

Uw diagnose?

Dr. S.E. Knapen¹, dr. P. Goswami², drs. K.M.A. Verwer³

Dit artikel is een bewerking van Knapen SE, Goswami P, Verwer KM. Uw diagnose? Tijdschr Neurol Neurochir 2019;120:161-3.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(6):245-7)

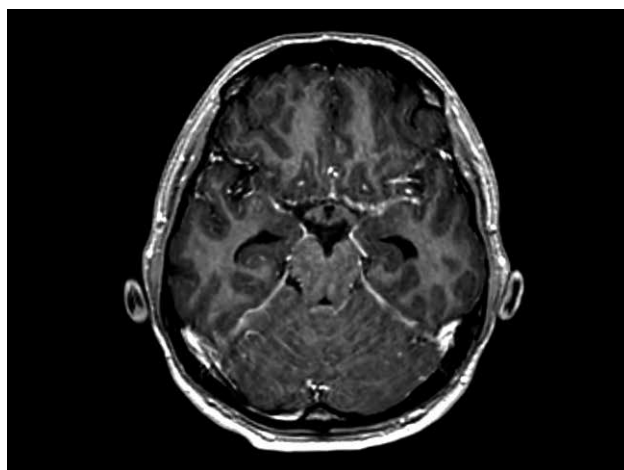
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 24-jarige man, afkomstig uit India, werd via de afdeling Spoedeisende Hulp opgenomen op de afdeling Neurologie. Hij presenteerde zich met sinds 10 dagen bestaande progressieve hoofdpijn achter de ogen. Daarbij zag hij dubbel bij in de verte kijken. Sinds 3 dagen had hij koorts. De voorgeschiedenis vermeldde buiktyfus op de kinderleeftijd en tweemaal koorts zonder focus. De laatste keer was na een bezoek aan India 8 maanden eerder. Bij lichamelijk onderzoek was de bloeddruk 137/77 mmHg, hartfrequentie 83/min regulair en de temperatuur 39,7°C. Bij neurologisch onderzoek bleek sprake van nekstijfheid, drukpijn suboccipitaal en een intacte visus zonder diplopie bij oogvolgbewegingen. Aan de hersenzenuwen werden geen afwijkingen gevonden. Overig neurologisch onderzoek liet geen bijzonderheden zien.

De uitslagen van het laboratoriumonderzoek en een lumbaalpunctie bij opname staan in Tabel 1. Een CT-scan van de hersenen zonder contrast toonde geen afwijkingen. De patiënt werd opgenomen en de behandeling werd gestart met ceftriaxon 2 dd 2 g, amoxicilline 6 dd 2 g en aciclovir 3 dd 10 mg/kg, alle intraveneus. Liquor werd op kweek gezet en een grampreparaat werd verricht.

In de liquor werden geen zuurvaste staven gezien bij directe microscopie. PCR-onderzoek naar enterovirus, parechovirus, herpes-simplexvirus en varicellazostervirus was negatief. PCR voor *Mycobacterium tuberculosis* was eveneens negatief. In de loop van de week bleef de liquorkweek negatief voor bacteriën. Vanwege een onveranderd klinisch beeld met hoofdpijn, koorts en visusklachten werd 4 dagen na opname nogmaals een lumbaalpunctie verricht (zie Tabel 1). Opnieuw was de PCR op neurotrope virussen en *Mycobacterium tuberculosis* negatief en was de algemene bacteriekweek negatief.

Twaalf dagen na de opname werd een MRI-scan van de schedel verricht met toediening van gadolinium. De MRI-scan toonde een lichte aankleuring van de meningen ter hoogte van de cerebellopontiene cisternen beiderzijds, ter hoogte van het tentorium en de basale cisternen (zie Figuur 1).



FIGUUR 1. T1-gewogen opname na gadoliniumtoediening op dag 12 van de opname. Lichte aankleuring van de meningen ter hoogte van de basale cisternen.

