie, Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, Tilburg.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.A.P. Hiel, neuroloog, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven; tel: (0)40 888 80 00 / 84 12; e-mail: J.Hiel@mmc.nl

Trefwoorden: Hoofdpijn, tuberculose, ossale laesie, tuberculostatica.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen: 12 maart 2008, geaccepteerd 13 mei 2008.



Figuur 1. A. CT opname van patiënte A toont een excentrische calvarium laesie rechts frontaal met losse verkalking en massa aan weerszijden van het bot, B. MRI Flair en C. MRI T1 gadolinium opnamen tonen extra-axiale massa met doorgroei door calvarium en dura.

minuut. De lichaamstemperatuur was normaal. De tonus van de nek- en schoudermusculatuur was verhoogd en patiënte gaf forse lokale drukpijn aan rechts frontaal. Het neurologisch onderzoek was geheel normaal; met name waren er geen tekenen van intracranieële drukverhoging of meningeale prikkeling. De reflexen waren symmetrisch levendig; er waren geen pathologische reflexen.

Differentiaal diagnostisch werd in eerste instantie gedacht aan spanningshoofdpijn. De hevige lokale drukpijn was echter opvallend. Zekerheidshalve werd CT-scan onderzoek verricht welke verrassend een ossale laesie rechts frontaal liet zien met geringe massawerking en oedeemvorming in het aangrenzende hersenparenchym (*Figuur 1A*). Aanvullend MRI onderzoek van het cerebrum toonde botdestructie met durale massa en oedeem. Er waren geen aanwijzingen voor hersenparenchymhaarden (zie *Figuur 1B, 1C*). Differentiaal diagnostisch werd toen gedacht aan een meningeoom, een metastase of een Kahlerlokalisatie. Er werd gestart met dexamethason en er werd aanvullend onderzoek verricht naar een mogelijke primaire tumor. Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogde BSE van 55. Bloedbeeld, mineralen, lever- en nierfunctie en eiwitspectrum waren alle normaal. Mammografie en CT-scan onderzoek van thorax en abdomen toonden geen afwijkingen. Skeletscintigrafie toonde naast een verhoogde stapeling rechts frontaal ook enige focale stapeling in het rechter SI-gewricht en rechter trochanter major. Gericht röntgenonderzoek aldaar gaf evenwel geen aanwijzingen voor metastasen.

Na overleg met de neurochirurg werd besloten tot

operatieve benadering van de frontale laesie. De laesie kon peroperatief in toto worden verwijderd. Macroscopisch viel op dat er sterke adhesies waren tussen de dura en de afwijking in de botlap. Histologisch onderzoek van het resectiepreparaat toonde verrassend een necrotiserend ontstekingsbeeld. Rond centrale velden van necrotisch materiaal werden confluerende, granulomateuze ontstekingshaarden gezien met multinucleaire reuscellen van het Langhans type, zoals klassiek gevonden wordt bij tuberculose (*Figuur 2*). In de Ziehl-Neelsen kleuring bleken slechts enkele dubieuze zuurvaste staven aanwezig, maar PCR-onderzoek toonde *M.tuberculosis* specifiek DNA in alle drie de onderzochte weefselblokjes, waardoor de diagnose TBC werd bevestigd (*Figuur 3*). Door de longarts werd geen primaire lokalisatie van TBC gevonden, er werden intrapulmonaal in het geheel geen afwijkingen vastgesteld. Er waren alleen enkele marginaal vergrote mediastinale lymfeklieren aanwezig. Patiënte had geen voorgeschiedenis van TBC, ook in haar omgeving had voor zover bekend niemand TBC doorgemaakt, noch in Nederland, noch in Marokko. HIV serologie werd bepaald en bleek negatief. Patiënte werd, zoals gebruikelijk, gedurende twee maanden behandeld met quadripel therapie: isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol, gecombineerd met pyridoxine en vervolgens vier maanden uitbehandeld met isoniazide, rifampicine en pyridoxine onder frequente laboratoriumcontrole. Patiënte verdroeg de behandeling goed. Beeldvormend onderzoek ter controle toonde geen aanwijzingen voor een recidief. Patiënte maakt het momenteel, bijna twee jaar na de behandeling,

uitstekend. Ze heeft alleen wat lichte gevoeligheid ter hoogte van het operatielitteken.

