

Uw diagnose?

drs. G.M. Werkman¹, dr. W. Hoefsloot²

(TIJDSCHR INFECT 2021;16(3):102-3)

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 67-jarige man van Nederlandse afkomst werd electief opgenomen in verband met dyspnoeclachten en een chronische, productieve hoest. De patiënt was bekend met een recidiverende alcoholische pancreatitis, persisterende nicotine-abusus, COPD GOLD 3D met fors bulleus emfyseem, recidiverende pneumothoraces, en longembolieën. Na de start van een behandeling met olodaterol/tiotropium waren de hoestklachten en sputumproductie sterk afgenomen. Ondanks maximale begeleiding lukte het de patiënt nog niet het roken volledig te staken. Daarnaast was sprake van dagelijkse koortspieken, wisselende, krampende

buikpijn en een ernstige cachexie, ondanks bijvoeding. Van nachtzweeten was geen sprake.

Uit de resultaten van het laboratoriumonderzoek kwam een milde normocyttaire anaemie naar voren en verhoogde ontstekingsparameters (zie *Tabel 1*). De vetoplosbare vitaminen A, D, en K waren verlaagd, wat werd geïdentificeerd als een malabsorptie bij een chronische pancreasinsufficiëntie. Hierop werd gestart met vitamine- en pancreasenzym-suppletie, een protonpompremmer bij een matig-ernstige refluxoesofagitis en optimalisatie van de voedingsstatus. De longfunctie toonde een forse achteruitgang van 'forced expiratory volume' in 1 seconde en diffusie. Op een röntgenfoto

TABEL 1. Uitslagen laboratoriumonderzoek bij opname op de afdeling Longziekten.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Bezinking	71 mm/uur	<15 mm/uur
CRP	97 mg/l	<10 mg/l
Leukocyten	12,9 x 10 ⁹ /l	4,0-11,0 x 10 ⁹ /l
Hemoglobine	7,1 mmol/l	8,4-10,8 mmol/l
Hematocriet	0,34 l/l	0,41-0,53 l/l
MCV	94 fl	80-100 fl
Kreatinine	54 µmol/l	60-110 µmol/l
GFR (CKD-EPI)	>90 ml/min/1,73 m ²	>90 ml/min/1,73 m ²
TSH	0,86 mE/l	0,27-4,20 mE/l
Alfa-1-antitrypsine	3,91 g/l	0,90-2,00 g/l
Hiv	negatief	
IgE	184 U/ml	< 100 U/ml
IgE anti- <i>Aspergillus fumigatus</i>	< 0,35 kU/l	< 0,35 kU/l
IgG-antistoffen <i>Aspergillus</i> -type III	70 mg/l	< 39 mg/l

¹aios longziekten, ²longarts, beiden afdeling Longziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. W. Hoefsloot, Radboudumc, afdeling Longziekten, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA Nijmegen, tel.: 024 361 11 11, e-mailadres: wouter.hoefsloot@radboudumc.nl

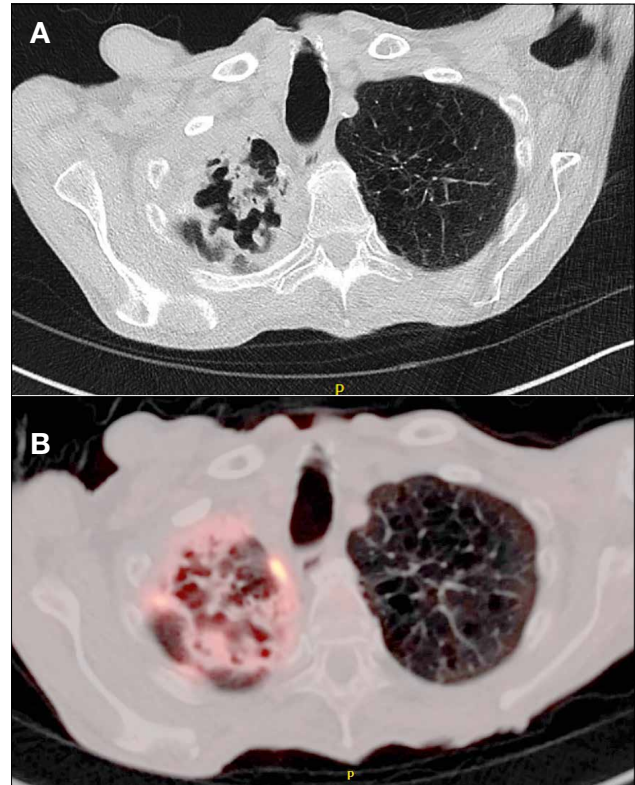
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ONTVANGEN 7 DECEMBER 2020, GEACCEPTTEERD 14 APRIL 2021.