TABEL 1. Uitslagen laboratoriumonderzoek bij opname, lumbaalpunctie bij opname en lumbaalpunctie 4 dagen na opname.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Laboratoriumonderzoek		
CRP	3 mg/l	<10 mg/l
Hemoglobine	7,9 mmol/l	8,5-11,0 mmol/l
Leukocyten	9,3 x 10 ⁹ /l	4,0-10,0 x 10 ⁹ /l
Liquor bij opname		
Openingsdruk	26 cm H ₂ O	<20 cm H ₂ O
Aspect	helder	helder
Glucose	1,1 mmol/l	2,3-3,9 mmol/l
Leukocyten totaal	876/3/mm ³	<10/3/mm ³
mononucleair	604/3/mm ³	
polynucleair	272/3/mm ³	
Eiwitgehalte	3,43 g/l	0,24-0,49 g/l
Liquor 4 dagen na opname		
Openingsdruk	28 cm H ₂ O	<20 cm H ₂ O
Aspect	helder	helder
Glucose	1,7 mmol/l	2,3-3,9 mmol/l
Leukocyten totaal	3020/3/mm ³	<10/3/mm ³
mononucleair	1740/3/mm ³	
polynucleair	1280/3/mm ³	
Eiwitgehalte	3,69 g/l	0,24-0,49 g/l

KUNT U MET DEZE GEGEVENS EEN DIAGNOSE STELLEN?

¹anios neurologie, afdeling Neurologie, ²arts-microbioloog, ³neuroloog, afdeling Neurologie, allen Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. S.E. Knapen, Reinier de Graaf Gasthuis, afdeling Neurologie, Reinier de Graafweg 5, 2625 AD Delft,

tel.: 071 526 21 11, e-mailadres: s.e.knapen@lumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

ONTVANGEN 16 MEI 2019, GEACCEPTTEERD 16 JULI 2019.

TUBERCULEUZE MENINGITIS

Op basis van het klinische beeld, de bevindingen in de liquor - het verhoogde eiwitgehalte en de verhoogde leukocytenwaarde - en het radiologisch beeld werd de diagnose tuberculeuze meningitis (TBM) gesteld. Hoewel niet geschikt voor het aantonen van actieve tuberculose, bleek 10 dagen na opname de quantiferontest in het bloed zwak positief tegen een van de 2 antigenen in de test, wat wijst op een mogelijke latente tuberculose. De tweede liquorkweek werd na 5 weken positief op *Mycobacterium tuberculosis*; de eerste liquorkweek bleef negatief gedurende 6 weken.

TBM heeft een prevalentie van 0,85 per miljoen mensen in Westerse landen. Onbehandelde tuberculose leidt in 5-10% van de gevallen tot TBM.¹ TBM wordt veroorzaakt door het openbreken van de foci van Rich, wat leidt tot een lymfocytair meningitis met exsudaatvorming. Dit exsudaat bevindt zich vooral ter plaatse van de basale liquorruimten, zoals te zien op de MRI-scan van de patiënt (zie *Figuur 1*). Dit leidt aanvankelijk vaak tot hersenzenuwuitval, wat bij 30-50% van de TBM-patiënten voorkomt.² Andere veelvoorkomende symptomen zijn hoofdpijn (50-80%), koorts (60-95%) en nekstijfheid (40-80%).

Het stellen van de diagnose TBM is een uitdaging, omdat de klinische presentatie aspectief is en de sensitiviteit van het aanvullende onderzoek laag is. Liquor toont een verhoogde leukocytenwaarde, met name mononucleair, een verlaagd glucose- en een verhoogd eiwitgehalte. PCR op *Mycobacterium tuberculosis* in de liquor heeft een relatief lage sensitiviteit (55%). Het kan vaak lang duren (tot wel 6 weken) tot de kweek op *Mycobacterium tuberculosis* positief wordt.²

Het kan bijdragend zijn om latente tuberculose vast te stellen met een mantouxtest. Bij patiënten die gevaccineerd zijn met de Bacille Calmette-Guérin (BCG) is het advies om een quantiferontest in plaats van een traditionele mantouxtest te verrichten, omdat de mantouxtest positief kan zijn als gevolg van de BCG-vaccinatie.³ Beide testen spelen geen rol in het vaststellen van een actieve infectie.

