



Mutilerende primaire inoculatie tuberculose

J.S.W. Sillevius Smitt¹, N.L. Weil², H.J.C. de Vries³

Wij leven in een wereld waar wereldreizen geen uitzondering meer is. Ziekten volgen de mensen en patiënten brengen ons bijzondere pathologieën vanuit tropische oorden. Hier presenteren wij onze aanpak van 'primaire inoculatie tuberculose' bij een Japanse patiënt op het infectiesprekruur van het Amsterdam UMC. Ondanks het feit dat cutane tuberculose zeldzaam is geworden in Nederland, betreft het wereldwijd nog steeds een groot gezondheidsprobleem dat onbehandeld tot destructie en functieverlies kan leiden. Wij bespreken zowel patiëntgebonden als diagnostische uitdagingen bij deze casus.

CASUS

Een 37-jarige man wordt via een perifeer dermatoloog doorverwezen naar het huidinfectie-sprekruur van de poli dermatologie. Sinds 2 jaar heeft hij last van een pijnlijke afwijking op zijn rechter enkel. Er is sprake van pretibiaal oedeem, verstreken achillespees loges en multipole circumferentieel aanwezige ulcera met haemorrhagische crustae die pus produceren en met elkaar in verbinding lijken te staan (figuur 1a). Hij komt van origine uit Japan en er is sprake van een taalbarrière.

Hij verbleef van 2012-2017 in Indonesië; in 2016 ontstonden de eerste afwijkingen aan de enkel. Patiënt zou mogelijk toentertijd ter plekke zijn gebeten door een hond. Eerdere behandeling bestond uit kortdurende orale kuren antimycotica en antibiotica, onbekend welke, met onduidelijk resultaat. Hij heeft geen koortsepisoden, noch algemene malaise, nachtzweeten of gewichtsverlies. Voorgeschiedenis is blanco, geen gebruik van medicatie of drugs, hij rookt 5 sigaretten per dag.

Onder de verdenking van een chronische infectie wordt uitgebreide diagnostiek ingezet. Direct lichtmicroscopisch onderzoek is negatief voor gisten of hyfen. Histologisch onderzoek toont een granulomateuze ontsteking passend bij een infectieus proces (figuur 2), PAS-D kleurt geen schimmels of gisten en Giemsa, Gram, Grocott, Wade-Fite en Ziehl-Neelson kleuringen tonen geen micro-organismen aan. Kweekbiopten en PCR-diagnostiek op schimmels en bacteriën zijn allen negatief. Echter één van de vier huidbiopten blijkt positief voor *M. tuberculosis* (via PCR).

Aanvullende diagnostiek werd verder in gang gezet.

Een X-thorax toont geen longbetrokkenheid en de Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) voor *M. tuberculosis* is negatief. Een MRI van de enkel toont uitgebreide ulcera en weke delen infiltratie, met fistelvorming lateraal in het subcutane vet. Tevens is er verdenking op low grade osteomyelitis van het os calcaneus en cuboideum (figuur 3). Op basis van de positieve PCR bevinding en het histopathologisch beeld wordt de diagnose primaire cutane tuberculose gesteld.

In overleg met de longarts starten we met een behandeling met isoniazide, rifampicine voor 6 maanden aangevuld met pyrazinamide en ethambutol voor de eerste 2 maanden. Na enkele weken is het perifeer oedeem in het aangedane onderbeen duidelijk afgenomen en de ulcera zijn genezen (figuur 1b). Ook geeft de patiënt geen pijn meer aan. Na deze initiële verbetering verslechtert het beeld na 3 maanden (figuur 1c). Het oedeem en de haemorrhagische crustae zijn terug en patiënt klaagt weer over pijn. Ook blijkt de therapietrouw te wensen over te laten. Patiënt meldt dat hij de isoniazide drank vaak vergeet of een lagere dosis neemt dan voorgeschreven. Ook de rifampicine wordt enkele weken niet geslikt nadat de voorraad op is. Bij inschakelen van een tolk geeft patiënt aan de medicatie vies te vinden en zijn herhaalrecepten niet op te halen bij de apotheek.

