

Redactieraad

Comité de rédaction

FOUNDING EDITOR

Prof. Lucien Corbeel

REDACTEURS EN CHEF ET EDITEURS RESPONSABLES HOOFDREDACTEURS EN VERANTWOORDELIJK UITGEVERS

Prof. S. Cadranel
Prof. P. Casaer

CO-REDACTEURS

Dr. M. Raes
Dr. J-L. Wayenberg

UNIVERSITAIRE CENTRA - CENTRES UNIVERSITAIRES

Dr. C. Chantrain (UCL)
Dr. E. Dain (HUDERF-ULB)
Prof. J. De Schepper (VUB),
Prof. H. Devlieger (UZ Leuven)
Dr. M-F. Dresse (Uliège)
Prof. J. Vande Walle (UGent),
Dr. M. Wojciechowski (UZA)

SPECIALITES - SPECIALISMEN

Cardiologie: Prof. M. Gewillig
Endocrinologie: Prof. J. De Schepper
Gastroenterologie: Dr. M. Scaillon
Immuno-Hemato-Oncologie: Prof. C. Vermylen
Neurologie: Prof. L. Dom
Neonatalogie: Dr. C. Lecart
Intensieve Zorgen – Soins Intensifs: Dr. D. Biarent
Nephrologie: Prof. J. Vande Walle
Pneumologie: Prof. A. Malfroot

VERENIGINGEN – GROUPEMENTS

V.V.K: Prof. E. Eggermont
G.B.P.F: Dr. P. Bauche

BUREAU DE LA SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE BUREAU VAN DE BELGISCHE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDEUNDE

VOORZITTER
ONDERVOORZITTER
SECRETARIS
PENNINGMEESTEER

J. RAMET
Ph. LEPAGE
CH. VAN GEET / G. VERELLEN
A. MALFROOT

PRESIDENT
VICE-PRESIDENT
SECRETAIRE
TRESORIER

Editorial

Ce numéro 2009/1 est le résultat d'un travail de groupe associant différents intervenants concernés par le problème de la tuberculose en Pédiatrie.

L'incidence de cette affection reste relativement stable en Belgique, alors que selon les prédictions statistiques, elle devait devenir exceptionnelle. En 2006, parmi les 1127 cas de tuberculose avérée rapportés en Belgique, 63 (5.3%) survenaient chez des enfants âgés de moins de 15 ans. La tuberculose chez l'enfant est considérée comme un événement sentinelle car elle représente une transmission récente de la maladie par un adulte contagieux. De plus, elle représente un challenge pour le clinicien. Contrairement à l'adulte, le diagnostic de tuberculose chez l'enfant rencontre plus de difficultés, par exemple, l'absence de spécificité des signes et/ou symptômes et la faible positivité des prélèvements bactériologiques.

Le but de cette édition spéciale est d'offrir aux pédiatres une revue des caractéristiques fondamentales et actualisées d'une infection ancestrale. Outre l'épidémiologie récente et de terrain, seront présentés les protocoles de diagnostic, prise en charge et traitement, développés sur base des recommandations internationales et des directives issues de la littérature, associés à l'expérience clinique. La gravité et la particularité de la prise en charge de nouveaux-nés ou d'enfants infectés par le VIH, confrontés au diagnostic de tuberculose, nous ont semblé nécessiter un chapitre séparé.

Des données récentes d'immunologie, qui peuvent améliorer nos moyens diagnostics, sont aussi intégrées à cette revue.

Un chapitre sur les formes extrapulmonaires et deux cas cliniques complètent de façon plus pratique ces données.

Notre initiative a pour objectif, non seulement de fournir une aide réactualisée à une prise en charge clinique optimale de pratique quotidienne, mais également d'aborder des questions plus générales, comme l'épidémiologie, ou encore plus novatrices, comme les facteurs immunologiques et donc de stimuler les relations bi-directionnelle entre clinique et recherche.

Françoise Mouchet et Anne Malfroot

Editoriaal

Dit nummer 2009/1 is tot stand gekomen door de samenwerking van een aantal collega's die zich bezighouden met de verschillende aspecten van de tuberculose in de kindergeneeskunde.

De incidentie van tuberculose blijft actueel redelijk stabiel in België, en neemt dus niet verder af tot het een uitzonderlijke aandoening wordt, zoals statistisch werd voorspeld in begin van de 21e eeuw. In 2006 werden 1127 tuberculose gevallen gerapporteerd in België, 63 (5.3%) daarvan deden zich voor bij kinderen jonger dan 15 jaar. Een geval van tuberculose bij een kind mag niet worden behandeld als een eenvoudig gebeuren, maar moet steeds beschouwd worden als een recente besmetting door een besmettelijke volwassen persoon met tuberculose, die ook moet opgespoord worden. Verder blijft de diagnose van tuberculose bij een kind moeilijker dan bij een volwassene: de klinische tekens bij het kind zijn veel minder specifiek (koorts van onbekende oorsprong) en de stalen voor microbiologisch onderzoek zijn vaak weinig of laattijdig positief. Rechtstreeks onderzoek is meestal negatief.

Dit nummer biedt aan de kinderartsen een hedendaags overzicht aan van de verschillende aspecten van deze oude ziekte. Zowel de actuele epidemiologie, de fysiopathologie, als de praktische aanpak voor diagnose, preventie en behandeling worden beschreven, gebaseerd op internationale aanbevelingen en op klinische ervaringen. De bijzondere aanpak bij risicogroepen zoals pasgeborenen en HIV seropositieve kinderen wordt behandeld in een apart hoofdstuk. Tevens is er een hoofdstuk over de huidige kennis van de immunologische reacties en het gebruik van de nieuwere diagnostische testen, gebaseerd op de secretie van interferon gamma bij kinderen. Tenslotte worden ook extrapulmonale vormen en enkele case reports beschreven.

Met dit bijzonder nummer willen we dus niet alleen een praktische handleiding bieden voor de clinicus, maar de kinderarts ook op de hoogte brengen van de vernieuwende research op immunologisch vlak, die in de nabije toekomst ook in de dagelijkse praktijk zal toegepast worden

Anne Malfroot en Françoise Mouchet

Uw vragen of commentaar

Vos questions ou commentaires



BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE
SOCIÉTÉ BELGE DE PÉDIATRIE

Comité de rédaction - Redactieraad
Prof. P. Casaer - Prof. S. Cadranel

Gasthuisberg - Kindergeneeskunde

Herestraat 49 - 3000 Leuven

E-mail : bvk-sbp@uz.kuleuven.ac.be

Contents



BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE
SOCIÉTÉ BELGE DE PÉDIATRIE

Que faut-il penser des tests de libération d'IFN- γ (TLI) pour le diagnostic de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* en pédiatrie ?

K. Schepers, F. Mascart

Laboratoire de Vaccinologie et d'Immunologie Mucosale
Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Hôpital Erasme
kscheper@ulb.ac.be

Introduction

Le contrôle de la maladie repose sur le dépistage et le traitement de tous les enfants infectés (l'infection tuberculeuse sans maladie et la tuberculose maladie). Le diagnostic repose actuellement sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et radiologiques et sur les résultats de l'intradermoréaction (IDR). L'IDR a une sensibilité qui peut être prise en défaut (ex : malnutrition, déficits immunitaires, miliaire tuberculeuse...). Sa spécificité est difficile à apprécier dans les pays où la vaccination par le BCG est généralisée ou en cas de prévalence importante d'infection aux mycobactéries non tuberculeuses. Des tests *in vitro* permettant de mesurer la production d'interféron- (IFN-) par des lymphocytes T suscitent de nombreux espoirs chez tous ceux qui sont confrontés à la décision (parfois difficile) de savoir quels enfants traiter. Deux tests mesurant la sécrétion d'IFN- produite après stimulation antigénique standardisée sont homologués au sein de la CE : le QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Australie) et le T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Royaume-Uni).

L'intégration des tests de libération d'IFN- γ (TLI) dans les guidelines?

En 2005, les US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont recommandé le recours à la version du test QFT-G approuvée par la FDA en lieu et place de l'IDR dans toutes les indications où cette dernière était utilisée, y compris pour les recherches de sensibilisation après contact, l'évaluation de l'immunoréactivité tuberculique des immigrants et les tests en série effectués chez les travailleurs de la santé. [1]

En 2006, les lignes directrices pour la tuberculose (TB) du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au R-U ont été nettement plus prudentes. Les experts britanniques [2] et allemands [3] recommandèrent l'adoption

d'une approche hybride en deux étapes pour le diagnostic de la l'infection latente par *M. tuberculosis* (LTBI) : un dépistage initial au moyen de l'IDR et la réalisation d'un test de libération d'IFN- subséquent uniquement chez ceux qui étaient positifs à l'IDR afin de confirmer les résultats obtenus ou chez les sujets dont le résultat de l'IDR était douteux pour préciser celui-ci.

En ce qui concerne les autres pays européens, les attitudes préconisées se situent entre ces 2 extrêmes et sont évolutives. En France, les TLI ne sont pas recommandés chez les enfants [4], cette attitude a été adoptée également au Canada [5].

Le principe des TLI

Ces tests reposent sur le principe selon lequel les lymphocytes T préalablement sensibilisés à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* produisent des concentrations élevées d'IFN- lorsqu'ils sont réexposés ultérieurement à ces mêmes antigènes mycobactériens [6,7]. Les tests développés sont donc aptes à mettre en évidence *in vitro* une réponse d'immunitaire cellulaire à l'égard de mycobactéries.

Suite au séquençage complet du génome de *M tuberculosis*, deux protéines d'intérêt ont été identifiées: Early Secreted Antigenic Target 6 kDa protein (ESAT-6) et Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10). ESAT-6 et CFP-10 sont des protéines codées par la région RD1 (RD1 pour region of difference 1) du génome de *M. tuberculosis*. On ne retrouve pas ces antigènes dans le vaccin qui est constitué du Bacille de Calmette-Guérin (BCG) ni dans de nombreuses espèces de mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Ils sont présents uniquement dans *M. leprae*, le type sauvage de *M. bovis* et dans les MNT suivantes : *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens* et *M.gastrii*. D'autres gènes d'intérêt

de *M. tuberculosis* ont également été décrits. Un gène localisé dans la région RD11 du génome de *M. tuberculosis* code pour une protéine appelée TB7.7. Ce gène serait lui aussi spécifique du génome de *M. tuberculosis*.

Pour le QFT-IT, c'est directement la quantité d'interféron gamma (IFN- γ) produite qui est mesurée, alors que pour le T-SPOT. TB, c'est le nombre de lymphocytes T producteurs d'IFN- γ . Ces 2 tests nécessitent une prise de sang unique et donnent un résultat au plus tôt en 24 h. Ce résultat dichotomique est positif (valeur mesurée supérieure à une valeur seuil préalablement définie) ou négatif. Pour chacun des tests, un témoin positif (stimulation en présence de phytohémagglutinine) et un témoin négatif (tube sans antigènes) sont systématiquement réalisés. En cas de négativité du témoin positif le résultat est ininterprétable et le résultat du test est dit indéterminé. Ces tests ont des avantages techniques certains par rapport à l'IDR : une seconde consultation pour interpréter le résultat le test n'est pas nécessaire, les résultats ne sont pas influencés par l'éventuelle subjectivité d'un observateur, aucune réaction cutanée grave n'est jamais observée, la procédure et le choix des réactifs sont standardisés, des contrôles internes négatifs et positifs sont utilisés, il n'y a pas d'amplification de la réponse en cas de reproduction de test, ces tests permettent de différencier une réaction immunologique induite par une infection par *M. tuberculosis* de celle qui suit la vaccination par le BCG ou d'une infection par MNT, le test T-SPOT TB®, pratiqués chez les patients infectés par VIH permettrait d'obtenir des résultats discriminants même en cas d'immunodépression sévère (taux de CD4+ < 200 cellules/ μ l). Par contre, ils présentent les inconvénients qu'ils sont techniquement plus difficiles à réaliser que l'IDR ; le laboratoire doit être équipé avec un matériel spécifique et le personnel doit être formé. Par ailleurs tout comme l'IDR, ces TLI ne peuvent pas différencier une infection tuberculeuse d'une tuberculose-maladie

Sensibilité et spécificité des TLI dans la littérature

Malgré les avantages cités au dessus, il faut signaler des difficultés majeures d'appréciation des performances de ces tests. Pour la tuberculose maladie, la sensibilité du test peut être calculée directement si l'on ne prend en compte que les cas avec confirmation bactériologique. Pour la tuberculose latente c'est-à-dire l'infection sans maladie, le diagnostic repose sur la notion de contagé et sur les résultats de l'IDR dont on connaît les imperfections : c'est donc un diagnostic de présomption. Il est évidemment impossible d'évaluer la sensibilité d'un test diagnostique, alors qu'on ne peut identifier tous sujets infectés. Cette évaluation n'est possible qu'en analysant la concordance des tests *in vitro* avec les tests cutanés intradermiques, ou en rapportant le résultat du test *in vitro* à la probabilité de tuberculose infection, évaluée par la proximité et l'intensité du contact avec le contaminateur.

Difficulté supplémentaire, les tests cutanés utilisés comme référence varient suivant les études et ne sont pas forcément équivalents : IDR avec de la tuberculine RT23 à la dose de 1 ou de 2 unités, avec de la tuberculine PPD à la dose de 10 UI ou bague multipuncture pour les études conduites au Royaume-Uni qui n'est pas reconnue comme méthode diagnostique dans la plupart des pays dont la Belgique.

Les données dans les pays à faible endémicité de TB sont limitées pour la sensibilité des TLI dans le diagnostic de la TB maladie et/ou de l'infection sans maladie.

Sensibilité et spécificité des TLI pour le diagnostic de la tuberculose active

Deux études pour la tuberculose active, une australienne [8] et une Allemande [9]. L'étude allemande a évalué la performance des 2 TLI et de l'IDR dans 3 groupes d'enfants (28 TB active pulmonaire, 45 adénite à MNT avec confirmation bactériologique et 22 affections respiratoires diverses). La sensibilité des TLI était de 93% (100% pour IDR), la spécificité des TLI était de 98-100% (58% pour l'IDR). L'étude menée en Australie porte sur 101 enfants. Tous les enfants ont bénéficié d'un QFT et d'une IDR. Seul 9 enfants avaient une tuberculose active et ils étaient tous positifs pour le QFT.

Sensibilité et spécificité des TLI pour le diagnostic de l'infection TB sans maladie

Deux études anglaises confirment chez les enfants ce qui a été démontré chez les adultes. Les TLI positifs corrélaient mieux avec le gradient [10,11], ils sont plus spécifiques surtout au sein d'une population à haute couverture de vaccination par le BCG [12] et ils permettent la discrimination entre une infection par MNT et *M. tuberculosis* [9]. Ce dernier point est d'autant plus important que le nombre d'infections à MTN va probablement augmenter parallèlement à la diminution de la prévalence des infections à *M.tb.* [13]

En Angleterre, les TLI sont prescrits en seconde ligne chez les enfants, c'est-à-dire qu'en cas de positivité de l'IDR une confirmation par le TLI est requise. Taylor RE et al [14] ont comparé la méthode classique basée exclusivement sur les résultats de l'IDR à la méthode actuelle où l'on préconise la confirmation d'une IDR positive par un TLI. Parmi les 103 enfants présentant une suspicion de infection TB, 20% avait une IDR positive et seulement 3% un TLI positif. Ils concluent que grâce à cette stratégie ils ont traité 85% d'enfants en moins. Ils restent néanmoins prudents puisque l'on ne connaît pas la VPN des TLI et que des suivis de grandes cohortes sont nécessaires pour confirmer ou infirmer que les TLI ont raison.

En Belgique, nous avons mené une étude prospective sur la valeur diagnostique des TLI en réponse à une stimulation par ESAT-6 et par le CFP-10 (deux antigènes présents dans les tests commercialisés). Au sein de notre cohorte de 273 enfants (118 non-infectés, 63 tuberculose active et 92 infection sans

maladie) la stimulation par CFP-10 est plus sensible pour le diagnostic de la tuberculose active. Néanmoins, seule la combinaison de l'IDR et du TLI permet un diagnostic de tous les cas de tuberculose active (manuscrit en préparation).

Plusieurs points de recherches sont nécessaires :

1. Quelle est la reproductibilité des TLI chez les enfants?
2. Signification immunologiques réelles TLI ?
3. Quid des tests en série dans le suivi des enfants traités ? Négativisation des TLI après un traitement antituberculeux [15]
4. La VPP des TLI dans le développement d'une TB active ? Certains articles préconisent que les patients avec un TLI fortement positif après un contact avec une tuberculose pulmonaire active ont une VPP plus importante de développer une tuberculose active mais le suivi est court et peu de patient sont inclus [16]
5. Discordances entre les TLI et IDR ? Plus souvent TLI-/IDR+
 - a. Lié à une vaccination par le BCG ? oui mais ces discordances persistent aussi dans les groupes d'adultes non-vaccinés par le BCG [17] ou chez les enfants [18]
 - b. Lié à une infection par MTN ? [9,19] mais VPN des TLI Nécessite de grandes cohortes et suivis plus longs
 - c. Diagnostic infection récente vs ancienne ? de fait, le TLI détecte surtout les infections récentes [17, 20] alors que l'IDR probablement les 2

Quand peut-on envisager d'utiliser les TLI chez les enfants ?

Pour augmenter la sensibilité chez les enfants qui présentent un haut risque de développer une TB active après contact ou une maladie grave ?

1. En cas de maladie tuberculose hautement suspecte (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire, enfants vaccinés ou non), et surtout chez les enfants de moins de 5ans, les tests de libération d'IFN- pourraient être réalisés parallèlement à l'IDR puisqu'une grande sensibilité est souhaitable dans ce contexte.
2. Le risque élevé de développer une maladie tuberculeuse au décours d'une primo-infection impose chez les enfants (surtout <5ans) le traitement et même la prévention de la LTBI. Lors d'une enquête autour d'un cas contagieux, le dépistage d'infection tuberculeuse doit se faire par IDR.

Les tests de libération d'IFN- pourraient être réalisés parallèlement à l'IDR pour améliorer la sensibilité (surtout lors du test à 2 mois ou plus du dernier contact).

3. Avant traitement par des immunosuppresseurs
4. En néonatalogie, l'IDR est presque toujours négative [21,22]. Les TLI semblent apporter un bénéfice [23], il semble se positiver plus vite que l'IDR ? [24]

Pour augmenter la spécificité dans les groupes à faible risque. D'autant plus, s'il existe un risque de résultat faux positif comme un antécédent de vaccination par le BCG, la réalisation d'un test de libération d'IFN- pourrait également permettre de réduire le risque d'administrer inutilement un traitement de la LTBI.

1. En cas d'absence d'histoire d'exposition à un cas index « contagieux »
2. MTN vs M. tuberculosis complex ?

Cependant, au vu des difficultés actuelles de l'interprétation des résultats obtenus par ces tests, il est souhaitable de centraliser la prise en charge de ces tests dans des laboratoires entraînés, expérimentés et équipés.

References

1. Center for control of Disease, Guidelines for using the QuantiFERON® -TB gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States, MMWR 54 (RR15) (2005), pp. 49-55
2. National Institute for Health and clinical excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. available at: <http://www.nice.org.uk>.
3. Diel R, Forsbohm M, Loyved G, et al. Recommendations for background studies in tuberculosis. *Pneumologie*. 2007 Jul; 61:440-55.
4. HAS. Test de détection de la production d'interféron pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 2006. <http://www.has-sante.fr>.
5. Canadian Tuberculosis Committee Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2007 ;33:1-18
6. Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005;293:2756-61.
7. Pai M, O'Brien R. Tuberculosis diagnostics trials: do they lack methodological rigor? *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:509-14
8. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax*. 2006;61:616-20.
9. Detjen AK, Keil T, Röll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and non tuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:322-8.
10. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73
11. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:288-95.
12. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community based study. *Lancet* 2005;366:1443-51
13. Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, Hartwig NG, van Dissel JT. Non tuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:450-6.
14. Taylor RE, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. *Arch Dis Child*. 2008; 93:200-3.
15. Hill PC, Brookes RH, Fox A et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS Med*. 2007;4:e192.
16. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1164-70.
17. Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between Mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 ;7:880-5.
18. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE*. 2008 ;3:e2624.
19. Haimi-Cohen Y, Zaharia A, Mimouni M, Soukhman M, Amir J. Skin indurations in response to tuberculin testing in patients with non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1786-8.
20. Hougard P, Schepers K, Place S et al. Heparin-binding-hemagglutinin-induced IFN-gamma release as a diagnostic tool for latent tuberculosis. *PLoS ONE*. 2007; 2:e926.
21. Laartz BW, Navarrete HJ, Holt D, et al. Congenital tuberculosis and management of exposure in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:573-9.
22. Ormerod P. A step forward in the evidence-based treatment of opportunist mycobacteria. *Thorax*. 2001;56:163.
23. Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e82-5.
24. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multidrug-resistant latent tuberculosis infection. *Pediatrics* 2007; 119:e1-5.

Uitgebreide longtuberculose met een insidieus verloop bij een vijfjarige jongen.

E. De Wachter, I. De Schutter, A. Malfroot.

Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten,
mucoviscidose referentie centrum en infectieziekten,
Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel),
Brussel, België
elke.dewachter@uzbrussel.be

AFKORTINGEN:

M.: mycobacterium

TB: tuberculose

THT: tuberculinehuidtest

Inleiding

In België ligt de incidentie van tuberculose bij allochtonen beduidend hoger dan bij autochtonen, wat maakt dat sneller aan de diagnose van tuberculose (TB) bij patiënten van allochtone afkomst wordt gedacht [1]. Bij een klinische verdenking van TB dient een zorgvuldige evaluatie te gebeuren. Een negatieve tuberculinehuidtest (THT) sluit immers TB niet volledig uit en door het meestal paucibacillaire karakter zijn bij kinderen de meeste rechtstreekse onderzoeken negatief. Dat zelfs in het geval van een sterke klinische verdenking van TB de diagnose vaak moeilijk wordt gesteld, wordt geïllustreerd aan de hand van volgende casus.

Casus

Een vijfjarige jongen van Congolese afkomst werd omwille van 3 dagen hoge koorts en hoesten op de urgentiedienst gezien. Hij werd in België geboren en was nooit verder gereisd dan Duitsland. Als vierde kind uit een gezin van vijf kinderen, met beide ouders in goede gezondheid, had hij enkel op 3-jarige leeftijd een bronchopneumonie doorgemaakt. Bij lichamelijk onderzoek was hij ziek, met een normale zuurstofsaturatie, normale vitale parameters en bij longauscultatie diffuse rhonchi en crepitaties het meest uitgesproken links. Een Rx

thorax toonde vooral apicaal diffuse bilaterale infiltraten en een atelectase links met een mediastinale shift (fig 1).

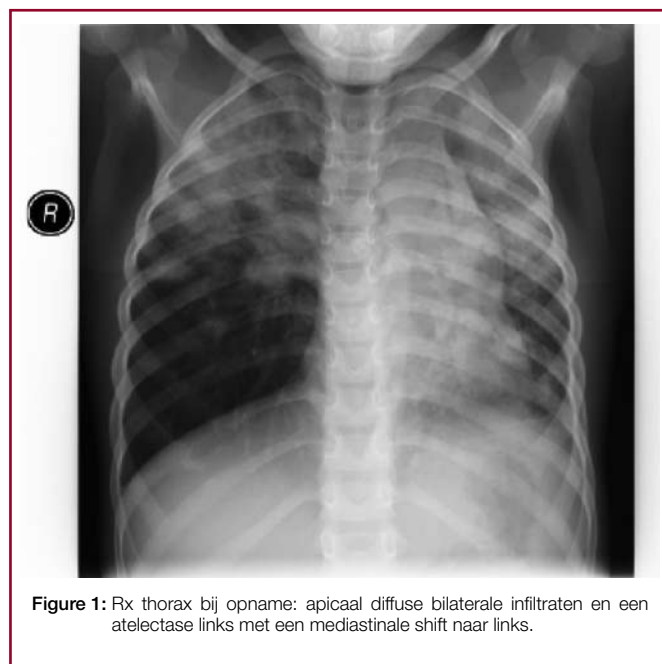


Figure 1: Rx thorax bij opname: apicaal diffuse bilaterale infiltraten en een atelectase links met een mediastinale shift naar links.

Een bloedafname toonde een matig inflammatoir tableau met een leucocytose van $16.000/\text{mm}^3$ met een overwicht aan neutrofielen (70%), een bezinkingssnelheid van 120 mm/u en een CRP van 65 mg/L. Omwille van het atypische radiologische beeld werd, met de verdenking van TB of een atypische infectie, een bronchoscopie (fibroscopie, Olympus 3.8 onder sedatie) verricht. Er werd een inflammatoire mucosa gezien van de gehele bronchiaalboom, met een verbrede subcarina tussen de linker boven- en onderkwab. Caseum werd niet gevisualiseerd. Een behandeling met intraveneuze cefuroxime (100 mg/kg/d) en orale clarithromycine (15 mg/kg/d) werd gestart in afwachting van de BAL-kweek, die positief werd voor RSV. Ondanks dat de THT negatief bleef na 72 uur werden achtereenvolgens 3 nuchtere maagtubages afgenomen, voor rechtstreeks onderzoek en mycobacteriële kweken, omwille van de blijvende verdenking op TB. Onder cefuroxime en orale clarithromycine werd de patiënt

binnen de 36 uur koortsvrij, maar zowel de afwijkingen bij longauscultatie als op Rx thorax persisteerden na 1 week. CT thorax toonde een uitgebreide longaantasting met nodulaire infiltraten en atelectastische strengen met diffuus verspreide verkalkingen over beide longvelden. Er wordt 1 grote calcificatie onder de hoofdcarina gezien, die lijkt door te groeien naar de linkerhoofdstambronchus toe (broncholithiase) (rode pijl).

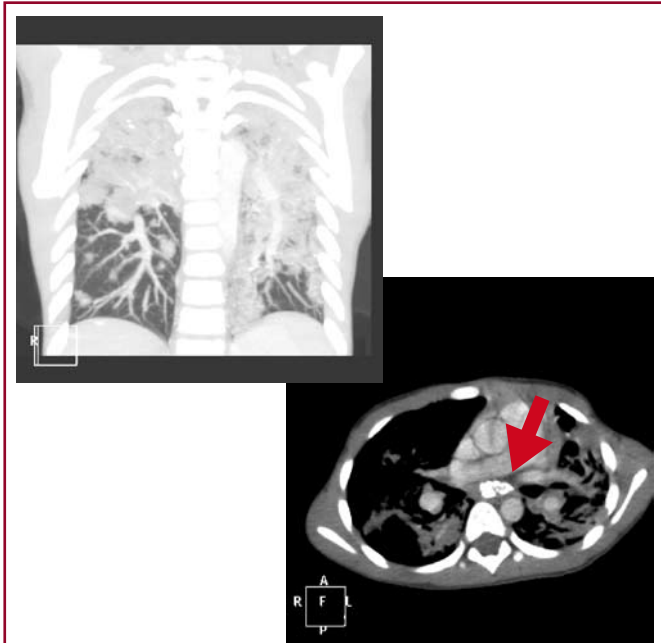


Figure 2: CT Thorax, (transverse en dwarse coupe): Uitgebreide longaantasting met nodulaire infiltraten en atelectastische strengen met diffuus verspreide verkalkingen over beide longvelden. Er wordt 1 grote calcificatie onder de hoofdcarina gezien, die lijkt door te groeien naar de linkerhoofdstambronchus toe (broncholithiase) (rode pijl)

Opmerkelijk waren de diffuus verspreide kleine verkalkingen over beide longvelden, met 1 grote calcificatie onder de hoofdcarina, die leek door te groeien naar de linkerhoofdstambronchus toe (broncholithiase). Bronchoscopisch werd dankzij een afname in het inflammatoir aspect van de bronchiaalboom deze broncholithiase herkend onder de vorm van een nodule op de mucosa net onder de carina (fig3).

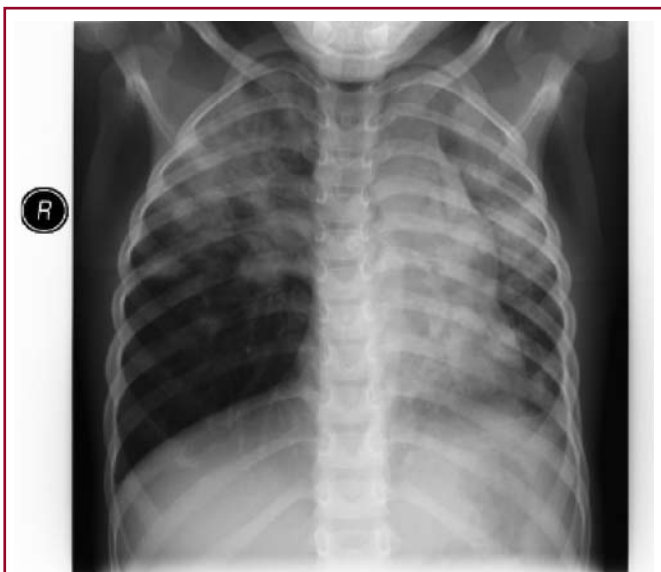


Figure 3: Endoscopisch beeld van de broncholithiase die uitpuilt naar het lumen van de linkerhoofdstambronchus toe.

Abdominaal werd 1 calcificatie onder de linkernier op CT gezien. Serologieën (ook voor HIV), tumormerkers, antilichamen en specifieke merkers bleven negatief, evenals de bacteriële en de schimmelkweken van de respiratoire monsters. Drie weken na de initiële klachten werd een open longbiopsie verricht omdat er ondanks alle verrichte onderzoeken en afgenomen kweken nog steeds geen duidelijke oorzaak voor dit ernstig afwijkend longbeeld was gevonden. Peroperatief werd een hepatitis van de gehele linkerlong aangetoond. Het longweefsel was niet bloedend bij incisie en voelde korrelig aan. Microscopisch werden granulomen met centrale necrose teruggevonden met aanwezigheid van zuurvaste staven. Met de diagnose van een uitgebreide mycobacteriële infectie werd een quadritherapie (nicotibine, rifadine, myambutol, tebrazid) in combinatie met clarithromycine gestart. Een IGRA-test (Interferon-gamma-release-assay) toonde een sterke respons op specifieke antigenen, suggestief voor een Mycobacterium tuberculosis infectie. Enkele dagen na de longbiopsie werd 1 van de maagvochten positief voor een multisensiebele M. tuberculosis. De kweek van het BAL-vocht, afgenomen bij opname, werd 1 week later eveneens positief, evenals een stukje longbiopt. De patiënt werd gedurende 2 maanden behandeld met een quadritherapie, gevolgd door nog 1 jaar bitherapie (INH/RIF) die goed werd verdragen. Klinisch reageerde de patiënt uitstekend op de therapie, echter met een blijvende hypoventilatie van de linkerlong. De radiologische bevindingen zijn tot heden duidelijk verbeterd, met het persisteren van de multipiele calcificaties (fig 4).

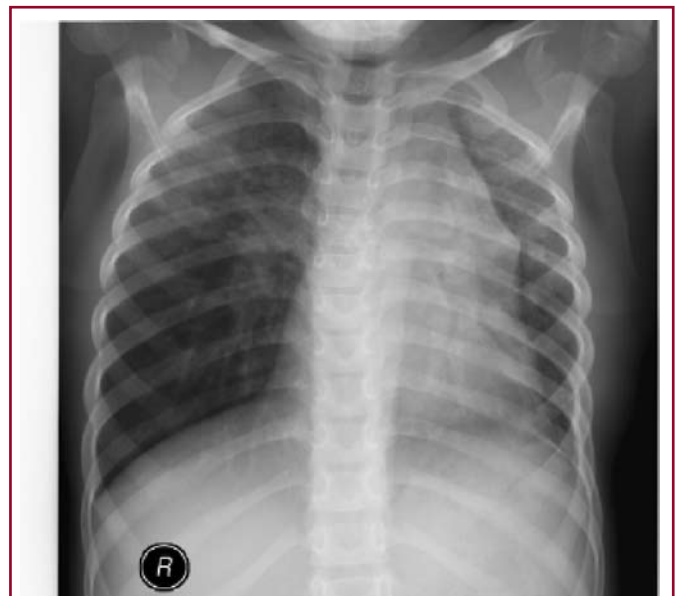


Figure 4: Controle Rx Thorax 4 maanden na therapie

Discussie

De beschreven casus illustreert dat bij een atypisch verloop van een respiratoire infectie die niet geneest onder klassieke antibioticumtherapie steeds moet worden gedacht aan een mycobacteriële infectie tot het tegendeel bewezen is. Zoals aangetoond in de casus, alsook eerder beschreven in de literatuur, sluiten een negatieve tuberculinetest en negatieve rechtstreekse onderzoeken de diagnose van een tuberculose niet uit [2,3].

