

University of Groningen

Tuberculose op de kinderleeftijd

Schölvinck, Elisabeth H.

Published in:
Tijdschrift voor Infectieziekten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Schölvinck, E. H. (2008). Tuberculose op de kinderleeftijd. *Tijdschrift voor Infectieziekten*, 3(2), 61-68.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Tuberculose op de kinderleeftijd

Tuberculosis in childhood

Auteur E.H. Schölvinck

Trefwoorden kinderen, leeftijd, tuberculose, ziekteverschijnselen

Key words age, children, clinical manifestations, tuberculosis

Samenvatting

De leeftijd waarop een kind geïnfecteerd wordt met *Mycobacterium tuberculosis*, speelt een belangrijke rol bij de kans op ziekte na de infectie en de voornaamste klinische verschijnselen daarbij. Kinderen jonger dan 12 jaar presenteren zich met andere vormen van tuberculose dan adolescenten en volwassenen. Beter inzicht in de immunologische achtergronden van tuberculose bij kinderen kan nieuw begrip over dit fenomeen geven. Het belangrijkste obstakel voor tijdige diagnose en behandeling is nog altijd het ontbreken van betrouwbare diagnostische middelen.

(Tijdschr Infect 2008;3:61-7)

Summary

The age at which a child gets infected with *Mycobacterium tuberculosis*, plays an important role in the risk for disease after infection and the dominant clinical symptoms. Children under 12 years of age present with different forms of tuberculosis than adolescents and adults. Improved insight in the immunological background of tuberculosis in children will provide new understanding of this phenomenon. The main obstacle for timely diagnosis and treatment is still the lack of specific diagnostic tools.

Inleiding

Tuberculose (TB) in al haar verschijningen is ook op de kinderleeftijd een complexe ziekte. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van verschillende aspecten van TB bij kinderen, met speciale aandacht voor de fenomenen die anders zijn dan van TB bij adolescenten en volwassenen.

Epidemiologie

Een derde van de wereldbevolking is geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis* en de World Health Organization (WHO) schat dat wereldwijd elk jaar ongeveer 9 miljoen mensen ziek worden door TB, waarvan 11% kinderen onder de leeftijd van 15 jaar.¹ In 2005 bedroeg de incidentie van TB in Nederland 7,1/100.000 voor de gehele bevolking.² In

totaal waren er 1.157 geregistreerde TB-patiënten, waarvan 4,8% kinderen tussen 0 en 14 jaar. Hier van zijn een groot aantal kinderen afkomstig uit immigrantengezinnen.

Infectie met *M. tuberculosis*

Infectie met *M. tuberculosis* vindt vrijwel altijd aërogeen plaats. De individuele kans op besmetting is afhankelijk van de hoeveelheid mycobacteriën in de ingeademde lucht. Hiermee samenhangende belangrijke risicofactoren zijn de bacteriële 'load' van de indexpatiënt, de intensiteit van het contact, en de plaats (kleine en/of slecht geventileerde ruimte) waar het contact heeft plaatsgevonden. Kinderen jonger dan 12 jaar zijn zelf bijna nooit besmettelijk en worden geïnfecteerd door een infectieuze adolescent of volwassene.

Tabel 1. Leeftijdspecifiek risico voor tuberculose na primaire infectie met *Mycobacterium tuberculosis* bij immunocompetente kinderen.

| Leeftijd (jaar) | Risico op tuberculose (%) |
|-----------------|---------------------------|
| <1 | 50 |
| 1-2 | 20-25 |
| 2-5 | 5 |
| 5-10 | 2 |
| >10 | 10-20 |

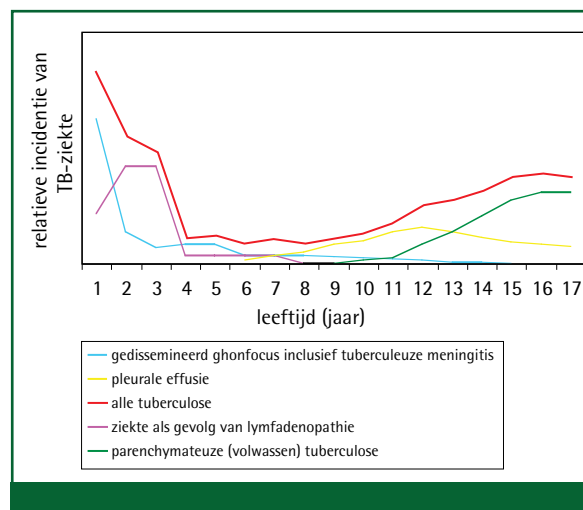
Een positieve huidreactie op intradermaal toegediend 'purified protein derivate' (PPD) is een teken van infectie en wordt bij een jong kind (<5 jaar) beschouwd als een teken van recente infectie. Latente tuberculeuze infectie (LTBI) is gedefinieerd als een positieve huidtest bij afwezigheid van ziektesymptomen.