Hierop wordt de afdeling tuberculose bestrijding van de GGD Amsterdam ingeschakeld om door middel van begeleiding de therapietrouw te verhogen. Vanwege de smaak zet de GGD de isoniazide drank om in tabletten. Vanwege de

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC; Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), locatie Academisch Medisch Centrum

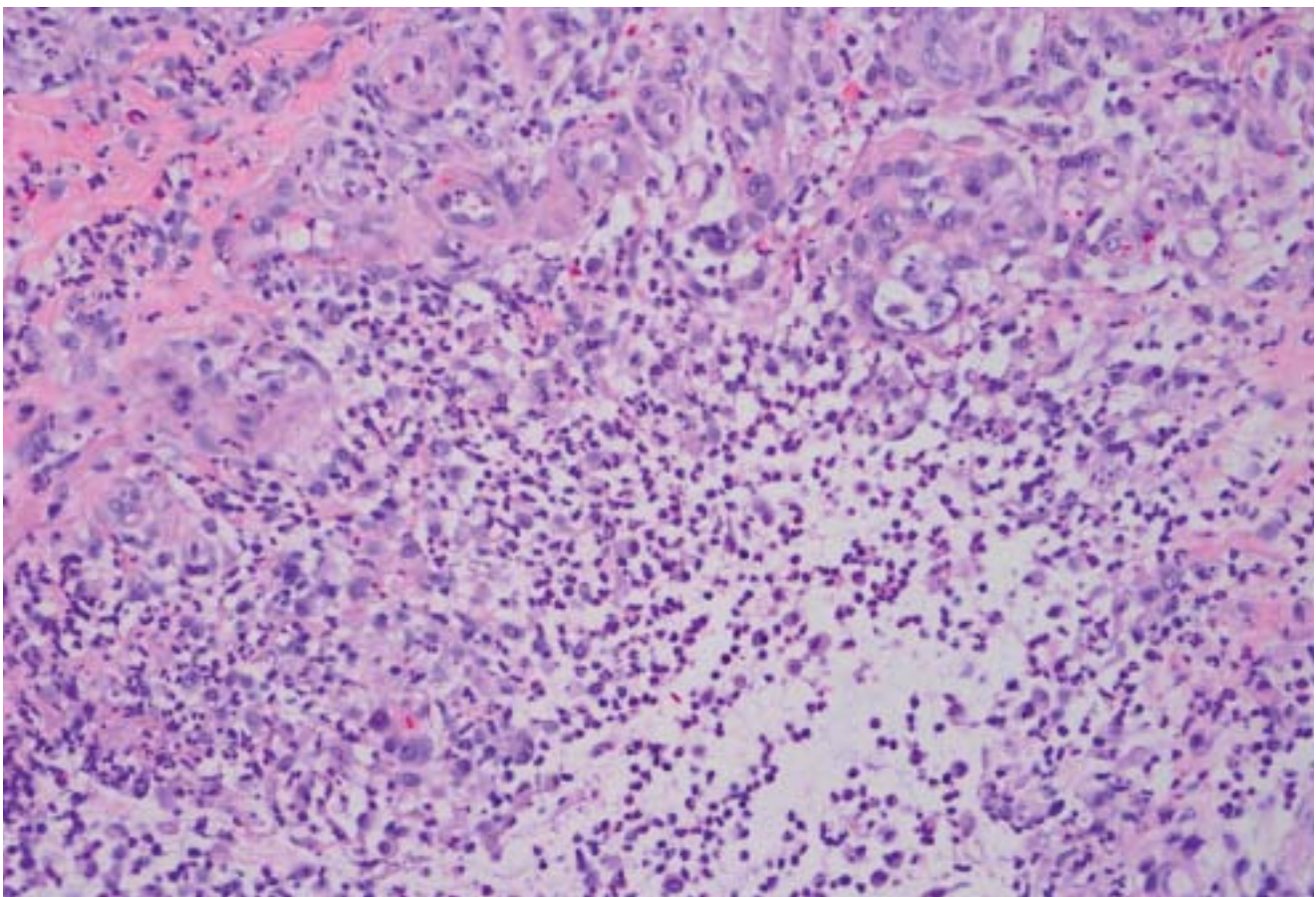
² Radioloog, afdeling Radiologie en nucleaire geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum

³ Dermatoloog, soa-polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam; Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), locatie Academisch Medisch Centrum



Figuur 1. Het verloop in de tijd van primaire inoculatie tuberculose.

