

# Mogelijke transmissie van *M. kansasii* binnen een Turks gezin?

Arvy Buttiens<sup>1</sup>, Marjolijn Sansen<sup>2</sup>, Wim Flipse<sup>2</sup>

## Samenvatting

Een Turkse man had in België een *M. kansasii*-infectie opgelopen. Hij woonde al vijf jaar in België en werkte als zandstraler. Het duurde een aantal weken voor *M. kansasii* geïsoleerd werd uit een sputumcultuur, hiervoor werd de man behandeld zoals een longtuberculosepatiënt. Na contactonderzoek bleek het resultaat van een tuberculinehuidtest bij zijn dochter en zijn zoon beiden positief. *M. kansasii* kan eveneens een positief resultaat opleveren na een tuberculinehuidtest. De kinderen waren een jaar geleden verhuisd vanuit Turkije. De patiënt had een caverneuze laesie en zuurvaste bacillen in zijn sputum. Een atypische mycobacteriose is niet besmettelijk. Of dit absoluut zo is en altijd van toepassing is lezen we in dit artikel.

## Inleiding

Bij een 44-jarige man van Turkse afkomst werd een *M. kansasii*-infectie vastgesteld, die eerst werd aanzien als een *M. tuberculosis*-infectie waarvoor een contactonderzoek werd verricht. Het bijzondere aan deze casus was dat de twee kinderen van deze man een positieve uitslag hadden na een tuberculinehuidtest.

Een *M. kansasii*-infectie geeft een klinische presentatie die lijkt op een infectie met tuberculose met *M. tuberculosis* complex. Koorts, hoesten, sputumproductie, dyspnoe, thoracale pijn, hemoptoe en nachtzweeten zijn gekende symptomen van tuberculose maar dit zijn ook dezelfde verschijnselen van *M. kansasii*-infecties. De ziekte kan ook een asymptomatisch verloop hebben (1-3).

*M. kansasii* is één van de non-tuberculeuze mycobacteriën die wijd verspreid zijn over de wereld. Ze komen voor in aarde, stof en water. De bacterie kan zowel mensen als verschillende dieren infecteren. Een *M. kansasii*-infectie kan ook via de luchtwegen verlopen. De incidentie van deze infectie hangt af van de aanwezigheid van deze mycobacterium in de omgeving (4). De gebieden met de hoogste incidentie zijn de centrale en zuidelijke steden van de Verenigde Staten van Amerika,

en Engeland en Wales, de mijnstreken van continentaal Europa en voornamelijk de Tsjechische Republiek (2). Voor het ontstaan van de HIV-epidemie kwam *M. kansasii*-infectie nagenoeg niet voor (5). De prevalentie was 0,33/100.000 inwoners in de algemene bevolking van de Verenigde Staten tussen 1981 en 1983 (6). In Noord-Californië was de incidentie van *M. kansasii*-infecties 900 keer hoger bij patiënten met AIDS dan in de algemene bevolking (647 versus 0,75 /100.000 inwoners) in de periode 1992-1996 (5). Wereldwijd zien we dat de prevalentie van deze non-tuberculeuze mycobacteriën, inclusief *M. kansasii*, stijgt terwijl de prevalentie van tuberculose daalt (1). Er zijn geen gegevens over prevalentie en incidentie van *M. kansasii*-infecties in België.

Het belangrijkste verschil tussen *M. kansasii*-infecties en *M. tuberculosis*-infecties is dat volgens de literatuur *M. kansasii*-infecties niet besmettelijk zijn, meer geassocieerd worden met onderliggende aandoeningen en een geografische distributie hebben (1).

Alhoewel het klinisch beeld van beide infecties nagenoeg gelijk is, zijn de organismen structureel verschillend met implicaties voor de behandeling en voor de volksgezondheid. *M. kansasii*-infecties behoren niet tot de verplicht te melden infectieziekten en vereisen ook geen contactonderzoek zoals bij tuberculose (4).

1. Student geneeskunde Universiteit Antwerpen, stagiair infectieziektebestrijding Antwerpen, e-mail: [arvi.buttiens@student.uantwerpen.be](mailto:arvi.buttiens@student.uantwerpen.be)

2. Infectieziektebestrijding Antwerpen

Omdat men in het geval van een *M. kansasii*-infectie geen andere besmettingen verwacht na een contactonderzoek, is het merkwaardig dat we twee positieve huidtesten vonden bij directe contacten van de patiënt.