FIGUUR 1. Coronale reconstructie van een CT-scan van de thorax van de patiënt, met uitgebreide fibrocaviterende afwijkingen apicaal in de rechterbovenkwab met enig volumeverlies rechts. Tevens te zien zijn bronchiëctatische en emfysemateuze veranderingen in verband met COPD.

van de thorax werd een consolidatie met uitgebreide holtevorming apicaal in de rechterbovenkwab gezien. Een PET/CT-scan van ruim een maand eerder, gemaakt in het verwijzende ziekenhuis, toonde in de rechterbovenkwab focaal sterk verhoogde activiteit en tractiebronchiëctasieën met enig volumeverlies rechts (zie *Figuur 1* en *2*).



FIGUUR 2. (A) Transversale coupe van een CT-scan van de thorax van de patiënt, met uitgebreide fibrocaviterende afwijkingen apicaal in de rechterbovenkwab. **(B)** Transversale coupe van de PET/CT-scan van de patiënt, met focaal verhoogde activiteit ter hoogte van de fibrocaviterende afwijkingen in de rechterbovenkwab.

WAT IS UW DIAGNOSE?

HET ANTWOORD OP DE VRAAGSTELLING VINDT U OP PAGINA 109.

ANTWOORD OP DE VRAAGSTELLING VAN PAGINA 102.

BELOOP

Op basis van het radiologisch beeld werd een maligniteit onwaarschijnlijk geacht. Cytologisch onderzoek van de bronchusspoeling van de rechterbovenkwab toonde een chronisch, actief ontstekingsbeeld zonder aanwijzingen voor een maligniteit. Het materiaal was sterk auraminepositief. Een PCR op *Mycobacterium tuberculosis*-complex was negatief, maar was positief voor niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM). In de mycobacteriële kweek groeide een macrolide- en amikacinegevoelige *M. intracellulare*, die naast *M. avium* een van de belangrijkste mycobacteriën van het *M. avium*-complex is. De banale en schimmelkweek vertoonden geen groei. Wel waren de *Aspergillus*-precipiterende antilichamen (IgG *Aspergillus*) verhoogd, waarbij rekening moest worden gehouden met een bijkomende chronische pulmonale aspergillose.

Op basis van een klinisch relevante pulmonale infectie met *M. intracellulare* werd gestart met een standaard driedovoudige behandeling bestaande uit rifampicine, ethambutol en azitromycine. Vanwege de ernst van de infectie (holtevormende afwijkingen) werd de behandeling aangevuld met intraveneus amikacine en oraal clofazimine. Daarnaast werd gestart met optimalisatie van sputumklaring door middel van vernevelingen met hypertoon zout, en salbutamol/ipratropium. Ook werden hoesttechnieken aangeleerd. Tevens werd aandacht besteed aan fysieke inspanning, stoppen met roken en verbetering van de farmacotherapeutische behandeling van het onderliggende, obstructieve longlijden. In verband met een farmacodynamische interactie met rifampicine werd acenocoumarol vervangen door een 'low-molecular-weight' heparine. De dosering van amikacine werd aangepast op basis van de bloedspiegelbepalingen, monitoring van ototoxiciteit (amikacine en azitromycine) vond plaats met audiometrie en visuele screening door een ISHIHARA-kleurentest (ethambutol). Nauwgezette controles op de polikliniek met laboratoriumcontrole op nierfunctie en antibioticumbloedspiegels, evaluatie van klinisch beeld en beoordeling van sputumconversie zijn gepland. Tevens zal op termijn een eventuele chirurgische resectie van de rechterbovenkwab kunnen worden overwogen.