Marais en collega's hebben criteria opgesteld om op basis van het klinische beeld en de bevindingen bij liquor- en beeldvormend onderzoek de waarschijnlijkheid op TBM te definiëren (zie *Tabel 2*).⁴ Hoewel de criteria primair opgesteld zijn voor onderzoeksdoeleinden, om verschillende wetenschappelijke onderzoeken met elkaar te kunnen vergelijken, bieden de criteria ook handvatten voor de klinische praktijk. Met behulp van de score worden 4 categorieën onderscheiden: 'geen TBM', wanneer een andere diagnose gevonden wordt, 'mogelijke TBM', 'waarschijnlijke TBM' en 'zekere TBM', bij microbiologische bevestiging (zie *Tabel 3*). De beschreven patiënt kwam bij

TABEL 2. Diagnostische criteria voor classificatie voor zekere, waarschijnlijke, mogelijk en geen tuberculeuze meningitis.

Criteria	Diagnostische score
Klinische criteria (max. categoriescore = 6)	
Symptomen bestaan langer dan 5 dagen	4
Systemische symptomen suggestief voor tuberculose (1 of meer van de volgende): gewichtsverlies (of weinig toename bij kinderen), nachtzweeten of aanhoudend hoesten langer dan 2 weken	2
Recent (binnen het afgelopen jaar) nauw contact met een individu met pulmonale tuberculose of een positieve mantoux- of quantiferontest (alleen bij kinderen jonger dan 10 jaar)	2
Focale neurologische uitval (behalve hersenzenuwuitval)	1
Hersenzenuwverlamming	1
Veranderd bewustzijn	1
Liquorcriteria (max. categoriescore = 4)	
Helder aspect	1
Leukocyten: 10-500 per mm ³	1
Overwegend lymfocytair (>50%)	1
Eiwitconcentratie meer dan 1 g/l	1
Liquor-bloed glucoseratio kleiner dan 50% of liquor glucoseconcentratie kleiner dan 2,2 mmol/l	1
Beeldvormingcriteria (max. categoriescore = 6)	
Hydrocefalus	1
Aankleuring basale meningen	2
Tuberculoom	2
Infarct	1
Basale hyperdensiteit voorafgaand aan contrast	2
Bewijs voor andere tuberculoselocalisatie (max. categoriescore = 4)	
X-thorax suggestief voor actieve tuberculose: tekenen van tuberculose=2; miliare tuberculose=4	2/4
CT/MRI/echo bewijs voor tuberculose buiten centraal zenuwstelsel	2
Zuurvaste bacilli geïdentificeerd of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kweek van andere bron (bijvoorbeeld sputum, lymfeklier, maagsap, urine of bloedkweek)	4
Positieve commerciële <i>M. tuberculosis</i> -PCR van extra-neuronaal monster	4
Overig	
Alternatieve diagnoses uitgesloten	

TABEL 3. Diagnostische scores voor classificatie van tuberculose meningitis (TBM) met en zonder beschikbaar beeldvormend onderzoek.