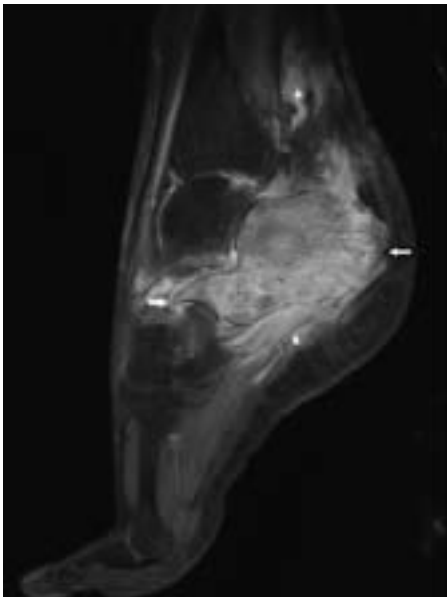
- a. Net voor start tuberculostatica is er sprake van perifeer oedeem en multipel circumferentieel verspreide ulcera met haemorrhagische crustae,
- b. Twee maanden na start van de behandeling is er duidelijk afname van het oedeem en de ulcera genezen.
- c. Na 3 maanden verslechtert het beeld met opnieuw perifeer oedeem en ulceratie.
- d. Na 15 maanden is er sprake van een spitsvoetstand, uitbreiding van het huidbeeld en opnieuw ulceratie.



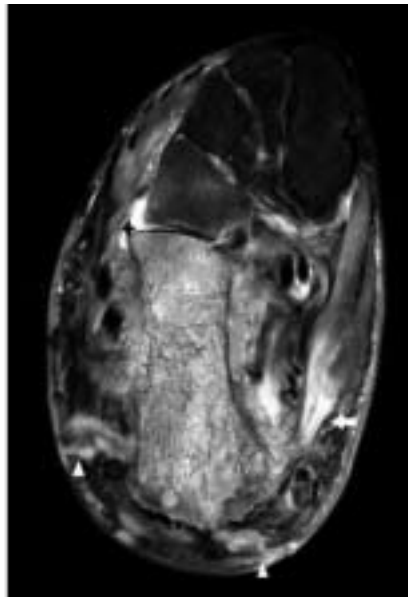
Figuur 2. Granulomateuze ontsteking met subtiel necrotiserende granulomen in de papillaire dermis.

compliantieproblemen in het behandeltraject wordt de kuur met 4 maanden verlengd en de ethambutol herstart. Ook wordt getracht therapietrouw te bevorderen door regelmatige huisbezoeken. Dit beleid slaagt echter maar deels en patiënt

onttrekt zich aan controle. Negen maanden na start van de initiële therapie geeft patiënt telefonisch aan verdere behandeling in Japan te willen ontvangen. Hierna verschijnt hij niet meer op zijn controles. Vijftien maanden na start van



*Figuur 3. MRI beeld van de rechter enkel.
Sagittale opname T1 dixon water na contrast.
Gearceerde pijl Aankleuring calcaneus.
Pijl kop plantaire musculatuur.
Witte pijl synovium, kruis sinus tract.*



*Transversale opname T2 dixon water.
Pijl kop Sinus tract lopend tot in de calcaneus.
Kruis Spieroedeem.
Witte pijl Hydrops calcaneocuboïdale gewricht.*

de initiële therapie verschijnt patiënt echter weer. Er zijn ulcera zichtbaar waaruit bij compressie pus komt. Hij heeft de voorgaande maanden geen medicatie meer geslikt. Verder heeft patiënt een spitsvoet ontwikkeld (bovenste spronggewricht in spits 60 graden, figuur 1d).