PULMONALE NIET-TUBERCULEUZE MYCOBACTERIËLE INFECTIE

NTM, ook wel atypische mycobacteriën genoemd, vormen een diverse groep gramnegatieve, zuurvaste staafjes van het geslacht *Mycobacterium* (niet zijnde *M. tuberculosis* of *M. leprae*). Inmiddels zijn bijna 190 verschillende

NTM-species beschreven, waarbij slechts een klein deel geassocieerd is met infecties bij de mens, en er veel verschil is in pathogeniciteit, symptomatologie, resistentie tegen antimicrobiële middelen en prognose.¹⁻³ NTM komen algemeen voor in de grond, stof en (leiding)water.^{4,5} In tegenstelling tot tuberculose is het voor de mens een opportunistisch pathogeen. Pulmonale infecties worden met name gezien bij patiënten met een onderliggende longziekte (COPD, 'cystic' fibrose, bronchiëctasieën), of een verminderde immuunrespons (hiv, gebruik immunosuppressiva, reumatoïde artritis), alsmede bij patiënten met overige risicofactoren zoals gastro-oesofageale reflux, maligniteiten en hoge leeftijd.⁶⁻¹² Directe transmissie van mens op mens is nooit beschreven, wel zijn casus beschreven van transmissie via een nog onduidelijke route bij patiënten met 'cystic' fibrose.¹³⁻¹⁵

DIAGNOSE

Patiënten met NTM-longziekten presenteren zich vaak met langdurig bestaande pulmonale klachten, met name sputumproductie en hoesten. Ook specifiekere symptomen, zoals nachtzweeten, afvallen, thoracale pijnklachten, hemoptoë en koorts komen echter regelmatig voor.¹⁶ Het bepalen van een klinisch relevante infectie is cruciaal. Het onderscheid tussen verergering van een reeds bestaande onderliggende longaandoening, (chronisch) pulmonaal infect met (tevens) een NTM in de kweek, of een klinisch relevante, actieve NTM-infectie is vaak erg lastig. Voor een meer gestructureerde benadering en eenduidige diagnosestelling van een NTM-infectie zijn er ATS/IDSA-criteria opgesteld. Deze zijn voor het eerst beschreven in 2007 en recentelijk geüpdatet met de in 2020 verschenen ATS/ERS/ESCMID/IDSA-richtlijn voor behandeling van pulmonale NTM-infecties (zie Tabel 2).^{16,17}

Ten eerste dienen er passende pulmonale klachten aanwezig te zijn, in combinatie met radiologische afwijkingen: holtevormende of multifocale bronchiëctasieën met noduli (respectievelijk een fibrocaviterend en nodulair-bronchiëctatisch ziektebeeld).^{16,17} Ten tweede dienen andere diagnoses te worden uitgesloten als oorzaak voor de klachten en het radiologisch patroon. Dit zijn bijvoorbeeld niet alleen primaire abcesvorming in de long, secundaire infecties van pre-existente caviterende of bronchiëctatische afwijkingen met allerlei mogelijke bacteriële of fungale verwekkers, secundaire pulmonale tuberculose met holtevorming of reactivering van een doorgemaakte tuberculose, maar ook niet-infectieuze oorzaken als een maligniteit, vasculitis (bijvoorbeeld granulomatose met polyangiitis), (cryptogene) organiserende pneumonie, sarcoïdose of holtevorming in reumanoduli.¹⁸

TABEL 2. Criteria voor de diagnostiek van NTM-longinfecties, opgesteld door de ATS.