Een vals negatieve THT kan gezien worden bij een latente of recente tuberculeuze besmetting, een zeer ernstige aantasting of miliaire TB, een geassocieerde virale infectie, recent na toediening van een levend verzwakt vaccin, bij een onderliggende cellulaire immunodeficiëntie en bij ernstige ondervoeding [2,3,4]. Bij onze patiënt was de THT echter negatief, ondanks de reeds langdurige longaantasting. Mogelijke verklaringen hiervoor kunnen de geassocieerde RSV-infectie zijn, het uitgebreide karakter van de infectie of het niet strikt intradermaal plaatsen van de THT.

De initiële klachten waarmee de patiënt zich aanmeldde op de urgentiedienst verdwenen snel na het opstarten van IV antibioticatherapie. Hierdoor wordt verondersteld dat deze eerder gerelateerd waren aan een bacteriële surinfectie van de bewezen RSV-infectie dan aan tuberculose. Uit de literatuur blijkt dat de klassieke symptomen van TB bij kinderen geregeld ontbreken bij het stellen van de diagnose [5,6]. De blijvende abnormale longauscultatie en de diffuse radiologische afwijkingen hebben ertoe geleid dat verdere diagnostiek specifiek gericht naar TB werd ingezet en dat clarithromycine voor een mogelijke atypische mycobacteriële infectie, dan wel een mycoplasma-infectie, werd toegevoegd aan de therapie. CT-thorax is geen standaardonderzoek voor de diagnose van TB [2,7]. Ook bij onze patiënt waren de radiologische afwijkingen reeds goed zichtbaar op een standaard Rx. CT heeft enkel een meerwaarde in het geval van een extrapulmonale TB of een onbegrepen ongunstig verloop. In andere gevallen kan CT misleidend veel informatie geven, waardoor de differentiaal diagnose sterk uitgebreid wordt en het stellen van de diagnose van TB verlaat. Aangezien bij kinderen in tegenstelling tot bij volwassenen, het meestal een primo TB betreft, worden calcificaties bij kinderen zelden gezien. De multipale calcificaties verspreid over beide longen suggereren dat de besmetting met de tuberkelbacil bij deze patiënt niet recent was. Dat het hier ging om een actieve tuberculose met een sterk subacuut verloop, wordt aangetoond door de positieve kweken voor *M. tuberculosis* uit het maagvocht, het BAL-vocht en de longbiopsie. Mogelijk betreft het hier toch een reactivatie TB, ondanks de jonge leeftijd.

Het is bediscussieerbaar of de longbiopsie uiteindelijk had moeten plaatsvinden. De definitieve diagnose werd hiermee maar met enkele dagen vervroegd, aangezien de eerste positieve kweek van het maagvocht bekend werd 3 weken na de initiële afname, maar dit kon niet voorspeld worden. Het kan immers tot 8 weken na de afname duren vooraleer men een zekerheidsdiagnose op basis van een positieve mycobacteriële kweek kan stellen. Daarom mag men bij een sterke klinische verdenking niet wachten op het resultaat van de kweken alvorens een therapie te starten.

Het is echter raadzaam om zoveel mogelijke monsters (waaronder ook biopsieën) af te nemen om de kans op een

microbiologische bevestiging van de diagnose te vergroten. Voor elk met TB aangetast kind dient gezocht te worden naar de vermoedelijke besmetter. In het geval van deze casus werd de gehele familie gescreend. Geen enkel lid van de familie, zelfs niet de ouders, die beiden BCG-vaccinatie hebben gehad, bleken geïnfecteerd te zijn. Vermoedelijk dateerde de initieel opgelopen infectie van maanden, misschien wel jaren eerder, waardoor het onmogelijk was de oorspronkelijke besmettingsbron nog terug te vinden. Omdat de infectie bij kinderen paucibacillair is, wat ook hier bewezen is door de negatieve rechtstreekse onderzoeken, zal onze patiënt zijn directe omgeving niet hebben besmet.

Omwille van dit atypische en aanslepende verloop werd een immunologisch nazicht verricht. De interferron-gamma-pathway, evenals de IL-12 pathway werden beide onderzocht en bleken normaal te zijn. Daarnaast werden ook de humorale en de cellulaire immuniteit onderzocht. Ook hier konden geen afwijkingen worden aangetoond. We veronderstellen dat een langdurige wisselwerking tussen de patiënt zijn eigen immuunsysteem en de tuberkelbacillen, met steeds een licht overwicht van de laatstgenoemden, aanleiding heeft gegeven tot dergelijke uitgebreide longletsels en secundaire abdominale focus.

Besluit

TB kan bij kinderen voorkomen in de aanwezigheid van weinig tot geen specifieke symptomen. Hierdoor kan de diagnose gesteld worden naar aanleiding van een benigne intercurrente infectie met een ongunstige respons op de gebruikelijke therapie. Bij een sterke klinische verdenking van tuberculose bij kinderen moeten alle mogelijke diagnosemiddelen worden ingezet. Het zich beperken tot een tuberculinehuidtest zal in meerdere gevallen ongetwijfeld leiden tot het miskennen van de diagnose. De combinatie van de THT met een IGRA-test zal de gevoeligheid voor de detectie van een tuberculeuze besmetting verhogen en aldus een vroegtijdige diagnose bevorderen. Het uitvoeren van rechtstreekse onderzoeken en kweken voor mycobacteriën op meerdere monsters maagvocht, BAL-vocht en eventueel andere specimen, verhoogt de kans op een microbiologische bevestiging van de diagnose. Bovendien zal een gevoeligheidspatroon van de oorzakelijke tuberkelbacil nuttig zijn voor het aanpassen van de therapie, teneinde een optimale genezing te bekomen.

References

1. Van Kerckhaever G, Wanlin M. Tuberculoseregister België 2005. www.vrgt.be.
2. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-201
3. Shingadia D., Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet Infect Dis* 2003, 3: 624-32
4. Chadelat K. Conduite à tenir devant une intradermoréaction à tuberculine positive. *Guidelines for positive tuberculin test*. *Archives de pédiatrie* 2003 ; 10 : 1109-12
5. Watchi R, Kahlstrom E, Vachon LA, Barnes PF. Pediatric tuberculosis: clinical presentation and contact investigation at an urban medical center. *Respiration* 1998; 65:192-4
6. Nolan RJ. Childhood tuberculosis in North Carolina: a study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis to children. *American Journal of Public Health* 1986; 76:26-30
7. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children. www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm

Tuberculose congénitale : forme rare d'une maladie en recrudescence ?

B. Verbruggen¹, V. Toppet², F. Mouchet³

¹Service de Pédiatrie,
Cliniques de l'Europe Sainte Elisabeth Bruxelles,
²Département de Radiologie Pédiatrique
³Département de Pédiatrie, Centre Hospitalier
Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles.
Francoise_mouchet@stpierre-bru.be

Introduction

La tuberculose congénitale est une entité exceptionnelle, dont le diagnostic est généralement retardé par l'absence de spécificité des symptômes chez le nourrisson et la paucité des plaintes maternelles. Elle survient chez des nourrissons infectés par *Mycobacterium tuberculosis* in utero ou au moment de la naissance. Des enfants infectés, 50% de ceux non traités et 22% de ceux recevant une thérapie antituberculeuse décèdent rendant absolument nécessaire un diagnostic rapide et une prise en charge thérapeutique immédiate. Nous décrivons un nourrisson présentant cette forme rare et méconnue, chez qui le diagnostic précoce a permis une évolution favorable.

Cas clinique

Alors qu'une fillette de 69 jours est admise pour un examen polysomnographique de dépistage en raison de sa prématurité, une température rectale de 39,6° est constatée.

Cette enfant est née à 33 semaines d'âge gestationnel, d'une maman d'origine pakistanaise, séronégative pour le V.I.H., vivant en Belgique depuis 6 ans, sans antécédents médicaux connus. La fratrie est composée de deux sœurs âgées de deux et quatre ans en bonne santé; le papa des 3 enfants n'a signalé aucun antécédent particulier.

A 32 semaines 5/7 d'âge gestationnel, la grossesse est compliquée par une menace d'accouchement prématuré accompagnée d'une fièvre modérée (38°C). Une antibiothérapie par amoxicilline et un traitement tocolytique n'empêchent pas la naissance, par voie vaginale, d'un bébé de 2020 g et 46 cm, à 33 semaines. Le placenta ne fait l'objet d'aucune analyse et l'enfant, admis en centre néonatal, évolue bien sans antibiothérapie, ni autre traitement

particulier. L'allaitement maternel échoue, la maman étant relativement peu présente, car fatiguée et subfébrile. L'enfant rentre à domicile à 24 jours de vie. A l'âge de 62 jours, elle reçoit ses premiers vaccins et développe une hyperthermie intermittente avec des maxima à 39°C. Malgré la persistance de cet état fébrile pendant une semaine, d'une fatigue perturbant l'alimentation et d'une légère toux, aucun avis médical n'est sollicité.

A l'admission, les paramètres vitaux sont les suivants : température : 39,6°C, fréquence cardiaque de 185/min, fréquence respiratoire de 43/min, SatO₂ 99% dans l'air ambiant; le poids est de 3730g (P3) (une perte de 200g sur une semaine est notée), la taille de 54cm (P10) et le PC de 36cm (<P3). L'examen clinique montre un enfant dont l'état général est peu altéré, l'auscultation cardiopulmonaire est normale et l'abdomen légèrement ballonné, sans organomégalie perçue. La fontanelle est plane. Une otorrhée purulente gauche accompagnée d'une adénopathie cervicale antérieure significative est notée. La biologie objective une anémie à 8,8g/dl, une hyperleucocytose à 28600/mm³ (neutrophiles : 55%, lymphocytes : 33%) et une CRP à 77mg/L. L'examen microscopique des urines et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR.) s'avèrent négatifs. La radiographie du thorax objective des infiltrats bilatéraux. Après prélèvements bactériologiques (sang, urine, L.C.R. et sécrétions auriculaires), une antibiothérapie par amoxicilline et ceftriaxone est débutée.

Parallèlement, l'anamnèse révèle un état fébrile intermittent chez la mère depuis la naissance. Une prise en charge de celle-ci est initiée.

Au jour 3, devant la persistance d'un état fébrile et d'une tachycardie importante, d'un bilan bactériologique négatif et des conditions familiales (origine de pays à haute endémicité et notion d'hyperthermie maternelle) une intradermoréaction à la tuberculine (IDR. 2U) et des tubages gastriques sont

réalisés chez l'enfant. Une quadrithérapie antituberculeuse est débutée le jour même (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide). Un isolement respiratoire est mis en place.

Au même moment, l'état de la maman se dégrade; elle présente des céphalées, des vomissements et un désintérêt pour l'enfant. La ponction lombaire réalisée en urgence objective une méningite lymphocytaire.

Au 5ème jour, L'IDR 2U de l'enfant met en évidence une induration de 12mm et l'examen direct des sécrétions gastriques révèle la présence de rares bacilles acido-résistants. Rétrospectivement, à la lecture des clichés radiologiques, des images d'infiltrats pulmonaires parahilaires gauche et basal droit ainsi que des lésions réticulo-micronodulaires sont décrites, de même qu'un aspect grêle de l'arbre trachéobronchique (témoin de la présence d'adénopathies hilaires) (Figure 1). Une corticothérapie est ajoutée selon un schéma dégressif. Le bilan échographique cardiaque, rénal et hépatique et la résonnance magnétique cérébrale ne démontrent aucune lésion.



Figure 1: RX Thorax (J.0) : images d'infiltrats pulmonaires parahilaires gauche et basal droit ; les lésions réticulo-micronodulaires, aspect grêle de l'arbre trachéobronchique (témoin de la présence d'adénopathies hilaires).

L'évolution (Figure 2) est caractérisée par une lyse rapide de la fièvre et par l'apparition de quintes de toux émétisantes et épuisantes perturbant l'alimentation et l'administration du traitement oral. En outre, l'enfant présente à partir du 36ème jour d'évolution, des difficultés respiratoires et une fatigue avec hypoxémie modérée nécessitant une oxygénothérapie (FIO2 maximale de 0.28) et un gavage alimentaire et médicamenteux pour une durée de 3 semaines. Un traitement symptomatique par bronchodilatateurs et antiacides gastriques est administré ; la corticothérapie est temporairement augmentée.

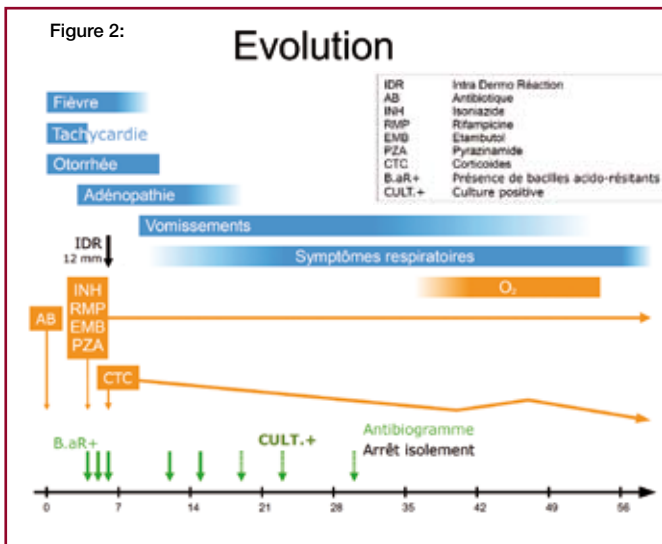
L'isolement est levé à 1 mois, après examens directs négatifs sur 3 prélèvements de sécrétions gastriques, réalisés chacun à 3 jours d'intervalle. Les cultures des premiers prélèvements : liquides gastriques, pus auriculaire et urine mettent en évidence un Mycobacterium tuberculosis résistant à l'isoniazide. Dans le même temps, les examens maternels confirment une miliaire pulmonaire débutante avec méningite et atteinte génitale ; la biopsie de l'endomètre, met en évidence une atteinte inflammatoire avec présence d'un granulome non nécrosant. Les examens directs du LCR et du liquide de lavage bronchique s'avèrent négatifs, tandis que les cultures sur ces prélèvements confirment un Mycobacterium tuberculosis, d'antibiogramme similaire à celui de l'enfant.

L'enquête familiale a permis d'exclure une tuberculose active chez le père, et toute infection chez les deux sœurs.

L'enfant asymptomatique, quitte le service à J80, avec un poids de 5530 g. La radiographie du thorax met en évidence une nette amélioration, un discret infiltrat est toujours visible au niveau supra-hilaire droit et des adénopathies de volume modéré incurvent encore faiblement le trajet de la bronche souche gauche. (Figure 3). Un traitement d'une durée de 12 mois, associant rifampicine et éthambutol est poursuivi.



Figure 3: RX Thorax (J.80) : discret infiltrat toujours visible au niveau supra-hilaire droit ; adénopathies de volume modéré incurvant encore faiblement le trajet de la bronche souche gauche.



Discussion

La tuberculose congénitale est exceptionnelle [1] et ce même dans des régions endémiques pour cette maladie [2]. Quelques 400 cas de tuberculose congénitale ont été décrits dans la littérature anglo-saxonne, dont 21 depuis 2001 [3]. La résurgence de la tuberculose est bien décrite chez l'adulte. Pour l'ensemble des patients tuberculeux déclarés en Belgique, elle atteint surtout la classe d'âge comprise entre 25 et 44 ans ; faisant des femmes en âge de procréation un groupe à risque d'être infectées par *Mycobacterium tuberculosis*. En Belgique, en 2000, un premier cas de tuberculose congénitale était déjà rapporté [4], chez une patiente originaire des Philippines. Les mouvances des populations de pays à haute endémicité vers nos régions risquent d'entraîner, dans les cliniques obstétricales, l'apparition d'un nombre croissant de femmes enceintes infectées par M.tb.

Le diagnostic de tuberculose congénitale, selon les critères établis par Cantwell [5], requiert la confirmation d'une tuberculose chez un nourrisson ainsi qu'au moins un des éléments suivants : (1) apparition de symptômes au cours de la première semaine de vie ; (2) présence d'un complexe primaire ou d'un granulome hépatique ; (3) atteinte tuberculeuse du placenta ou du tractus génital maternel ou (4) exclusion d'une contamination postnatale. Dans la tuberculose congénitale, la voie de transmission (voie hématogène, explique la présentation clinique chez l'enfant [6,7] L'infection par inhalation ou ingestion de liquide amniotique infecté donne lieu à une infection primitive dans le poumon ou l'intestin et même une inoculation directe au travers d'un épithélium fragile comme par exemple dans l'oreille moyenne [8]. Nous postulons qu'il s'agit de la voie de contamination de notre enfant, au vu de l'importance de l'atteinte pulmonaire et otique. La dissémination hématogène débutante comme en atteste les images radiologiques pulmonaires ainsi que la présence de *M. tuberculosis* dans les urines, s'explique par l'immaturité du système immunitaire du nourrisson. Chez ceux-ci, une tuberculose risque rapidement de se généraliser avec développement d'une atteinte de type miliaire [9].

Typiquement, les nourrissons infectés naissent prématurément et leurs symptômes, totalement aspécifiques, débutent au cours des premières semaines de vie. Sont fréquemment décrits [10] : détresse respiratoire, fièvre, perte pondérale, irritabilité et/ou difficultés alimentaires. Les signes cliniques tels que : hépatosplénomégalie, adénopathies, distension abdominale et/ou otorrhée sont rapportés selon des fréquences de 65, 57, 33 et 15%. [5,6,7,10] La moyenne d'âge au début des symptômes est de 24 jours, plusieurs observations mentionnent des délais de 1 à 84 jours, voire 5 mois [2, 11]. Le délai d'apparition des symptômes dans notre cas, vers la 8ème semaine de vie, est compatible avec une infection au moment de, ou peu avant l'accouchement. La positivité du test tuberculique et le début des symptômes concordent avec un délai de 6 à 8 semaines, qui est le délai

généralement admis pour voir se développer les premiers symptômes après une infection, chez des nouveau-nés et nourrissons [12]. Dans la majorité des cas de tuberculoses congénitales avérées la positivité de l'IDR n'est pas retrouvée et ce même lorsque le diagnostic est posé à des âges aussi tardifs que 45 ou 60 jours de vie ou même 5 mois [5,6,11]. Cependant ce test n'est appliqué que dans ~32 % des diagnostics de tuberculose congénitale [13] vraisemblablement en considérant, et à tort, que l'immaturité immunitaire du nourrisson empêchera toute réaction cutanée.

Bien plus que le délai d'apparition des symptômes après la naissance, c'est le délai avec lequel est suspecté le diagnostic qui diminue les chances de guérison de ces nourrissons [5,14,15]. Comme avec d'autres infections intra-utérines, l'analyse histologique et bactériologique du placenta permet un diagnostic précoce de tuberculose congénitale, particulièrement lors de naissance prématurée dans un contexte de chorioamnionite [10]. A l'instar de notre cas, ce moyen de diagnostic est (aussi) sous utilisé, et dans l'hypothèse d'une transmission génitale maternelle à l'enfant, peut être remplacé par une biopsie de l'endomètre, et révéler une atteinte tuberculeuse même après plusieurs mois [2,15]. Comme nous l'avons décrit, la mère de l'enfant souffrait de tuberculose généralisée avec chorioamnionite, qui est la forme extra-pulmonaire de tuberculose résultant le plus fréquemment en atteinte congénitale. Elle est généralement infra-clinique et n'est très souvent détectée qu'à la suite du diagnostic de tuberculose chez l'enfant. Dans environ ~75% des cas de tuberculoses congénitales, les femmes enceintes restent asymptomatiques durant le développement d'une forme extra-pulmonaire de tuberculose et dès lors ne sont pas diagnostiquées [6,10,13,14].

A l'inverse de la majorité des autres enfants, les nourrissons atteints de tuberculose congénitale ont une charge bacillaire élevée, qui se manifeste par des examens directs positifs sur les prélèvements réalisés. Une revue de cas de tuberculose congénitale, recensait 65% de nourrissons avec une radiographie pulmonaire anormale et 29% d'examens directs positifs [14,16]. Or ces deux éléments sont considérés comme facteurs de risque majeur de contagiosité. Dans le cas rapporté, un isolement respiratoire a été instauré dès la suspicion du diagnostic, et préalablement l'enfant avait été isolé d'autres nourrissons, rendant quasi improbable le risque de transmission à leur rencontre [16,17]. Par contre un faible risque a existé, de contamination du personnel soignant, au cours des 72 premières heures de séjour de l'enfant, et ce plus particulièrement au moment des soins ou de la réalisation d'actes techniques sur la sphère ORL ou respiratoire [15]. La négativation des examens directs sur les sécrétions gastriques a été utilisée comme indicateur de faible risque de transmission, sans toutefois trouver évidence de cette attitude dans la littérature. Un premier résultat s'est avéré « négatif » après 17 jours de traitement, et l'isolement

a pu être levé au 24ème jour de traitement, après le 3ème examen direct négatif.

Nous avons décrit ce cas pour attirer l'attention des cliniciens sur la nécessité de garder à l'esprit le diagnostic de tuberculose devant un jeune nourrisson présentant des symptômes aspécifiques d'infection, mimant les caractéristiques d'une infection bactérienne de la sphère ORL avec pneumonie. Le diagnostic de tuberculose a été confirmé par la réalisation d'un test tuberculinique cutané et le prélèvement de sécrétions gastriques pour analyse bactériologique, mais le traitement a été débuté sur la présomption de ce diagnostic : en raison de la non-réponse à des antibiotiques à large spectre chez un nourrisson, né prématurément et présentant une infection respiratoire, associée aux notions de symptômes d'infection chez une mère originaire d'un pays à forte prévalence de tuberculose. Cette affection nécessite un diagnostic rapide car la mortalité est élevée, principalement en raison de l'absence de évocation de ce diagnostic. D'autre part le dépistage de la tuberculose devrait faire partie intégrante du suivi prénatal des femmes enceintes émigrées, ou au contact de pays à forte prévalence de tuberculose. Un traitement maternel, le cas échéant préviendrait de façon importante le risque de transmission congénitale.

References

1. World Health Organization. Data and country profiles. www.who.int/tb/country/en/index.html (accessed 2008 oct).
2. Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16:1108-12.
3. Patel S, Hermes DeSantis E. Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008; 65:2027-31.
4. Fonds des Affections Respiratoires (FARES). M. Wanlin, W. Registre Belge de la Tuberculose, 2002. Rapport épidémiologique. 2000.
5. Cantwell M F, Shehab ZM, Costello AM et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N E J M* 1994; 330:1051-4.
6. Pillet P, Grill J, Rakotonirina et al. Tuberculose néonatale: difficulté du diagnostic précoce. *Arch Pediatr* 1999; 6:635-9.
7. Mazade MA, Evans EM, Starke JR et al. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20 : 439-42.
8. Hageman J, Schulman S, Schreiber M et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980; 66:980-4.
9. Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition; Philadelphia, BW Saunders 2006.
10. Chang ML, Jou ST, Wang CR et al. Congenital tuberculosis in a very premature infant. *Eur J Pediatr* 2005; 164:244-7.
11. de Steenwinkel JE, Driessen GA, Kamphorst MH et al. Tuberculosis mimicking ileocecal intussusception in a 5-month-old girl. *Pediatrics.* 2007; 121:e1434-7.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf S et al. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006, 173: 1078-90
13. Abughali N, Van Der Cuyf F, Annable W et al. Congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:738-41.
14. Laartz BW, Narvate HJ, Holt D et al. Congenital tuberculosis and management of exposures in a neonatal intensive care unit. *Inf Contr Hosp Epidemiol.* 2002; 23:573-9.
15. Mouchet F, Hansen V, Van Herreweghe I et al. Tuberculosis in health care workers caring for a congenitally infected baby. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 :1062-6.
16. Saitoh M, Ichiba H, Fujioka H et al. Congenital tuberculosis in an extremely low birth weight infant: case report and management of exposure to tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2001; 160:88-90.
17. Lee LH, LeVea CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiologic investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998; 27:474-7.

La tuberculose chez l'enfant : 15 années d'expérience dans un hôpital public bruxellois.

F. Mouchet¹, I. Van Aerschot¹, K. Jotzo¹,
S. Debulpaep¹, A. Dediste², V. Toppet³, J. Levy¹.

1 Département de Pédiatrie

2 Département de Microbiologie et Centre de Diagnostic

3 Département de Radiologie Pédiatrique

Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles

francoise_mouchet@stpierre-bru.be

ABRÉVIATIONS :

ADA : Adénosine désaminase

ART : Antirétroviral

BCG : bacille Calmette-Guérin

BK : Bacille de Koch

EP : extrapulmonaire

F.A.R.E.S. : Fondation des Affections Respiratoires
et Education à la Santé.

INF- y : interféron-y

ITBL : infection tuberculeuse latente

IDR : intradermoréaction

INH : isoniazide

M. tb. : Mycobacterium tuberculosis

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase chain reaction -amplification nucléique

PZA : pyrazinamide

RMP : rifampicine

TB : tuberculose

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Belgique, l'incidence annuelle se maintient aux alentours de 12/100.000 habitants, avec plus de 50% des cas qui surviennent au sein de la population d'origine étrangère [2].

Les manifestations cliniques de tuberculose chez l'enfant diffèrent de celles de l'adulte.

Par ailleurs la tuberculose chez l'enfant est un marqueur de transmission récente de la maladie au sein de la communauté. Le but de cette étude est d'analyser rétrospectivement les caractéristiques démographiques, cliniques, bactériologiques des enfants qui ont été traités pour maladie tuberculeuse dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre (CHU SP) à Bruxelles au cours des 15 dernières années.

Méthode

Les enfants inclus dans cette étude rétrospective ont été diagnostiqués de 1993 à mi-2008 dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre (CHU SP) à Bruxelles. Le CHU SP est un des centres de référence belges pour la prise en charge de la tuberculose en collaboration avec la Fondation des Affections Respiratoires et Education à la Santé (F.A.R.E.S.).

Un registre des patients atteints de maladie tuberculeuse a été tenu au sein de la clinique de pneumopédiatrie; les dossiers médicaux archivés et classés. Les informations suivantes ont été collectées pour ce travail: caractéristiques démographiques (âge, sexe, race, pays d'origine,...), facteurs de risque (contact avec pays endémiques, réfugiés, nomades...), notion de contagion tuberculeuse, histoire préalable d'infection tuberculeuse ou de maladie, statut immunitaire (traitement immunosuppresseur, infection par VIH ...), statut vaccinal (BCG); celui-ci était prouvé par une carte de vaccination,

Introduction

La tuberculose reste une des causes les plus fréquentes de décès par maladie infectieuse dans le monde, en particulier dans les pays en développement, et la lutte contre la tuberculose est une priorité pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS). On estime à l'heure actuelle à 8 millions le nombre de nouveaux cas par an et à 2 millions le nombre annuel de décès de par le monde [1]. Les pays industrialisés sont aussi affectés, avec de nombreux nouveaux cas importés de pays à haute prévalence de maladie. En

si disponible, mais surtout par l'existence d'une cicatrice.. Les données cliniques suivantes ont aussi été rassemblées : signes d'appel, symptômes, test tuberculinique, examen somatique complet ainsi que les examens paracliniques : radiographies du thorax et/ ou autres imageries (échographie, CT scanner), amplification nucléique (Polymerase chain reaction –PCR), examen direct et culture d'échantillons de : tubage gastrique (3, en principe, y compris dans les formes extra-pulmonaires) / expectoration / lavage broncho-alvéolaire ou tout autre prélèvement en fonction du contexte (ponction d'adénopathie ou pleurale), étude de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) sur liquide péritonéal, analyses anatomopathologiques sur biopsie (osseuse, adénite...). Même s'il s'agissait d'un cas de tuberculose au contact d'un adulte contagieux, des prélèvements bactériologiques, avec étude de l'antibiogramme, ont été réalisés chez l'enfant.

Le diagnostic de maladie tuberculeuse a été retenu dans les cas suivants : soit si (1) une culture s'est avérée positive pour *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) (tuberculose avérée), ou si (2) deux ou plus des éléments suivants étaient associés (tuberculose hautement probable) : (i) contact tuberculeux proche identifié ou membre d'un groupe à haut risque de tuberculose (annexe 1) avec ou sans positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine, (ii) anomalies radiologiques ou échographiques présomptives de tuberculose ou (iii) résultats histologiques suggestifs.

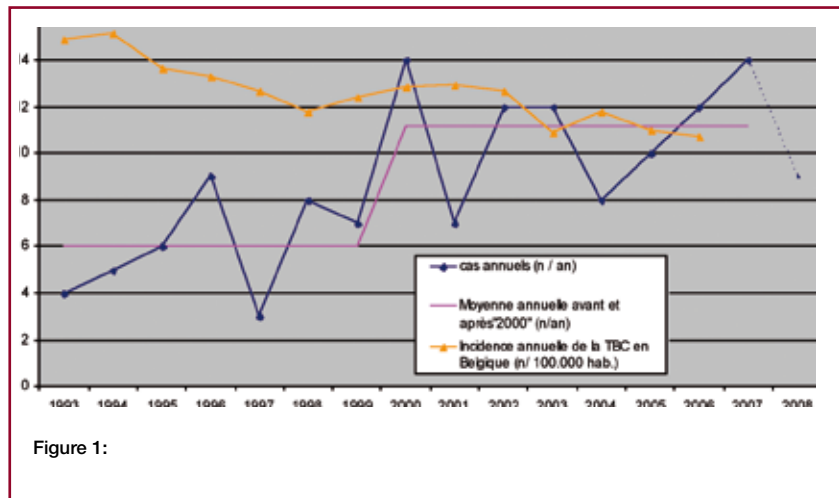


Figure 1:

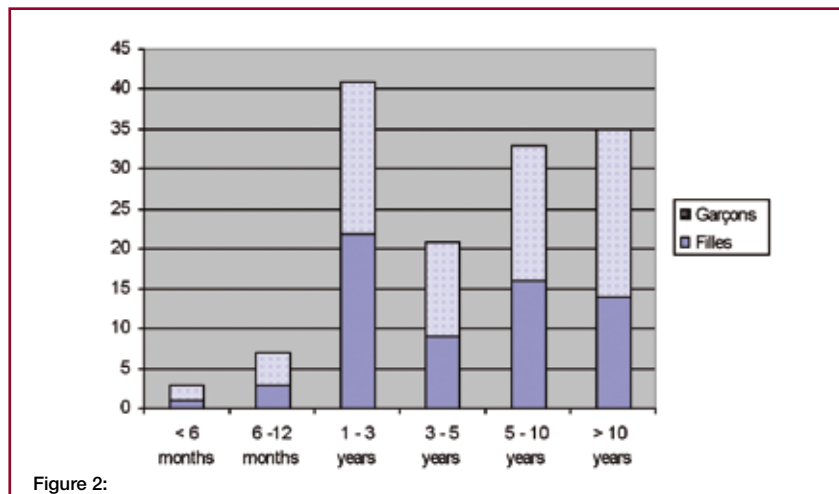


Figure 2:

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) est réalisée en injectant 2 TU PPD-RT23 avec Tween-80 (Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark), en intradermique strict ; la réaction d'allergie cutanée est lue dans un délai de 3 à 5 jours. Une IDR est considérée comme positive si le diamètre transversal de l'induration est > à 5 mm chez les enfants contacts d'un cas contagieux ou chez les enfants immunodéprimés (infectés par le V.I.H. (virus de l'immunodéficience humaine)) et > 10 mm chez tout autre enfant, indépendamment du statut vaccinal par BCG (Bacille Calmette-Guérin). Si négative, l'IDR est répétée après 6 à 8 semaines de délai.

Résultats

Nombre de cas.

Depuis 1994, 140 enfants de moins de 18 ans atteints de tuberculose maladie ont été pris en charge. Ces enfants étaient issus de 129 familles différentes (1 fratrie de 3 enfants, 8 de 2 frères et/ou sœurs et 2 « couples » de 2 cousins/cousines). La distribution annuelle des cas est représentée dans la figure 1 ; la moyenne annuelle de 6 patients avant 2000 a doublé au cours des années ultérieures. Pour les 6 premiers mois de 2008 nous observons déjà 9 cas.