Tuberculose

Tuberculose is een ernstige infectieziekte veroorzaakt door bacteriën behorend tot het *Mycobacterium tuberculosis* complex, waarvan *Mycobacterium tuberculosis* de belangrijkste is. Tuberculose kan zich manifesteren in alle organen en structuren waaronder longen, lymfklieren, skelet, gewrichten, hersenvliezen, nieren en darmen. De pulmonale vorm is de bekendste en komt bij globaal 50-60% van alle TBC patiënten voor. De ziekte wordt vooral gezien in derde wereldlanden. Predisponerende factoren zijn slechte voeding, slechte sociale omstandigheden, alcohol- en drugsmisbruik en met name ook HIV.¹⁻⁴

Onbehandeld leidt de ziekte veelal tot een vroegtijdige dood. Hoewel TBC al zeker 40 jaar effectief is te behandelen, overlijden wereldwijd nog steeds zo'n 5000 mensen per dag aan de aandoening. Ongeveer eenderde van de wereldbevolking is besmet met de bacterie zonder ziek te zijn. Deze mensen hebben een zogenaamde latente tuberculose-infectie.

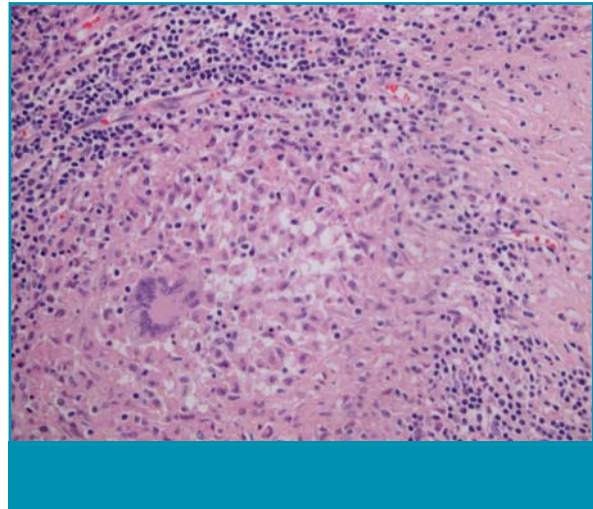
In Nederland is TBC relatief zeldzaam met een incidentie van 7.1 per 100.000.¹ De ziekte wordt in Nederland vooral gezien bij eerste generatie allochtonen geboren in Marokko alsook Somalië en Indonesië. In Marokko ligt de incidentie op 89.2 per 100.000.²

Calvariële tuberculose

Bij ongeveer 2- 5% van alle tuberculose gevallen is sprake van een lokalisatie in de botten of gewrichten.³⁻⁵ Specifiek voor Nederland is een percentage van 3,5% bekend.⁵ Tuberculose in het schedeldak (calvariële TBC) is echter zeldzaam en vormt slechts 0.2 - 1.3% van alle skeletlokalisaties. Primaire calvariële tuberculose, hetgeen wil zeggen TBC alléén in het calvarium zonder aanwijzingen voor tuberculose elders in het lichaam, is nog veel zeldzamer. Deze specifieke uitingsvorm van TBC is in de literatuur slechts sporadisch beschreven.⁶⁻¹³

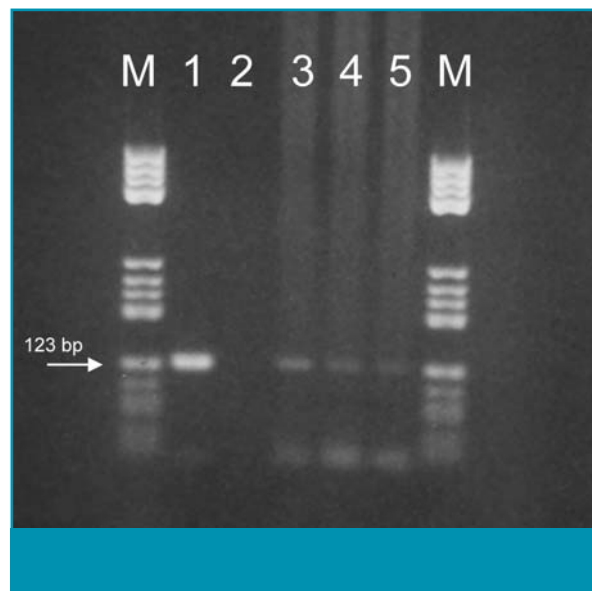
De meeste gevallen van calvariële TBC zijn waarschijnlijk secundair aan pulmonale TBC, maar er kan ook sprake zijn van directe uitbreiding vanuit een geïnfecteerde sinus, orbita of neusholte.