## Casusbeschrijving

Een 44-jarige man van Turkse afkomst die al meer dan vijf jaar in België verbleef, werd in september 2015 opgenomen op de afdeling longziekten wegens een vermoeden van longtuberculose. Hij werd doorverwezen door de afdeling cardiologie waar hij was opgenomen wegens intermitterende thoracale pijn waarvoor geen cardiale oorzaak gevonden werd. Zijn andere klachten waren thoracale pijn, nachtzweeten, productieve hoest, en sterke vermagering. Het klinisch onderzoek toonde geen bijzonderheden aan. Naast radiculair lijden had deze man geen medische antecedenten. Uit de sociale anamnese leerden we dat hij samenwoonde met zijn dochter en zoon die in 2014 vanuit Turkije verhuisd waren naar België. In mei 2014 was hij twee weken naar Turkije geweest. Hij werkt in België als zandstraler.

De CT-thorax vertoonde in de rechter longtop een voor tuberculose zeer verdachte caverneuze laesie. Vervolgens werd er een PET-CT gedaan die een beeld gaf dat verenigbaar was met een hypercapterend centraal necrotiserend letsel in de rechter longtop met kleine aanliggende noduli. De bronchoscopie vertoonde weinig bijzonderheden, er werd sputum geaspireerd voor laboratoriumonderzoek. Het sputumstaal liet zuurvaste bacillen met Ziehl-Neelsen-kleuring zien. Er werden culturen ingezet. Detectie van *M. tuberculosis* met PCR bleek negatief. De tuberculinehuidtest was positief. Er werd vierledige tuberculostaticatherapie opgestart met isoniazide, rifampicine, ethambutol, pyrazinamide. Na twee weken behandeling werd de patiënt ontslagen uit het ziekenhuis. Bij contactonderzoek bleek de tuberculinehuidtest bij de 20-jarige zoon en de 16-jarige dochter positief. De zoon had een type 2-reactie van 19 mm en de dochter een type 2-reactie van 16 mm. Ook de collega's van de indexpatiënt werden gescreend, maar de resultaten waren negatief.

Drie weken nadat de tuberculosediagnose was gesteld, rapporteerde het referentielaboratorium dat uit de culturen *M. kansasii* geïsoleerd was.

## Bespreking

Infecties met non-tuberculeuze mycobacteriën worden vaak verkeerd gediagnosticeerd als typische tuberculose. Hoewel de pathologie en de presentatie, zowel klinisch als radiologisch, niet te onderscheiden is van *M. tuberculosis*-complex, heeft de atypische bacterie een ander metabolisme en een andere structuur waardoor de behandeling en opvolging van elkaar verschilt (4).

Een *M. kansasii*-infectie staat in de literatuur bekend als niet besmettelijk (3). In deze casus echter betreft het een geval van een *M. kansasii*-infectie waarbij, via contactonderzoek twee positieve tuberculinehuidtesten gevonden waren bij nauwe contacten. Een tuberculinehuidtest kan geen onderscheid maken tussen een infectie met *M. kansasii* en *M. tuberculosis* (4). Heeft de *M. kansasii*-infectie in dit geval dan toch een contactbesmetting veroorzaakt? Het lijkt erop dat *M. kansasii* wel degelijk van persoon op persoon kan worden overgedragen als het letsel zich als een caverneus letsel manifesteert in de longen.

Een *M. kansasii*-infectie komt, zoals ook de andere non-tuberculeuze mycobacteriën, voornamelijk voor bij immuungecompromitteerde patiënten, in het bijzonder bij HIV-patiënten. Gezonde mensen kunnen uitzonderlijk een non-tuberculeuze mycobacteriële infectie oplopen, maar meestal is er dan een onderliggende pulmonaire pathologie (1, 2, 7-9). Zandstralers ontwikkelen vaak silicose, de meest courante vorm van pneumoconiose. Deze beroepsziekte tast de longen aan en wordt geassocieerd met een verhoogd risico op tuberculose en non-tuberculeuze mycobacteriële infecties (10-12). De betrokken patiënt was zandstraler van beroep. Door het veelvuldig contact met zand zouden zijn longen beschadigd kunnen zijn, waardoor hij meer risico liep op een non-tuberculeuze mycobacteriële infectie (11, 12). Er waren echter geen aanwijzingen voor een longaandoening en hij was HIV-seronegatief. Beide kinderen van de patiënt waren, voor zover ons bekend, volledig gezonde adolescenten.

De kinderen van de man waren geboren in Turkije en woonden nog maar een jaar in België. Omdat het BCG-vaccin in Turkije tot het standaard vaccinatieschema behoort, is het waarschijnlijk dat de kinderen dit vaccin in hun geboorteland hadden gekregen (13).