Parmi ces 140 enfants, 48 (34%) étaient nés dans un pays à forte endémicité de tuberculose : 25 en Afrique Sub-saharienne, 3 au Maroc, 10 en Europe de l'Est, 2 en Géorgie, 4 en Asie, 2 en Amérique du Sud et 1 en Italie et 92 en Belgique; 47 enfants nés à l'étranger avaient été vaccinés par le BCG. Seuls 4 enfants (2.8%) étaient nés de parents d'origine belge et sans contact avec des pays à haute endémicité. Parmi ceux-ci, un enfant avait été contaminé par sa gardienne, un par sa maman vétérinaire (*M. bovis* a été exclu) et les derniers par un parent toxicomane. Les 88 autres enfants, nés en Belgique, étaient des immigrés de seconde ou troisième génération.

Age et sexe.

L'âge médian du groupe était de 58 mois (de 4 à 216 mois - 18 ans); 74 garçons et 66 filles se répartissaient de façon équivalente dans les différents groupes d'âge : 3 (2 %) étaient des nourrissons de moins de 6 mois ; 7 (5%) étaient âgés entre 6 et 12 mois ; 41 (29%) avaient entre 1 et 3 ans ; de façon cumulée 72 enfants (51%) étaient âgés de moins de 5 ans au moment du diagnostic, 33 (24%) étaient âgés de 5 à 10 ans et 35 (25%) avaient plus de 10 ans. (Figure 2).

Formes cliniques.

Les formes exclusivement pulmonaires (P) étaient les plus fréquentes, retrouvées

dans 108 cas (77%). Les formes extra-pulmonaires étaient au nombre de 32 (23%). Parmi ces dernières, 11 patients associaient à une localisation extra-pulmonaire des atteintes pulmonaires (4 miliaires, 4 tuberculoses digestives, 1 épидидymite, 1 « mal de Pott » et 1 adénite cervicale). La forme pulmonaire la plus fréquente était la tuberculose primaire (adénopathies hilaires, médiastinales, avec ou sans pneumonie...) qui était observée dans 104 des 108 cas (96%). Les formes post-primaires (type adulte, réactivation) n'étaient observées que dans 4 cas (4%).

Parmi les tuberculoses extra-pulmonaires (EP), l'adénite périphérique était observée dans 7 cas (5%), et une atteinte intra-abdominale dans 8 cas (6%). Les pleurésies isolées étaient retrouvées chez 5 patients (3.5%). (Tableau 3)

| Formes Cliniques / Sites atteints | | N | % |
|-----------------------------------|----------------------------|-----|------|
| Thoracique | | 114 | 81.5 |
| Primaire | | 109 | 77.5 |
| | Adénopathies médiastinales | 2 | 1.4 |
| | Adénopathies hilaires | 53 | 38 |
| | Pneumopathies | 49 | 35 |
| | Pleurésies | 5 | 3.5 |
| Post-primaires | | 4 | 3 |
| Cardiaque | | 1 | 0.7 |
| Extra-Thoracique | | 26 | 18.5 |
| Adénite | | 7 | 5 |
| Abdominale | | 8 | 6 |
| | Intestinale | 6 | 4.2 |
| | Péritonite | 2 | 1.4 |
| Miliaire | | 4 | 3 |
| Osseuse | | 3 | 2 |
| Cutanée | | 2 | 1.4 |
| Génito-urinaire | | 1 | 0.7 |
| Congénitale | | 1 | 0.7 |

Les moyennes d'âge étaient respectivement de 67.3 mois et 104.5 mois (âge médian 49 et 113 mois) pour les formes P et EP. Trois enfants âgés de 9, 14 et 16 mois présentaient une miliaire, dont deux avec méningite ; aucun de ces 3 enfants n'avait été vacciné par le BCG ; une enfant âgée de 10 ans présentait une miliaire alors qu'elle avait été vaccinée dans son pays d'origine (Turquie).

Parmi les 47 enfants vaccinés par le BCG, âgés de 15 à 216 mois (moyenne : 110 ; médiane : 113 mois), 29 (62%) présentaient une forme pulmonaire et 18 (38%) une forme EP.

Recherche du contaminateur.

Un adulte contagieux, source quasi certaine de contamination, était découvert dans 66 cas (47%) ; 8 adultes contaminateurs ont vu leur diagnostic de tuberculose posé suite au diagnostic de l'enfant. Le contaminateur était un membre de la famille au premier ou second degré dans 63 cas (45%). Parmi les 32 formes de tuberculose extra-pulmonaire, un contaminateur était retrouvé pour 4 enfants (15%) seulement ; par contre, pour les 113 atteintes intra-thoraciques, 62 adultes contaminateurs étaient retrouvés (55%). Que la tuberculose fut pulmonaire ou extra-pulmonaire, un contaminateur était mis en évidence 1.5 (P) à 1.7 (EP) fois plus souvent lorsqu'il s'agissait d'enfants de moins de 5 ans. (Tableau 4)

| | Nombre | P | EP |
|-----------|--------|----|----|
| < 60 mois | 72 | 63 | 9 |
| contamin | 44 | 42 | 2 |
| % | 61 | 67 | 22 |
| > 5 ans | 68 | 45 | 23 |
| contamin | 22 | 20 | 3 |
| % | 31 | 44 | 13 |

Intradermoréaction à la Tuberculine (IDR 2U).

Réalisée chez les 140 patients, l'IDR 2 U s'était avérée négative (absence de réaction ou diamètre d'induration de moins de 5 mm) dans 9 cas (6.4 %) ; dans 2 cas (1.4 %) il s'agissait d'une faible positivité avec un diamètre entre 5 et 9 mm. Parmi ces 11 cas, 4 étaient séropositifs pour le V.I.H. et âgés de 21, 42, 77 et 168 mois ; les 7 autres étaient âgés de 4 à 162 mois, dont 6 âgés de moins de 16 mois. Sept parmi les 9 enfants anergiques présentaient une tuberculose EP ; 2 tuberculoses miliaires, une tuberculose congénitale et 4 enfants séropositifs pour le VIH et atteints de formes cutanée, osseuse et abdominales (2 fois). Les 129 autres enfants (92%) présentaient des IDR 2U d'un diamètre supérieur à 10 mm, 113 (81%) d'un diamètre supérieur à 15 mm. Parmi ceux-ci, 4 enfants séropositifs pour le VIH et atteints de forme EP. (Figure 5).

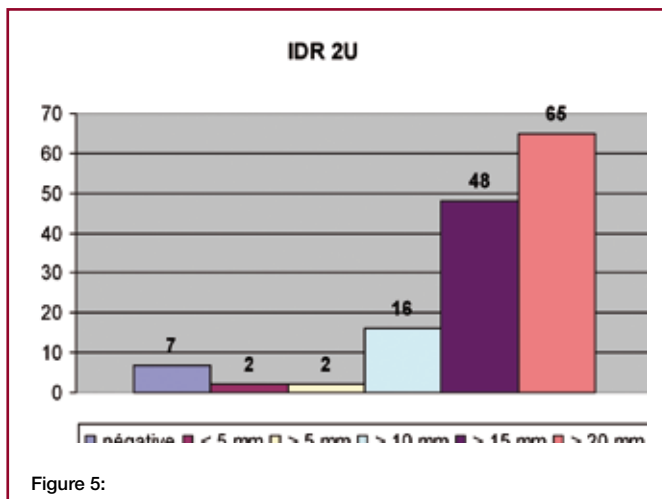


Figure 5:

Co-infection VIH et Tuberculose.

Parmi notre cohorte, 13 enfants étaient séropositifs pour le VIH ; âgés de 21 à 216 mois (moyenne : 94.6 mois ; médiane 75 mois). Tous sont nés en pays à haute endémicité ou étaient en contact avec des populations originaires de pays endémiques pour la tuberculose. 8 enfants présentaient une tuberculose EP (62%) et 6 de ceux-ci étaient âgés de moins de 77 mois ; parmi ces 8 enfants, 4 présentaient une IDR < à 5mm (négative) et 4 une IDR > à 10 mm. Ces formes de tuberculoses étaient les suivantes : 1 adénite périphérique, 1 atteinte cutanée, 5 tuberculoses abdominales, 1 osseuse (hanche).

Les 5 autres, âgés de 22 à 216 mois et atteints de tuberculose pulmonaire, présentaient une IDR > à 10 mm.

Signes d'appel du diagnostic.

58 enfants (41%) avaient été diagnostiqués suite au dépistage centrifuge d'un cas contaminateur et 16 par dépistage ciblé (11%) ; ces 74 enfants présentaient une anomalie à la radiographie du thorax et une IDR de plus de 10 mm, sauf dans 2 cas : 2 enfants âgés de 9 mois, au contact de leur parent contaminant, qui présentaient des diamètres d'IDR de 4 et 8 mm. Parmi les 58 enfants « contacts » dépistés, 38 (66%) étaient âgés de moins de 5 ans ; donc 53% des enfants de cette catégorie d'âge (38/72) avaient été diagnostiqués par dépistage de cas contagieux, indépendamment de symptômes. 63 enfants (45%) présentaient des symptômes dont 27 (19%), des symptômes « extra-pulmonaires » ; le diagnostic avait été évoqué par les radiologues dans les 3 (2%) derniers cas, alors que les enfants étaient indemnes de symptômes. Les 36 enfants atteints de tuberculose pulmonaire et diagnostiqués à la suite de symptômes présentaient une symptomatologie respiratoire dans 16 cas (11%), toux principalement, sifflements persistants dans 8 cas et dans 4 cas crachats hémoptoïques ; des signes respiratoires et un ou plusieurs foyers radiologiques résistants aux antibiotiques classiques pour 12 enfants (8.5%) et une pyrexie persistante de plus de 7 jours dans 8 cas (6%). Tous ces enfants, sauf 2, présentaient un diamètre d'IDR > à 10 mm ; un adolescent présentant une caverne avait une

IDR négative au moment de la présomption du diagnostic et, dans le second cas, il s'agissait d'un enfant âgé de 13 mois, qui présentait une IDR avec 8 mm d'induration et pour qui une tuberculose maternelle datant de 6 mois auparavant nous avait été à ce moment relatée. Ces 2 IDR, contrôlées dans un délai de 6 semaines s'étaient révélées > à 15 mm.

Tous les patients avec une forme extra-pulmonaire avaient été diagnostiqués à la suite de symptômes.

Radiographies.

Les 108 patients avec un diagnostic de tuberculose pulmonaire présentaient des lésions radiologiques ; 4 (3.5%) présentaient des cavernes. Quarante six patients (43.5%) associaient des adénopathies hilaires ou para-trachéales avec soit des atélectasies, 5 cas (4.5%), soit des infiltrats, 41 cas (39%). Les autres images radiologiques mettaient en évidence des adénopathies hilaires ou médiastinales isolées chez 29 enfants (27%), des infiltrats localisés aussi chez 29 (27%). Parmi les 58 enfants dépistés suite à un contact, 18 (31%) présentaient seulement des adénopathies, 13 (22%) uniquement un infiltrat et 27 (47%) des images pulmonaires associant infiltrat et adénopathies.

Seuls 4 enfants (14%) sur les 29 ne présentant que des lésions de type adénopathies s'étaient présentés au vu de symptômes ; les autres ont été dépistés lors d'un contact.

Une atteinte bilatérale et diffuse de type micronodulaire, compatible avec une tuberculose miliaire, avait été observée dans 4 cas et un enfant présentait des infiltrats de type broncho-pneumoniques bilatéraux diffus (tuberculose congénitale). Le diagnostic de pleurésie isolée avait été posé chez 5 enfants. Parmi les autres formes extra-pulmonaires, 11 enfants présentaient des radiographies du thorax normales, 11 autres présentaient des adénopathies hilaires isolées et/ou des infiltrats associés ; un discret épanchement pleural avait été observé dans 2 cas particuliers (le mal de Pott et une péritonite).

Résultats Bactériologiques, confirmation du diagnostic.

Chez 62 enfants (44%) le diagnostic de tuberculose avait formellement été prouvé : par l'obtention d'une culture positive d'un prélèvement chez 54 enfants (87%), par l'analyse anatomo-pathologique dans 7 cas supplémentaires (11%) et par analyse biochimique (dosage de l'ADA et de l'interféron Gamma) pour le dernier cas (1.6%). Dans les formes pulmonaires, ce diagnostic avait été prouvé dans 37/108 cas (34%) et dans 25/32 (78%) des cas des formes extra-pulmonaires. Dans chaque catégorie, 4 cas avaient été confirmés par des analyses autres que l'obtention d'une culture (respectivement 4/37 (11%) et 4/25 (16%)). (Tableau 6)

Les 78 autres cas (56%) répondaient à la définition de tuberculose hautement probable.

312 prélèvements respiratoires avaient été réalisés dans les formes pulmonaires (2.9 / enfant) et 98 dans les formes EP

| Prélèvements « pulmonaires » | Formes Pulmon. | enfants | EP | enfants |
|---|-------------------|---------|----|---------|
| N° tubages | 283 | 108 | 77 | 32 |
| N° cultures positives | 40 | 28 | 20 | 10 |
| N° expectorations | 12 | 5 | 9 | 3 |
| Examen direct positif | 14 | 7/1 | | |
| N° cultures positives | 3 | 3/1 | 3 | 3/1 |
| N° L.B.A. | 53 | 40 | 12 | 6 |
| N° cultures positives | 10 | 10/3 | | |
| Autres | | | | |
| N° LCR | | | 8 | 8 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| N° Liq. Pleural | | | 6 | 6 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| N° Hémoculture | | | 3 | 1 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| N° Ponction Ganglion | | | 2 | 2 |
| N° cultures positives | | | 0 | |
| N° Frottis Peau | | | 5 | 4 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| Biopsies/ culture | | | | |
| épididyme | | | 1 | 1 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| pulmonaire | 5 | 5 | | |
| N° cultures positives | | | | |
| ganglions | | | 4 | 4 |
| N° cultures positives | | | 3 | 3 |
| digestive | | | 2 | 2 |
| N° cultures positives | | | 1 | 1 |
| osseuse | | | 2 | 2 |
| N° cultures positives | | | 2 | 2 |
| Examens anatomo-pathologiques | | | | |
| N° prélèvements | 5 | 5 | 9 | 9 |
| En faveur tuberculose | 4 | 4 | 7 | 7/3 |
| Prélèvements Biologiques | | | | |
| ADA (liq. Péritonéal) | | | 1 | 1 |
| | | | | |
| N° enfants avec confirmation diagnostic | | 37 | | 25 |

(3/enfant) ; dans ces derniers cas 33 prélèvements EP étaient à ajouter (moyenne totale de 4/enfant). Dans 11 cas parmi 25 de formes EP, des prélèvements respiratoires avaient permis la confirmation du diagnostic : positivité de leur culture et autres prélèvements non contributifs). Aucun examen par « PCR » n'avait été positif sans culture à l'appui (absence de faux positif).

Traitement.

L'antibiogramme était disponible pour tous les cas de prolifération en culture, c'est-à-dire 33/108 P et 21/32 EP ; si de plus, pour les autres cas, nous en référions à l'antibiogramme du contaminateur (donc 39 enfants atteints de P et 3 de formes EP), dans 96 cas (69%), le traitement s'était avéré correctement ciblé. Un adolescent âgé de 15 ans avait été traité pour une tuberculose multirésistante, 3 autres enfants selon un schéma sans nicotibine (résistance).

Discussion

Au début des années 1990, la diminution régulière de l'incidence de la tuberculose s'est interrompue en Belgique, pour faire place à une stabilisation du nombre de cas annuels [2]. L'arrivée de nouveaux immigrants venant de pays à haute endémicité de tuberculose, particulièrement dans les grandes villes comme Bruxelles et Anvers, est très certainement un facteur important de résurgence de cette maladie dans les centres hospitaliers qui prennent en charge ces groupes [2]. Toutefois, une population autochtone de seconde ou troisième génération d'immigrants alimente aussi ce pool de malades. Si 34% des enfants de notre cohorte sont nés en pays à haute endémicité, 63% des autres sont nés de parents venant de pays à forte incidence de tuberculose et ont gardé des contacts avec leur pays d'origine, soit directement (retour au pays lors de vacances), soit par l'intermédiaire d'un visiteur. Notre observation rejoint celles d'autres pays à faible endémicité de tuberculose, concernant l'impact de l'immigration sur l'incidence de la maladie en pédiatrie [3,4,5].

La survenue de tuberculose chez les enfants constitue un marqueur de la transmission récente et continue de la maladie dans une population, résultant très fréquemment de la transmission du *M. tuberculosis* par un membre contagieux au sein même de la famille [6]. Dans notre étude, un contaminateur du milieu familial a été retrouvé dans 45 % des cas, tous âges confondus, et chez 61 % des enfants de moins de 5 ans et chez 62 % chez les moins de 1 an. Si seuls sont considérés les enfants non dépistés suite à un contact avec un malade contagieux (58 %), un adulte contaminateur a pu être diagnostiqué à posteriori dans 10% de ces cas. Les études de Watchi [7] et Driver [8] rapportent des chiffres de 2-7 %. Etant donné que la recherche d'un contaminateur se focalise sur les membres de la famille et/ ou les co-habitants il est probable que ce faible taux soit dû à des contacts extérieurs au cercle familial. L'investigation systématique des contacts de patients tuberculeux pédiatriques reste nécessaire, pour le contrôle de la tuberculose au sein de la communauté et individuellement pour optimiser le traitement de l'enfant en accroissant les possibilités d'obtention de résultats de sensibilité aux antibiotiques des souches contaminatrices.

Dans 52% des cas de notre série, le diagnostic a été posé suite à un dépistage. Celui-ci concernait des enfants récemment immigrés dans 11% (dépistage ciblé) et des enfants au contact d'un adulte contagieux dans 41% des cas. Deux tiers de ces derniers étaient âgés de moins de 5 ans. Ce résultat est fréquemment rapporté dans la littérature et s'explique par le fait que les jeunes enfants passent plus de temps avec l'adulte malade et sont ainsi à plus haut risque d'être contaminés et de développer eux aussi une maladie tuberculeuse [9,10]. Il est nécessaire, non seulement d'identifier et traiter tout adulte contagieux, mais surtout de dépister tout enfant de son entourage, en insistant sur celui des plus jeunes [11,12].

Le diagnostic de tuberculose en pédiatrie, reste difficile en raison du peu de symptômes présents et de leur manque de spécificité ; la tuberculose maladie est asymptomatique dans 20-60% des cas selon les séries [7,13]. Ces chiffres expliquent la méthode de diagnostic de la tuberculose de l'enfant : principalement par dépistage à partir d'un cas contagieux. Dans notre étude, la toux, des sifflements respiratoires persistants, une fièvre prolongée ainsi qu'une non réponse clinique à des antibiotiques classiques sont les signes les plus fréquents des formes pulmonaires (23 % des enfants) diagnostiquées suite à l'existence de symptômes. L'essentiel est de penser à la tuberculose devant tout contexte à risque ou devant toute situation clinique, en particulier respiratoire, qui traitée de façon correcte n'évolue pas favorablement. Une intradermoréaction à la tuberculine s'impose dans toutes ces situations et fera évoquer le diagnostic, en association avec des signes cliniques, des images radiologiques et l'histoire d'un contact contagieux. Il convient d'interpréter le résultat de l'IDR indépendamment d'une vaccination par le BCG [14].

Les crachats hémoptoïques, accompagnant une toux traînante, chez un adolescent, s'ils s'accompagnent d'une image radiologique anormale, doivent faire évoquer le diagnostic de « caverne », forme pulmonaire de type adulte, à risque hautement contagieux, car associée à une charge élevée en mycobactéries [15].

La fréquence des formes extra pulmonaires (23%) dans notre série est similaire à celles d'autres séries pédiatriques [5,10]. Tous ces enfants ont vu leur diagnostic posé suite à des symptômes, l'hypothèse d'une tuberculose ayant été évoquée sur base de critères épidémiologiques et/ou radiologiques, en association avec le résultat de l'IDR.

Cette analyse, en accord avec la littérature [16], confirme la diversité des formes extra pulmonaires de la tuberculose, qui s'observent surtout chez des enfants plus âgés. Les formes abdominales les plus fréquentes dans notre série, en particulier chez les enfants coinfecteds par le VIH, sont décrites comme rares par d'autres auteurs [17]. Les adénites périphériques et les formes pleurales s'observent aussi fréquemment et ce indépendamment d'une coinfection avec le VIH. Concernant la tuberculose miliaire, nos résultats concordent avec ceux de la littérature, s'observant plus particulièrement chez les jeunes enfants non vaccinés par le BCG [12].

Nous avons pu répondre à la définition de tuberculose prouvée (confirmée par examen bactériologique et/ou histologique) chez 44 % des enfants et ce par examen bactériologique pour 39%. Il est important d'observer que dans 44% des formes EP confirmées par examen bactériologique, il s'agissait aussi de cultures sur prélèvement par tubage gastrique. L'occurrence simultanée d'atteintes pulmonaire

et extra pulmonaire, fréquente dans la forme primaire de tuberculose¹⁰, explique ces résultats. La tuberculose chez l'enfant étant pauci bacillaire, il s'avère absolument nécessaire de multiplier les prélèvements, de manière à non seulement confirmer le diagnostic, mais aussi obtenir secondairement un antibiogramme. Lorsqu'un examen par biopsie est disponible pour les formes EP, on observe une rentabilité importante (78%) des examens bactériologiques sur ces prélèvements, justifiant la mise en œuvre d'actes diagnostiques relativement invasifs. Dans notre série, le diagnostic de tuberculose a pu être confirmé chez un enfant (1.6%) par analyse biologique. Ces analyses, non seulement la recherche par PCR, mais aussi le dosage de l'ADA et la production d'interféron-gamma, sont utilisables sur tout liquide: pleural, abdominal, LCR...et constituent un appoint au diagnostic, particulièrement en l'absence de confirmation bactériologique [18,19].

Cette revue rétrospective permet de soulever la difficulté du diagnostic de maladie tuberculeuse chez l'enfant, particulièrement en l'absence d'éléments cliniques spécifiques. Même en la présence de critères cliniques et/ou épidémiologiques importants, la recherche d'éléments bactériologiques est primordiale pour une prise en charge complète du traitement. La mise en évidence d'un contamineur est nécessaire non seulement pour traiter celui-ci et interrompre une transmission, mais aussi pour utiliser ses résultats bactériologiques pour cibler le traitement chez l'enfant contaminé. La prise en charge de la maladie tuberculeuse en pédiatrie nécessite aussi un dépistage centrifuge de tout adulte contagieux, de manière à éviter la propagation de la maladie au sein d'un groupe d'enfants particulièrement susceptibles de développer des formes sévères.

References

1. Global TB control. WHO Report 2006. WHO/CDS/TB/2006 – 295.
2. Fonds des Affections Respiratoires (FARES). M. Wanlin, W. Arrazola de O ate, V. Vande Gucht. Registre Belge de la Tuberculose, 2006. Rapport épidémiologique. 2008.
3. Wall T., Shingadia D. The epidemiology of tuberculosis in Europe. Arch Dis Child. 2007; 92:726-9.
4. Balasegaram S. A decade of change: tuberculosis in England and Wales 1988-98. Arch Dis Child. 2003; 88:772-7.
5. Howie S. Tuberculosis in New Zealand, 1992-2001: resurgence. Arch Dis Child. 2005; 90:1157-61.
6. Singh M. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005; 90:624-8.
7. Watchi R. H.C. Pediatric tuberculosis: clinical presentation and contact investigation at an urban medical center. Respiration, 1998; 65:192-4.
8. Driver CR. Tuberculosis in children younger than five years old: New York City. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14:112-7.
9. Al-Dossary F.S. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21:91-7.
10. Sanchez-Albisua I. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? Pediatr Infect Dis J. 2002; 21:49-53.
11. Lobato MN. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. Pediatrics 2000 ; 106:E75
12. Maltezos H.C. Tuberculosis during infancy. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:414-9
13. Darbyshire J. Tuberculosis in children: a national survey of notification in England and Wales in 1988. Arch Dis Child 1994; 70: 497-500.
14. Almeida L. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guérin bacillus coverage. Pediatr Infect Dis J. 2001;20: 1061-5
15. Marais BJ. Adult-type pulmonary tuberculosis in children aged 10-14 years. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24:743-4.
16. Schaaf S. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town: a review of 596 cases. BMC Infect Dis. 2007; 29:140
17. Maltezos HC. Extrapulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2000; 83: 342-6.
18. Mishra OP. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculosis effusions in children. Arch Dis Child 2006 ; 91 : 985-9
19. Sharma SK. Diagnosis utility of pleural fluid INF-gamma in tuberculosis pleural effusion. J Inf Cyt Res 2004; 24: 213-7.

Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent co-infecté par *Mycobacterium tuberculosis* – et le virus de l'immunodéficience humaine.

F. Mouchet, A. Vanderfaillie, M. Hainaut

Département Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire
Saint-Pierre, Bruxelles
francoise_mouchet@stpierre-bru.be

ABRÉVIATIONS :

ART : Traitement antirétroviral

BCG : bacille Calmette-Guérin

BK : Bacille de Koch

INF- γ : interféron- γ

ITBL : infection tuberculeuse latente

IDR : intradermoréaction

INH : isoniazide

M. tb. : *Mycobacterium tuberculosis*

INNRT : inhibiteurs nonnucléosidiques de la transcriptase inverse

IP : inhibiteurs des protéases

PZA : pyrazinamide

RMP : rifampicine

TB : tuberculose

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

RÉSUMÉ :

Les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sont à risque de développer différentes infections opportunistes, dont la tuberculose. Le problème de la co-infection tuberculose/VIH mérite attention, d'autant plus que la tuberculose est transmissible et curable, mais aussi rapidement progressive chez l'enfant infecté par le VIH. Les symptômes des deux affections peuvent se ressembler et tout enfant présentant une tuberculose maladie devrait se voir offrir la possibilité d'être dépisté pour l'infection par VIH, en fonction du contexte familial. La prise en charge et le traitement d'un enfant infecté par le VIH et présentant une tuberculose est en règle générale similaire à celle d'un enfant non infecté par le virus. Des précautions particulières doivent être envisagées si un traitement antiviral s'avère nécessaire; l'association des 2 traitements requiert l'avis d'un expert.

Introduction

Quelques données épidémiologiques

Il n'existe actuellement pas, ni en Europe, ni en Belgique d'épidémie de tuberculose (TB) ou d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1].

En Belgique, en 2006, 1127 cas de maladie tuberculeuse étaient déclarés. Parmi ceux-ci, 55 patients (4,9 %) s'avéraient infectés par le VIH, dont 3 âgés de moins de 18 ans.¹ Le nombre de patients co-infectés TB/VIH n'est pas toujours certain car seul un nombre limité de malades atteints de TB sont testés pour le VIH. L'incidence de la TB est faible dans les groupes d'enfants infectés par le VIH et vivants dans des pays où l'épidémie de TB est contrôlée [2]. Dans notre groupe d'enfants atteints de TB, ce facteur de risque (infection par le VIH) était systématiquement recherché : 10% de la cohorte de 140 enfants s'avéraient infectés par le VIH. Deux de ceux-ci avaient vu leur diagnostic d'infection à VIH posé au moment du diagnostic de TB [3].

Influence du VIH sur la transmission de la tuberculose

L'enfant, qu'il soit infecté ou non par le VIH, est généralement infecté par *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb.) suite à des contacts avec un adulte contagieux, très souvent un membre de la famille. En Belgique, la plupart des enfants infectés par le VIH sont issus de pays à haute endémicité pour l'infection à VIH et pour la TB, et de part le fait de garder des contacts avec leur pays d'origine que ce soit directement par des voyages au pays ou indirectement par des relations avec des personnes revenant de ces contrées, se voient confrontés à un risque accru d'être infecté par la tuberculose au cours de leur enfance. Dans les régions à haute endémicité de TB et d'infection par le VIH, les enfants infectés par le VIH ont un risque accru de plus de vingt fois supérieur de présenter

une TB que ceux non infectés par ce virus [4]. Ce risque accru peut être expliqué par (1) un taux élevé d'exposition à la maladie tuberculeuse contagieuse dans l'entourage et / ou (2) un risque accru de progression vers la maladie active après l'infection. Le taux très élevé de co-infection VIH/TB parmi une population de jeunes adultes en âge de procréation explique que leurs enfants soient à risque à la fois d'infection par M. tb. et par le VIH et qu'un enfant infecté par ce virus est beaucoup plus à risque d'être exposé à la tuberculose qu'un enfant non infecté par le VIH [4].

Influence du VIH sur le développement d'une TB active

Les déterminants les plus importants du risque de développer une maladie tuberculeuse après avoir été infecté par M. tb. sont l'âge, avec un risque élevé chez l'enfant dont le système immunitaire est encore immature (enfants de moins de 3 ans), et le statut immunitaire de l'enfant et/ou le degré de sévérité de l'infection par le VIH [5].

Le risque de développer une maladie TB serait 4 fois plus important chez des enfants dont le taux de CD4 est < 15% que chez les enfants présentant un taux supérieur, et serait 3 fois plus fréquent si le taux plasmatique d'ARN viral est > à 50.000 copies/ml [6].

Le VIH favorise la progression du stade d'infection par M. tb. au stade de TB active, à la fois chez les enfants infectés récemment et chez ceux présentant une infection latente (infectés depuis plus de 2 ans). Sans traitement préventif, 40 à 50% des nourrissons et 15% des enfants plus âgés, infectés par le VIH, présenteront des symptômes de maladie endéans un an ou deux suivant l'infection par M.tb.

Chez les nourrissons, le délai entre l'infection tuberculeuse et la maladie peut être aussi court que 6 à 8 semaines. Une attention particulière devra être attribuée aux nourrissons nés de mère infectée par le VIH qui ont débuté un traitement antituberculeux moins de deux mois avant l'accouchement. Ces enfants devront être évalués pour exclure une TB congénitale [7,8].

Les enfants de plus de sept ans et adolescents co-infectés par le VIH et M.tb., voient leur risque de développer une maladie tuberculeuse atteindre un taux annuel de 5 à 10%, au lieu d'un taux de 5 à 10% au cours de leur vie s'ils n'étaient pas infectés par le VIH. De plus, l'infection par le VIH accroît le taux de TB récurrente qui peut être dû soit à une réactivation endogène, soit à une réinfection exogène [9].

Influence du traitement antirétroviral sur le développement d'une TB active

L'arsenal thérapeutique antirétroviral disponible pour le traitement de l'infection par le VIH dans nos contrées doit permettre d'empêcher l'apparition d'une immunodépression sévère ou permettre une restauration immunitaire si l'enfant était immunodéficient avant de débiter le traitement antirétroviral. Il est donc possible de modifier l'immunodépression qui est en soi un facteur de risque de développer une maladie tuberculeuse. Cependant, l'optimisation de l'immunité

est dépendante d'une compliance régulière au traitement antirétroviral.

Il est par ailleurs important de dépister la TB avant de débiter un traitement antirétroviral car, comme cela sera exposé plus loin, débiter un traitement antirétroviral chez un enfant qui est en outre infecté par M.tb. l'expose à une aggravation clinique parfois sévère de la TB. Par ailleurs, le traitement concomitant des 2 infections est compliqué et il y a lieu d'avoir une réflexion sur la meilleure séquence de traitement [3].

Manifestations cliniques

Les symptômes de TB les plus fréquemment rencontrés sont la perte de poids, une fièvre intermittente et dans les formes pulmonaires une toux productive associée à des signes radiologiques tels qu'infiltrats uni ou multi-lobaires et / ou maladie interstitielle diffuse. Une pathologie pulmonaire d'allure interstitielle se voit dans la TB (miliaire) mais aussi dans la pneumopathie lymphoïde liée au VIH rendant difficile la distinction diagnostique sur la seule image radiologique [11]. Chez les enfants de plus de 7 ans et les adolescents, la TB pulmonaire reste la forme la plus fréquente mais sa présentation dépend du degré d'immunodépression. Si le patient présente une immunité relativement correcte (CD4 > 350 cellules/mm³), l'infection tuberculeuse est similaire à celle des individus sans infection par le VIH, pouvant ressembler à une maladie pulmonaire tuberculeuse de type adulte : post primaire, présentant des infiltrats des lobes supérieurs avec cavitations. Inversement, chez les patients présentant une immunosuppression sévère (CD4 < 200 cellules/mm³) la présentation clinique ressemble à celle d'une tuberculose pulmonaire primaire : examen direct des expectorations souvent négatif, infiltrat radiologique plutôt que cavité des sommets. Dans les cas d'immunodéficience sévère, le risque de TB extra-pulmonaire est accru [12].

Les symptômes associés aux formes extra-pulmonaires de TB sont beaucoup plus atypiques et non discriminatifs; la plupart des enfants de moins de 4 ans développent des présentations atypiques de TB extra-pulmonaire disséminée (miliaire) accompagnée d'hépatomégalie, de fièvre prolongée, d'hypertrophie de ganglions, d'anémie et de perte pondérale; . Les sites extra-pulmonaires les plus fréquemment atteints incluent outre les formes disséminées hémotogènes (miliaire), les adénopathies, les méninges, les os, le péricarde, ainsi que l'abdomen, atteinte caractérisée par la présence de ganglions viscéraux infectés pouvant causer des abcédations viscérales et des fistules vers les tissus avoisinant, associés ou non à de l'ascite [9].