Bij calvariële TBC is meestal het pariëtale of frontale schedeldak aangedaan. Een hypothese hiervoor is dat hier meer spongiform bot aanwezig is met lagere bloedflow waardoor de TBC bacil zich gemakkelijker kan nestelen. De laesie blijft meestal beperkt tot het



Figuur 2. Histologische afbeelding van het resectiepreparaat van de calvariële laesie: te zien is een granulomateuze ontstekingshaard met Langhans reuscel (linksonder).

bot, maar doorgroei naar de omgeving door tabula externa naar subcutis, alsook destructie van tabula interna en meningeale infiltratie is niet ongebruikelijk. De uitbreiding van de infectie hangt uiteraard samen met de virulentie van de bacil en weerstand



Figuur 3. Agarose gel (2%) elektroforese van PCR fragmenten geamplificeerd uit met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed weefsel met 'primers' specifiek voor *Mycobacterium tuberculosis* complex. M: moleculaire gewichtsmarker. Laan 1: positieve controle. Laan 2: buffer controle (zonder DNA). Laan 3 en 4 en 5: verschillende weefselblokjes van patiënt. Pijl=123 bp fragment specifiek voor *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. In de differentiaaldiagnose van calvariële laesies hoort tuberculose opgenomen te worden. Dit geldt met name voor allochtone patiënten.
2. Calvariële tuberculose kan radiologisch sterk imponeren als meningeoom.
3. Calvariële tuberculose kan voorkomen zonder andere manifeste lokalisaties van TBC.

van de gastheer. Een hoofdtrauma zou mogelijk faciliterend werken op het ontstaan van calvariële TBC, maar hierover bestaat in de literatuur geen consensus.^{6,9} De aandoening presenteert zich nogal eens met een pijnloze fluctuerende zwelling of, zoals bij onze patiënte, met locale hoofdpijn. Incidenteel zijn ten gevolge van secundaire betrokkenheid van het hersenparenchym ook convulsies en focale uitvalsverschijnselen beschreven.^{6,9}

Bij onze patiënte met calvariële TBC kan niet met zekerheid worden gesteld dat sprake was van primaire calvariële TBC. De durale laesie kan zeer wel veroorzaakt zijn door uitbreiding van de ossale laesie zoals boven beschreven, doch er kan theoretisch ook sprake zijn geweest van een meningeaal gelokaliseerd tuberculoom met secundaire uitbreiding naar het bot. Deze laatste hypothese lijkt echter minder aannemelijk. Weliswaar worden tuberculomen bij TBC regelmatig gezien, maar leptomeningeaal gelegen tuberculomen zijn zeldzaam en tonen over het algemeen weinig neiging tot infiltratie in het ossale weefsel.^{14,15} Patiënte, die niet immuungecompromiteerd was, had als enige klacht hoofdpijn. Ongetwijfeld was bij haar sprake van reactivatie van een latente tuberculose-infectie die zij vele jaren geleden had opgelopen in haar geboorteland Marokko. Een gewone reactivatie van een infectie, die vele jaren eerder kan hebben plaatsgevonden, is voor extrapulmonale tuberculose een vrij normaal verschijnsel.