De kans dat een kind na infectie met *M. tuberculosis* ziekte ontwikkelt, wordt grotendeels bepaald door de leeftijd waarop het kind geïnfecteerd wordt (zie Tabel 1).³

Pathogenese

Onafhankelijk van de prevalentie van de infectie, bestaat er een opvallende leeftijdsafhankelijke gevoeligheid voor verschillende vormen van TB (zie Figuur 1).

Wanneer *M. tuberculosis* zich nestelt in de eindstandige luchtwegen, ontstaat een klein parenchymateus infiltraat (het 'ghonfocus'; genoemd naar de man die in 1912 voor het eerst het primaire focus in de longen en de relatie met de drainerende klieren bij kinderen beschreef). Vermenigvuldigende bacteriën draineren naar de regionale lymfklieren, waarbij na 4-6 weken het primaire complex wordt gevormd dat bestaat uit het initiële ghonfocus en de betrokken lymfklieren. Primaire TB is per definitie het pathogene gevolg van onvoldoende beheersing van het primaire complex. Mediastinale lymfadenopathie is de meest voorkomende ziekte-expressie hiervan. Parenchymateuze longafwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van obstructie of directe aantasting van de luchtwegen. Pleurale effusie kan zulke parenchymateuze laesies begeleiden, maar komt ook voor in afwezigheid van uitgebreide longafwijkingen. Vanuit het ghonfocus kunnen mycobacteriën zich eventueel hematogeen verspreiden en extrapulmonale,

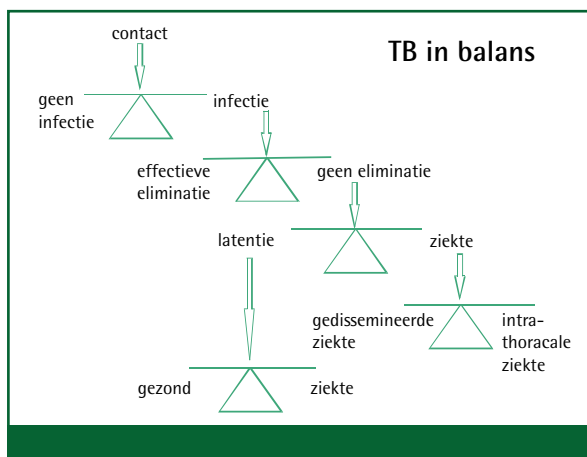


Figuur 1. Relatieve incidentie van verschillende vormen van tuberculose (TB) naar leeftijd.³

gedissemineerde ziekte veroorzaken in andere organen dan de longen. Vóór de puberteit lijden kinderen vrijwel altijd aan een vorm van primaire TB. Met een goed immuunsysteem zal de geïnfecteerde persoon het primaire complex opruimen, en bij de meeste mensen zal het primaire complex dus symptomeloos genezen. Latent kunnen wel enkele levensvatbare mycobacteriën aanwezig blijven. Vanaf het begin van de puberteit wordt de dominante presentatie van TB het klassieke beeld van de post-primaire (volwassen) TB met uitgebreide parenchymateuze, necrotiserende (verkazende) afwijkingen met holtevorming van de longen. De oorzaak voor deze leeftijdsafhankelijke omslag in ziekte-expressie is niet bekend, maar speculatief wordt gedacht aan veranderende hormoonspiegels tijdens de puberteit. Bij congenitale TB, de zeldzame, niet aërogeen, maar transplacentair tot stand gekomen infectie met *M. tuberculosis*, ligt het primaire focus in de lever en de bijbehorende regionale lymfadenopathie in de leverhilus, van waaruit hematogene verspreiding naar andere organen plaatsvindt.⁴ De meeste neonaten met TB zijn echter post partum aërogeen besmet door hun moeder of andere infectieuze contacten.