Les formes néonatales et /ou congénitales, exceptionnelles, risqueraient de survenir plus fréquemment parmi les enfants nés de mère séropositives pour le VIH et infectées par M.tb. Les manifestations cliniques sont non spécifiques, se présentant généralement comme un sepsis néonatal, dont le diagnostic est très souvent retardé de par l'ignorance de la possibilité d'un tel agent étiologique [7,8].

Diagnostic

Lorsque le diagnostic de maladie tuberculeuse est suspecté, des examens complémentaires doivent être réalisés et correspondent chez un enfant infecté par le VIH aux mêmes que ceux d'un enfant séronégatif pour ce virus.

L'isolation en culture du M.tb. représente le « gold standard » du diagnostic de maladie tuberculeuse, mais malheureusement ce résultat n'est que rarement obtenu chez l'enfant, rendant particulièrement difficile la confirmation du diagnostic. L'analyse bactériologique sur liquide gastrique (tubage) reste la méthode de choix, démontrant des taux de culture positive de 70% chez les nourrissons et de 30-50% chez les enfants plus âgés en cas de maladie tuberculeuse pulmonaire. La confirmation d'une infection par M.tb. avec une culture est de très grande importance chez l'enfant infecté par le VIH et dès lors l'examen bactériologique en culture doit être demandé sur tout prélèvement possible : lavage broncho-alvéolaire, prélèvements optimisés de tissus ou liquides des sites de TB extra-pulmonaires [13]. Des hémocultures sur un milieu permettant la croissance des mycobactéries doivent être réalisées si une dissémination hématogène est suspectée, même en l'absence d'immunodéficience [14].

En l'absence de confirmation bactériologique, le diagnostic de la TB chez l'enfant repose sur la triade : (1) histoire de contact avec un adulte tuberculeux contagieux, (2) intradermoréaction à la tuberculine (IDR) positive, et (3) présence de signes cliniques/ radiologiques compatibles avec ce diagnostic.

Les problèmes de diagnostic sont cependant encore plus probants chez les enfants infectés par le VIH. Les facteurs contributifs à ces difficultés diagnostiques peuvent être les suivants :

1. Les enfants infectés par le VIH, vivants avec des adultes séropositifs pour le VIH, sont probablement plus à risque d'être en contact avec un cas contagieux à domicile. Le risque de contamination existe même si l'adulte s'avère être « Bacille de Koch » (BK) négatif à l'examen direct des expectorations. Le risque de transmission de TB au départ d'un adulte infecté par le VIH semble être similaire à celui d'un adulte non infecté [15].
2. Le test tuberculique est moins sensible chez l'enfant séropositif pour le VIH que chez l'enfant non infecté par le virus. Une induration de ≥ 5 mm est considérée comme positive (diagnostique) chez un enfant infecté par le VIH [16]. Toutefois une IDR négative ne permet pas d'exclure la TB, tout comme chez l'enfant non immuno-compromis.
3. Les symptômes pulmonaires chroniques peuvent être dus à d'autres affections en rapport avec l'infection par VIH (bronchectasies, ...) réduisant la spécificité des approches diagnostiques basées sur les symptômes [4].
4. La perte de poids et/ou le retard de croissance sont des caractéristiques de chacune des 2 infections : TB ou HIV.

5. La rapidité de progression de la maladie TB, plus encore chez l'enfant infecté par le VIH, met en difficulté les méthodes de diagnostic basées sur la chronicité des symptômes [17].
6. L'interprétation des images radiologiques est rendue difficile d'une part par les images dues aux maladies opportunistes associées à la maladie HIV et d'autre part à cause des présentations atypiques de TB chez l'enfant immuno-compromis [17].
7. La place des tests immunologiques in vitro, qui détectent la production d'interféron- γ (INF- γ) par des lymphocytes T après stimulation par des antigènes de M. tb. n'est pas encore clairement établie pour les patients infectés par le VIH. Leur sensibilité est probablement diminuée avec la progression de l'immunodépression [18]. Le très jeune âge pourrait aussi diminuer sa sensibilité [19].

Le diagnostic de tuberculose multi résistante doit être suspecté chez un enfant infecté par le VIH dans les mêmes conditions qu'un enfant séronégatif et selon des critères bien établis [16,20].

- Enfant en contact rapproché avec un patient tuberculeux multi résistant.
- Enfant qui a été en contact avec un patient décédé alors qu'il était en traitement, et que chez ce dernier patient, il y avait une suspicion de multi résistance.
- Enfant avec une TB bactériologiquement prouvée, ne répondant pas aux traitements de première ligne correctement donnés.
- Enfant exposé à un cas contagieux restant positif à la culture après deux mois de traitement correctement pris.
- Enfant né ou exposé à des résidents de pays présentant une haute prévalence de TB multirésistante.

Recommandations concernant la prévention

Prévention du CONTACT.

Les enfants infectés par le VIH ont le plus souvent un parent qui est également atteint et lui-même susceptible d'être infecté par M.tb. Le BCG, vaccin vivant atténué dérivé du Mycobacterium bovis, est utilisé de façon généralisée chez tous les nouveau-nés, dans les pays à haute endémicité de tuberculose. Dans ces pays, les bénéfices de la vaccination par BCG surpassent les risques encourus même si le nouveau-né est infecté par le VIH. Dans nos pays, la vaccination par le BCG n'est pas recommandée et est clairement contre-indiquée chez les enfants potentiellement infectés par le VIH au vu du risque de maladie disséminée par M. bovis. [21]

En Belgique, la plupart des enfants infectés par le VIH sont cependant nés dans des pays à haute endémicité de TB et ont sans doute été vaccinés par le BCG. La réponse immunitaire est généralement réduite chez les enfants infectés par le VIH et la conversion d'un test tuberculique cutané après BCG est moins fréquente que chez les individus non infectés par

le virus. Il est important de rappeler que l'OMS recommande de toute façon de ne pas tenir compte de l'éventualité d'une vaccination par le BCG pour l'interprétation du résultat de la lecture de l'IDR [16].

Tout enfant présentant une maladie tuberculeuse devrait bénéficier d'un dépistage d'une infection par le VIH, en fonction des risques liés à la prévalence de cette maladie virale dans son groupe ethnique/social.

Prévention du premier épisode de maladie, CHIMIOPROPHYLAXIE et TRAITEMENT DE L'INFECTION.

Dans les pays à faible endémicité de TB, il est recommandé de réaliser une IDR annuellement chez les enfants infectés par le VIH et ceci indépendamment de tout risque d'infection dans leur entourage [3].

Au vu de la sensibilité réduite de l'IDR chez les enfants infectés par le VIH, il semble nécessaire de recommander un traitement préventif pour tout enfant infecté par le VIH au contact d'un adulte avec une TB contagieuse, indépendamment de l'âge de l'enfant, après qu'une maladie tuberculeuse active ait été envisagée et exclue. Au vu du risque d'acquisition de résistance lors d'une monothérapie, il est indispensable d'exclure formellement une maladie active avant de débiter ce traitement préventif. Ce risque est toutefois infime chez les jeunes enfants car ils développent des maladies paucibacillaires et ne contribuent quasi jamais à la dissémination de la maladie. Ce risque serait plus important chez les grands enfants ou jeunes adolescents, qui peuvent développer des maladies cavitaires avec une charge importante en bacilles, avec le risque supérieur d'acquérir des résistances médicamenteuses et de transmettre ce genre de bacilles au sein d'une communauté [22].

Si une TB maladie a été exclue, tout enfant infecté doit être traité pour une infection tuberculeuse latente (ITBL). Le traitement de choix consiste en isoniazide (INH : 10 – 15 mg/kg/jour) durant neuf mois. Un traitement associant INH et rifampicine (RMP : 15mg/kg/j) pour une durée de 3 mois est une alternative acceptable dans certains cas. Cette association a l'avantage de diminuer la durée du traitement et s'avère tout aussi efficace qu'une monothérapie à l'INH [23]. En cas de résistance à l'INH connue ou suspectée chez le cas index, la RMP (15mg/kg/j) sera recommandée pour une durée de quatre à six mois. Un traitement associant RMP et pyrazinamide (PZA) n'a jamais été recommandé chez l'enfant et actuellement est déconseillé pour tout groupe d'âge au vu du risque sévère d'hépatotoxicité gravissime et fatale [24]. Aucune expérience n'est actuellement décrite pour les enfants en contact ou infectés par une souche de M.tb. multirésistant. Le traitement de cette situation doit faire l'objet d'une discussion avec une équipe expérimentée et doit être individualisé sur base de la sensibilité connue du cas contagieux et de l'histoire personnelle de l'enfant et du risque encouru en fonction de la situation clinique.

Avant de débiter tout traitement, un contrôle des enzymes hépatiques devra être effectué. Il y aura lieu de les contrôler

particulièrement si les tests de base s'avèrent anormaux, si le patient a une maladie hépatique chronique ou s'il reçoit des médicaments pouvant potentialiser l'effet toxique hépatique des antituberculeux (paracétamol et de nombreux antirétroviraux) [24].

Traitement de la MALADIE

Principes

La TB par elle-même peut accélérer la diminution du nombre des lymphocytes CD4+ et le diagnostic d'une tuberculose active impose un traitement anti-TB immédiat.

Une TB pulmonaire n'est pas, en elle-même, une indication de traitement antirétroviral, au contraire d'une forme extra-pulmonaire ou disséminée qui sont des indications de ce traitement [12]. Les principes de traitement de la TB chez l'enfant infecté par le VIH sont identiques à ceux de l'enfant non infecté [25].

Toutefois des conditions inhérentes à l'état clinique de l'enfant peuvent interférer avec les traitements : une absorption plus faible et des taux plus bas de médicaments antituberculeux sont retrouvés chez les enfants infectés par le VIH, particulièrement s'ils sont âgés de moins de trois ans, ceci pouvant donner lieu à de moins bonnes réponses aux traitements, voire à une mortalité plus élevée. La présence d'une maladie pulmonaire chronique sous-jacente risque de provoquer une moins bonne pénétration des médicaments dans les zones fibrotiques ou bronchiectasiques, donnant aussi lieu à une moins bonne évolution de la maladie tuberculeuse pulmonaire. Ces enfants vont aussi devoir gérer l'absorption de quantités importantes de médicaments et la compliance est parfois excessivement difficile.

De plus, le traitement chez l'enfant infecté par le VIH est compliqué par les interactions entre les traitements antirétroviraux (ART) et les dérivés de la rifamycine, ainsi que par les toxicités surajoutées causées, d'une part par des médicaments antirétroviraux et, d'autre part par les antituberculeux [26]. De plus, la séquence de l'initiation des traitements, contre la TB et contre le VIH requiert une considération toute particulière. Celle-ci tiendra compte de l'ensemble des facteurs de risques tels que les éléments cliniques, le stade d'immunosuppression de l'infection par le VIH, le stade clinique de la maladie, l'âge, la possibilité d'adhérer à un traitement médicamenteux compliqué, et de toute autre condition de co-morbidité. Comme nous le développerons plus loin, le traitement antirétroviral peut favoriser d'importantes réactions inflammatoires contre les mycobactéries. Ces réactions qui peuvent paraître paradoxales sont le reflet d'une restauration immunitaire. .

D'abord le traitement antituberculeux...

Si l'enfant co-infecté ne prend pas de traitement antirétroviral au moment du diagnostic de l'infection tuberculeuse, le traitement de celle-ci sera débuté avant l'initiation du traitement antirétroviral [16]. S'il y a une indication de traitement antirétroviral, le délai entre l'initiation du traitement anti-TB et

celui-ci dépend de l'importance du déficit immunitaire [22]:

- Lors de déficit sévère (CD4 <15%) : le traitement antirétroviral sera débuté 2 à 8 semaines après le début du traitement anti-TB et d'autant plus précocement que le déficit immunitaire est sévère.
- En cas d'immunodéficience modérée (CD4 >15%) : le traitement antirétroviral sera débuté 2 mois après le début du traitement anti-TB.

Pour les enfants recevant déjà des médicaments antirétroviraux et chez qui le diagnostic de TB est confirmé, le traitement antirétroviral pourrait devoir être modifié de manière à minimiser au maximum les toxicités médicamenteuses et les interactions.

Les schémas thérapeutiques sont similaires à ceux des traitements des enfants non infectés par le VIH [25]. Cependant, la durée du traitement est de minimum 9 mois (ITBL, pulmonaire...), dans le cas de formes plus sévères (miliaire, osseuse, méningée) la durée est prolongée à 12 mois [16].

Un traitement adjuvant par corticostéroïdes est indiqué chez les enfants infectés par le VIH, dans certaines formes de TB extra-pulmonaires ainsi que lors d'obstruction endobronchique significative [25,27].

La pyridoxine doit être administrée concomitamment au traitement par INH (ou par cyclosérine, si celle-ci est utilisée). L'administration d'éthambutol (doses de 15 à 20 mg/kg/jour) ne risque quasi pas d'entraîner d'effets secondaires. Toutefois l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs doivent être contrôlées si l'âge de l'enfant le permet.

Dans les cas où la souche de M.tb. est uniquement résistante à l'INH, celui-ci doit être interrompu et le traitement poursuivi de 9 à 12 mois sur base d'un schéma associant la RMP, la PZA et l'éthambutol. En cas d'atteinte tuberculeuse sévère, un médicament injectable (aminoside) peut aussi être ajouté au cours des deux à trois premiers mois.

En cas de résistance à l'INH et à la RMP (multirésistance), le schéma thérapeutique doit être individualisé et basé sur l'antibiogramme, l'histoire antérieure du patient ainsi que du cas source, l'activité relative des médicaments restantes, l'extension de la maladie et toute autre condition de comorbidité. Le traitement doit durer au minimum douze mois, voire plus si du BK est mis en évidence soit à l'examen direct, soit à la culture. Dans ces cas le traitement doit être de dix-huit à vingt-quatre mois après la négativité de ces examens. Lorsqu'il s'agit de jeunes enfants avec une maladie paucibacillaire (examen direct et culture négative), le traitement peut être de plus courte durée mais doit certainement être de douze mois minimum [26].

Les médicaments de « deuxième ligne » du traitement de la TB (utilisées lors de résistance étendue du M.tb.) n'ont été que très peu étudiées chez l'enfant infecté par le VIH et doivent dès lors faire l'objet de précautions particulières. La tiacétazone pouvant donner lieu à des réactions fatales chez les enfants infectés par le VIH (réaction cutanée sévère, anémie aplasique) est par exemple, formellement contre-indiquée [24]. Les autres médicaments : quinolones, amikacine ou capréomycine,

cyclosérine, éthionamide peuvent être utilisés dans des schémas exceptionnels et des indications appropriées (multirésistance), après avis auprès de spécialistes.

L'infection par le VIH ne prédispose pas à la multirésistance de M.tb, cependant la monorésistance à la RMP est spécifiquement décrite chez des patients infectés par le VIH. En cas de monorésistance uniquement à l'égard de la RMP, le risque de rechute et / ou d'échec du traitement est important [28]. La RMP doit dans ce cas, être interrompue et une nouvelle phase d'induction de deux mois associant INH, PZA, éthambutol et aminoside devrait être administrée, suivie par une phase de continuation associant INH, PZA et éthambutol pour compléter un minimum de douze à dix-huit mois de traitement, la durée exacte étant définie par l'amélioration clinique et radiologique. Chez des adolescents, un traitement basé sur INH, éthambutol et une fluoroquinolone pourrait être administré, associés à la PZA au cours des deux premiers mois.

Interactions ART et Anti TB

Les interactions entre rifamycines et antirétroviraux constituent un obstacle majeur à l'introduction du traitement antirétroviral chez un patient recevant des antituberculeux. Les rifamycines, principalement la RMP, sont un des piliers du traitement antituberculeux, permettant une réduction significative de la durée des traitements et réduisant considérablement le risque de rechutes [22]. Elles apparaissent dès lors comme essentielles au traitement antituberculeux. Ces interactions sont liées à l'induction ou à l'inhibition par les rifamycines des enzymes métaboliques présents dans le foie ou certains tissus extra-hépatiques, en particulier, un des iso-enzyme des cytochromes P450, le « CYP 3A4 ».

- Les rifamycines agissent comme inducteurs du « CYP3A4 » (RMP > rifabutine) ce qui va accélérer le métabolisme des « inhibiteurs nonnucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT) et de certains « inhibiteurs des protéases » (IP).
- Les rifamycines sont métabolisées par le cytochrome P450, qui est inhibé par les IP (le métabolisme de la rifabutine est plus inhibé que celui de la RMP) et activé par l'efavirenz et la névirapine (efavirenz>névirapine) (tous deux INNRT).

Les interactions médicamenteuses sont significatives entre principalement la RMP, et certains des INNRT et /ou les IP. L'effet d'induction de la RMP sur le système enzymatique est tel qu'il empêche presque tout traitement par IP, mais permet le traitement avec les INNRT. L'induction du CYP 3A par la rifabutine est moins importante mais il sera toujours nécessaire d'ajuster les doses à la fois de la rifabutine et potentiellement des IP.

Au vu de ces difficultés thérapeutiques d'une part et au vu d'autre part de l'importance du rôle de la RMP dans le traitement de la TB, si le traitement antirétroviral ne semble pas urgent, on pourrait dans certains cas retarder l'initiation du traitement de l'infection par le VIH jusqu'à la fin du traitement de la tuberculose [3]. Pour les enfants présentant un déficit immunitaire sévère, une initiation du traitement antirétroviral plus précoce (par exemple, deux semaines seulement après le début du traitement antituberculeux) est possible, sans toutefois ignorer le risque de « syndrome inflammatoire dû à la reconstitution auto-immune » [10].

Considérations pratiques

- Le choix d'un traitement antirétroviral chez un enfant infecté par le VIH traité pour maladie tuberculeuse est complexe et doit faire référence à l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des deux maladies [16].
- Débuter un traitement antirétroviral par un médicament de la classe des INNRT serait préférable parce qu'ils interagissent moins avec le traitement antituberculeux basé sur la RMP. Lors de l'utilisation des INNRT en combinaison avec la RMP, il n'existe actuellement aucune donnée concernant le besoin potentiel d'une augmentation des doses des antirétroviraux [22]. Dans les cas où un médicament de la classe IP doit être utilisé, seul le ritonavir peut être administré en association avec la RMP.
- Il est par contre possible d'associer un traitement par IP (« boosté » par le ritonavir) à la rifabutine, en tenant compte des interactions qui nécessitent d'ajuster la dose de rifabutine (qui doit être diminuée en combinaison avec les IP et augmentée avec l'efavirenz).

Effets secondaires

Ils sont similaires à ceux rencontrés chez des enfants non infectés par le VIH. Toutefois le taux d'hépatites toxiques peut être plus élevé chez les enfants infectés par le VIH, avec ou sans autre traitement hépatotoxique [24].

Le syndrome d'immuno-reconstitution

L'aggravation « paradoxale » de certains signes cliniques ou l'apparition de nouveaux symptômes tels que une fièvre élevée, un accroissement des lésions du système nerveux central, une aggravation du volume des ganglions, des infiltrats pulmonaires ou même des épanchements pleuraux ont été rapportés après l'initiation du traitement ARV chez des patients sévèrement immunocompromis. Cette exacerbation temporaire de symptômes tuberculeux ou signes généraux est décrite comme secondaire aux effets de l'immuno-reconstitution. Toutefois une réaction d'« hypersensibilité » à des antigènes bactériens « libérés » pourrait aussi intervenir.

Ce syndrome survient généralement selon deux scénarios cliniques. Tout d'abord, chez des enfants chez qui le diagnostic de maladie tuberculeuse n'a pas été posé avant le début du traitement antirétroviral. Ce dernier donnant lieu à une restauration de l'immunité va permettre à la TB de se manifester symptomatiquement. Ce syndrome survient généralement durant les trois à six premiers mois du traitement ARV et généralement l'agent infectieux pathogène peut être mis en évidence. D'autre part, le syndrome d'immuno-reconstitution peut survenir comme une réaction paradoxale alors que l'on introduit un traitement antirétroviral chez un patient recevant déjà un traitement antituberculeux. Il apparaît à ce moment comme une recrudescence des symptômes cliniques alors qu'il y avait une amélioration clinique initiale. Dans ce cas, un échec du traitement antituberculeux dû à une résistance microbienne ou à une mauvaise compliance doit absolument être exclu, mais si le traitement antituberculeux est efficace, l'agent pathogène n'est plus retrouvé malgré l'aggravation clinique.

Aucune thérapeutique particulière n'a été étudiée de façon rigoureuse, bien que des corticoïdes soient fréquemment utilisés, dans les formes les plus sévères. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés pour des cas plus légers. Le traitement antituberculeux ne doit presque jamais être interrompu.

Conclusion

En pays non endémiques de TB et/ ou d'infection par le VIH, le nombre d'enfants co-infectés est relativement faible, rendant difficile les études concernant la prise en charge de ceux-ci. Les schémas thérapeutiques sont extrapolés des études chez l'adulte mais tiennent difficilement compte des spécificités pédiatriques ; la co-existence de ces 2 infections justifie la prise en charge par une équipe spécialisée.

References

1. Wanlin M. Registre Belge de la Tuberculose. FARES. 2006
2. Cohen JM, Whittaker E, Walters et al. Presentation, diagnosis and management of tuberculosis in HIV-infected children in the UK. *HIV Medicine*, 2008; 9:277-84.
3. Mouchet F, Van Aerschoot I, Jotzo K et al. La tuberculose chez l'enfant : 15 années d'expérience dans un hôpital public bruxellois. 2008
4. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21:1053-61.
5. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. *Int J Tuberc L Dis*, 2004; 8:392-402.
6. Elenga N, Kouakoussui KA et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of HIV infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Pediatr Infect Dis J*, 2005; 24:1077-82.
7. Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16:1108-12.
8. Mahieu L., F. Mouchet F., Malfroot A. et al.. Aanpak van de pasgeborene bij risico op perinatale tuberculose. 2008
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006; 10:732-8.
10. Marais BJ. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Inf Dis*, 2007 (suppl); 196: S76-85.
11. Rekha B, Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatr Respir Rev*, 2007; 8:99-106.
12. Hoffman ND, Kely C et al. Tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-positive adolescents and young adults. *Pediatrics*, 1996; 97:198-203.
13. Marais BJ, Pai M. Specimen collection methods in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian J Med Microbiol*. 2006; 24:249-51.
14. David ST, Mukundan U, Bradmadathan KN et al. Detecting mycobacteraemia for diagnosing tuberculosis. *Indian Med Res*. 2004; 119:259-66.
15. Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2166-71?
16. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
17. Marais BJ, Gie RP, Hesselring AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006; 118:e1350-9.
18. Maunatlala C, Alexander H et al. INF- release assay and concordance with TST in people living with HIV. *J Inf Dis*, 2007 (suppl); 11: s74.
19. National Institute for Health and clinical excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. available at: <http://www.nice.org.uk>.
20. Schaaf HS, Gie RP, Kenendy M et al. Evaluation of children in contact with multidrug-resistant pulmonary TB: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002; 109:765-71.
21. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007; 82:193-6
22. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF et al. Diagnosis and management challenges for childhood TB in the era of HIV. *J Inf Dis*, 2007; 196:s76-85.
23. Ena J, Valls V. Short course therapy for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:670-6.
24. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. Hepatotoxicity of antituberculous therapy. *ATS Statement*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174:935-52.
25. De Schutter I, Mouchet F, Piérand D et al. Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling.
26. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
27. Prasad K, Sing MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis, *Cochrane Database of systematic reviews* 2008, Issue 1.
28. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004; 364:1244-51.
29. Walters E, Cotton MF, Rabie H et al. Clinical presentation and outcomes of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr* 2008; 8:1-12.

Aanpak van de pasgeborene bij risico op perinatale tuberculose (TB).

L. Mahieu¹, F. Mouchet², A. Malfroot³,
I. De Schutter³, A. Forier⁴.

¹ Dienst neonatologie, U.Z. Antwerpen, België

² Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten,
Sint-Pietersziekenhuis, Brussel, België

³ Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten,
mucoviscidose referentie centrum en infectieziekten,
Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), België

⁴ Afdeling Toezicht Volksgezondheid,
dienst infectieziektebestrijding, Hasselt, België

Ludo.Mahieu@uza.be

ABSTRACT

With increasing prevalence of tuberculosis (TB) in younger adults worldwide and due to immigration of mothers from endemic countries, the risk of perinatal TB in developed countries is also affected. Due to lack of suspicion of TB by professionals during pregnancy and infancy in Western countries, diagnosis and treatment of perinatal acquired TB is often delayed resulting in unnecessary morbidity and mortality. In early infancy TB diagnosis is often difficult due to immaturity of the immune system and the nonspecific clinical signs of TB in this age group. Although specific guidelines for the treatment of perinatal TB are lacking, outcome is favourable, if the condition is recognized early and treated according to existing TB protocols. This article gives guidelines for the clinical management of young infants exposed to maternal TB.

(diabetes, immunosuppressieve ziekten of behandelingen, HIV-seropositiviteit, etc.). Congenitale TB is een zeldzame gebeurtenis bij baby's. Slechts een 30 tal gevallen werden beschreven. De werkelijke incidentie ligt waarschijnlijk hoger aangezien niet alle gevallen worden beschreven zeker niet in ontwikkelingslanden [3]. Congenitale TB is gelukkig zeldzaam en wordt daarom meestal enkel gezien indien de moeder een actieve en niet behandelde TB heeft doorgemaakt tijdens de zwangerschap. Voor een HIV positieve moeder is een congenitale TB minder zeldzaam [4]. Het is belangrijk om bij de pasgeborenen van dergelijke risicozwangeren bedacht te zijn op congenitale TB. Tuberculose kan bij de zwangere moeder immers een lange tijd asymptomatisch blijven (bv bij endometritis) [5]. Bij een diagnostisch en therapeutisch uitstel is de prognose van onbehandelde baby's die TB ontwikkelen slecht. Soms wordt de diagnose pas bij obductie gesteld.

I. Inleiding

De prevalentie van TB neemt toe in Westerse landen door immigratie van mensen uit endemische gebieden en door snellere evolutie naar actieve tuberculose bij personen besmet met HIV [1]. Tussen 1980 en 1992 daalde de incidentie van TB in België om te stabiliseren rond een incidentie van 12/100.000 inwoners. De incidentie per 100.000 inwoners bij kinderen tussen 0 en 4 jaar is het hoogst in het Brussels gewest (niet-Belgen 84.4 vs. 11.3 bij Belgen) en het laagst in het Vlaamse gewest (niet-Belgen 58.8 vs. 1.4 bij Belgen) [2].

Vrouwen in de reproductieve leeftijd vormen een bijzondere risicogroep. De kans op TB bij zwangeren wordt nog steeds onderschat en in vele gevallen wordt de ziekte laatstijdig gediagnosticeerd en behandeld door een suboptimale prenatale opvolging. Systematische screening voor TB bij zwangeren is enkel nodig bij vrouwen afkomstig uit endemische gebieden of uit risicomiddens, na recent contact met een besmettingsbron, bij onderliggende aandoeningen

II. Mogelijke infectieroutes bij de foetus en de pasgeborene

Een pasgeborene kan besmet worden vóór de bevalling (congenitaal), tijdens de partus (peripartaal) of na de partus (neonataal). Omdat de behandeling en de prognose dezelfde is wordt meer de term perinatale besmetting gebruikt die de 3 transmissieroutes omvat.

1. Antenatale (congenitale) besmetting:

Er zijn 3 mogelijke infectieroutes voor congenitale infectie bij de pasgeborene: via de geïnfecteerde placenta (hematogeen) en door inhalatie of ingestie van geïnfecteerd amniosvocht (bij endometritis). De placenta wordt beschouwd als een belangrijke barrière tegen de verticale transmissie van mycobacteriën. De moeders die bevallen van een kind met een congenitale tuberculose hebben meestal tijdens de zwangerschap of kort voor de partus een vorm van primo-infectie doorgemaakt (miliaire, meningitis, pleuravochtuitstorting) en/of een endometritis. Deze laatste kan onopgemerkt blijven en in het

eerste trimester van de zwangerschap aanleiding geven tot abortus. Een zwangere vrouw die een reactivatie van een pulmonale TB heeft zal haar kind eerder besmetten na de bevalling.

2. Intrapartale besmetting:

Een enkele keer wordt de baby geïnfecteerd via de moeder door genitale tuberculose. Waarschijnlijk is aspiratie van tuberculeus geïnfecteerde amnionvloeistof tijdens de partus een minder frequent voorkomende oorzaak van tuberculose bij de baby dan via de hematogene transplacentaire weg.

3. Postnatale besmetting:

Bij postnatale besmetting gebeurt de transmissie vooral via aerogene weg door het ophoesten van Kochbacillen door de geïnfecteerde moeder of anderen uit de directe omgeving (familie of verzorgend personeel). Bij een moeder bij wie de diagnose van pulmonale TB niet is gesteld, is het risico dat de baby tuberculose krijgt postpartum groter dan het oplopen van TB tijdens de zwangerschap, dit door het wegvallen van de placentaire barrière. Andere minder frequente besmettingswegen zijn ingestie van geïnfecteerde melk (zeldzaam) en besmetting via de huid of de mucosa (via wondjes).

III. Klinische verschijnselen

Wanneer verschijnselen van perinatale TB zich voordoen dan is dit meestal in de 2de tot 3de week postpartum. De meest voorkomende verschijnselen zijn malaise, ademhalingsproblemen (72%), koorts (48%), hepatosplenomegalie (76%) en verlengde geelzucht, slecht drinken en dus gewichtsverlies, apathie en irritabiliteit (21%) m.a.w klachten die zouden kunnen passen bij een acute neonatale pneumonie-sepsis-meningitis [6]. Daarom moet bij elke neonatale sepsis met onvoldoende respons op antibiotica gedacht worden aan een perinatale TB vooral bij pasgeborenen uit risicozwangeren. De klinische diagnose van "congenitale TB" kan pas gesteld worden als minstens één van de volgende TB letsels aanwezig zijn [7, 8].

- Huidletsels gedurende de eerste levensweek (papulaire letsels of petechieën, necrotische huidletsels of purpura).
- Tuberculomen t.h.v. de retina.
- Bevestigde TB infectie van de placenta of maternale genitale tractus.
- Lever en regionale lymphonodale aantasting (primair hepatisch complex).
- Uitsluiting van mogelijke postnatale besmetting.

IV. Prognose:

Mits tijdige diagnose en behandeling van perinatale TB is de prognose goed maar in de praktijk is de mortaliteit dikwijls hoog (20-50%) als gevolg van laattijdige diagnose en behandeling of tengevolge van co-infectie met HIV [9].

V. Diagnostiek bij de pasgeborene:

Eerst en vooral moet men aan de mogelijkheid van neonatale TB denken bij elke neonaat met een sepsis en/ of meningitis beeld welke onvoldoende respons vertoont op breed spectrum antimicrobiële therapie.

Een negatieve tuberculinehuidtest [THT] (met standaarddosis van 2E PPD van het referentietuberculine PPD-TR23 van Kopenhagen) is gezien het nog onrijpe immuunsysteem van beperkte waarde maar dient wel te worden uitgevoerd. Ook bij een actieve tuberculose is de THT meestal negatief door een tijdelijke anergie zeker bij neonaten. De THT wordt in de regel positief 2 tot 3 maanden na het starten van de behandeling. Vanaf een papul van 5 mm wordt bij neonaten en baby's de THT als positief beschouwd indien één van volgende kenmerken aanwezig zijn:

1. Blootstelling aan een besmettelijke vorm van TB.
2. Klinische evidentie van infectie
3. Radiologische afwijkingen suggestief voor TB
4. HIV-coïnfectie of therapie met immunosuppressiva

Zoniet, wordt een afkapwaarde van 10 mm genomen zoals voor alle kinderen zonder risicofactoren. De cut-off waarden voor deze interpretatie zijn dezelfde ongeacht de BCG-status van het kind [10, 11]. Bij kinderen met een twijfelachtige THT en een voorgeschiedenis van BCG vaccinatie kan een interferon gamma release assay (IGRA) een alternatief zijn voor de diagnose. Deze invitro test is specifiekere doch niet gevoeliger tengevolge van de immaturiteit van de antigen presenterende cellen bij neonati. Hij vervangt dus niet de THT [12]. Studies hebben aangetoond dat bij kinderen, vertrekkende van een positieve THT het gebruik van IGRA toelaat om het onderscheid te maken tussen TB en een infectie met atypische mycobacteriën of een reactie na BCG. Aldus kan overdiagnose van TB vermeden worden [13].