In overleg met de GGD wordt voorgesteld om de eerder gegeven therapie opnieuw te starten onder een 'direct observed therapy' regime in het sanatorium Dekkerswald in Nijmegen. Daar kan men dan ook een farmacokinetisch onderzoek verrichten om de antibioticadosis te optimaliseren. Helaas loopt patiënt na 2 dagen weg uit het sanatorium. Besloten wordt om behandeling weer te laten begeleiden via de GGD en het farmacokinetisch onderzoek in het AMC te verrichten. Een nieuwe MRI van de enkel laat intussen uitbreiding van fisteling zien in de calcaneus en de omliggende gewrichten en spieren. Het beeld past bij een osteomyosinovitis (figuur 3). Er wordt besloten om tijdelijk te stoppen met de antibiotica-behandeling en microbiologische diagnostiek door middel van een diepe punctie van de calcaneus te verrichten. Het plan is om op basis van de microbiologische bevindingen een vervolg behandelplan op te stellen.

BESPREKING

Primaire inoculatie tuberculose is een zeldzame uiting van tuberculose. Het is het gevolg van directe introductie van *Mycobacterium tuberculosis* in de huid bij een patiënt zonder natuurlijke of kunstmatig verkregen immuniteit tegen deze bacterie. [1] Intacte verhoornende huid beschermt tegen een tuberculose infectie; daarom wordt aangenomen dat bij primaire inoculatie tuberculose de huidbarrière beschadigd moet zijn geweest. Dit kan ook een minimaal trauma zijn geweest.

Binnen twee tot vier weken ontwikkelt zich een geïndureerde erythemateuze papel op de inoculatieplaats. Vervolgens ontstaat een ulcus met al dan niet ondermijnde randen en pijnloze regionale lymfadenopathie. Andere verschijningsvormen van cutane tuberculose zijn lupus vulgaris, scrofuloderma, tuberculosis verrucosa cutis, tuberculiden en tuberculosis gummata. [2]

Tuberculose is een ernstige mycobacteriële infectieziekte die hoofdzakelijk wordt veroorzaakt door de zuurvaste bacterie *Mycobacterium tuberculosis* (andere verwekkende species vormen een minderheid). In de meeste gevallen manifesteert de ziekte zich pulmonaal, echter in 15-20% van de gevallen is er sprake van extra-pulmonale tuberculose. [3] Sinds de beschikbaarheid van werkzame antibiotische combinatietherapieën komt cutane tuberculose in de Westerse wereld nog zelden voor. Wereldwijd vormt tuberculose nog steeds een enorm gezondheidsprobleem, met 10 miljoen nieuwe gevallen per jaar. Met 1-2% cutane tuberculose gevallen is er globaal toch een significant aantal dermatologische tuberculosepatiënten. [4]

De verschillende vormen van cutane tuberculose worden doorgaans ingedeeld op basis van besmettingswijze (directe inoculatie, endogene verspreiding dan wel hematogene verspreiding naar de huid). Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt tussen multibacillaire en paucibacillaire vormen, waarbij er in het eerste geval veel bacteriën in de laesie aanwezig zijn en in het laatste geval zeer weinig. Tenslotte is er een aparte categorie van tuberculiden. [5] Deze tuberculose-geassocieerde huidafwijkingen worden niet veroorzaakt door een cutane infectie met *Mycobacterium*

tuberculosis, maar door een immunologische reactie op een infectie op afstand in een ander orgaansysteem. Tuberculiden zijn in de Westerse wereld de meest gerapporteerde TBC-geassocieerde huidafwijkingen.

Primaire inoculatie tuberculose is een paucibacillaire vorm van cutane tuberculose. De diagnose kan indirect worden gesteld op basis van een huidafwijking met een histologisch substraat suggestief voor tuberculose (necrotiserende granulomen in de papillaire dermis), ondersteund door een positieve tuberculinehuidtest of IGRA. Deze indirecte immunologische bepalingen hoeven echter niet in alle gevallen van cutane tuberculose positief te zijn. [6] Directe methoden om de tuberculose verwekker aan te tonen zijn PCR, kweek en een histologisch substraat met zuurvaste staven op basis van ZN-kleuring. De kweek en de ZN-kleuring zijn daarbij echter vaak negatief vanwege de paucibacillaire aard van primaire inoculatie tuberculose en het feit dat *Mycobacterium tuberculosis* moeilijk te kweken is.