Klinisch beeld
Pulmonale of systemische symptomen EN
Radiologie
Nodulaire of holtevormende afwijkingen op een conventionele thoraxfoto, of met multifocale bronchiëctasieën en kleine noduli op een HRCT-scan EN Verantwoorde uitsluiting van andere diagnoses
Microbiologie
1. Positieve kweken uit ten minste 2 separaat afgenomen sputummonsters (overweeg deze altijd te herhalen als de eerste monsters geen aanknopingspunten bieden) OF 2. Een positieve kweek uit ten minste 1 bronchoalveolaire lavage of spoeling OF 3. Een transbronchiale of andere longbiopsie met histopathologische afwijkingen passend bij een mycobacteriële infectie (granulomateuze ontsteking of zichtbare zuurvaste staven) met een corresponderende positieve kweek voor NTM, of een biopsie met histopathologische afwijkingen (granulomateuze ontsteking of zichtbare zuurvaste staven) en 1 of meerdere NTM-positieve kweken van sputa, bronchoalveolaire lavage of spoeling
<i>ATS=American Thoracic Society, HRCT='high resolution computer tomography', NTM=niet-tuberculeuze mycobacteriën.</i>

Op basis van het radiologisch beeld (zeker bij het fibrocaviterende fenotype) is een onderscheid met tuberculose vaak niet goed te maken.¹⁹ Voor de Nederlandse situatie is het echter zo dat een holtevormende afwijking bij een autochtone patiënt zonder tuberculosecontacten met COPD/emfyseem in de anamnese veel waarschijnlijker berust op een pulmonale NTM-infectie dan op tuberculose. Vanwege de isolatiemaatregelen, en de wezenlijk verschillende behandeling en prognose bij tuberculose, dient tuberculose bij risicopatiënten te worden uitgesloten. Ook gelijktijdige infecties in de holtevormende afwijkingen met *Aspergillus*-species lijken frequent voor te komen.^{20,21} Deze fungale infecties kunnen de behandeling compliceren door een bijdrage aan het klinisch beeld en de potentiële medicamenteuze interacties bij gelijktijdige behandeling.²¹ Om aan de diagnose van een pulmonale NTM-infectie te voldoen, dienen de NTM nog te worden aangetoond volgens de criteria (zie Tabel 2).¹⁷ Een enkele sputumkweek met een NTM is dus niet voldoende voor de diagnose.

BEHANDELING

Naast een juiste diagnosestelling is het essentieel om met de patiënt de voor- en nadelen te bespreken en af te wegen omtrent potentiële bijwerkingen van antibiotica en de mogelijke haalbare therapeutische doelen. De antibiotica-behandeling van een pulmonale NTM-infectie is complex door de intrinsieke resistentie en bestaat uit ten minste 3 middelen. De behandeling duurt lang (in principe tot 12 maanden na een sputumkweekconversie) en kent veel bijwerkingen. Recidieven na een volledige behandeling zijn

niet ongewoon (afhankelijk van de species in sommige studies tot 40% van de gevallen).^{3,17}

De uitkomsten van de behandeling worden mede bepaald door de ernst van de onderliggende aandoening en door de specifieke NTM-species. Zo geeft de antibioticabehandeling van een fibrocaviterende ziekte op basis van *M. kansasii* een grote kans op curatie, terwijl eenzelfde infectie op basis van *M. abscessus* in veel gevallen niet eens sputumkweekconversie laat zien.¹⁷ Naast de betrokken NTM-species en eventuele resistenties zijn er verschillende andere factoren die de kans op sputumconversie beïnvloeden, zoals beperkingen in het verdragen van de behandeling, de aanwezigheid van caviterende afwijkingen, het gebruik van een intermitterend macrolidenschema, oudere leeftijd, hiv-status en geslacht.^{17,22} Een afwachtend beleid wat betreft de inzet van antibiotica kan (onder strikte controle van ziekteprogressie) ook verkozen worden, afhankelijk van de betrokken species en bij beperkte symptomatologie (zeker bij het nodulair-bronchiectatische ziektebeeld). Spontane conversie is beschreven bij een *M. avium*-infectie, maar veelal is bij klinische en radiologische achteruitgang toch een behandeling van enkele jaren noodzakelijk.²³⁻²⁵