Gemiddeld reduceert een BCG-vaccinatie het risico op tuberculose met 50% (14). Een tuberculine-huidtest bij personen die in het verleden een BCG-vaccin hebben gehad, kan vals positief reageren. Als de tuberculine-huidtest wordt afgenomen bij personen die het BCG-vaccin als zuigeling hebben gekregen en de test meer dan 10 jaar later wordt uitgevoerd, is de kans op een vals positieve reactie 1% (15). De kans dat beide kinderen positief reageerden door een BCG-vaccin dat ze in Turkije als zuigeling hebben gekregen is volgens de kansrekening  $0,01 \times 0,01 = 0,0001$  of  $1/10.000$ . Vals positieve reacties ten gevolge van een BCG-vaccin zijn gewoonlijk minimaal (15). De reacties die men bij de zoon en de dochter heeft gedocumenteerd, zijn zeker niet te beschouwen als minimaal. Bij de zoon is er bij de tuberculine-huidtest een diameter geobserveerd van 19 mm. Vanaf een diameter van 18 mm of meer is de test sterk positief. De dochter had een reactie met een diameter van 16 mm. Tussen 10 mm en 17 mm is de test positief in geval van nauw contact met besmettelijke tuberculosepatiënten. De test is twijfelachtig bij afwezigheid van risico en/of als er antecedenten van recente (minder dan 5 jaar) BCG-vaccinatie zijn. De hardheid van de reactie is ook van belang. Hoe harder de induratie, hoe groter de kans op een *M. tuberculosis*-infectie. Beide reacties waren van het type II: hard (16). In deze casus viel te overwegen of een Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) nuttig zou zijn geweest. Dit is een test die specifiek is voor *M. tuberculosis* dan de klassieke tuberculine-huidtest. Een IGRA-test kan dus een beter onderscheid maken tussen *M. tuberculosis*, de non-tuberculeuze mycobacteriën en een BCG-vaccin bij de detectie van tuberculose. Er zijn echter een aantal non-tuberculeuze mycobacteriën die ook een vals positief resultaat geven bij de IGRA-test. Deze non-tuberculeuze mycobacteriën zijn *M. kansasii*, *M. marinum* en *M. szulgai* (17). Een IGRA-test zou dus in dit geval geen uitsluitsel geven. De positieve tuberculine-huidtesten waren dus geen BCG-reacties.

Volgens de WGO is in Turkije de prevalentie van tuberculose dubbel zo hoog als in België (in 2014: 22/100.000 inwoners in Turkije en 11/100.000 inwoners in België) (18). Het is mogelijk dat de zoon en de dochter in Turkije een besmetting met *M. tuberculosis* hebben opgedaan en daarom een positieve reactie hadden op de tuberculine-huidtest. Ervan uitgaande dat de vader zijn kinderen niet heeft besmet, was de jaarlijkse kans dat zijn

kinderen ook tuberculose konden krijgen in Turkije 22/100.000. Uit 20 positieve tuberculine-huidtesten komt gemiddeld één actieve tuberculose voort. De kans om een positieve tuberculine-huidtestuitslag te krijgen in Turkije was in één jaar dus 44/10.000. Bij benadering hebben deze kinderen ongeveer 20 jaar risico gelopen, dus was de kans  $88/1000 = 0,088$ . Als beide kinderen onafhankelijk van elkaar risico zouden hebben gelopen, zouden volgens de kansrekening de kans  $0,088 \times 0,088 = 0,0077$  bedragen dat beiden een positieve tuberculine-huidtestuitslag ontwikkeld zouden hebben. Nu was het aannemelijk dat als zij besmet waren, dat door dezelfde bron zou zijn gebeurd, waardoor aan de onafhankelijkheid getwijfeld moest worden. Was de bron in het gezin te vinden, dan zou de kans aanzienlijk groter zijn geweest. Alleen als een familielid in Turkije open tuberculose zou hebben gehad, was de kans dat beiden een positieve tuberculine-huidtestuitslag zouden hebben gehad, vrij klein. Een familielid met tuberculose werd bij de anamnese niet gerapporteerd (18, 19).