Bij onze patiënt leidde de anamnese, de kliniek en de positieve PCR tot de diagnose primaire inoculatie tuberculose. Echter, slechts 1 van de 4 afgenomen bipten was positief voor *M. tuberculosis*. Ook een viertal extra bipten afgenomen vlak voordat de therapie werd gestart bleven negatief voor *M. tuberculosis* DNA; tevens waren de X-thorax en IGRA niet ondersteunend voor de uiteindelijke diagnose. Dit benadrukt de beperkte sensitiviteit van de huidige beschikbare diagnostische opties en het belang van herhaalde diagnostische pogingen via PCR op bipten als deze eerdere opties negatief blijven en de verdenking op basis van het klinische en histologische beeld suggestief is.

De behandeling bestaat uit een combinatie van verschillende antibiotica (tuberculostatica) en duurt minimaal zes maanden. De meest gebruikte antibiotica zijn isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol. Onbehandeld kan cutane tuberculose zeer destructief verlopen met aantasting van onderliggende weefsels. [7] Deze casus is hiervan een duidelijk voorbeeld. Het frustrerende behandelbehoop met persisterende therapieontrouw is hier in belangrijke mate debet aan.

Deels kan de taalbarrière hier een rol in hebben gespeeld. De voertaal was Engels maar het vermoeden op miscommunicatie was groot. Wij trachten dit te overbruggen door het zoveel als mogelijk inzetten van een tolk en het gebruik van de 'teach-back'-methode waarbij de patiënt wordt gevraagd om de consult conclusies in eigen woorden te reproduceren. Ondanks het feit dat cutane tuberculose zeldzaam is geworden in Nederland, betreft het wereldwijd nog steeds een groot gezondheidsprobleem dat onbehandeld tot destructie en functieverlies kan leiden. Het is daarom van belang om bij een passende kliniek aan cutane tuberculose te denken teneinde de juiste diagnostiek in te kunnen zetten en tijdige behandeling te starten.

Deze casus is eerder gepresenteerd in het Tijdschrift voor Infectieziekten, jaargang 17, februari 2020, pagina 22-5.

LITERATUUR

1. Afsar FS, Ozcelik S, Uysal SS, Ermete M, Afsar I. Primary inoculation tuberculosis: a report of a rare entity. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48(1):112-4.
2. de Vries HJC and Mensen M. Cutaneous tuberculosis. In: *Therapeutics in dermatology. Rene Tourraine foundation*, 2017.
3. *Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
4. *LCI Tuberculose richtlijn. RIVM, 2014. Laatste update feb 2017. Bilthoven: RIVM; 2017.*
5. Hallensleben N, de Vries HJC, Lettinga K, et al. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of *Mycobacterium tuberculosis* infection in young patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1590-3.
6. Hooker RP, Eberts TJ, Strickland JA. Primary inoculation tuberculosis. *J Hand Surg Am.* 1979;4(3):270-3.
7. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol.* 2007;25: 173-80.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een Japanse patiënt met primaire inoculatie tuberculose van de enkel na verblijf in Indonesië. De diagnostiek van primaire inoculatie tuberculose kan uitdagend zijn vanwege de beperkte sensitiviteit van de directe microbiologische diagnostische testen. De behandeling verloopt in deze casus uiterst moeizaam wat samenhangt met persisterende therapieontrouw en een taalbarrière. Dit heeft inmiddels geleid tot een spitsvoetstand waarbij de patiënt afhankelijk is geworden van krukken om zich voort te bewegen.

TREFWOORDEN

cutane tuberculose – primaire inoculatie tuberculose – patiënt compliantie – infectieuze huidziekten

SUMMARY

We describe a Japanese patient with primary inoculation tuberculosis of the ankle after living in Indonesia. The diagnosis of primary inoculation tuberculosis can be challenging due to the limited sensitivity of the direct microbiological diagnostic tests. The treatment in this case is extremely difficult, which is related to persistent non-compliance and a language barrier. This has since led to a equinus deformity, for which the patient has to depend on crutches to walk.

KEYWORDS

cutaneous tuberculosis – primary inoculation tuberculosis – patient compliance – infectious skin diseases

Belangenverstrengeling:

De auteurs rapporteren geen belangenverstrengeling.

CORRESPONDENTIEADRES

Josephine Silleviss Smitt

E-mail: j.s.sillevissmitt@amsterdamumc.nl