Beeldvorming: bij klinische verschijnselen van tuberculose hebben de meeste baby's een afwijkende thoraxfoto en circa 50% een miliair beeld. Op CT-thorax vindt men een diffuus micronodulair beeld in de long. (Figuur 1 [14]). Een Rx thorax kort na de geboorte kan als referentie dienen voor latere Rx-opnames. Ook een echografie van het abdomen kan leveraantasting in beeld brengen (granulomen of diffuse hyperechogeniciteit) en een eventuele splenomegalie objectiveren.

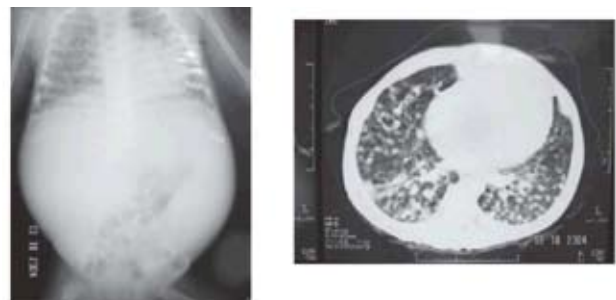


Figure 1: Twee maand oude zuigeling met congenitale TB. Links Rx-thorax-abdomen met duidelijke hepatosplenomegalie en miliair longbeeld. Rechts CT-scan thorax met nodulair beeld in longparenchym. (met toelating van Liana Vilarinho [14])

De microbiologische diagnose wordt meestal gesteld op rechtstreeks onderzoek met Ziehl-Neelsen [ZN] kleuring, kweek en/of PCR van lichaamsvochten en biopten. De ZN-kleuring kan een snelle bevestiging van de diagnose geven, de gevoeligheid is hoger dan bij oudere kinderen doch lager dan bij volwassenen. De kweek dient altijd ingezet te worden van elke vorm van staal, ook een biopsie staal, ook al is de kleuring negatief, dit om de kansen op een microbiologische bevestiging te verhogen. Bovendien zal een positieve kweek de gevoeligheidsbepaling van de causale Kochbacil mogelijk maken, wat van groot belang is in de verdere tuberculostatische behandeling van de patiënt. Zeker bij extrapulmonaire vormen van TB zijn de cultuurresultaten slechts positief in 50% van de gevallen [8]. Nieuwe moleculaire technieken zoals PCR hebben ook een relatief lage sensitiviteit tussen de 25% en 85% maar de sensitiviteit is beter indien kleuring positief is [15]. Daarbij komt dat tot 20% vals-positieve PCR resultaten beschreven werden bij controles [16]. Het is dus belangrijk om gebruik te maken van alle microbiologische procedures op alle stalen.

Een nuchter maagspiraat is het belangrijkste specimen bij zuigelingen (te herhalen 3 ochtenden achter elkaar) en zelfs beter dan een bronchoalveolaire lavage [17] : Bij beademde patiënten kan een endotracheaal aspiraat (te herhalen 3 dagen na elkaar) afgenomen worden voor kleuring, cultuur en PCR]. Een biopsie van een lymfeklier en/of van beenmerg kan ook aangewezen zijn bij extrapulmonaire TB. Een leverbiopsie kan voor de diagnose van belang zijn, daar dit een belangrijke voorkeursplaats is voor de Kochbacil na hematogene verspreiding. Een bloedkweek kan afgenomen worden voor incubatie in een specifiek milieu (Bactec).

Gezien meningitis optreedt in een derde van de congenitale infecties is een lumbaal punctie voor onderzoek van lumbaal vocht aangewezen. Extreme hypoglycorachie met een verhoogde proteinemie en lymfocytose zijn sterk suggestief voor tuberculeuze meningitis.

Onderzoek van de placenta en vruchtwater (histologie, kweek en PCR) is van belang bij risicogroepen voor tuberculose en indien de baby postpartum onbegrepen ziekteverschijnselen vertoont. Indien de placenta niet beschikbaar is op het ogenblik van de diagnose, kan een uterus endometriumbiopsie gedaan worden. De aanwezigheid van granulatiweefsel met centrale necrose bij histologisch onderzoek is een bevinding welke mogelijk kan passen bij tuberculose [18].

Fundoscopie kan van belang zijn voor het stellen of vermoeden van de diagnose. Miliare tuberculose geeft bij 60% van de kinderen oogfundusafwijkingen.

VI. Aanpak van de pasgeborene met risico op tuberculose:

Een onderscheid wordt gemaakt tussen preventie door chemoprophylaxe (dit is een preventieve behandeling zonder

bewijs dat al besmetting is gebeurd) en de behandeling van een latente of actieve TB. Chemoprophylaxe, in afwachting van een controle 2-3 maanden later, is geïndiceerd bij patiënten met een verhoogd risico op een snelle progressie naar een actieve TB. Enkel de chemoprophylaxe en de behandeling van een latente TB bij de pasgeborene en zuigeling jonger dan 6 maand zal verder besproken worden.

De aanpak bij de baby zal enerzijds afhankelijk zijn van de vorm en de ernst van de tuberculose van de moeder, haar besmettelijkheid (ZN-positieve sputa) en haar hoesthygiëne bij open TB, de duur van ingezette actieve behandeling (< 2 weken) en het (te verwachten) gevoeligheidspatroon. Anderzijds zal de aanpak worden bepaald door de toestand, kliniek van de baby en het risico dat een transmissie naar de baby heeft plaatsgevonden of zal plaatsvinden. Vóór het starten van een chemoprophylaxe of behandeling zal steeds een THT gedaan worden, zal beeldvorming verricht worden en de nodige stalen afgenomen worden voor microbiologische diagnose. Zoals hierboven vermeld is de negatieve waarde van de THT bij neonati onbetrouwbaar. In hoeverre en wanneer het immuunsysteem in staat is tot deze reactie is nog maar weinig bekend. Aangenomen wordt dat vanaf de leeftijd van 3 maanden, het immuunsysteem in staat is om adequaat te reageren op een THT. Drie maanden na het starten van de chemoprophylaxe of de behandeling (na de te verwachten latentieperiode) zal een controle THT gebeuren, alsook een controle thoraxfoto. Dit ter evaluatie van wel of geen TB besmetting. In functie van de resultaten zal besloten worden de behandeling al dan niet verder te zetten of uit te breiden.

A. Chemoprophylaxe.

Het schema voor chemoprophylaxe en de behandeling van een latente TB omvat een combinatie van isoniazid (INH 10 mg/kg/dag) en rifampicine (RMP) voor 6 maand wegens het (kleine) risico op INH-resistentie en de verhoogde kans op actieve TB bij jonge zuigelingen. Enkel indien de besmettingsbron bekend is en de gevoeligheid aan INH werd aangetoond kan INH monotherapie gegeven worden.

Bij een jonge baby die borstvoeding krijgt zal pyridoxine aan een profylaxe met isoniazide (INH) [Nicotibine®] toegevoegd worden ter preventie van neurotoxiciteit (convulsies). De afkomst van de moeder kan een rol spelen bij de inschatting van het risico op (multi)resistente Kochbacillen (Oost-Europa, Centraal-Afrika bvb.). Multidrug resistente (MDR) TB (resistent aan INH + rifampicine) komt meer en meer voor. In dit geval is het aanbevolen een expertopinie te vragen. Indien de moeder negatieve sputa heeft en bij afwezigheid van klinische infectietekenen bij de zuigeling wordt volgens de WHO bij MDR TB afgezien van chemoprophylaxe. Bij de pasgeborene dient wel TB uit gesloten te worden (THT, maagspiraat, Rx thorax) en de baby dient gedurende 2 jaar opgevolgd te worden. Is de moeder nog infectieus (positieve sputa of < 3 weken actieve behandeling) dan kan chemoprophylaxe met 2 bewezen actieve tuberculostatica (vb. pyrazinamide + ethambutol) voor 6 tot 12 maand overwogen worden [19]. Bij mono-resistentie

tegen andere tuberculostatica kan INH monotherapie gebruikt worden alleen als het gevoeligheidspatroon van de mycobacterie van de (vermoedelijke) besmettingsbron een RMP resistentie toont.

Voor de behandeling en chemoprofylaxie van TB bij pasgeborene zal in verband met de volgende problemen; wel of niet behandelen (moeder, baby), mono of multi-therapie (en welke medicijncombinatie), hoe staat het met het te verwachten resistentiepatroon en het lopende contactonderzoek, dient altijd een plan te worden gemaakt na multidisciplinair overleg met de kinderarts (-infectioloog), de kinderlongarts, de pneumoloog van de moeder, de microbioloog en de Afdeling Toezicht Volksgezondheid, welke eventueel zal overleggen met de VRGT.

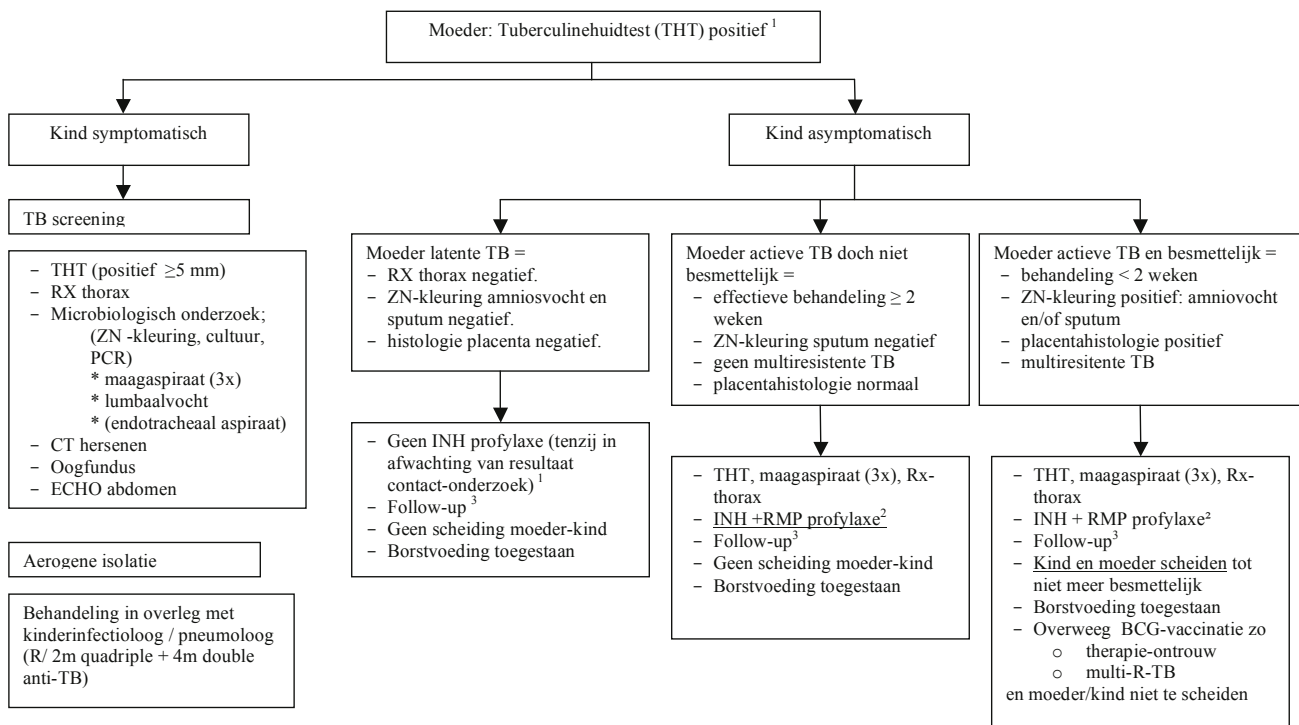
B. Aanbevelingen in functie van specifieke situatie (zie figuur 2).

1. Aanpak van de pasgeborene van een asymptomatische moeder (of ander familiaal contact) met positieve Tuberculinehuidtest (contact met latente TB):

Contact onderzoek bij alle gezinsleden en bij eventuele andere (familiale) contactpersonen dient onmiddellijk te gebeuren door de Afdeling Toezicht Volksgezondheid.

Zo geen actieve tuberculose gevonden wordt maar enkel een latente infectie bij de moeder, wordt geen behandeling gestart en een afwachtende houding aangenomen. Immers, in dit stadium is de moeder niet besmettelijk voor haar kind. Een eventuele behandeling van de latente TB bij de moeder heeft tot doel het voorkomen van actieve TB en wordt veiligheidshalve meestal uitgesteld tot 4 weken na de bevalling. Het kind wordt klinisch opgevolgd op de leeftijd van 4-6 weken

Figuur 2. Aanpak van pasgeborene bij moeder met positieve Tuberculinehuidtest [THT].



1 Overleg Afdeling Toezicht Volksgezondheid voor contactonderzoek (02-512.93.89 buiten kantooruren).

2 INH-RMP profylaxe : NicotineR 5-10 mg/kg 1x daags + RifadineR 10 mg/kg 1x daags voor 6 maand. Indien latente TB infectie = THT positief (≥ 10 mm) zal chemoprofylaxe tot 9m worden verder gezet. Bij borstvoeding en / of kind jonger dan 3 maand steeds associëren met pyridoxine 10 mg/dag ter preventie van neurotoxiciteit. Bij mono-resistentie tegen INH: rifampicine-profylaxe (10 mg/kg/dag), bij andere mono-resistentie: INH-profylaxe [10mg/kg/dag]. Bij bewezen gevoeligheid aan INH en zekerheid van bron: INH-monoprofylaxe [10mg/kg/dag].

3 Follow-up: Tuberculinehuidtest, RX thorax op 3 maanden en 6 maanden. Klinische opvolging maandelijks zo chemoprofylaxe met INH.

en gecontroleerd op infectie d.m.v. een THT en Rx-thorax op de leeftijd van 3 en 6 maanden. Bij een positieve familiale anamnese van potentiële open TB en als contactonderzoek in de familie niet snel mogelijk is zal een chemoprophylaxe met INH 10 mg/kg/dag + RMP gestart worden tot contactonderzoek bij de gezinsleden actieve TB heeft uitgesloten.

2. Aanpak van de pasgeborene bij een moeder met actieve "pulmonale" doch niet besmettelijke TB (actieve behandeling gedurende minstens 2 weken, Ziehl-Neelsen kleuring negatief op sputum en niet MDR TB infectie).

Ook hier geldt dat actieve TB (THT +/- Rx-thorax) bij andere gezinsleden dient opgezocht te worden. Kind en moeder dienen niet gescheiden te worden. Perinatale TB dient uitgesloten te worden (zie diagnostiek). Indien geen perinatale TB wordt vastgesteld en de THT negatief is zal profylactische behandeling worden opgestart met INH + RMP. Aangezien evolutie tot TB kan optreden tot de leeftijd van 6 maand zal deze chemoprophylaxe worden verder gezet gedurende 6 maand. Een controle van de THT en Rx-thorax wordt uitgevoerd op 3 maand en opnieuw op 6 maand. Indien de THT positief (≥ 10 mm) geworden is, wordt de medicamenteuze behandeling tot 9 maand verdergezet. Indien een congenitale TB wordt vastgesteld, zal een aangepaste behandeling worden opgestart gedurende 12 maanden, bestaande uit 2 maanden een combinatietherapie van 4 tuberculostatica (INH, RMP, pyrazinamide (PZA) en ethambutol (EMB) en 10 maanden bitherapie (INH en rifampicine): De keuze van de tuberculostatica zal steeds gebaseerd zijn op het (te verwachten) gevoeligheidspatroon van de mycobacterie van de (vermoedelijke) besmettingsbron. Verder zal een CT of MRI van de hersenen worden gemaakt en een lumbaal punctie worden uitgevoerd ter uitsluiting van tuberculeuze meningitis (Zie : "Diagnostiek bij de pasgeborene" en "Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling").

3. Aanpak bij moeder met besmettelijke "pulmonale" TB: (behandeling < 2 weken, sputum positief op Ziehl-Neelsen kleuring of multiresistente TB).

De houding is dezelfde als voor moeders zonder besmettelijke TB. Tenzij optimale hoesthygiëne kan gegarandeerd worden dag en nacht zal het kind van de moeder gescheiden worden totdat de moeder niet meer besmettelijk is (minstens 2 weken behandeld, negatief sputum en haar therapie goed opvolgt).

4. Aanpak van pasgeborene bij moeder met resistente TB:

Zie ook chemoprophylaxis (blz. 5) en zie aanpak : B1,2,3

Bij een gekende INH resistentie kan rifampicine (10 mg/kg) gebruikt worden als alternatief. Rifampicine kan ook aan de INH profylaxie worden toegevoegd voor de baby indien enkel een vermoeden van INH resistentie bestaat, afhankelijk van de afkomst van de moeder (Oost-Europa bv.). Bij mono-resistentie tegen andere tuberculostatica kan INH altijd gebruikt worden. Bij multiresistente TB dient men ook een BCG vaccinatie in overweging te nemen bij de baby.

5. Aanpak van pasgeborene van moeder met hematogene TB:

Zeer belangrijk is het onderzoek van de placenta of endometrium om een potentiële hematogene transmissie van moeder naar kind aan te tonen. Als perinatale TB niet kan aangetoond worden (klinisch en/ of microbiologisch) moet men een langdurige combinatie behandeling zoals bij de besmettelijke pulmonale vorm (zie punt-2) gevolgd worden.

6. Aanpak van pasgeborene na postnatale blootstelling:

Het risico van overdracht van TB via een besmettelijke gezondheidswerker is laag. Dit geldt ook voor overdracht tussen kinderen binnen eenzelfde afdeling. Kinderen met bewezen perinatale TB dienen wel in aëroge isolatie te worden verzorgd om aëroge transmissie (via ventilator) vooral naar personeel te voorkomen. Goede ventilatie van de kamer evt, via openen van ramen is daarbij van groot belang. De isolatie kan gestopt worden na een actieve behandeling van 3 weken of bij 3 negatieve directe onderzoeken van het maagspiraat. Bij familiaal TB contact zal dezelfde procedure gevolgd worden zoals hoger beschreven (punt 1-3).

7. Aanpak van de pasgeborene die een BCG vaccin kreeg bij de geboorte met postnatale blootstelling aan TB:

Soms kan het kind als risico-individu bij de geboorte een BCG vaccin hebben gekregen zonder dat men ervan bewust was dat de moeder aan TB leed (zie hoger: vaak laattijdige diagnose). Het onderscheid tussen een positieve THT te wijten aan een BCG vaccinatie of aan een TB besmetting is niet te maken. Een invitro IGRA test (zie diagnose) kan hierin helpen. De bescherming door de vaccinatie begint niet onmiddellijk en is niet volledig, daarom zullen dezelfde procedures worden uitgevoerd als beschreven onder punt 1 - 5.

VII. Borstvoeding.

Borstvoeding dient zeker niet te worden ontmoedigd, ook niet bij gebruik van eerstelijns tuberculostatica. Bij lacterende vrouwen die worden behandeld voor een resistente Kochbaciil, moet men zich informeren betreffende de risico's bij het gebruik van "2de lijn" antituberculeuze medicatie. De gevonden verhoudingen van de concentraties serum tegenover moedermelk van ethambutol was circa: 1: 1, van pyrazinamide 30: 1 en van rifampicine 5: 1. Vanzelfsprekend zegt dit nog niets over de serumconcentraties bij de baby van deze medicijnen. De berekende concentraties van de tuberculostatica bij de baby, verkregen via moedermelk, zijn in ieder geval onvoldoende hoog ter behandeling van de tuberculose en ook onvoldoende voor chemoprophylaxie. Pyridoxine supplementen (10 mg/ dag) worden aanbevolen voor alle kinderen die borstvoeding krijgen tijdens een INH behandeling of waarvan de lacterende moeder behandeld wordt met INH (11). De hoeveelheid pyridoxine in multivitaminen preparaten is lager dan de noodzakelijke dosis. Poedermelk bevat voldoende supplementen zodat pyridoxine supplement hier niet noodzakelijk is.

VIII. Scheiden van moeder en kind.

Scheiding tussen moeder en kind dient alleen te worden overwogen bij een besmettelijke moeder (< 2 weken actieve behandeling, open long TB zonder optimale hoesthygiëne). Tenslotte als verwacht wordt dat de moeder door haar therapieontrouw terug besmettelijk wordt of als ze geïnfecteerd is met een multiresistente *M. tuberculosis* is een BCG-vaccin te overwegen en dient het kind best van de moeder gescheiden te worden.

IX. Controle op bijwerkingen.

Bij de baby dient de therapietrouw en klinische evolutie van nabij opgevolgd te worden. Waarschijnlijk zijn de risico's op bijwerkingen laag (subklinische hepatitis 2% en klinische hepatitis <1%). Ook hier zijn de uitgangswaarden van belang (bloedbeeld, lever en nierfunctie). Immers bij congenitale TB is de lever dikwijls aangetast wat de therapie met potentiële hepatotoxische medicatie bemoeilijkt. Voor de follow-up is het hier belangrijker hoe het klinisch met de baby gaat (optimale groei, geen geelzucht vertoont, geen respiratoire klachten vertoont, etc.) dan wat het tijdsinterval van de labocontroles (aanvankelijk om de 2 weken en later om de 4 weken) betreft. Deze controles dienen snel te worden uitgevoerd bij plotse onverklaarde klinische veranderingen, zowel bij moeder als kind. Een klinisch en therapeutische follow-up om de 4-6 weken is aangewezen.

X. Indicaties voor BCG vaccinatie.

Het BCG vaccin beschermt niet tegen infectie met *M. tuberculosis* doch wel tegen levensbedreigende miliaire en meningeale TB bij zuigelingen. Ook al blijft de THT-reactie na BCG vaccinatie meestal tot onder de 10 mm, dit bemoeilijkt de diagnose van TB vooral bij zuigelingen waar een beperkte positieve THT reeds kan wijzen op een tuberculeuze besmetting. BCG vaccinatie bij de pasgeborene wordt daarom in ontwikkelde landen enkel in de volgende omstandigheden overwogen:

- Bij blootstelling aan multiresistente TB en waarbij contact met de bron niet kan vermeden worden.
- Bij blootstelling aan onbehandelde of onvoldoende behandelde (duur <14 dagen of door therapieontrouw) besmettelijke pulmonaire TB waarbij contact met de bron niet kan vermeden worden en/of chemoprophylaxe niet of onvoldoende kan gegarandeerd worden.

BCG vaccinatie is gecontraïndiceerd bij immuungecompromiteerde patiënten (HIV, congenitale of verworven immuundeficiënties, prematuren, etc.) wegens gevaar op veralgemeende en lokale infecties met de BCG stam [20]. De aanbevolen dosis is 0,05ml (0,05 mg) bij kinderen jonger dan 12 maanden.

References

1. Aliko B Ahmed, Ibrahim Abubakar, Valerie Delpech, et al. The growing impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in England and Wales. *Thorax online* 2007;1-16.
2. Wanlin, V. Van de Gucht M. Registre belge de la Tuberculose, 2004.
3. Pham Duy L, Le Van N, Truong Ngoc Cuc H. Congenital miliary tuberculosis. Apropos of a case. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54: 207-9.
4. Pillay T, Sturm AW, Kahn M, et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 59-69
5. Fontan A, Verger P, Battin JJ, et al. Congenital tuberculosis. Contamination through the placenta and by inhalation. Role of latent maternal tuberculosis of the endometrium or of the urinary tract *J Med Bord* 1962; 139: 32-56.
6. Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 2001: 5th edition; 1191-93. Philadelphia, BW Saunders 2001.
7. Cantewel M.F., Shehad Z.M., Castelo A.M., et al. Brief report: congenital tuberculosis. *New Engl Journal Med* 1994; 330:1051-4.
8. Correa AG. Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. *Clin Chest Med* 1997; 18: 89-98.
9. Pillay T, Adhikari M, Mokili J, et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 : 404-10.
10. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. [HTTP://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm)
11. American Thoracic Society. Tuberculin skin test. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
12. Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e82-5.
13. Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis. *CID* 2007; 45: 322-6
14. Vilarinho. Congenital tuberculosis: a case report. *Braz J Infect* 2006; 10: 368-70.
15. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97: 155-60.
16. Morcillo N., Chirico C, Trovero A., et al. A. Utilidad clínica de un equipo comercial de reacción en cadena de ligasa para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar del adulto. *Rev Arch Microbiol* 2001; 33: 187-96.
17. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 735-8.
18. Laartz BW. Congenital tuberculosis and management of exposures in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:573-9.
19. Sneag DB, AB, Schaaf HS, Cotton MF. Failure of Chemoprophylaxis With Standard Antituberculosis Agents in Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1142-6.
20. CDC. The Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States. *MMWR*: 1996 / Vol. 45 / No. RR-4

Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling

I. De Schutter¹, F. Mouchet², D. Piérard³,
T. Jonckheer⁴, A. Forier⁵, A. Malfroot¹

ABRÉVIATIONS :

DOT: directly observed therapy

EMB : ethambutol

FARES : Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé

INH : isoniazide

MDR-TB : Multidrugresistente tuberculose

M. tuberculosis : Mycobacterium tuberculosis

PZA : pyrazinamide

RMP : rifampicine

RO : rechtstreeks(e) onderzoek(en)

Rx thorax: thoraxradiografie

TB: tuberculose

THT : tuberculinehuidtest

VRGT : Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose Bestrijding

WHO: the World Health Organization

SUMMARY

When tuberculosis is diagnosed or is highly suspected in a child, prompt management is mandatory. For the affected child, an appropriate treatment regimen must be started as soon as possible, taking into account the form of TB-disease and the risk for an infection with a resistant clone of *M. tuberculosis*. Close follow-up has to be organised in order to motivate the child to take his medication and for early recognition of treatment failure or side-effects.

As children are only occasionally contagious, measures for isolation will only be necessary in specific cases. However strict isolation measures will be applied to all close-contacts that visit the child, until active TB has been ruled out in these individuals.

Screening of the child's close-contacts, in order to find the source of infection and to identify other infected persons will permit to avoid evolution to active disease in the identified cases of latent TB and to avoid further transmission to others.

Finally, in Belgium every new case of TB has to be reported to the authorities.

- 1 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, mucoviscidose referentie centrum en infectieziekten, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), België
 2 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, Sint-Pietersziekenhuis, Brussel, België
 3 Dienst microbiologie en ziekenhuishygiëne, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Brussel, België
 4 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, kinderlongziekten, Koningin Paola Kinderziekenhuis, ZNA, Antwerpen, België
 5 Toezicht Volksgezondheid, dienst infectieziektebestrijding, Hasselt, België
 iris.deschutter@uzbrussel.be

Algemene maatregelen bij de diagnose van TB bij een kind.

De diagnose van TB bij een jong kind, impliceert dat de besmetting recent heeft plaatsgevonden [1]. Daarom zijn de hieronder beschreven maatregelen van uitermate belang enerzijds om andere reeds besmette personen te identificeren en anderzijds om een verdere transmissie naar derden te vermijden.

1. Opsporen van de besmettingsbron [2, 3, 4, 5, 6]:

Wanneer men de diagnose van TB stelt bij een kind zal men steeds de besmettingsbron trachten op te sporen. De transmissie van TB gebeurt voornamelijk tussen een besmettelijke patiënt en zijn gezinsleden of zijn nauwe contacten. De transmissie gebeurt meestal vertikaal neerwaarts in de gezinsboom, dit betekent dat de besmettingsbron meestal een volwassen/adolescent gezinslid betreft. Screening van de gezinsleden («close-contacts») is van uitermate belang om de verdere verspreiding van TB en een herbesmetting van de patiënt te voorkomen.

Voor het opsporen van de besmettingsbron zijn een aantal anamnestiche gegevens belangrijk: de samenstelling van het gezin en eventuele aantasting van andere gezinsleden, een gekend contact met een besmettelijke TB-patiënt en de naam van de school, kinderopvang of andere instelling die het

kind frekwenteert. Bij de screening van de omgeving van een patiënt gaat men best systematisch te werk, beginnende bij het kerngezin. Vervolgens kan de screening uitgebreid worden naar andere familieleden of niet familiale contacten in functie van de situatie. Voor deze screening kan men beroep doen op Toezicht Volksgezondheid, team infectieziektenbestrijding die deze screening zelf uitvoert of in samenwerking met de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose Bestrijding (VRGT) of op la Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé (FARES). De VRGT of de FARES kan niet alleen ingeschakeld worden voor de screening van de omgeving van een patiënt maar ook voor de behandeling van patiënten, alsook voor de controle van de medicatie inname.

2. Aangifte:

De aangifte van TB is verplicht.

In Vlaanderen moeten nieuwe gevallen steeds gemeld worden aan de dienst infectieziektenbestrijding van Toezicht Volksgezondheid. In Brussel en Wallonië moet de gezondheidsinspectie op de hoogte gebracht worden.

Isolatiemaatregelen voor de gehospitaliseerde patiënt [6]

Algemeen: Aangezien kinderen meestal een paucibacillaire vorm van TB doormaken is het risico op transmissie door een kind eerder klein. Het grootste risico voor transmissie bij een kind met TB komt evenwel van de directe omgeving (gezinsleden) van het kind. Daarom moet bezoek gelimiteerd worden tot het strikt noodzakelijke en moeten de gezinsleden geëvalueerd worden door middel van een thoraxradiografie (Rx thorax) op een eventuele besmettelijke TB. Zo lang de bezoekende/aanwezige gezinsleden niet geëvalueerd werden, zullen ook op hen de isolatiemaatregelen van toepassing zijn. Gezinsleden die deze evaluatie weigeren of niet therapietrouw zijn, zullen de toegang geweigerd worden.

Isolatiemaatregelen in de meest voorkomende situaties:

- Pulmonale TB:

Kinderen jonger dan 10 jaar met pulmonale TB zijn meestal niet besmettelijk. Uitzonderingen op deze regel zijn kinderen met evidentie van een cavitaire TB of een zeer uitgebreide longaantasting en kinderen met één of meerdere positieve rechtstreekse onderzoeken (RO).

In een hospitaal milieu is het aan te raden alle patiënten te isoleren tot de resultaten van de RO en de Rx thorax gekend zijn. Indien alle RO negatief zijn en de Rx thorax geen tekens van een cavitaire of zeer uitgebreide longaantasting aantoon, kan de isolatie opgeheven worden na een individuele risicoanalyse.

- Extrapulmonale TB:

Ongeacht de leeftijd zal de patiënt steeds als besmettelijk beschouwd worden in een eerste fase en dus steeds geïsoleerd worden. Indien zowel alle RO negatief zijn, het geen miliaire TB betreft en er geen laryngeale aantasting is, kan de isolatie van de patiënt, na een individuele risicoanalyse, opgeheven worden.

- Besmettelijke patiënt:

Een patiënt wordt als besmettelijk beschouwd indien hij voldoet aan minstens één van de volgende criteria:

- cavitaire pulmonale TB

- één of meerdere positieve RO op respiratoire secreties (waaronder ook maagvocht) of andere secreties (bv. wondvocht)

- miliaire TB

- laryngeale aantasting

Indien een patiënt als besmettelijk beschouwd wordt volgens bovenstaande criteria, zal strikte isolatie toegepast worden. Strikte isolatie omvat hospitalisatie in een éénpersoonskamer, die enkel verlaten wordt indien noodzakelijk voor onderzoeken, en het dragen van een masker (Kimberly-Cark TecnoL PCM2000 Face mask® oranje) bij het verlaten van de kamer. Bezoekers dienen eveneens een masker (Kimberly-Cark TecnoL PCM2000 Face mask® geel) te dragen zolang ze in de kamer van de patiënt verblijven. Verzorgend personeel dient bij elk contact met de patiënt beschermende kledij te dragen, waaronder een masker (Kimberly-Cark TecnoL PCM2000 Face mask® geel), handschoenen en een schort.

De isolatie zal pas opgeheven worden na 3 negatieve RO op sputummonsters en/ of maagvochten of na minimum 14 dagen effectieve therapie met het negativeren van de RO tot gevolg.

Medicamenteuze behandeling van de verschillende vormen van TB

De medicamenteuze behandeling van actieve TB bestaat uit 2 fasen, een intensieve fase, waarin een snelle doding van een grote hoeveelheid mycobacteriën beoogd wordt en dus de eventuele besmettelijkheid van de patiënt snel beëindigd wordt, en een tweede fase, waarin de volledige sterilisatie van alle foci in het lichaam gerealiseerd wordt [4]. In de intensieve fase zullen 3 of meerdere tuberculostatica geassocieerd worden, naargelang de vorm en uitgebreidheid van de aantasting en het al dan niet paucibacillaire karakter, om het vooropgestelde doel zo snel mogelijk te bereiken. In de tweede fase kan de therapie vereenvoudigd worden [7, 8, 9].