Wat betreft de non-tuberculeuze mycobacteriën is er geen bewijs van transmissie van mens-op-mens of dier-op-mens (9). De meeste infecties worden opgelopen door blootstelling aan de omgeving maar de bron van infectie kan gewoonlijk niet geïdentificeerd worden (20). Meestal is de bron van infectie gecontamineerd water of aarde (8). Het zou kunnen dat alle drie patiënten geïnfecteerd werden door dezelfde *M. kansasii*-bron. Er is een studie geweest in Turkije naar de verspreiding van non-tuberculeuze mycobacteriën in de omgeving. Hiervoor werden verschillende waterstalen onderzocht en er werd in 1,96% van de stalen *M. kansasii* gevonden (21). Van alle non-tuberculeuze mycobacteriën die tussen 1991 en 1996 geïsoleerd werden in Belgische laboratoria, betrof het in 2,9% van de gevallen *M. kansasii*. In Turkije was dit 0% van 1995 tot 1996. De frequentie van isolatie van de verschillende species verandert echter met de tijd (22). De toename van de atypische mycobacteria bij afname van tuberculose kan worden verklaard door kruis-immuniteit. Volgens een meta-analyse vertoonde 0,1-2,3% van de gezonde populatie een vals positief resultaat op de tuberculine-huidtest op basis van kolonisatie door een non-tuberculeuze mycobacterie (15). De kans dat alle drie gezinsleden door dezelfde bron werden besmet, moet zeer klein geacht worden. Als we de laagste en hoogste waarde uit de meta-analyse gebruiken is deze kans

respectievelijk 0,01-5,29/10.000.

Een laatste mogelijke hypothese is dat *M. kansasii* is overgedragen van de vader op de kinderen. De man had een caverneuze laesie en zuurvaste bacillen in het sputum na rechtstreeks onderzoek. In geval van een besmetting met *M. tuberculosis* zou deze man zeer besmettelijk zijn geweest. Betrokkene heeft gedurende een periode gehoest en gaf fluïmen op. De kinderen hebben dus een reële blootstelling gehad aan de aerosolen van de vader. Of deze aerosolen *M. kansasii* bevatten, valt niet te achterhalen, maar in het geaspireerde sputum waren wel zuurvaste staven te zien. Als de vader besmettelijk zou zijn geweest, dan zou hij gemakkelijk de *M. kansasii* overgedragen kunnen hebben aan de rest van zijn gezin. Alle elementen voor deze overdracht waren aanwezig, behalve dat het niet bekend is in de literatuur. Uit een studie is gebleken dat 58% van de patiënten met een *M. kansasii*-infectie een positieve tuberculinehuidtest zullen hebben (1). Dit verklaart waarom de vader een positieve tuberculinehuidtest had. Als de vader *M. kansasii* heeft overgedragen op zijn kinderen, dan is het zeer waarschijnlijk dat bij de kinderen deze *M. kansasii* van hetzelfde subtype is en ze ook positief reageerden op de tuberculinehuidtest. Trans-

missie van mens-op-mens met *M. kansasii* is echter nog niet beschreven in de literatuur.

## Conclusie

Er is nog geen besmetting met non-tuberculeuze mycobacteriën beschreven in de literatuur. We concluderen dat positieve reacties niet mogelijk konden zijn door een BCG-vaccin. Een IGRA-test had geen zekerheid kunnen geven, aangezien een IGRA-test vals positieve resultaten geeft bij onder andere een *M. kansasii*-besmetting. De kans dat de betrokkenen alle drie door dezelfde bron zijn besmet is extreem klein. De kans dat de vader een *M. kansasii*-infectie had en dat de twee kinderen een positieve tuberculinehuidtest vanuit een onbekende bron van *M. tuberculosis* zouden hebben opgelopen is ook klein, ook in Turkije. Alhoewel besmetting van persoon op persoon niet de courante besmettingsroute is bij atypische bacteriën, lijkt ons deze besmettingsroute in dit geval niet uitgesloten. De besmetting van de kinderen door de vader die een caverneuze laesie en positief sputum had, lijkt de meest logische verklaring. De literatuur ondersteunt deze logische verklaring echter niet.

## Summary

### A possible transmission of *M. kansasii* in a Turkish family

A Turkish man had contracted a *M. kansasii* infection in Belgium. He lived in Belgium for 5 years and worked as a sandblaster. It took some weeks before *M. kansasii* could be identified from the culture. Before that time he received treatment a regular pulmonary tuberculosis. Contact tracing revealed that his daughter and son were both skin-test positive. *M. kansasii* gives a positive skin-test too. The children moved from Turkey to Belgium in 2014. The father had a cavernous lesion in the right lung apex and was smear positive. It was considered improbable that both children should have reacted on another source of infection than their father. In this case report the different possibilities were discussed.