Voor alle patiënten geldt dat gekeken moet worden naar conservatieve maatregelen, zoals het verbeteren van sputumklaring (hoesttechnieken, al dan niet met gebruik van vernevelingen met hypertoon zout), voedingstoestand en behandeling van de onderliggende aandoening (optimalisatie COPD-behandeling – inclusief stoppen met roken – en behandeling van gastro-oesofageale reflux) in bredere zin.²⁶⁻²⁸

Chirurgie is de enige behandeling waarbij een langdurige kweekconversie is beschreven. Chirurgie is met name van toegevoegde waarde voor een zeer geselecteerde patiëntenpopulatie met macrolideresistente *M. avium*-complex en *M. abscessus*-infecties, ernstige doch gelokaliseerde longbetrokkenheid, en levensbedreigende hemoptoe.^{16,29-31} In veel gevallen is chirurgie echter niet haalbaar vanwege de ernst van het onderliggende longlijden of omdat de NTM zich over meerdere longkwabben heeft verspreid. Mede vanwege een hoge complicatie- en recidiefkans dient thorax-chirurgisch ingrijpen alleen te worden verricht in centra die ervaring hebben met longchirurgie binnen deze patiëntengroep.^{16,17}

CONCLUSIE

Dit is een illustratieve casus met een pulmonale NTM-infectie. Het complexe karakter van dit ziektebeeld wordt belicht, met onder andere ernstige, onderliggende pulmonale problematiek, ingewikkelde behandelingschema's met antibiotica met veel bijwerkingen en toxiciteit, conservatieve behandelaspecten en chirurgische mogelijkheden.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, *Mycobacterium cellulare*, niet-tuberculeuze mycobacteriën, NTM, pulmonale infectie.

Keywords: diagnosis, non-tuberculous mycobacteria, NTM, *Mycobacterium cellulare*, pulmonary infection, treatment.

REFERENTIES

- List of prokaryotic names with standing in nomenclature. Te raadplegen via: <https://lpsn.dsmz.de/genus/mycobacterium>.
- Vande Weygaerde Y, et al. BMC Infect Dis 2019;19:1061-71.
- Brown-Elliott BA, et al. Clin Microbiol Rev 2012;25:545-82.
- Falkinham JO. Emerg Infect Dis 2011;17:419-24.
- Thomson R, et al. J Clin Microbiol 2013;51:3006-11.
- Lee MR, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21:250e1-7.
- Henkle E, et al. Clin Chest Med 2015;36:91-9.
- Al-Houqani M, et al. Chest 2012;141:190-7.
- Adjemian J, et al. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:581-6.
- Ringshausen FC, et al. Emerg Infect Dis 2016;22:1102-5.
- Axson EL, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:117-24.
- Uno S, et al. BMC Pulm Med 2020;20:262.
- Yoon JK, et al. BMC Genomics 2020;21:322.
- Bryant JM, et al. Lancet 2013;381:1551-60.
- Bryant JM, et al. Science 2016;354:751.
- Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416.
- Daley CL, et al. Clin Infect Dis 2020;71:e1-36.
- Bartlett JG, et al. Lung abscess in adults. Beschikbaar via: <https://www.uptodate.com/contents/lung-abscess-in-adults>.
- Kim C, et al. PLoS One 2017;12:e0174240.
- Chin KL, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39:799-826.
- Takeda K, et al. Med Mycol 2016;54:120-7.
- Cadelis G, et al. PLoS Negl Trop Dis 2017;11:e0005841.
- Hwang JA, et al. Eur Respir J 2017;49:1600537.
- Lee G, et al. Ann Am Thorac Soc 2013;10:299-306.
- Park TY, et al. PLoS One 2017;12:e0185774.
- Philly JV, et al. Curr Treat Options Infect Dis 2016;8:275-96.
- O'Donnell AE. J Thorac Dis 2018;10:S3428-35.
- NVALT-richtlijn Bronchiëctasieën. Te raadplegen via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bronchiectasieen/startpagina_bronchiectasieen.html.
- Sakane T, et al. J Thorac Dis 2018;10:954-62.
- Lu M, et al. Breathe (Sheff) 2018;14:288-301.
- Kang HK, et al. BMC Infect Dis 2015;15:76.