De keuze van de tuberculostatica zal steeds gebaseerd zijn op het (te verwachten) gevoeligheidspatroon van de mycobacterie

van de (vermoedelijke) besmettingsbron, aangezien de resultaten van de kweken en de gevoeligheidstesten bij het kind lang op zich laten wachten en de kans op een positieve kweek klein is.

Alle tuberculostatica worden bij voorkeur tegelijkertijd s' ochtends nuchter ingenomen. Indien in het geval van een tri- of quadritherapie dit grote inname problemen zou stellen, kan overwogen worden om pyrazinamide (PZA) en/ of ethambutol(EMB) na het ontbijt toe te dienen. Isoniazide (INH) en rifampicine (RMP) dienen altijd nuchter ingenomen te worden [10].

Intermittente toediening van tuberculostatica is slechts geïndiceerd indien een dagelijkse toediening niet mogelijk is, of de zorgverstrekkers van het kind onvoldoende betrouwbaar zijn. De "World Health Organization" (WHO) raadt intermittente toediening van tuberculostatica enkel aan in de tweede behandelingsfase en indien deze gebeurt onder strikt toezicht van inname (directly observed therapy (DOT)) [4].

Vóór of bij het starten van een therapie met tuberculostatica zal steeds een bloedanalyse verricht worden. Tot deze analyse behoren: hematologisch onderzoek, bezinkingssnelheid, C-reactief proteïne, nierfunctietests, leverfunctietests, ionogram, calcium, magnesium, zink, urinezuur, hepatitis serologie (hepatitis A, B en C) en bij risicopatiënten een HIV-serologie, na bespreking van het risico met de ouders.

1. «Close-contact» van een besmettelijke patiënt, zonder evidentie van een besmetting of een actieve TB (tabel 1)

Tabel 1: behandelingschema volgens tuberculeuze aantasting

| Tuberculeuze aantasting | Behandeling |
|---|--|
| Close contact van besmettelijke patiënt • kind met «hoog risico»: • < 5jaar • Adolescent • Onderliggende immuundeficiëntie • afwezigheid van «hoog risico» | chemoprophylaxe: tot controle THT • Kind < 1j: INH + RMP • Kind > 1j: INH afwachtende houding - controle THT |
| Latente TB • kind < 1 jaar • kind > 1 jaar | INH + RMP 6 maanden (m) INH 9 m (l.gv. INH- resistentie : RMP/PZA 3m of RMP 4m) |
| Fibrotische letsels | INH + RMP 6 m |
| Pulmonale TB • gangliopulmonale TB • endobronchiale TB • pleuresie | 2 m INH, RMP en PZA dagelijks, gevolgd door 4 m INH en RMP dagelijks of 2 m INH, RMP en PZA dagelijks, gevolgd door 4 m INH en RMP 2x/w DOT. |

| | |
|---|--|
| Adult type-reactivatie-open long TB | 2 m INH, RMP, PZA en EMB dagelijks, gevolgd door 4 m INH en RMP dagelijks of 2 m INH, RMP, PZA en EMB dagelijks, gevolgd door 4 m INH en RMP 2x/w DOT. |
| Miliaire TB, meningitis | 2 m INH, RMP, PZA en EMB dagelijks, gevolgd door 10 m INH, RMP als gunstige evolutie en mycobacterie multisensibel. |
| Extra-pulmonale TB (niet miliaire of meningitis) | Hetzelfde schema als voor pulmonale TB, behalve dat de 2de fase verlengd kan worden tot 7-10 maanden in functie van de aantasting. |

Een chemoprophylaxe in afwachting van een controle THT uitgevoerd 3 maanden na het laatste contact met de besmettelijke bron, is enkel geïndiceerd bij patiënten met een verhoogd risico op een snelle progressie naar een actieve TB. Dit zijn kinderen jonger dan 5 jaar, adolescenten en patiënten met een immunodeficiëntie [4, 6, 7, 13].

De chemoprophylaxe wordt onmiddellijk gestart, nadat een tuberculeuze ziekte is uitgesloten, en zal pas gestopt worden wanneer de 2de THT, 3 maanden later, negatief uitvalt. Indien de 2de THT positief uitvalt, zal opnieuw een evaluatie verricht worden en zal de therapie verlengd en/of aangepast worden aan de vastgestelde vorm van TB.

Het schema voor chemoprophylaxe omvat INH alleen of een combinatie van INH en RMP in functie van de leeftijd en het risico op INH-resistentie.

2. Latente TB (= positieve THT zonder klinische of radiologische afwijkingen) (tabel 1)

De behandeling van een latente TB heeft tot doel de sluimerende mycobacteriën in het lichaam te doden en aldus een eventuele progressie naar actieve TB te voorkomen. De behandeling moet ingesteld worden na een recente tuberculine-omslag (binnen de 2 jaar) en moet lang genoeg volgehouden worden om alle tuberkels te steriliseren. Alvorens de behandeling te starten zal een actieve TB uitgesloten worden [12].

Monotherapie met INH gedurende 9 maanden is de meest gedocumenteerde en eerste keuze behandeling voor latente TB [5, 12]. Bij een goede therapietrouw is er > 90% reductie van het risico op een progressie naar ziekte [7]. Aangezien dat therapietrouw een probleem kan stellen bij deze langdurige behandeling werden kortere behandelingschema's met bithherapie bestudeerd [7]. INH+ RMP gedurende 3 maanden lijkt even doeltreffend als 9 maanden monotherapie [7, 13].

In België echter is de terugbetaling van RMP gelimiteerd tot actieve TB, waardoor patiënten met latente TB niet in aanmerking komen voor terugbetaling. Enkel bij een vermoeden van INH- resistentie en/ of zeer jonge leeftijd zal men toch de voorkeur geven aan een bithherapie met INH+ RMP. Bij gekende INH- resistentie worden de volgende schema's voorgesteld: RMP+ PZA gedurende 3 maanden of

RMP- monotherapie gedurende 4 maanden [14].

Indien men echter een bewijs heeft van een oude tuberculine omslag (langer dan 2 jaar geleden) en er al een efficiënte behandeling gegeven werd, zal men geen nieuwe behandeling meer instellen [2]. Indien nog nooit een behandeling werd gegeven, zal men een evaluatie uitvoeren als voor een recente besmetting. Indien de evaluatie negatief uitvalt, zal men een behandeling voor latente TB starten..

3. Pulmonale TB: positieve THT, klinische en/ of radiologische tekens van pulmonale TB (tabel 1)

De behandeling zal in regel leiden tot een snel herstel van de algemene toestand van de patiënt met uitblijven van de koorts, de malaise en een hervatten van de gewichtstoename. Bij besmettelijke patiënten zal in principe na 14 dagen effectieve therapie het sputum negatief zijn in RO en zal de patiënt als niet meer besmettelijk beschouwd worden na 3 opeenvolgende negatieve RO. In de initiële fase wordt PZA aan de behandeling geassocieerd omdat dit een synergistisch effect heeft met INH, waardoor op korte termijn een groot deel van de mycobacteriën gedood worden [8].

Voor de paucibacillaire vormen (negatief RO op respiratoire monsters) volstaat meestal de combinatie van 3 tuberculostatica (INH+ RMP+ PZA) in de intensieve fase, gevolgd door een bitherapie. Enkel bij patiënten met positieve RO op respiratoire monsters en/ of bij een bewezen of vermoede INH-resistentie, is een initiële quadritherapie vereist om zo snel mogelijk het overgrote deel van de mycobacteriën te doden en tegelijkertijd de ontwikkeling van resistentie te voorkomen. In de tweede fase zal een bitherapie meestal volstaan [7].

4. TB meningitis en /of miliaire TB (tabel 1)

De behandeling dient onmiddellijk gestart te worden bij elke klinische verdenking [15, 16]. Enkel bij het vroegtijdig (voor het optreden van focale uitvalsverschijnselen) instellen van een effectieve therapie zal een volledig herstel beoogd kunnen worden. Een laattijdig ingestelde therapie zal in de regel aanleiding geven tot een sombere prognose met neurologische sekwellen of een fatale afloop.

Voor de behandeling van meningitis gelden dezelfde principes als voor de andere vormen van TB. Klassiek wordt voor meningitis de totale behandelingsduur verlengd tot 12 maanden (2 maanden intensieve fase met quadritherapie, gevolgd door 10 maanden tweede fase) Vanwege de lokale, sterke inflammatoire reactie bij meningitis, wordt steeds een corticotherapie aan de intensieve behandelingsfase toegevoegd [16]. Aanbevolen wordt om voor de behandeling van meningitis de tuberculostatica in de hoge therapeutische dosis toe te dienen teneinde een optimale weefselconcentratie in de meningen te bekomen [4]. Dit is vooral belangrijk in de eerste weken van de behandeling, om zo snel mogelijk het grootste deel van de tuberkelbacillen te doden en om resistentie te voorkomen. Vanwege het verhoogde risico op neveneffecten bij langdurig gebruik van hogere dosissen EMB moet men na de eerste 4 weken de dosissen verlagen tot deze gebruikt bij andere vormen van TB. In de 2de fase zal

de corticotherapie afgebouwd en vervolgens gestopt worden en zal de therapie op geleide van de gevoeligheid vernauwd worden tot een bitherapie met INH+ RMP. Bij een INH-monoresistentie zal de behandeling in de tweede fase bestaan uit een tritherapie met RMP + PZA + EMB of ciprofloxacine gedurende 2 maanden en vervolgens uit een bitherapie met RMP + PZA of EMB. In dit laatste geval kan de therapieduur verlengd worden tot 18 maanden [16].

5. Andere extrapulmonale vormen van tuberculose (tabel 1)

Voor de behandeling van extrapulmonale vormen van TB geldt hetzelfde schema als voor gangliopulmonale/ endobronchiale TB.

Voor beendertuberculose bestaat de behandeling uit hetzelfde schema maar zal de totale behandelingsduur verlengd worden tot 9-12 maanden.

De associatie van corticotherapie in de intensieve behandelingsfase kan geïndiceerd zijn om de gevolgen van een lokale inflammatie, bijvoorbeeld compressie van het ruggemerg, te verminderen.

6. Indicaties voor systemische corticotherapie

Systemische corticoïden worden aan de intensieve behandelingsfase toegevoegd om de lokale inflammatoire reactie te verminderen. Deze inflammatoire reactie kan immers bijdragen tot de ernst van het ziekteproces en het ontstaan van sekwellen oa. bij meningitis.

Systemische corticoïden zullen steeds toegediend worden bij meningitis. Andere indicaties zijn: bronchiale compressie >50% door omliggende lymfenodi, miliaire TB, pericardvochtuitstorting en pleuresie [4, 7, 17, 18].

7. Behandeling van TB veroorzaakt door resistente mycobacteriën [7]

Om de resistentie van mycobacteriën te duiden, gebruikt men in het algemeen de volgende terminologie [19]:

- Monoresistentie: de mycobacterie is resistent voor één enkel tuberculostaticum
- Polyresistentie: de mycobacterie is resistent voor minstens 2 tuberculostatica maar

niet voor zowel INH als RMP.

- Multidrugresistentie (MDR-TB): de mycobacterie is minstens resistent voor zowel INH als RMP

Monoresistentie voor INH is frekwent in sommige regio's van Afrika en Oost Europa. Aangezien INH-monoresistentie meestal een intermediaire resistentie betreft, is het voldoende een hogere dosis INH (15-20mg/kg/d) te combineren met een therapie bestaande uit RMP+ PZA+ EMB en de totale therapieduur te verlengen tot 9-12 maanden [20]. Indien de resistentie pas ontdekt wordt na het starten van de therapie, wordt de voorkeur gegeven aan het toevoegen van 2 actieve tuberculostatica. Voor de behandeling van

latente mono-resistente TB wordt aanbevolen 3 maanden te behandelen met 2 actieve tuberculostatica.

In geval van MDR-TB is het aanbevolen een expertopinie te vragen. Algemeen geldt dat men een therapie zal opstellen op geleide van de gevoeligheidsbepaling van de oorzakelijke kiem, afkomstig van monsters van het kind zelf of zijn vermoede besmettingsbron. Men zal 3 tot 6 actieve tuberculostatica associëren en dagelijkse DOT verzekeren. De behandelingsduur zal 18- 24 maanden bedragen. De toevoeging van slechts één tuberculostaticum aan een falend regime wordt tenstelligste afgeraden vanwege het grote risico op ontwikkeling van nog meer resistentie [19].

Chemoprophylaxe voor contacten van MDR-TB met hoog risico op progressie is aan te raden. Hierbij worden 3 actieve tuberculostatica gecombineerd. Tot op heden zijn er nog te weinig beschikbare gegevens betreffende de noodzakelijke behandelingsduur. Actueel wordt 12 maanden ongesuperviseerde dagelijkse inname aangeraden [20].

Tuberculostatica en posologie (tabel 2) [10]

Tabel 2: dosissen van tuberculostatica in mg/kg en (maximale dagdosis)

| geneesmiddel | 1x/d | 3x/w | Meningitis/miliaire TB (1x/d) |
|--------------|----------------|------------------|-------------------------------------|
| Isoniazide | 5-10 (300 mg) | 10-15 (900 mg) | 10-15 (300mg) |
| Rifampicine | 10-20 (600 mg) | 10-15 (600 mg) | 10-20 (600 mg) |
| Pyrazinamide | 25-50 (2000mg) | 35- 50 (3000 mg) | 25-50 (2000 mg) |
| Ethambutol | 15 (2500 mg) | 30 (2500mg) | d0-28: 25 vanaf d29: 15 (2500mg) |

1. INH= isoniazide (steeds s' ochtends nuchter te nemen)

Dosis: 5-10 mg/kg/d –max. 300mg in 1x/d,
bij meningitis: 10-15 mg/kg/d

Neveneffecten:

- Levertoxiciteit, voornamelijk als samen gegeven met RMP
- Associatie met prednison of prednisolone versnelt de metabolisatie van INH => INH- dosis aanpassen
- Perifere neuropathie: om dit risico te verminderen zal men bij risicopatiënten Pyridoxine aan de behandeling toevoegen. Bij kinderen zal dit geïndiceerd zijn bij babies die gevoed worden met moedermelk, in geval van malnutritie en bij adolescenten vanaf 14 jaar [9, 12, 18, 21]. Bij babies bedraagt de Pyridoxine dosis 10mg/

dag en bij adolescenten zal men 2 x 250mg/ week toedienen.

- Vertraging van metabolisme van anti-epileptica => dosisaanpassing!
- Vernedering van metabolisme van itraconazole => dosisaanpassing
- Bij overdosering kan epilepsie optreden. Een behandeling met Pyridoxine IV in combinatie met andere eerstelijns anti-epileptica is hiervoor geïndiceerd.

Commerciële namen:

- o Nicotibine® 300mg/tablet – 30 tabletten/doos
- o Magistrale gelules

2. RMP= Rifampicine (steeds s' ochtends nuchter te nemen)

Dosis: 15mg/kg/d –max 600mg

Opgelet! Een aanvraag voor terugbetaling is noodzakelijk. Op deze aanvraag moet geattesteerd worden dat de patiënt lijdt aan een actieve tuberculeuze aantasting. Er is geen terugbetaling voor de behandeling van latente TB.

Neveneffecten:

- Oranje-rood kleuring van urine, fluïmen en traanvocht. Cave permanente verkleuring van zachte contactlenzen
- Huidrash
- Levertoxiciteit (zeker in combinatie met INH)
- Versnellingmetabolismegeneesmiddelendoorinductievandocytochrom P450 (dosisaanpassing)
- Overgevoeligheidsreacties: hoge koorts, grippaal syndroom, hemolytische anemie, trombocytopenische purpura, shock, acute nierinsufficiëntie, immuno-allergische reacties

Commerciële namen:

- o Rifadine: 150mg/gelule - 100 gelules/doos
300mg/gelule - 50 gelules/doos
600mg/10ml ampul IV
- o Rifampicine magistrale gelules
- o Rifampicine magistrale siroop : instabiele oplossing met beperkte houdbaarheid (maximum 3 weken):
Rifampicine 2%
Agar 5%
Frambozensmaak
Geconserveerde suikersiroop
ad 300ml

3. PZA = Pyrazinamide (steeds 1x/d s' ochtends nuchter)

Dosis: 20-40mg/kg –max 2g

Neveneffecten:

- Verhoging serumurinezuur en jicht
- Hepatotoxiciteit bij hoge dosis en langdurige toediening
- Huidrash

Commerciële namen:

- o Tebrazid® 500mg/tablet – 100 tabletten/doos
- o magistrale gelules

4. EMB = Ethambutol (steeds 1x/d s' ochtends nuchter)

Dosis: 15 mg/kg/d (dosis interval: 15-25 mg/kg/d)

Bij meningitis: 25 mg/kg/d gedurende de eerste 4 weken. Vanaf de 5de week moet de dosis verlaagd worden naar 15 mg/kg/d om het risico op neveneffecten te verminderen.

Neveneffecten:

- Visusstoornissen: inkrimping gezichtsveld en kleurenblindheid (dosisafhankelijk)
- Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie
- Levertoxiciteit
- Hyperuricemie, jicht

Commerciële namen:

- o Myambutol® 400 mg/tablet - 100 tabletten/doos
- o 400 mg/ampul 4ml IV
- o magistrale gelules

5. Methylprednisolone

Dosis: 2 mg/kg (max 40mg) in 1x/d gedurende 2 m, vervolgens geleidelijk afbouwen en stoppen

Voorzorgsmaatregelen:

- Maagprotectie: anti-acidum. Enkel toe te dienen > 1uur na inname van tuberculostatica
- Kalium-supplementen en zoutarm dieet

Commerciële namen:

- o Medrol 4mg - 16mg - 32 mg / tablet
- o methylprednisolone magistrale gelules
- o Solumedrol 40mg – 125mg - 500mg -1000mg/ ampul IV

Medische opvolging van het kind tijdens de behandeling voor tuberculose

Vóór of bij het opstarten van een therapie met tuberculostatica zal steeds een bloedanalyse verricht worden. Tot deze analyse behoren: hematologisch onderzoek, bezinkingssnelheid, C-reactief proteïne, nierfunctietests, leverfunctietests, ionogram, calcium, magnesium, zink, urinezuur, hepatitis serologie (hepatitis A, B en C) en bij risicopatiënten een HIV-serologie, na risicobespreking met de ouders.

Kinderen dienen maandelijks opgevolgd te worden om het effect van de therapie te beoordelen en eventuele neveneffecten vroegtijdig op te sporen. De verbetering van de algemene toestand, normalisatie van de eetlust met een hervatting van de gewichtstoename en het verdwijnen van de

koorts en de hoestklachten vormen het eerste teken van een efficiënte behandeling. De radiologische afwijkingen reageren meestal traag en zijn zelfs niet altijd volledig verdwenen op het einde van de therapie. Het is echter niet nodig hiervoor de therapie te verlengen [21].

Ongeveer 6-10 weken na het starten van de therapie kan een paradoxale klinische of radiologische verslechtering optreden door zwelling van de aangetaste lymfenodi. Dit fenomeen is te wijten aan een hevige immuunrespons met zwelling van regionale lymfenodi of tuberculomen en soms koorts tot gevolg. Bij het optreden van dit immuunrestitutie fenomeen dient de tuberculostatica therapie ononderbroken te worden verdergezet. In ernstige gevallen kan de associatie van systemische corticoïden nuttig zijn [4].

Indien initieel één of meerdere positieve RO op respiratoire monsters gevonden werden, moet de negativatie hiervan aangetoond worden onder therapie, en dit op opnieuw 3 respiratoire monsters afgenomen op 3 verschillende dagen. Dit om aan te tonen dat de patiënt niet meer besmettelijk is.

In geval van intieële negatieve RO en een gunstige klinische evolutie, hoeft men geen nieuwe respiratoire monsters af te nemen.

Het hieronder volgend schema voor de uit te voeren bijkomende onderzoeken bij kinderen onder tuberculostatica is niet limiterend. Het spreekt voor zich dat indien een kind niet gunstig lijkt te evolueren, bijkomende onderzoeken zo snel mogelijk moeten uitgevoerd worden.

- Een zorgvuldig klinisch onderzoek en anamnese met aandacht voor leverlijden dienen maandelijks te gebeuren.
- Controle van de leverfunctie is enkel noodzakelijk in geval van gestoorde testen bij aanvang of op basis van klinische gegevens [8, 9, 13].

1) na 10-14d behandeling

- o Als normaal: enkel nog te controleren bij klachten of klinische tekens van leverlijden
- o Als abnormaal: 2 wekelijks te controleren tot normalisatie Als > 3x normale waarde en klinische tekens of > 5x normale waarde zonder klinische tekens => therapie aanpassen.

2) Bij een comateuze patiënt: 2 wekelijks gedurende de eerste 2 maanden

- Controle therapietrouw bij elke consultatie: Oranje-rood verkleuring van urine bij inname van rifampicine
- Controle Rx thorax: (in functie van evolutie en minimaal)
 - 1) Bij latente TB: op het einde van de therapie
 - 2) Bij pulmonale TB: na 2 maanden therapie en op het einde van de therapie

In geval van een therapie met EMB wordt een mogelijke toxiciteit

voor de nervus opticus beschreven met gezichtsafwijkingen tot gevolg. Donald PR et al. toonden in een recente studie aan dat deze toxiciteit dosisgebonden is en dat bij kinderen de serumconcentratie van EMB lager ligt bij een equivalente dosis per lichaamsgewicht dan bij volwassenen [22]. Tevens hebben zij aangetoond dat bij een dosis van 15-25mg/kg/d (of 30mg/kg 3x/w) het risico op nervus opticus toxiciteit bijna onbestaande is [22]. Indien deze dosis niet overschreden wordt is oftalmologische controle niet noodzakelijk [22]. Bij hogere dosissen is het aanbevolen het gezichtsveld en het kleurensicht te controleren vóór het starten van de therapie en vervolgens 2-maandelijks.

Les formes néonatales et /ou congénitales, exceptionnelles, risqueraient de survenir plus fréquemment parmi les enfants nés de mère séropositives pour le VIH et infectées par M.tb. Les manifestations cliniques sont non spécifiques, se présentant généralement comme un sepsis néonatal, dont le diagnostic est très souvent retardé de par l'ignorance de la possibilité d'un tel agent étiologique [7,8].

References

1. Van Kersschaever G, Wanlin M. Tuberculoseregister België 2005. www.vrgt.be.
2. Wetenschappelijk Comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT). Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose infectie. Februari 2003. www.vrgt.be
3. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *AM J Respir Crit Care Med.* 2000, 161: s221-s247.
4. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm
5. Chadelat K. Conduite à tenir devant une intradermoréaction à tuberculine positive. Guidelines for positive tuberculin test. *Archives de pédiatrie* 2003;10: 1109-12
6. American Academy of Pediatrics. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 27th Edition 2006, p678-698.
7. Marais B. J., Gie R.P., Schaaf S., Beyers N., Donald P.R., Starke J.R. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90
8. Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paed Respir Rev* 2007, 8: 134-41
9. Migliori G.B., Raviglione M.C., Schaber T., et al. ERS Task Force. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-92.
10. Compendium, 25ste editie, 2008. Pharma.be
11. Shingadia D., Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet infectious diseases* 2003, 3: 624-32.
12. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-201
13. Ormerod L. P. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998, 78: 169-71.
14. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis. *MMWR* 2000; 49 (RR06): 1-54
15. Miller F.J.W. Tuberculosis in children. Evolution, epidemiology, treatment, prevention. *Medicine in the tropics* 1982. p1-17
16. Thwaites G.E., Hien T.T. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Neurology.the lancet.com* 2005,4: 160-70
17. Albertini M. Traitement de la tuberculose - Treatment of tuberculosis in children. *Archives de pédiatrie.* 2005, 12: s110-s116.
18. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
19. Wetenschappelijk Comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT). Behandeling van (multi) resistente tuberculose. November 2001. www.vrgt.be
20. Schaaf HS, Victor TC, Engelke E et al. Minimal inhibitory concentration of isoniazid in isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 203-5
21. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52 (N° RR-11)
22. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1318-30.
23. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Care Med* 2003, 167: 603-62.

Tuberculose bij kinderen: pathofysiologie en kliniek

I. De Schutter¹, F. Mouchet², D. Piérard³,
T. Jonckheer⁴, A. Forier⁵, A. Malfroot¹

ABRÉVIATIONS :

M : mycobacterium

TB: tuberculose

THT : tuberculinehuidtest

SUMMARY

Tuberculosis is an infectious disease with very varied clinical features and TB can affect any organ or tissue in the body.

The physiopathology of TB infection and development of disease enables an understanding of the different stages and the different clinical manifestations.

Hostrelated factors such as age and innate immune play a role in the progression rate from infection to disease and also in the disease manifestation.

The knowledge of the natural evolution and the possible variable features of TB is important for recognition and diagnosis.

Inleiding

Tuberculose (TB) is een infectieziekte veroorzaakt door zuurvaste bacillen behorende tot de *Mycobacterium tuberculosis* groep, d.i. *M. tuberculosis* en *M. bovis*, soms *M. africanum*, uitzonderlijk *M. microti*, *M. canettii* of *M. pinnipedii* [1]. In België zijn infecties door *M. tuberculosis* veruit het meest frequent.

Na besmetting door *M. tuberculosis* zullen in het lichaam verschillende processen op gang komen, enerzijds veroorzaakt door de tuberkelbacil zelf en anderzijds door de respons van het aangeboren immuunsysteem. De mogelijkheden van het aangeboren immuunsysteem om de tuberculeuze infectie al dan niet te onderdrukken, zullen bepalend zijn voor het verdere verloop [2].

De kennis van deze verschillende processen en hun onderlinge wisselwerking is noodzakelijk voor het begrip van het natuurlijke verloop en de mogelijke manifestaties van de ziekte. Tenslotte is de kennis van de mogelijke ziekte manifestaties onontbeerlijk voor een snelle diagnose en het tijdig instellen van een behandeling, waardoor het risico op transmissie naar derden en op het ontstaan van complicaties beperkt wordt.

- 1 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, mucoviscidose referentie centrum en infectieziekten, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), België
2 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, Sint-Pietersziekenhuis, Brussel, België
3 Dienst microbiologie en ziekenhuishygiëne, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Brussel, België
4 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, kinderlongziekten, Koningin Paola Kinderziekenhuis, ZNA, Antwerpen, België
5 Toezicht Volksgezondheid, dienst infectieziektebestrijding, Hasselt, België
iris.deschutter@uzbrussel.be

Fysiopathologie: van besmetting naar ziekte [2]

Tuberculose verloopt in fasen, welke elkaar al dan niet opvolgen met wisselende tijdsintervallen. De natuurlijke evolutie van TB in een individu is afhankelijk van diverse factoren, waaronder de leeftijd, de algemene toestand en de natuurlijke immuniteit van de betreffende persoon. Jonge kinderen onder de 5 jaar, pubers, oudere mensen en immunodeficiënte personen zijn het meest vatbaar voor TB. Zij zullen ook het meeste risico lopen op de ontwikkeling van een actieve vorm, na een al dan niet recente besmetting [3]. Bij kinderen neemt het risico op progressie naar ziekte af met de leeftijd (tabel 1) [4].

Tabel 1: leeftijdsafhankelijk risico voor progressie naar ziekte na tuberculeuze infectie, bij immunocompetente kinderen [4].

| Leeftijd bij infectie | Risico voor progressie naar ziekte |
|-----------------------|---|
| < 1 jaar | geen progressie: 50% pulmonale TB: 30-40% miliaire TB of meningitis: 10-20% |
| 1-2 jaar | geen progressie: 75-80% pulmonale TB: 10-20% miliaire TB of meningitis: 2-5% |
| 2-5 jaar | geen progressie: 95% pulmonale TB: 5% miliaire TB of meningitis: 0.5% |
| 5-10 jaar | geen progressie: 98% pulmonale TB: 2% miliaire TB of meningitis: <0.5% |
| > 10 jaar | geen progressie: 80-90% pulmonale TB: 10-20% miliaire TB of meningitis: <0.5% |

De besmetting gebeurt meestal door inhalatie (af en toe ook door ingestie, of rechtstreeks contact met de huid of mucosa) van mycobacteriën bevattende aërosoldruppeltjes afkomstig van de respiratoire secreties van een besmettelijke patiënt [2]. Alhoewel de inhalatie van één besmet druppeltje voldoende kan zijn om de infectie te veroorzaken stelt men vast dat het risico op besmetting het hoogst is voor de nauwe en frequente contacten van een besmettelijke patiënt en de transmissie ratio van TB binnen een gezin is dan ook zeer hoog [5].

Na de besmetting volgt meestal een klachtenvrije periode, waarin het primaire complex wordt gevormd dat gekenmerkt wordt door de multiplicatie van tuberkelbacillen ter hoogte van de ingangspoort en de proximale lymfenodus. Vanuit dit primaire complex gebeurt vervolgens een hematogene en lymfogene verspreiding van tuberkelbacillen in het lichaam, leidend tot het ontstaan van secundaire foci [2].

Na een periode van 4-8 weken wordt het lichaam gevoelig aan tuberculine, waardoor de natuurlijke weerstand tegen tuberculose toeneemt. In de meeste gevallen zal deze verhoogde natuurlijke immuniteit voldoende zijn om de primaire focus en de secundaire foci te laten uitdoven, waardoor ze verdwijnen, calcificeren of fibroseren [2]. Ter hoogte van zowel het primaire complex als de secundaire foci, zullen echter kleine aantallen van mycobacteriën blijven sluimeren, die na een zeer wisselend tijdsinterval (= latentieperiode) aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van een tuberculeuze ziekte. Indien de natuurlijke weerstand niet in staat is om het primaire complex of de secundaire foci te onderdrukken, zal de evolutie naar een actieve TB zeer snel verlopen [2].

De evolutie naar actieve TB kan gebeuren vanuit het primaire complex door vergroting van de regionale lymfenodi en invasie van de aanliggende structuren, of door uitzaaiing naar en of (her)activatie van één of meerdere secundaire foci. Evolutie van het primaire complex veroorzaakt een aantasting dicht bij de ingangspoort, bijvoorbeeld pulmonale TB, terwijl evolutie vanuit secundaire foci zal leiden tot ziekte op afstand, zoals meningitis en beendertuberculose [2].

Klinische entiteiten van tb bij kinderen

TB bij kinderen onderscheidt zich van TB bij volwassenen op meerdere vlakken.

Eén van de belangrijkste verschillen betreft de paucibacillaire vorm van TB bij kinderen, welke ontstaat door een vroegtijdige evolutie van de primaire of (meerdere) secundaire focus (= primaire TB). Bij volwassenen echter betreft het meestal een multibacillaire vorm door een reactivatie na een initiële, meestal langdurige latentieperiode (= reactivatie TB) [2].

Dit verschil heeft consequenties voor zowel diagnostiek, transmissie en behandeling. Enerzijds zal door dit paucibacillaire karakter bij kinderen de microbiologische bevestiging van een tuberculeuze aantasting bemoeilijkt

worden [2], anderzijds zullen kinderen hierdoor (en mede door hun beperkte hoestvermogen) weinig besmettelijk zijn, aangezien de besmettelijkheid voornamelijk bepaald wordt door de concentratie aan bacillen in respiratoire secreties en/of maagvocht - zoals door de graad van positiviteit van het sputum in het rechtstreeks onderzoek aangetoond -en het hoestpatroon van de patiënt [6].

Bij kinderen kan men verschillende vormen van TB onderscheiden. Op basis van een zorgvuldige klinische evaluatie kan een tuberculeuze aantasting volgens onderstaande indeling worden gedefinieerd (zie ook TB bij kinderen in de praktijk: screening en diagnose). Deze indeling wordt tevens gebruikt voor de beschrijving van de aanpak en de behandeling (zie ook TB bij kinderen in de praktijk: Behandeling).

A. Latente tuberculose

Latente TB wordt gedefinieerd als een tuberculeuze besmetting zonder klinische of radiologische ziekte tekens [7, 8, 9]. De patiënt is in dit stadium volledig klachtenvrij maar kan indien hij niet wordt behandeld op elk ogenblik evolueren naar een actieve vorm van TB. De behandeling in deze fase heeft tot doel de sluimerende mycobacteriën ter hoogte van zowel het primaire complex als de secundaire foci te doden [10].

B. Actieve tuberculose

Actieve tuberculose wordt gedefinieerd als een tuberculeuze besmetting met klinische en/of radiologische afwijkingen [11]. De term actieve TB verwijst dus naar elke vorm van tuberculeuze ziekte.