**Trefwoorden:** *Mycobacterium kansasii*, non-tuberculeuze mycobacterie

## Literatuurreferenties

1. Maliwan N, Zvetina JR. Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a 50 year experience. Postgraduate medical journal. 2005 Aug;81(958):530-3. PubMed PMID:16085747. Pubmed Central PMCID: 1743320.
2. Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herrero-Romero M, Dominguez-Castellano A, Martin-Rico P, Verdu EV, et al. Epidemiological, clinical, and prognostic differences between the diseases caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium tuberculosis* in patients

- infected with human immunodeficiency virus: a multicenter study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003 Aug 15;37(4):584-90. PubMed PMID:12905144.
3. Evans SA, Colville A, Evans AJ, Crisp AJ, Johnston ID. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996 Dec;51(12):1248-52. PubMed PMID:8994524. Pubmed Central PMCID:472772.
  4. Davies PD. Infection with *Mycobacterium kansasii*. *Thorax*. 1994 May;49(5):435-6. PubMed PMID: 8016760. Pubmed Central PMCID:474860.
  5. Bloch KC, Zwering L, Pletcher MJ, Hahn JA, Gerberding JL, Ostroff SM, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. *Annals of internal medicine*. 1998 Nov 1;129(9):698-704. PubMed PMID:9841601.
  6. O'Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clinics in chest medicine*. 1989 Sep;10(3):407-18. PubMed PMID:2673649.
  7. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clinical microbiology reviews*. 2003 Apr;16(2):319-54. PubMed PMID:12692101. Pubmed Central PMCID:153139.
  8. Gopinath K, Singh S. Non-tuberculous mycobacteria in TB-endemic countries: are we neglecting the danger? *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(4):e615. PubMed PMID: 20436962. Pubmed Central PMCID:2860495.
  9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Feb 15;175(4):367-416. PubMed PMID:17277290.
  10. Elkard I, Zaghba N, Benjelloun H, Bakhatar A, Yassine N. [Silicotuberculosis]. *Revue de pneumologie clinique*. 2016 Jan 11. PubMed PMID: 26790716. La silicotuberculose.
  11. Milovanovic A, Nowak D, Milovanovic A, Hering KG, Kline JN, Kovalevskiy E, et al. Silicotuberculosis and silicosis as occupational diseases: report of two cases. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011 Jul-Aug;139(7-8):536-9. PubMed PMID:21980669.
  12. Oliveira Abrao de C, Araujo Filho de JA. *Mycobacterium sherrisii* Lung Infection in a Brazilian Patient with Silicosis and a History of Pulmonary Tuberculosis. *Case reports in infectious diseases*. 2015;2015:498608. PubMed PMID: 26557395. Pubmed Central PMCID:4628689.
  13. Childhood Vaccination Schedule - Turkey: Republic of Turkey; [geraadpleegd op 09/02/2016]. [www.saglik.gov.tr/EN/belge/2-44/childhood-vaccination-schedule---turkey.html](http://www.saglik.gov.tr/EN/belge/2-44/childhood-vaccination-schedule---turkey.html).
  14. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *Jama*. 1994 Mar 2;271(9):698-702. PubMed PMID: 8309034.
  15. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2006 Nov;10(11):1192-204. PubMed PMID:17131776.
  16. Opvolgen van tuberculinehuidtest [Richtlijn]. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding; [geraadpleegd op 10/02/2016]. [www.vrgt.be/tuberculose/documentatiecentrum/richtlijnen](http://www.vrgt.be/tuberculose/documentatiecentrum/richtlijnen).
  17. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 Sep 23;356(9235):1099-104. PubMed PMID:11009160.
  18. Tuberculosis country profiles:World Health Organization;[geraadpleegd op 10/02/2016]. [www.who.int/tb/country/data/profiles/en](http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en).
  19. Tuberculosis fact sheet: World Health Organization; [geraadpleegd op 10/02/2016]. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/).
  20. Reyn von CF, Arbeit RD, Horsburgh CR, Ristola MA, Waddell RD, Tvaroha SM, et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *The Journal of infection*. 2002 Apr;44(3):166-70. PubMed PMID:12099743.

21. Cafri U, Aslan G, Direkel S, Tarhan G, Ceyhan I, Emekdas G. [Identification and isolation of non-tuberculous mycobacteria from environmental samples]. Mikrobiyoloji bulteni. 2010 Jul;44(3):395-403. PubMed PMID: 21063989. Cevre orneklerinden tuberkuloz disi mikobakterilerin izolasyonu ve tanimlanmasi.
22. Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux M, et al. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. The international journal of tuberculosis and lung disease:the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2004 Oct;8(10):1186-93. PubMed PMID:15527150.