Diagnostiek en behandeling

Bij een patiënt die zich presenteert met een calvariële laesie, zoals deze patiënte, is de differentiaal diagnose uitgebreid en omvat onder meer meningeoom, neuroblastoom, metastase, morbus Kahler, osteomyelitis, eosinofiel granuloom en histiocytose. Als de patiënt bekend is met tuberculose ligt een relatie met deze ziekte uiteraard voor de hand. Bij een patiënt zonder voorgeschiedenis van TBC, zoals bij onze patiënte, zal aan deze aandoening minder snel

worden gedacht. Beeldvormend onderzoek, waarvan CT- en MRI-onderzoek het meest sensitief zijn,^{12,13} zal altijd moeten worden gevolgd door histopathologisch onderzoek. Dit toont in geval van tuberculose vaak een granulomateus ontstekingsbeeld met in de Ziehl-Neelsen kleuring zuurvaste staven. De definitieve diagnose tuberculose kan over het algemeen snel worden bevestigd door PCR-onderzoek op *Mycobacterium tuberculosis complex* hetgeen een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft.¹⁶ Uiteraard dient bij verdenking op tuberculose altijd een kweek te worden afgenomen voor bepaling van de gevoeligheid en het resistentiepatroon van *M. tuberculosis*. Bij onze patiënte werd dit helaas niet gedaan aangezien er aanvankelijk geen rekening werd gehouden met de diagnose TBC. Bij calvariële tuberculose is het verstandig om zeker bij een uitgebreide laesie te streven naar resectie van de tuberculosehaard. Alleen bij kleine circumscripte laesies kan soms worden volstaan met een diagnostische biopsie. Behandeling met tuberculostatika dient minimaal zes maanden plaats te vinden en dient aangepast te worden aan het resistentiespectrum. De prognose van calvariële tuberculose is bij tijdige herkenning en adequate behandeling uitstekend.

Conclusie

De ziektegeschiedenis illustreert dat tuberculose zich soms zeer specifiek kan uiten.

Met name bij allochtone patiënten, die zich presenteren met atypische, locale hoofdpijn dient aan de diagnose calvariële tuberculose gedacht te worden. Dit geldt in het bijzonder voor allochtone patiënten afkomstig uit landen waar TBC endemisch is.

Referenties

1. Erkens CGM, Kalisvaart NA, Slump E, Sebek M, Van Soelingen D. Tuberculose in Nederland 2005. Surveillance-rapport over de tuberculosesituatie in Nederland. KNCU

Tuberculosefonds 2007.

2. World Health Organisation Statistical Information System. World Health Statistics. Country profile: Morocco. Incidence of tuberculosis. WHO 2006.
3. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:316-53.
4. Jutte PC, Van Loenhout-Rooyackers JH, Borgdorff MW, Van Horne JR. Increase of bone and joint tuberculosis in The Netherlands. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86:901-4.
5. Te Beek LA, van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. *Emerg Infect Dis.* 2006 Sep;12(9):1375-82.
6. Jadhav RN, Palande DA. Calvarial tuberculosis. *Neurosurgery.* 1999;45:1345-50.
7. Rajmohan BP, Anto D, Alappat JP. Calvarial tuberculosis. *Neurol India.* 2004;52:278-9
8. Stones DK, Schoeman CJ. Calvarial tuberculosis. *J Trop Pediatr.* 2004;50:361-4.
9. Mukherjee KK, Kaushik R, Nada R, Khosla VK, Khandelwal N, Kak V, et al. Calvarial tuberculosis. *Surg Neurol.* 2002;57:195-203.
10. O'Brien J, Buckley O, Persaud T, Colhoun E. Calvarial tuberculosis: an unusual presentation. *Eur Radiol.* 2007;17:3014-15.
11. Lokere P, Boelaert JR, Landuyt van H, Gordts B. Tuberculosis of the skull: a case report. *Acta Clinica Belgica.* 2003;58:123-5.
12. Samson SKG, Kulkarni V, Chacko AG. An unusual presentation of calvarial tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2002; 78:184,188-9.
13. Raut AA, Nagar AM, Muzumdar D, Chawla AJ, Fattpurkar S, Bhatgadde VL. Imaging features of calvarial tuberculosis: a study of 42 cases. *AJNR.* 2004;25:409-14.
14. Dubey S, Indira Devi B, Jawalkar VK, Bhat DI. Tuberculoma en plaque: a case report. *Neurol India.* 2002;50:497-9.
15. Jamjoom ZA, Assaf HM, Hamid F, Haddad Q, Jamjoom A-HB, Naim-Ur-Rahman FR. Intracranial epidural tuberculoma presenting as a scalp swelling. *Surg Neurol.* 1994;42:322-5.
16. Noordhoek GT, Kaan JA, Mulder S, Wilke H, Kolk AH. Routine application of the Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J. Clin Pathol.* 1995;48:810-4.