Meestal zal de tuberculinehuidtest (THT) positief zijn op het moment van de diagnose. De THT kan echter (vals) negatief zijn bij een zeer jong kind, een immunogedeprimeerde patiënt, een zeer ernstig zieke patiënt of in het geval van een snelle evolutie van besmetting naar actieve TB [3, 8, 9]. In deze gevallen zal de THT meestal positief worden in de eerste weken volgend op het begin van de behandeling.

Bij kinderen onderscheidt men de volgende vormen van actieve TB.

1. Pulmonale tuberculose

Pulmonale TB is een actieve vorm van TB waarbij er klinische en radiologische tekens zijn van een pulmonale tuberculeuze aantasting.

De klinische symptomen van pulmonale TB zijn niet specifiek en niet systematisch aanwezig. Persisterende koorts, een aanhoudende hoest, vermagering en verminderde eetlust zijn het meest frequent [9]. In elk geval van een infiltratieve afwijking op thoraxradiografie, niet reagerend op antibiotica, moet de diagnose van TB overwogen worden.

Men onderscheidt verschillende ziektebeelden van pulmonale TB op basis van radiologische en eventueel fibroscopische bevindingen [11, 12]:

1.1. gangliopulmonale TB: aantasting van hilusklieren met of zonder longparenchymafwijkingen (atelectase, infiltraat,...) (Fig. 1)

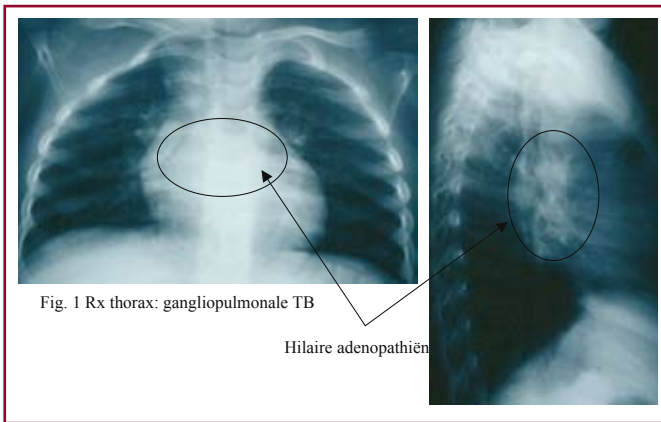


Fig. 1 Rx thorax: gangliopulmonale TB

Hilaire adenopathie

1.2. endobronchiale TB: aantasting van hilusklieren en/of longparenchym met endobronchiale laesies op bronchoscopie (granulomen, fistels, compressie, caseum,...) (Fig. 2 a en b)

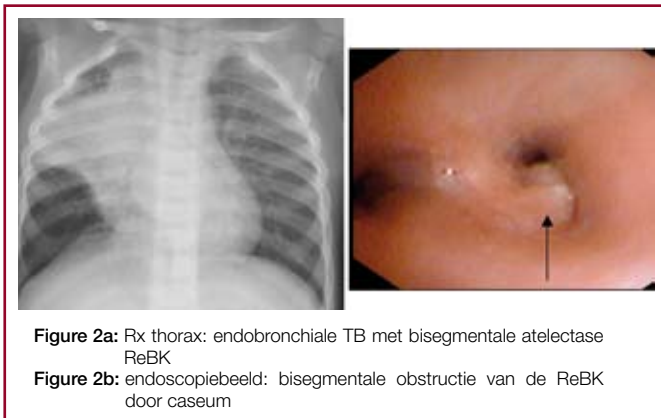


Figure 2a: Rx thorax: endobronchiale TB met bisegmentale atelectase ReBK

Figure 2b: endoscopiebeeld: bisegmentale obstructie van de ReBK door caseum

1.3. fibrotische laesies (= evidentie van doorgemaakte TB)

1.4. pleuritis / pleuresie

1.5. "adult-type" – reactivatie - open long TB

Het onderscheiden van de eerste 3 vormen is niet altijd gemakkelijk en vereist een zekere ervaring in het lezen van thoraxradiografie bij TB. Bij twijfel is een advies van een ervaren radioloog of clinicus aan te bevelen. De evaluatie van een endobronchiale compressie of obstructie gebeurt door middel van flexibele of rigiede bronchoscopie. Dit is nuttig om de uitgebreidheid van de letsels te evalueren en om de indicatie te stellen voor wegname van caseum of granulatieweefsel voor de opheffing van een obstructie, en voor een eventuele associatie van corticotherapie aan de tuberculostatica [12].

2. Tuberculeuze meningitis (Fig. 3)

Tuberculeuze meningitis ontstaat door de verdere ontwikkeling van secundaire foci ter hoogte van de meningen of door hematogene verspreiding, bijvoorbeeld wanneer meningitis deel uitmaakt van een miliaire TB [2].

Klinisch betreft het een progressieve meningitis met initieel

moelijk te evalueren klachten van irritabiliteit, slaperigheid, algemene malaise, koorts, hoofdpijn en nekstijfheid. Deze symptomen kunnen meerdere dagen (maanden) aanhouden. Vervolgens zullen focale neurologische uitvalsverschijnselen en een toenemend bewustzijnsverlies optreden. De diagnose is een echte uitdaging, vooral omdat herstel slechts mogelijk is indien men vroegtijdig de diagnose stelt en de behandeling instelt, dit wil zeggen vóór het optreden van focale uitvalsverschijnselen [2]. Daarom zal men niet wachten op een zekerheidsdiagnose om een behandeling te starten. Een vermoeden gebaseerd op enkele anamnestiche, klinische en/of biochemische elementen is voldoende om een behandeling te starten [13].

Typische kenmerken voor een TB meningitis in het cerebrospinaal vocht zijn: een matige verhoging van het aantal witte bloedcellen (meestal 10-500/mm³) met een lymfocytair overwicht, een verhoogd proteïnegehalte (> 40mg % en zelfs vaak > 100mg %) en een laag glucosegehalte [2, 13].

Retinoscopie kan de aanwezigheid van choroidale tuberkels aantonen. Choroidale tuberkels worden het frequentst aangetoond wanneer de meningitis kadert in een miliaire TB [2]. In een vergevorderd stadium zullen typische afwijkingen op CT-scan of MR hersenen zichtbaar worden: aantasting van de basale ganglia, hydrocefalie, tuberculoma en infarctzones [13].

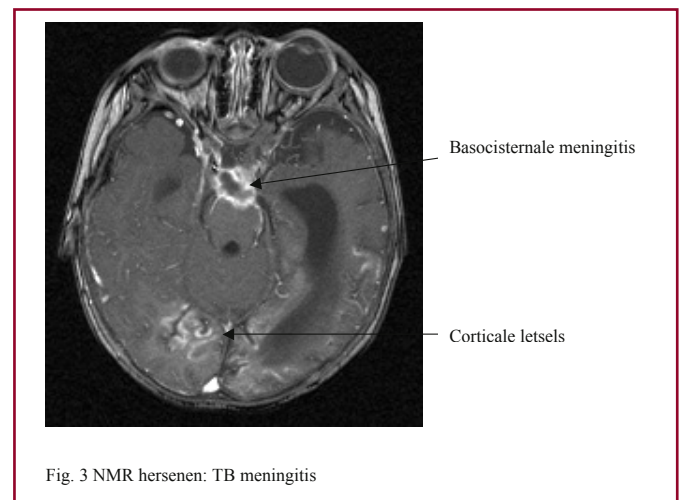


Fig. 3 NMR hersenen: TB meningitis



Fig. 4 Rx thorax: miliaire TB

3. Miliare TB (Fig 4)

Miliaire TB wordt veroorzaakt door een plotse massieve hematogene verspreiding van mycobacteriën en de vorming van ontelbare kleine tuberculomen over het gehele lichaam. Meestal betreft het een acuut en snel progresserende ziekte maar ook intermediaire en chronische vormen werden beschreven [2, 11].

De klinische symptomen zijn opnieuw aspecifiek en voornamelijk een algemene malaise, aanhoudende koorts en vermagering staan op de voorgrond. Bij fysiek onderzoek kan een hepatomegalie gevonden worden. Enkel in een al gevorderd ziektestadium zullen afwijkingen bij longauscultatie opgemerkt kunnen worden [2].

De THT is bij een miliare TB dikwijls negatief. Een negatieve THT sluit de diagnose van een tuberculeuze aantasting niet uit. De vermoedelijke diagnose kan bevestigd worden door middel van retinoscopie en eventueel typische afwijkingen op thoraxradiografie, waaronder het sneeuwstorm beeld (multipiele kleine nodules verspreid over alle longdelen) [2, 11].

4. Andere extrapulmonale vormen van TB

Reactivatie of progressie van één of meerdere secundaire foci in het lichaam kan aanleiding geven tot de ontwikkeling van andere vormen van extrapulmonale TB. TB kan zich in alle organen ontwikkelen maar de meest frequente lokalisaties zijn lymfeklieren, bot, peritoneum, nieren en lever/ milt [2].

De diagnose van TB moet steeds in overweging genomen worden in geval van een persisterende aantasting, die niet verbetert onder klassieke antibiotherapie en bij alle ongewone klinische presentaties.

References

1. Demedts M., Dijkman J.H., Hilverling C., Postma D.S. Longziekten Van Gorcum Assen. 1999, Band II: 884-911
2. Miller F.J.W. Tuberculosis in children. Evolution, epidemiology, treatment, prevention. *Medicine in the tropics* 1982;p1-17
3. Wetenschappelijk Comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT). Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose infectie. Februari 2003. www.vrgt.be
4. Marais B. J., Gie R.P., Schaaf S., Beyers N., Donald P.R., Starke J.R. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1078-90
5. American Academy of Pediatrics. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 27th Edition 2006, p678-698.
6. Fitzgerald D, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*, pp. 2852 – 2886. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc., Philadelphia, Pennsylvania, 6de uitgave, 2005.
7. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201
8. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *AM J Respir Crit Care Med* 2000, 161: s221-s247.
9. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm
10. Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paed Respir Rev* 2007, 8: 134-41
11. Shingadia D., Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet infect dis* 2003, 3: 624-32.
12. Cakir E., Seda Uyan Z., Oktem S et al. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow-up of childhood endobronchial tuberculosis. *Ped. Infect Dis J* 2008, 27: 783-7
13. Thwaites G.E., Hien T.T. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Neurology.the.lancet.com* 2005.4: 160-70

Tuberculose bij kinderen in de praktijk: richtlijnen voor screening en diagnose

I. De Schutter¹, F. Mouchet², D. Piérard³,
T. Jonckheer⁴, A. Forier⁵, A. Malfroot¹

ABRÉVIATIONS :

DOT: directly observed therapy

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

BAL: broncho-alveolaire lavage

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

CSV : cerebrospinaal vocht

CT-scan: computed tomography

FARES : Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé

Fedasil : federaal agentschap voor de opvang van asielzoekers van de Dienst Vreemdelingenzaken.

HIV: human immunodeficiency virus

IGRA: Interferon- γ release assays

M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

PCR : polymerase chain reaction

RO : rechtstreeks onderzoek

RxThorax: thorax radiografie

TB : tuberculose

THT : tuberculinehuidtest

VRGT : Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose Bestrijding

SUMMARY

In a low incidence country, targeted screening for TB of well defined risk groups is preferential above routine screening [1]. Screening of risk groups is mandatory for the maintenance of TB control in the population [1]. In this article we give an overview of the targeted risk groups and screening tools.

Diagnosing TB in children is difficult because typical symptoms are often absent, because the wide variety of disease manifestations and because of the low sensitivity of the available microbiological techniques. In these guidelines we provide information about the useful specimen and diagnostic techniques for the diagnosis of TB and we provide a practical age and symptom depending diagnostic evaluation.

- 1 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, mucoviscidose referentie centrum en infectieziekten, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), België
2 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, Sint-Pietersziekenhuis, Brussel, België
3 Dienst microbiologie en ziekenhuishygiëne, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Brussel, België
4 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, kinderlongziekten, Koningin Paola Kinderziekenhuis, ZNA, Antwerpen, België
5 Toezicht Volksgezondheid, dienst infectieziektebestrijding, Hasselt, België
iris.deschutter@uzbrussel.be

Inleiding

De incidentie van TB in België is stabiel sinds 1992 en bedroeg in 2005 11/100.000 inwoners [2]. De incidentie is het laagst bij kinderen van 0-14 jaar en is veel hoger bij kinderen van allochtone afkomst (40.9/100.000 inwoners) dan bij autochtone kinderen (1.8/100.000 inwoners) [2]. In een land als België, met een lage TB-incidentie is risicogroep screening van uitermate belang voor het behoud van de controle van TB. Deze risicogroep screening vereist een duidelijke definitie van de risicogroepen en de samenwerking van de preventieve en curatieve sector, teneinde alle risicogroepen te bereiken.

De diagnose van TB bij kinderen wordt bemoeilijkt door verschillende factoren, waaronder het dikwijls ontbreken van typische symptomen, de grote verscheidenheid aan ziekte-manifestaties en de lage sensitiviteit van de beschikbare microbiologische technieken [3]. Bovendien leidt de lage TB-incidentie en de clustering van TB bij kinderen in de grote steden, tot een gebrek aan ervaring bij een deel van het artsencorps, waardoor er een risico bestaat op geen of een slechts laattijdige herkenning en diagnosestelling. Daarom heeft de curatieve sector, naast een duidelijke omschrijving van de verschillende ziektebeelden, nood aan praktische richtlijnen betreffende de evaluatie van een tuberculeuze aantasting in functie van de leeftijd en de klachten van het kind.

Situering van deze richtlijnen

Deze richtlijnen werden opgesteld om een praktische leidraad te bieden voor alle artsen die geconfronteerd worden met een vermoeden van of een bewezen tuberculose bij een kind.

Deze richtlijnen zijn geenzins limiterend. De voorgestelde diagnostische work-up betreft een overzicht van de minimaal te verrichten onderzoeken in de Belgische setting.

Screening: indicaties bij kinderen in een land met lage TB-incidentie

In een land met lage incidentie van TB is een routinematige testing nutteloos en wordt testing enkel verricht bij risicogroepen [4, 5].

In de pediatrie is testing noodzakelijk in volgende gevallen [4]:

1. Recente immigranten uit endemische regio's (mogelijke contaminatiebron ongekend) [6, 7]

A. Asielzoekers

In België worden bij asielzoekers 30 maal meer nieuwe TB gevallen gevonden dan in de algemene bevolking. Deze cijfers rechtvaardigen een systematische screening bij asielzoekers.

Zo snel mogelijk na aankomst worden de asielzoekers onderzocht door de tuberculosedepistagecel van het federaal agentschap voor de opvang van asielzoekers (fedasil) van de Dienst Vreemdelingenzaken.

- a. Bij kinderen vanaf 5 jaar wordt een thorax radiografie (Rx thorax) verricht, welke beoordeeld wordt door een ervaren longarts van de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT)/ la Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé (FARES).
- b. Kinderen jonger dan 5 jaar worden doorverwezen naar de VRGT/FARES voor een tuberculinehuidtest (THT). Indien de THT positief uitvalt, wordt aanvullend een Rx thorax gemaakt.

Indien op de Rx thorax afwijkingen gevonden worden, die mogelijk wijzen op TB, wordt het kind doorverwezen naar een kinderlongarts voor verdere evaluatie en behandeling. Kinderen met een positieve THT maar een negatieve Rx thorax en geen klinische tekens van ziekte dienen behandeld te worden voor latente TB. (zie ook Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling)

Indien bij de initiële screening geen afwijkingen gevonden worden, is het aanbevolen de THT om de 6 maanden te herhalen tot 1 jaar na de aankomst in België [7].

B. Adoptiekinderen

Voor adoptiekinderen wordt van overheidswege geen screening georganiseerd.

Een screening voor TB maakt echter wel deel uit van de medische evaluatie voor infectieziekten bij deze kinderen [8]. De screening omvat een THT en een Rx thorax indien de THT positief uitvalt. Indien bij de initiële screening geen afwijkingen gevonden worden, is het aanbevolen de THT 3- 6 maanden later te herhalen [8, 9].

2. Close-contact van een (vermoedelijk) besmettelijke TB patiënt

Bij de diagnose van een patiënt met een besmettelijke TB, worden de gezinsleden aanzien als «close-contacts». Al deze «close-contacts» zullen gescreend worden op een eventuele besmetting of aantasting [4, 10]. Flowchart 1 en 2, en tabel 1 geven een overzicht van de te volgen werkwijze in functie van de leeftijd en de kliniek. Gezien men bij een recente tuberculeuze besmetting moet rekening houden met een periode van tuberculine anergie van 8-12 weken, kan een besmetting in een eerste fase niet volledig worden uitgesloten. Daarom zal bij risicopatiënten voor een snelle evolutie naar een actieve TB, chemoprophylaxe geïndiceerd zijn tot de controle 8-12 weken na het laatste contact met de besmettingsbron of 8-12 weken nadat de besmettingsbron als niet meer besmettelijk beschouwd wordt [10,11,12].

3. Recente diagnose van HIV-seropositiviteit of AIDS
4. Klinisch vermoeden van TB (zie diagnose)

Diagnose

De eerste voorwaarde voor het stellen van de diagnose van TB, is dat de arts deze mogelijkheid in de differentieel diagnose opneemt. De tijd die verstrijkt tussen het optreden van de eerste symptomen en de diagnose van TB is afhankelijk van 2 factoren: de «patients delay» (= tijd tussen het optreden van symptomen en de consultatie bij een arts) en de «doctor's delay» (= tijd tussen de eerste consultatie en de diagnose). Uit onderzoek verricht in Nederland bleek dat het «doctors delay» in 1994 gemiddeld 3-4 weken bedroeg voor Nederlandse volwassenen en 1-2 weken voor alloctonen [6]. Bij kinderen is het stellen van de diagnose van TB nog moeilijker dan bij volwassenen vanwege de dikwijls atypische kliniek, de verschillende ziektevormen en omdat de sensitiviteit van de verschillende diagnostische tests bij kinderen lager is [3]. Daarom dient bij kinderen de afname van prelevementen in optimale omstandigheden uitgevoerd te worden alsook dient op alle prelevementen zowel een rechtstreeks onderzoek (RO) als een kweek aangevraagd te worden. Op geschikte monsters zal eveneens anatomopathologisch onderzoek en eventueel serologie gedaan worden.

In twijfelgevallen zal een behandeling gestart worden, ook al is er (nog) geen sluitend bewijs van een tuberculeuze aantasting en moet men niet aarzelen om de diagnostische tests, waaronder de THT te herhalen.

1. Diagnose van een tuberculeuze besmetting/aantasting.

De diagnose van een tuberculeuze besmetting is sinds lange tijd gebaseerd op de reactie op tuberculine, door middel van de tuberculinehuidtest [1].

Recent werden immunologische technieken, interferon- γ release assays (IGRA) ontwikkeld voor de diagnose van TB.

A. Tuberculine huidtest

a. Richtlijnen voor het correct plaatsen en aflezen van de THT

De THT wordt verricht met tuberculine RT 23 van het Statens Serum Instituut te Kopenhagen. Van dit tuberculine wordt 0.1ml (= 2IE) ingebracht door middel van een strikt intradermale injectie, ter hoogte van de dorsale zijde van de voorarm. De reactie wordt afgelezen 48-120 uur na de injectie [12]. Het resultaat moet goed gedocumenteerd worden.

De aflezing gebeurt met inachtneming van de volgende principes [12]:

- de reactie wordt afgelezen na ten vroegste 48 en ten laatste 120 uur
- men meet de grootste diameter van de induratie in mm
- indien geen papel voelbaar is, noteert men 0 mm
- Indien enkel roodheid zichtbaar is en geen papel voelbaar is, noteert men eveneens 0 mm

b. Interpretatie van de THT [12]:

De cut-off waarden voor deze interpretatie zijn dezelfde voor alle kinderen, ongeacht de BCG-vaccinatie status.

Positief: - als > 5 mm in aanwezigheid van minstens één van de volgende factoren:

- o close contact van een besmettelijke patiënt
- o vermoeden van actieve TB
- o HIV- seropositiviteit
- o Immunosuppressie (primair/ medicamenteus)

- als > 10 mm

Twijfelachtig: - als 5-10mm en geen aanwezige risicofactoren. Deze reactie kan

eventueel te wijten zijn aan een besmetting met een atypische mycobacterie.

Negatief: - als < 5 mm

- als enkel roodheid, zonder induratie

! Opgelet: een negatieve THT sluit TB niet uit [4]. Een tijdelijke anergie kan voorkomen bij een jonge zuigeling, een recente besmetting, een ernstige aantasting, een concomitante virale infectie (mazelen, bof, varicella, mononucleose), tot 2 maanden na toediening van een levend verzwakt vaccin, primaire of secundaire cellulaire immunodeficiëntie en bij ernstige ondervoeding [4, 5, 13].

B. Interferon- γ release assays

Interferon- γ release assays (IGRA) op basis van de interferon productie door de T-lymfocyten na stimulatie met *M. tuberculosis* antigenen zijn een recent ontwikkelde methode voor de diagnose van TB [14]. De IGRA's zijn eenvoudiger te interpreteren dan de THT, omdat het resultaat niet beïnvloed wordt door een eerdere vaccinatie met BCG en door de afwezigheid van kruisreacties met atypische mycobacteriën [15].

Studies hebben aangetoond dat bij kinderen, vertrekkende van een positieve THT het gebruik van IGRA toelaat om het onderscheid te maken tussen TB en een infectie met atypische mycobacteriën of een reactie na BCG. Aldus kan overdiagnose van TB vermeden worden [14].

De waarde van IGRA voor de diagnose van latente TB is moeilijk te bepalen, door het ontbreken van een gouden standaard. Hoewel verder onderzoek noodzakelijk is om de correcte positionering van IGRA voor de diagnose van TB te bepalen, zowel voor de verschillende aantastingsvormen, op verschillende leeftijden en bij immuungedeprimeerden, wordt het gebruik van IGRA bij kinderen reeds aanbevolen in recente TB richtlijnen [16, 17].

Actueel zijn 2 commerciële IGRA's beschikbaar: T-SPOT-TB (Oxford Immunotec) en QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis) [18].

In deze richtlijnen werd eveneens rekening gehouden met het mogelijk gebruik van IGRA voor de diagnose van TB (zie flowcharts 1 en 2 en tabel 1).

2. Evaluatie van de vorm van een tuberculeuze aantasting, bij een kind met een bewezen recente tuberculeuze besmetting of bij klinisch vermoeden van TB

A. Anamnese en klinisch onderzoek [4,12]

Aangezien TB zich op zeer uiteenlopende wijze kan uiten en typische klachten vaak afwezig zijn bij kinderen, zal men een uitgebreide anamnese verrichten, waarbij speciale aandacht uitgaat naar symptomen passend bij een aanslepende infectie en naar risicofactoren voor een tuberculeuze besmetting.

- Ziektesymptomen: hoesten, vermoeidheid, vermagering,

- nachtelijk zweten, aanhoudende koorts,...
- Persoonlijke antecedenten (HIV, nier- en leverpathologie, diabetes,...)
 - Eerdere BCG-vaccinatie
 - Resultaten van eerdere THT's, tuberculose in antecedenten
 - Samenstelling gezin, aantasting van andere gezinsleden
 - Recent contact met een (vermoedelijk) besmettelijke TB patiënt
 - Gevoeligheidspatroon van de geïsoleerde M. tuberculosis stam.

Een volledig en met zorg uitgevoerd lichamelijk onderzoek is van primordiaal belang voor de differentiatie tussen een latente en een actieve TB. In geval van een actieve TB, zullen de afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek oriënterend zijn voor de evaluatie van de aantastingsvorm.

B. Afname van monsters - evaluatie van een tuberculeuze aantasting: zie tabel 1

De diagnose van TB bij kinderen steunt in de praktijk voornamelijk op een gekend contact met een besmettelijke patiënt, de THT, de radiologische afwijkingen en de kliniek [3, 13]. Microbiologische bevestiging van de diagnose is moeilijk vanwege het meestal paucibacillaire karakter bij kinderen [3]. Toch is het van uitermate belang om de kans op een microbiologische bevestiging te optimaliseren, niet alleen voor het bekomen van een zekerheidsdiagnose maar vooral voor het bekomen van een gevoeligheidsbepaling van de oorzakelijke mycobacterie.

Bij de evaluatie van een tuberculeuze aantasting zullen steeds respiratoire monsters afgenomen worden. Niet respiratoire monsters worden bijkomend afgenomen in functie van de vermoedelijke aantasting (tabel 1).

De monsters moeten binnen het uur naar het labo gebracht worden of in de koelkast bewaard en binnen de week onderzocht worden.

De volgende monsters zijn geschikt voor microbiologisch onderzoek:

a. Respiratoire monsters [12]:

- Nuchter maagvocht: de aspiratie van maagvocht na één nacht vasten wordt bij voorkeur verricht vóór de mobilisatie van de patiënt. Indien er onvoldoende maagvocht aanwezig is kan de maag gespoeld worden met 5-10 ml steriel water. Deze techniek dient uitgevoerd te worden op 3 opeenvolgende dagen. Het is deze techniek die de voorkeur verdient bij kinderen.
- Broncho-alveolaire lavage (BAL).

- Sputum: jonge kinderen zijn meestal niet in staat om sputum op te hoesten. Indien het oudere kind (>10j) sputum kan ophoesten, kunnen 3 sputummonsters afgenomen worden.
- Geïnduceerd sputum na een aërosol met hypertoon zout (3x te herhalen)
- Bij geïntubeerde patiënten kunnen eveneens bronchiale aspiraten afgenomen worden
- In geval van een pleuresie of pleuritis kan pleuravocht afgenomen worden maar een pleurabiopt levert een veel betere (en aanvaardbare) gevoeligheid op.

Bij afname van deze monsters bestaat er een risico tot verspreiding van besmette partikels in de omgevingslucht en dus besmetting van het personeel. Strikte isolatiemaatregelen waaronder persoonlijke bescherming van het personeel zijn noodzakelijk.

Onderzoek heeft aangetoond dat de sensitiviteit van 3 nuchtere maagvochten gelijk is aan deze van één BAL maar dat de combinatie van de 2 technieken een verdubbeling van de sensitiviteit geeft [19]. Recent onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat de sensitiviteit van 3 geïnduceerde sputummonsters hoger is dan deze van 3 nuchtere maagvochten of één BAL [20]. Mogelijk vormen geïnduceerde sputa bij grotere kinderen (> 6 jaar) een alternatief voor de nuchtere maagvochten. Verder onderzoek is nodig om de waarde van deze techniek bij kinderen te evalueren, alvorens deze in routine te gebruiken.

b. Niet respiratoire monsters:

Op geleide van de lokalisatie van de aantasting zullen zoveel mogelijk monsters afgenomen worden. Volgende specimen komen in aanmerking: alle effusies, ascitesvocht, cerebrospinaal vocht, bipten van lymfenodi, bot,

Urine (eerste ochtendmictie) is enkel nuttig indien er evidentie is van een renale aantasting en het kind >10jaar.

Bij een miliaire aantasting zullen zoveel mogelijk monsters afgenomen worden. In dit geval zal men naast de respiratoire monsters ook CSV (bij voorkeur minstens 5 ml), hemokultuur op een vloeibaar medium en urine afnemen.

C. Microbiologische methoden [21]:

Verschillende microbiologische technieken kunnen uitgevoerd worden op de monsters. Het is belangrijk alle mogelijke technieken op elk geschikt monster aan te vragen om de kans op een bevestiging te maximaliseren.

De gevoeligheid van de meest gebruikte technieken verhoudt zich als volgt: RO door middel van een zuurvaste kleuring: 5 à 10.000 mycobacteriën per ml sputum, en mycobacteriekweek: 10 à 100 mycobacteriën per ml sputum [22, 23]. De gegevens betreffende PCR zijn nog beperkt: hoewel de gevoeligheid goed is op RO positieve monsters, varieert ze op RO negatieve monsters tussen 33.3 en 100% [24]. De specificiteit is nog niet

optimaal: uit recente interlaboratorium proeven is gebleken dat door contaminatie, 4.3% vals positieve resultaten gevonden worden bij de analyse van negatieve sputummonsters [25]. In België wordt de PCR op klinische monsters enkel na een positief RO terugbetaald, om snel een onderscheid te maken tussen *M. tuberculosis* en atypische mycobacteriën. De sensitiviteit is zowel afhankelijk van de methode als van het type en de kwaliteit van het monster.

a. Rechtstreeks onderzoek:

Na vervloeiing en homogeneïsatie wordt het monster na zuurvaste kleuring onderzocht.

Aangezien kinderen meestal een paucibacillaire vorm van TB doormaken is de sensitiviteit van dit onderzoek bij kinderen beperkt [13]. Een patiënt met één of meerdere positieve rechtstreekse onderzoeken is duidelijk veel besmettelijker dan een patiënt met negatieve rechtstreekse onderzoeken.

b. Kweek:

Een kweek moet altijd gevraagd worden, ongeacht het resultaat van het RO. De kweek zal de kans op een microbiologisch bewijs van een mycobacteriële infectie verhogen en zal tevens toelaten het onderscheid te maken tussen de verschillende soorten mycobacteriën, dwz. mycobacteriën behorende tot de *Mycobacterium tuberculosis* groep en atypische mycobacteriën. Bovendien zal op basis van de kweek het gevoeligheidspatroon van de kiem bepaald kunnen worden, wat van belang is voor de verdere behandeling van de patiënt. Uiteindelijk kunnen op kweken ook typeringstechnieken toegepast worden die de epidemiologische traceringsbronnen zullen vergemakkelijken.

De kweken leveren kolonies die rechtstreeks bruikbaar zijn voor identificatie en gevoeligheidstesten. Het eerste isolaat van elke patiënt zou moeten getest worden voor gevoeligheid t.o.v. antimicrobiële geneesmiddelen en dit zou moeten herhaald worden indien de rechtstreekse onderzoeken niet negativeren binnen de drie maanden of bij klinische tekens van therapiefalen. Daar waar resistentie frequent voorkomt kunnen moleculaire technieken gebruikt worden om snel resistentie voor rifampycine en isoniazide te detecteren, maar deze resultaten moeten altijd bevestigd en aangevuld worden met een klassiek antibiogram.

c. PCR: in de diagnose van TB zijn er 2 indicaties voor de toepassing van PCR:

- Vertrekkende van nog ongedefinieerde isolaten op kweek, kan PCR een snelle differentiatie maken tussen typische en atypische mycobacteriën. Bij een klassieke kweek kan dit immers nog een 2-tal weken duren, nadat de eerste kolonies geïsoleerd werden.
- PCR op verse sputummonsters kan eveneens tot een snellere bevestiging en identificatie leiden, maar is enkel nuttig indien de monsters positief zijn op RO, vanwege de lage sensitiviteit en risico op vals positieve resultaten.

Volgende monsters zijn niet geschikt voor PCR, vanwege

een zeer lage sensitiviteit en een groot risico op zowel vals positieve als vals negatieve resultaten: maagvocht, CSV en bipten.

D. Histologie (21)

De aanwezigheid van granulatiweefsel met centrale necrose bij histologisch onderzoek is een bevinding welke mogelijk kan passen bij tuberculose.

E. Radiologische onderzoeken

Een Rx thorax met eventueel $\frac{3}{4}$ opname blijft nog steeds de gouden standaard voor de evaluatie van pulmonale TB [12]. Een ervaren radioloog of clinicus kan op dit onderzoek een pulmonale aantasting vaststellen of uitsluiten. Typische tekens voor TB bij kinderen zijn een verbrede hilus door zwelling van de parahilaire en/ of mediastinale lymfenodi met of zonder tekens van bronchiale compressie. Persisterende atelectasen of aan antibiotica weerstandige infiltraten zullen eveneens de diagnose van TB doen vermoeden [12].

Computed Tomography (CT-scan) is in routine niet geïndiceerd voor de evaluatie van pulmonale TB [4, 12]. Wel is een CT-scan nuttig voor de evaluatie van extrapulmonale vormen van TB en voor elke vorm van TB, met een ongewone evolutie onder therapie.