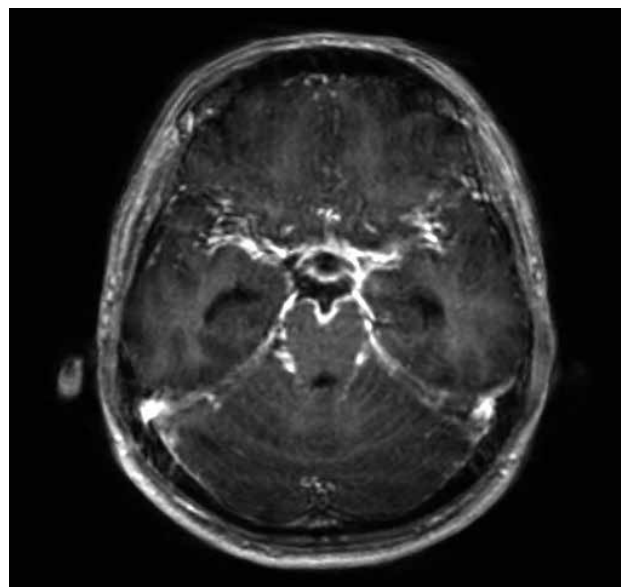
	Diagnostische score wanneer beeldvorming niet beschikbaar is	Diagnostische score wanneer beeldvorming wel beschikbaar is
Geen TBM	Andere diagnose gevonden	
Mogelijk TBM	6-9	6-11
Waarschijnlijk TBM	10	12
Definitief TBM	Microbiologische identificatie	

toepassing van deze criteria op 12 punten, wat overeenkomt met ‘waarschijnlijk tuberculose meningitis’.

De richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose adviseert om bij een matige tot sterke verdenking op TBM altijd te behandelen met antituberculosemiddelen gedurende een periode van 6-12 maanden.⁵ Een snelle start van behandeling is noodzakelijk, omdat TBM in 50% van de gevallen leidt tot overlijden of blijvende invaliditeit.¹ Blijvende invaliditeit wordt vooral veroorzaakt door cerebrale ischemie. Bij 57% van de patiënten met TBM werd cerebrale ischemie vastgesteld op MRI-opnamen van de schedel. Ischemie is vaak multipel, bilateraal en komt het meest voor in dieper gelegen structuren zoals de nucleus caudatus, thalamus en capsula interna.⁶ De ischemie komt voort uit inflammatie, necrose en trombose van de vaten in de basale cisterna. Vooral de distale carotiden interna en de proximale arteria cerebri media zijn hierbij aangedaan. Gedacht wordt dat de ontstekingsreactie tot intimaproliëratie leidt, met als resultaat een vasculopathie met lumenvernauwing.¹

Het is belangrijk te beseffen dat ischemie ook nog op kan treden na start van de tuberculostatische behandeling.¹ In de huidige richtlijnen worden geen adviezen gegeven over primaire antitrombotische preventie. Verschillende studies laten zien dat acetylsalicylzuur effectief kan zijn ter secundaire preventie, hoewel grote trials ontbreken. Er is geen wetenschappelijk onderzoek waarin clopidogrel wordt vergeleken met acetylsalicylzuur bij patiënten met TBM.⁷

De beschreven patiënt kreeg tijdens de behandeling met tuberculostatica (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol) multipole herseninfarcten, wat leidde tot een afasie en hemiparese rechts. Hierop werd gestart met trombocytenuitremmers. Een maand na opname werd



FIGUUR 2. T1-gewogen opname na gadoliniumtoediening op dag 34 van opname. Progressie van de aankleuring van de basale meningen en de hersenstam.

een nieuwe MRI-scan van de hersenen gemaakt. Hierop was progressie van de aankleuring van de basale meningen en de hersenstam zichtbaar (zie *Figuur 2*). De dosering van de tuberculostatica werd verhoogd. De patiënt werd na een maand revalidatie en verdere behandeling in herstellende conditie naar India overgeplaatst, om daar verder te revalideren in de nabijheid van familie.

Trefwoorden: hoofdpijn, meningitis, TBM, tuberculose meningitis.

Keywords: headache, meningitis, TBM, tuberculous meningitis.

REFERENTIES

1. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: More questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013;12:999-1010.
2. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64:e1-e33.
4. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010;10:803-12.
5. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. 2005;(april 2005):1-46.
6. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of tuberculous meningitis and its complications in adults. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:5.
7. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: A randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci* 2010;293:12-17.