Tabel 1: onderzoeken in functie van vermoedelijke aantasting op basis van anamnese en het lichamenlijk onderzoek

| | Latente TB | Pulmonale TB | Meningitis/ miliaire TB | Extrapulmonale TB (niet meningitis/miliaire) |
|-------------------------------------|----------------------|--|--|--|
| THT/ IGRA ¹ | altijd | altijd | altijd | altijd |
| THT/ IGRA1 na 3 m | niet | niet, tenzij negatief in acute fase | niet, tenzij negatief in acute fase | niet, tenzij negatief in acute fase |
| Rx thorax F/P | altijd | altijd | altijd | altijd |
| Lumbaal punctie | als jonger dan 1jaar | als jonger dan 3 jaar of bij klinische tekens van meningitis | altijd | als jonger dan 3 jaar of bij klinische tekens van meningitis |
| Nuchter maagvocht (3x) ² | als jonger dan 1jaar | altijd | altijd | altijd of bij klinische tekens |
| Ochtendurine (1x) | als jonger dan 1jaar | bij klinische tekens van nieraantasting | altijd | bij klinische tekens van nieraantasting |
| Fibroscopie + BAL ³ | niet | bij vermoeden van bronchiale compressie/ obstructie | als Rx thorax afwijkend | niet |
| Locale Punctie/biopt | niet | bij pleuritis/ pleuresie | In functie van andere onderzoeksresultaten | In functie van lokalisatie (adenitis, ascites, bot, ...) |
| retinoscopie | niet | niet | altijd | niet |

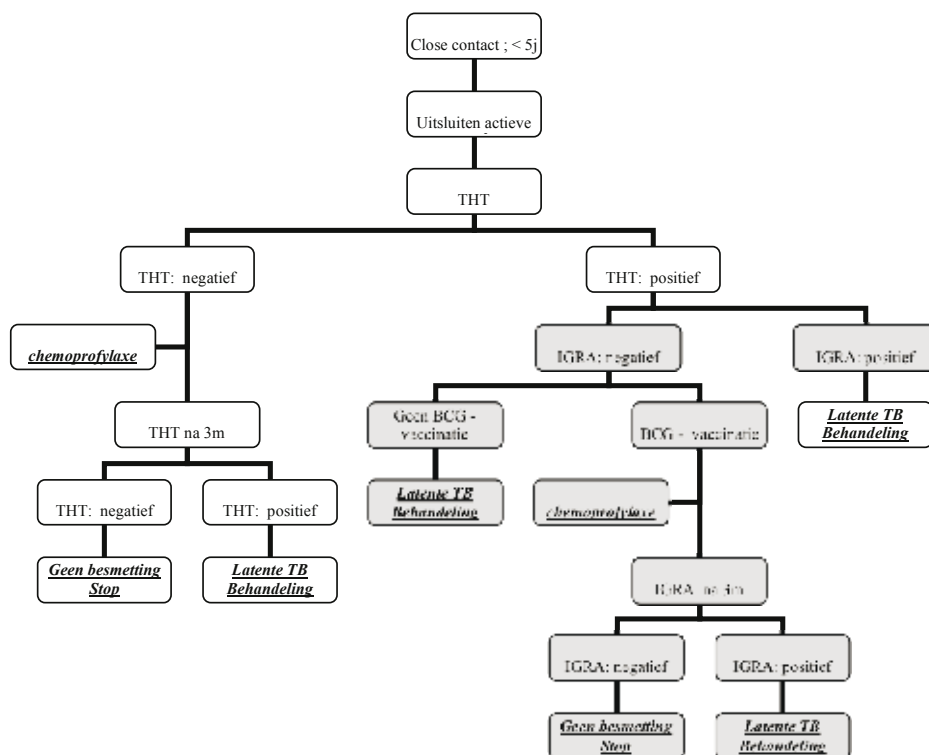
1 Indien IGRA beschikbaar

2 Nuchtere maagtubages: maagtubages dienen afgenomen te worden op 3 opeenvolgende ochtenden bij een nuchtere patiënt die nog niet gemobiliseerd werd.

3 Fibroscopie: een fibroscopie is nuttig om een onderscheid te maken tussen een gangliopulmonale en endobronchiale TB. Bovendien kan men bij fibroscopie de belangrijkheid van een compressie schatten. Bij een (bijna) volledige obstructie van een bronchus kan een rigiede bronchoscopie nuttig zijn voor het vrijmaken van de bronchus.

Analyses: op alle monsters zal steeds RO en kweek gevraagd worden. Op biopten kan aanvullend histologisch onderzoek gevraagd worden. PCR is enkel nuttig voor een snellere identificatie van isolaten afkomstig van de kweek in vloeibaar medium en/ of voor verse sputummonsters indien deze positief zijn in RO.

Flowchart 1: close contacts van een besmettelijke patiënt; kinderen < 5jaar

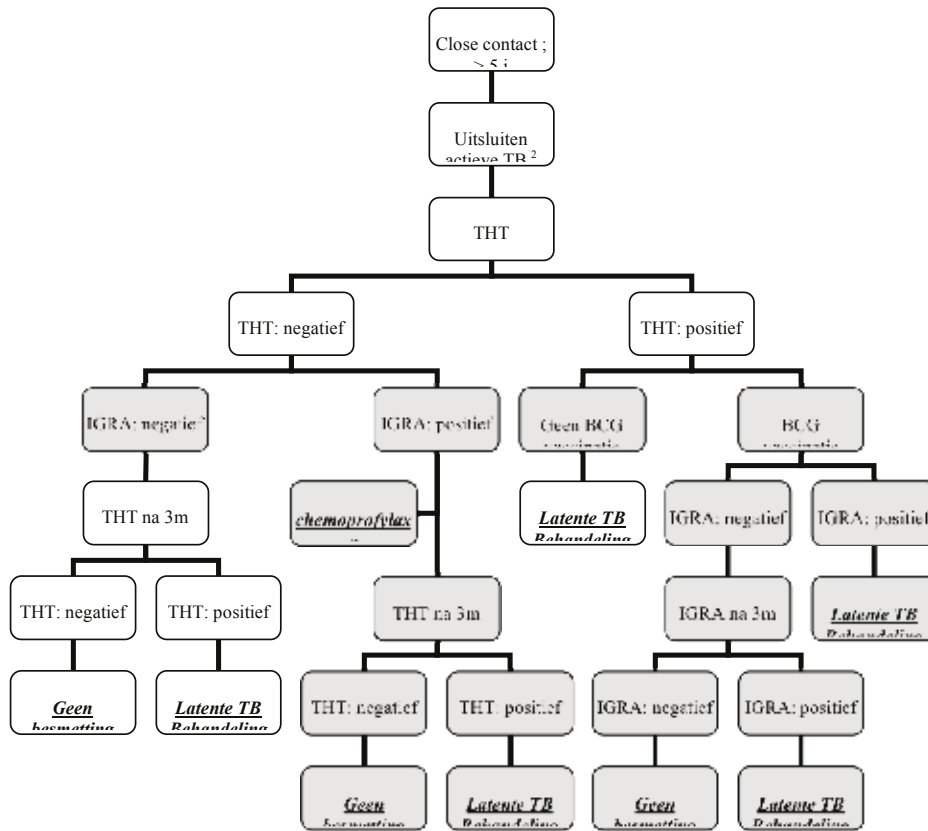


¹ Indien IGRA niet beschikbaar is: zal geen rekening gehouden worden met:

² De evaluatie ter uitsluiting van actieve TB omvat:

- Anamnese
- lichamelijk onderzoek voor het opsporen van klinische tekens,
- thoraxradiografie
- Als kind < 3m: nuchtere maagtubages (3x), lumbaal punctie, ochtendurine

Flowchart 2: close contacts van een besmettelijke patiënt; kinderen > 5 jaar



¹ Indien IGRA niet beschikbaar is, zal geen rekening gehouden worden met:

² De evaluatie ter uitsluiting van actieve TB omvat:

- Anamnese
- lichamelijk onderzoek voor het opsporen van klinische tekens,
- thoraxradiografie

References

1. Wetenschappelijk Comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT). Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose infectie. Februari 2003. www.vrgt.be
2. Van Kersschaever G, Wanlin M. Tuberculoseregister België 2005. www.vrgt.be.
3. Marais B. J., Gie R.P., Schaaf S., Beyers N., Donald P.R., Starke J.R. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006, 173: 1078-90
4. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 114: 1175-1201
5. Chadelat K, Conduite à tenir devant une intradermoréaction à tuberculine positive. Guidelines for positive tuberculin test. Archives de pédiatrie 2003 (10): 1109-12
6. Demedts M., Dijkman J.H., Hilvering C., Postma D.S. Longziekten Van Gorcum Assen. 1999, Band II: 884-911
7. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding (VRGT). Richtlijnen voor tuberculosebestrijding bij asielzoekers (en contacten). www.vrgt.be
8. Lepage P. Adoption internationale et infections. Tijdschrift van de Belgische Kinderarts 2008 (10 nr.1): 28-33
9. Trehan I., Meizen-Derr J.K., Jamison L., Staat M.A. Tuberculosis Screening in Internationally Adopted Children: The need for Initial and repeat Testing. Pediatrics 2008; 122: e7-e14
10. Gendrel D, Nguyen Y, Lorrot M et al. Tuberculose de l'enfant après contagie familiale: une expérience en pédiatrie générale. Archives de pédiatrie 2006, 13: 1379-85.
11. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. AM J Respir Crit Care Med. 2000, 161: s221-s247.
12. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm
13. Shingadia D., Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Inf Dis 2003, 3: 624-32.
14. Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon- Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis. CID 2007; 45: 322-6
15. Connel TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006; 61: 616-20
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. http://www.nice.org.uk.
17. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. Guidelines for using Quantiferon-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 49-55
18. Ajit Lalvani. Diagnosing Tuberculosis Infection in the 21st Century: New Tools To Tackle an Old Enemy. Chest 2007; 131: 1898-1906
19. Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Indian Pediatr 2000, 37:947-51
20. Brown M, Varía H., Bassett P., Davidson RN., Wall R., Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis 2007, 44:1415-20
21. American Academy of Pediatrics. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases 27th Edition 2006, p678-698.
22. Pfyffer GE. Mycobacterium: General characteristics, Laboratory Detection, and staining Procedures. P 543 – 572 In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA Manual of Clinical Microbiology, ASM Press, Washington DC, 9de uitgave, 2007.
23. Weitzman I. Acid-Fast Stains. P7.2.1 – 7.2.4 In Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2de uitgave, 2004.
24. Shamputa IC, Rigouts L, Portaels F. Molecular genetic methods for diagnosis and antibiotic resistance detection of mycobacteria from clinical specimens. APMS 2004, 112: 728–52
25. Noordhoek G. T., Mulder S., Wallace P., van Loon A. M. Multicentre quality control study for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples by nucleic amplification methods. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 295–301

Tuberculose extra pulmonaire

ABRÉVIATIONS :

ART : Traitement antirétroviral

ADA : Adénosine désaminase

ART : Antirétroviral

BCG : bacille Calmette-Guérin

EP : extrapulmonaire

INF- γ : interféron- gamma

IDR : intradermoréaction

LCR : liquide céphalorachidien

M. tb. : Mycobacterium tuberculosis

NTM : mycobactérie non-tuberculeuse

RMN : résonance magnétique nucléaire

TB: tuberculose

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

S. Debulpaep, 1 V. Toppet, 2 F. Mouchet. 1

1 Département Pédiatrie, Centre Hospitalier
Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles
2 Département de Radiologie Pédiatrique

Sara_Debulpaep@stpierre-bru.be
Francoise_Mouchet@stpierre-bru.be

Les approches diagnostiques et thérapeutiques ne seront que ponctuellement discutés, à la lumière de spécificités de certaines formes ; il est proposé de se référer aux chapitres physiopathologie, méthodes de diagnostic et traitement de cette édition, pour retrouver les modèles de prise en charge complète [5].

Données épidémiologiques, cliniques et analyses spécifiques

Introduction

Dans quasi 95% des cas la tuberculose est acquise suite à l'inhalation dans l'arbre respiratoire de particules infectées par Mycobacterium tuberculosis (M. tb.) [1]. Les tuberculoses extra-pulmonaires englobent l'ensemble des formes de la maladie qui atteignent d'autres organes que le parenchyme pulmonaire seul. Certains regroupent sous le terme «tuberculoses intra-thoraciques » les atteintes pulmonaires, les miliaires et les tuberculoses pleurales et péricardiques. La distinction est peu utile en clinique courante [2]

Les maladies tuberculeuses extra-pulmonaires impliquent la dissémination des bacilles à partir des ganglions lymphatiques pulmonaires régionaux, via le système lymphatique et sanguin, vers d'autres ganglions ou organes tels que les reins, les épiphyses des os longs, les corps vertébraux, les méninges... Les localisations extra-pulmonaires sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, Une des différences notables entre l'enfant et l'adulte est à la prépondérance des formes méningées chez l'enfant [3].

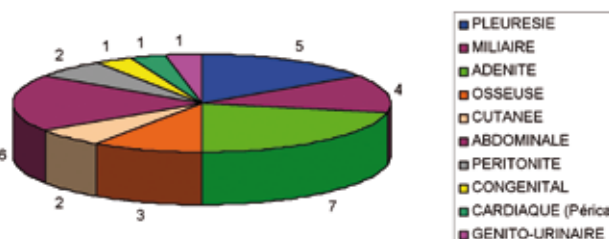
Méthode

Au travers de l'expérience clinique du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre (CHU SP) à Bruxelles [4], nous proposons de revoir les formes les plus fréquentes de TB EP chez l'enfant et de mettre en évidence pour chacune d'entre elles quelques caractéristiques significatives. La méthode de collecte de résultats cliniques a été décrite précédemment, de même que les analyses des données [4].

Dans cette série de 140 enfants atteints de maladie tuberculeuse, 32 (23%) ont présenté une forme EP. Onze de ceux-ci (34%) associaient des manifestations pulmonaires à la localisation EP (adénopathies pulmonaires hilaires, nodule parenchymateux calcifié...). La fréquence de TB EP, au sein de notre cohorte, est similaire à celle retrouvée dans d'autres séries pédiatriques, qui rapportent des fréquences de 20 à 25% en Espagne, en France et aux Etats-Unis [6,7,8].

Les atteintes EP étaient les suivantes (voir figure 1): adénite 7 cas (22%), abdominale 8 cas (25 %) dont 2 péritonites, pleurésie 5 cas (15,6%), dissémination miliaire 4 cas (12,5%) dont 2 cas avec une méningite (6%), osseuse 3 cas (9%), cutanée 2 cas (6%), péricardite 1 cas (3%), urogénitale 1 cas (3%) et congénitale 1 cas (3%). Une co- infection TB/VIH était observée dans 8 cas (25%) : 5 présentaient une forme abdominale (83% de tous les enfants avec une forme abdominale) et un enfant une adénite ou une atteinte cutanée ou une ostéite (hanche).

Figure 1 Extrapulmonaires : 32 cas



L'âge médian de ce groupe était de 113 mois (de 4 à 216 mois) ; alors que l'âge moyen de l'ensemble de la cohorte était de 104 mois; 9 (28%) étaient âgés de moins de 3 ans (et tous avaient moins de 5 ans) tandis que 14 (44 %) avaient plus de 10 ans au moment du diagnostic. Trois des plus jeunes enfants (9, 14 et 16 mois) présentaient une miliaire dont deux avec méningite, un quatrième enfant de très jeune âge (4 mois) une forme congénitale.

Tous les enfants ont vu leur diagnostic évoqué suite à la présence de symptômes, amenant à réaliser des examens radiologiques et une intradermoréaction (IDR) : aucun n'a été diagnostiqué lors d'un dépistage. Chez 21 enfants, le symptôme de présentation était en relation directe avec la localisation de la TB (voir tableau 1). Dans le cas des 4 « miliaires », le diagnostic a été posé suite à l'examen des images radiologiques ; l'atteinte congénitale a été soupçonnée sur base de symptômes persistants malgré une antibiothérapie à large spectre ; une des formes abdominales a été diagnostiquée chez un enfant infecté par le VIH au cours du bilan.

Tableau 1

| Symptômes à l'admission | n |
|--|---|
| Tuméfaction ganglion | 8 |
| Lésions cutanées | 2 |
| Douleurs dorsales | 2 |
| Boiterie | 1 |
| Gêne abdominale | 7 |
| Epididymite traînante | 1 |
| Fièvre, et/ou gêne respiratoire | 5 |
| Fièvre, amaigrissement, dégradation état général | 6 |

Parmi les 32 enfants, 20 (62%) avaient été vaccinés par le BCG et 12 (38%) ne l'étaient pas. Six enfants (19%) montraient une IDR négative : 2 miliaires, dont 1 avec méningite, 1 congénitale, 1 osseuse (co-infection VIH), 1 cutanée (co-infection VIH) et 1 abdominale avec foyer pulmonaire (co-infection VIH). Un adolescent (co-infecté VIH) présentait une réaction > 5mm à l'IDR ; 5 enfants une réaction > 10 mm et chez 20 la réaction était > 15mm.

Parmi les 32 enfants présentant une forme de TB EP, un contaminateur était retrouvé pour 4 (12,5%) seulement.

Le diagnostic de TB avait été prouvé dans 25/32 (78%) des cas 21 cas par une culture positive pour M. tb. et par d'autres analyses que l'obtention d'une culture dans 4 cas (16%) - voir ci-dessous. Les 7 derniers cas répondaient à la définition de TB hautement probable [4].

Caractéristiques en fonction de la localisation

7 enfants présentaient une adénite, qui est la forme la plus fréquente de TB EP [9]. Les adénites sous-maxillaires ou cervicales antérieures sont les localisations les plus fréquentes. Dans 50% un site pulmonaire est aussi retrouvé [9] ; dans notre série : sous forme de complexe primaire (1 cas), d'adénopathie hilare (1 cas) et de foyer pulmonaire (3ème cas), les 4 autres présentaient une radiographie du thorax normale. Six enfants sur 7 avaient plus de 77 mois au moment du diagnostic, le dernier était âgé de 3 ans. Le ganglion apparaît comme une masse ferme, non tendue ; il peut se fixer aux tissus avoisinant et devenir fluctuant au fur et à mesure de la progression de l'infection. La rupture du ganglion peut mener à la fistulisation à la peau nécessitant une exérèse chirurgicale. La ponction à l'aiguille fine peut-être recommandée pour obtenir des prélèvements bactériologiques ; cependant un risque de fistulisation plus importante existe en cas d'infection par mycobactérie non-tuberculeuse (NTM) et ce diagnostic différentiel doit être discuté sur base du résultat de l'IDR, en association avec des images radiologiques compatible avec une TB et/ou une histoire de contact avec un tuberculeux. En pays non-endémique pour la TB, 75-80% des enfants de moins de 5 ans qui développent une adénite d'origine mycobactérienne, présentent une infection à NTM. Les tubages gastriques sont tout à fait indiqués lors de suspicion de TB ganglionnaire au vu de l'association fréquente d'une lésion pulmonaire, même si celle-ci n'est pas visible, car ils permettent la confirmation du diagnostic dans plus de 50% des cas [4].

Une atteinte abdominale était observée, dans notre série, chez 8 enfants. Les plaintes consistaient en inconfort abdominal accompagné de fièvre et/ou de constipation, et d'une distension abdominale modérée, excepté chez 2 enfants qui présentaient une péritonite avec une distension abdominale sévère, mais indolore, avec dilatation des veines superficielles cutanées et chez qui le critère objectif majeur était la présence d'une ascite en quantité importante. Aucun n'a présenté des signes d'obstruction intestinale. Ces formes de TB EP sont considérées comme exceptionnelles, représentant 2% dans de plus grandes séries [7,9]. Un des éléments pouvant expliquer la plus grande fréquence de cette forme dans notre cohorte est l'association avec l'infection HIV : celle-ci coexistait chez 5 des 6 enfants présentant une TB abdominale et cette forme est décrite plus fréquemment chez les patients coinfectés. Le diagnostic requiert la réalisation d'échographie, CT-scanner. L'analyse cyto-chimique du liquide péritonéal révélant une pléiocytose lymphocytaire aiguillera le diagnostic, d'autant plus si des dosages de certains biomarqueurs tels que le CA-125, l'adénosine désaminase (ADA) et l'interféron- γ (INF- γ) sont mesurés sur ce liquide. Le CA-125 est un marqueur tumoral des carcinomes gynécologiques, dont des taux élevés sont rapportés chez des patients présentant une pleurésie TB, un épanchement péricardique tuberculeux et des ascites TB. Ce marqueur peut être utilisé comme

signe aspécifique d'inflammation des séreuses [10]. L'ADA est une enzyme catabolisant les nucléotides puriniques, elle est considérée comme un indicateur de l'immunité de type cellulaire. Son dosage dans les liquides prélevés peut s'avérer complémentaire des méthodes diagnostiques conventionnelles [11]. INF- est une lymphokine produite par les lymphocytes T4 activés lors d'une stimulation par les antigènes tuberculeux [12]. Sa spécificité et sensibilité dans les liquides de séreuses enflammées seraient proches des 100% [12].

Ces tests ont l'avantage d'être rapides et d'étayer précocement le diagnostic, tout en permettant un suivi biologique de réponse thérapeutique, par la répétition des dosages en cours de traitement. Cependant ils ne remplacent pas le diagnostic bactériologique complété par l'antibiogramme. La biopsie péritonéale permet un diagnostic anatomopathologique dans 80% des cas mais la mise en culture s'avère souvent négative et la technique chirurgicale invasive.

Les mêmes outils diagnostiques peuvent être discutés pour le diagnostic des pleurésies; celles-ci représentaient 5 formes EP de notre cohorte. Elles apparaissent comme étant les deuxièmes localisations en terme de fréquence des formes EP, 20-25% dans diverses études [7,9]. Elles sont rares chez le nourrisson ou le jeune enfant, mais plus fréquentes chez le grand enfant ou l'adolescent [7]; dans notre série la moyenne d'âge des enfants avec pleurésies était de 136 mois, le plus jeune était âgé de 77 mois [4]. La pleurésie survient rapidement (3-6 mois) après l'infection TB, le tableau clinique mime une pleurésie parapneumonique; la radiographie du thorax confirme la présence d'un épanchement et objective les anomalies associées (3 cas / 5 dans notre série : 1 complexe primaire, 1 foyer adjacent, 1 adénopathie hilare). L'analyse biologique du liquide révèle un exsudat, riche en lymphocytes et en protéides; les dosages de l'ADA, du CA-125 et de l'INF- sont utiles au diagnostic [13]. A l'instar des autres liquides de séreuses, l'examen direct est rarement positif et la culture révèle du M. tb. dans 11 à 50 % des cas; 1 liquide positif sur 6 dans notre étude (16%). Une biopsie pleurale peut permettre des prélèvements à visée histologique, mais s'avère risquée chez l'enfant.

Les formes tuberculeuses extra-thoraciques les plus redoutées sont la miliaire et la méningite, qui représentent les « urgences » en pathologie tuberculeuse, nécessitant la mise en route d'un traitement endéans les 24 à 36 heures. Elles se présentent après une dissémination lymphohématogène massive, endéans les 2 à 6 mois après l'infection [13]. La miliaire traduit la dissémination hématogène aiguë précoce du M. tb. dans les deux champs pulmonaires, mais peut rapidement disséminer dans deux ou plusieurs organes (généralement le cerveau et le foie). Elle survient avant l'apparition de l'immunité à médiation cellulaire; et la vaccination par BCG ne protège pas de cette forme. La plupart des cas s'observent chez les nourrissons ou les enfants immuno-compromis (infectés par le VIH) [15]. La miliaire, forme pulmonaire et extrapulmonaire, se présente comme une maladie générale rapidement progressive avec fièvre élevée, dégradation de l'état général; une détresse respiratoire peut être présente. L'auscultation est souvent normale. Le diagnostic repose sur la lecture des clichés

thoraciques qui révèlent des images micro nodulaires diffuses, punctiformes; le scanner thoracique, s'il est réalisé, confirme le syndrome interstitiel micro nodulaire et /ou réticulonodulaire. Le bilan d'extension de la maladie tuberculeuse est essentiel, la méningite tuberculeuse représente la complication la plus fréquente et survient dans 20 à 30% des cas de miliaire [15]. Le début de l'atteinte méningée peut être très insidieux, rendant difficile le diagnostic. Les symptômes sont : fièvre, malaise, anorexie, perte pondérale, organomégalie abdominale, hypertrophie ganglionnaire généralisée, altération de l'état de conscience, apparition de signes neurologiques focaux. Une résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale est indiquée lors du bilan radiologique.

Dans notre série, les formes miliaires ont été diagnostiquées à 4 occasions, chez de très jeunes enfants 3 fois (9, 14 et 16 mois) et chez un enfant âgé de 10 ans, qui était le seul vacciné par BCG à la naissance dans son pays d'origine. Chez les 2 plus jeunes enfants, une méningite était associée. Aucun cas de méningite isolée n'a été répertorié. Certains auteurs rapportent des fréquences de 15% pour la méningite et 3% pour la miliaire [9]; chez d'autres elles représentent 5 et 10% respectivement [7]. C'est dans ces formes que l>IDR est souvent faussement négative, atteignant des valeurs négatives dans 32% des cas [16]. Dans notre série, 2/4 enfants ne présentaient pas d'induration (IDR négative), chez les 2 autres les réactions étaient de 10 et 20mm. Il est intéressant de répéter les IDR en cours de traitement, car on peut observer l'apparition d'une réaction en cours d'évolution [16]. Les recherches bactériologiques doivent être étendues : liquides gastriques, hémocultures (en milieu spécial pour Mycobactéries; préférées aux ponctions médullaires), lavage broncho-pulmonaire (si la situation clinique le permet) et liquide céphalorachidien (LCR). La charge bacillaire est généralement élevée dans les miliaires, donnant lieu fréquemment à une mise en évidence du M. tb. Dans 3 cas sur 4 de notre série, des cultures se sont révélées positives pour M. tb. L'analyse du LCR est capitale, elle confirme l'atteinte méningée; la recherche de M. tb. y est rarement positive en examen direct et en culture; le dosage de l'INF- dans le LCR n'a pas encore fait l'objet d'étude chez l'enfant.

Les atteintes osseuses, 9% dans notre série, constituent 5 à 10% des EP des séries rapportées 7,8,9; les vertèbres (50%), la hanche (15%) et le genou (15%) étant les localisations les plus fréquentes [17]. Les 2 premières étaient représentées par 2 et 1 cas dans notre série; alors que les atteintes vertébrales prédominent, chez l'enfant, au niveau de la colonne dorsale, 1 atteinte vertébrale de notre série intéressait la partie lombaire, avec comme classiquement, une atteinte de plusieurs corps vertébraux. Les présentations clinique et radiologique varient considérablement et dépendent du stade d'évolution de la maladie au moment du diagnostic, des complications neurologiques ne sont pas rares (déformation vertébrale et compression médullaire). L'implication thérapeutique justifie des actes techniques lourds, tels qu'un prélèvement biopsique localisé, pour confirmer le diagnostic et optimiser le traitement. Une imagerie par RMN est certes aussi conseillée, dans ces cas. L'intervention chirurgicale n'est pas systématique, une

décompression neurologique doit être discutée au cas par cas, en fonction des signes de déficit ou des risques d'extension de lésions abcédées [18].

La TB urogénitale représenterait 1-2% des formes EP de Tb de l'enfant, elle surviendrait après un délai de plusieurs années après l'infection ; délai qui peut être aussi court que 3 ou 4 ans [19]. Un des signes majeurs devant faire évoquer le diagnostic est une pyurie « stérile » persistante, voire une inflammation des organes génitaux traînante.

Les cas de péricardite, d'atteinte cutanée et de TB congénitale sont rapportés de façon anecdotique.

La présence de liquide péricardique permet d'envisager une ponction et analyses biologiques et bactériologiques étendues (voir ascite/ pleurésie) ; la biopsie du péricarde peut être envisagée, mais nécessite une prise en charge expérimentée dans cet acte. La péricardite constrictive s'avère être la complication majeure de l'évolution de cette forme.

Dans notre série 2 enfants ont présentés une atteinte cutanée, l'un d'eux était infecté par le VIH. Ces lésions méconnues peuvent s'étendre massivement à l'ensemble de la peau, mais un traitement bien conduit entraîne un pronostic dénué de gravité. La biopsie des lésions pour analyses histologique et bactériologique est formellement indiquée.

Pathologie pourtant exceptionnelle, la TB congénitale est rapportée à deux reprises en Belgique au cours de ces sept dernières années [20]. Le second cas fait l'objet d'une publication et d'un développement diagnostique et thérapeutique dans cette même édition [21].

Concernant le traitement

La plupart des formes de TB EP sont traitées selon des schémas semblables à ceux des atteintes pulmonaires [5].

Une revue récente [22] confirme l'importance des corticoïdes, en tant qu'adjuvant au traitement antituberculeux, dans la méningite. Le corticoïde le plus fréquemment utilisé chez l'enfant est la dexaméthasone (0.3 à 0.4 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines avec ensuite doses dégressives pendant 2 semaines – en intraveineux tant que l'enfant n'est pas capable de tolérer la voie orale) ou la prednisolone (2 mg/kg/j pendant 3 semaines et doses dégressives au cours des 3 semaines suivantes). Cet auteur rappelle qu'aucune étude ne permet de spécifier la place des corticoïdes dans le traitement des atteintes méningées chez l'enfant infecté par le VIH (absence d'études significatives) mais leur efficacité ne saurait être discutée dans ces cas aussi.

La place des corticoïdes n'est pas confirmée dans le traitement des pleurésies, mais indiquée dans le traitement de la péricardite (pour éviter les formes constrictives).

Conclusion

Les tuberculoses extrapulmonaires restent une réalité et ce y compris dans notre pays à faible endémie de TB. Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant certains tableaux cliniques (voir tableau 2.). Les formes méningées et/ ou miliaires constituent les formes les plus graves de cette affection et requièrent toute notre vigilance clinique. La meilleure arme restant la prévention, le traitement des infections tuberculeuses de l'enfant devrait permettre de diminuer l'apparition des formes secondaires.

Tableau 2.

Situations qui doivent évoquer le diagnostic de TB EP :

Ascite à prédominance lymphocytaire (et culture bactérienne négative)
Adénopathie (cervicale) chronique
Epanchement pleural
Otorrhée stérile persistante
LCR lymphocytaire, hypoglycorachie et protéinoachie élevée
Miliaire radiologique
Monoarthrite avec culture bactérienne négative
Ostéomyélite colonne vertébrale dorsale
Péricardite inexplicable
Pyurie stérile (persistante)

References

- Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Review. Lancet Inf. Dis.* 2003; 3: 624-32
- Schaaf S. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis.* 2007; 29:140
- Wall T, Shingadia D. The epidemiology of tuberculosis in Europe. *Arch Dis Child.* 2007; 92:726-9.
- Mouchet F, Van Aerschoot I, Jotzo K et al. La tuberculose chez l'enfant: 15 années d'expérience dans un hôpital public bruxellois. 2009
- De Schutter I, Mouchet F, Piérard D et al. Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling. 2009
- Sanchez-Albisua I, Baquero-artigao F, Del Castillo F et al. Twenty years of tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:49-53.
- Le Roux P, Quinque K, Bonnel AS et al. Les atteintes extrapulmonaires de la tuberculose de l'enfant. *Arch Pédiat.* 2005; 12:S122-6.
- Rieder H, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:347-51.
- Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child.* 2000; 83:342-6.
- Wu JF, Li HJ, Lee PI et al. Tuberculous peritonitis mimicking carcinomatosis :a case report. *Eur J Pediatr.* 2003 ; 162 :853-5.
- Smach MA, Garouch A, Charfeddine B et al. Valeur diagnostique de l'activité de l'adénosine désaminase pleurale et sérique dans la pleurésie tuberculeuse. *Ann Biol Clin.* 2006 ; 64 :265-70.
- Ribeira E, Ocana I, Martinez-Vasquez JM et al. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest.* 1988 ; 93 :308-11.
- Jiang J, Shi HZ, Liang QL et al. Diagnostic value of interferon -gamma in tuberculous pleurisy :a meta-analysis. *Chest.* 2007 ; 131 :1133-41.
- Jenson H.B., Baltimore R.S., *Pediatric Infectious Diseases, Principles and practice.* 2nd edition; 2002; by W.B. Saunders Company: 396-419
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. Childhood pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006 ; 173 :1078-90.
- Hussey G, Chishlom T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children :a review of 94 cases. *Pediatr Inf Dis J.* 1991 ; 10 :832-6.
- Catena E. et al. Extrapulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 4:287-92
- Kumar R. Spinal tuberculosis :with the reference to the children of northern India. *Childs Nerv Sys.* 2005 ; 21 :19-26.
- Chang AB, Grimwood K, Hutson JM et al. Renal tuberculosis in an Australian-born child. *J Paediatr Child Health.* 1998 ; 34 :293-5.
- Mouchet F, Hansen V, Van Herreweghe I et al. Tuberculosis in health care workers caring for a congenitally infected baby. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 :1062-6.
- Verbruggen B, Toppet V, Mouchet F. Tuberculose congénitale : forme rare d'une maladie en recrudescence ? 2009
- Prasad K, Sing MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis, *Cochrane Database of Systematic reviews.* 2008, Issue 1.