Immunologie van tuberculose

De balans van de mogelijke consequenties na contact met *M. tuberculosis* wordt beïnvloed door vele factoren. (In)competentie van het immuunsysteem is de belangrijkste factor voor het ontwikkelen van ziekte na een infectie met *M. tuberculosis* (zie Figuur 2). Immunocompetentie wordt bepaald door



Figuur 2. Het figuur symboliseert de mogelijke consequenties na contact met *Mycobacterium tuberculosis*, waarbij op verschillende momenten na infectie wel of geen ziekte kan ontwikkelen.

de samenhang tussen alle componenten van het immuunsysteem, inclusief de lokale afweer in de luchtwegen. Uit zowel experimenteel als humaan onderzoek is echter bekend dat adequate type I cellulaire immuniteit in ieder geval onontbeerlijk is voor de beheersing van de infectie én de expressie van de ziekte. Patiënten met gehele of gedeeltelijke deficiënties in signaalsystemen waarbij IFN- γ , IL-12 en TNF- α zijn betrokken, hebben in het algemeen een verhoogde gevoeligheid voor ziekte door mycobacteriën.⁵ Niemand twijfelt eraan dat de leeftijdsafhankelijke kans op het ontstaan van ziekte na infectie en de daarbij horende prevalentie ziektebeelden samenhangen met leeftijdsgerelateerde immunocompetentie. Op dit moment zijn echter nog weinig wetenschappelijke wapenfeiten gepubliceerd die dit fenomeen voor TB verklaren, afgezien van boeiende speculaties.^{6,7} Ofschoon het alleen al om ethische redenen moeilijk is om dit soort onderzoek bij kinderen te doen, zijn er gelukkig ook op dit gebied onderzoeksgroepen bezig.⁸

Symptomatologie

Uit onderzoek dat is gedaan in de periode vóór chemotherapie beschikbaar was, kan een redelijk beeld gevormd worden van het natuurlijke beloop van TB op de kinderleeftijd. Recentelijk zijn hiervan uitstekende overzichten met betrekking tot de intrathoracale vormen van TB gepubliceerd.^{9,10}

Ongecompliceerde hilaire lymfadenopathie kan relatief symptomeloos verlopen en heeft zonder chemotherapie een goede prognose, met 50% kans op

genezing.³ Adenopathie die de luchtwegen aantast, is meestal progressief en geeft in het algemeen symptomen. Hoesten en lokaal piepen (zonder benauwdheid) zijn luchtweggerelateerde symptomen, maar ook algemene verschijnselen als koorts, gewichtsverlies en 'failure to thrive' passen hierbij.

Bij de zeldzame miliaire vorm van TB heeft uitgebreide hematogene verspreiding van *M. tuberculosis* in de longen, maar vaak ook naar andere organen, plaatsgevonden. Kinderen zijn hierbij meestal acuut ernstig ziek met hoge koorts en benauwdheid.

Tuberculeuze meningitis (TBM) is de meest voorkomende extrathoracale vorm van TB op de (jonge) kinderleeftijd en manifesteert zich in eerste instantie met, vaak subtiele, meningeale prikkelingsverschijnselen en temperatuursverhoging. TBM is zonder behandeling een agressieve ziekte en op het moment van diagnose is vaak al permanente schade ontstaan. Andere extrathoracale vormen van TB die met enige regelmaat bij kinderen worden gezien, zijn tuberculeuze lymfadenopathie (cervicaal of peritoneaal) en tuberculeuze osteomyelitis.

De diagnose TB wordt vaak laat gesteld, omdat de symptomatologie van alle TB op de kinderleeftijd weinig specifiek is en zelden een acuut beloop heeft. Bovendien bestaat er in endemische gebieden onvoldoende toegang tot adequate diagnostiek en figureert in niet-endemische gebieden TB laag in de differentiaaldiagnostische lijst.

Aanvullende diagnostiek

Contactonderzoek

Eén van de diagnostische criteria voor TB bij kinderen is contact met een infectieuze TB-patiënt. Wanneer een kind, van wie bekend is dat het nauw contact heeft met een volwassene met TB, zich presenteert met ziekteverschijnselen die zouden kunnen passen bij TB, ligt het voor de hand TB in de differentiaaldiagnose op te nemen. Omgekeerd kan contactonderzoek in de diagnostische 'work-up' naar TB bij individuele kinderen een aanvulling betekenen.

Het verkrijgen van materiaal voor microbiologisch onderzoek

Bij jonge kinderen is het afnemen van sputum lastig: er is weinig sputumproductie en kinderen slikken het meestal door. Het induceren van sputum met hypertoon zout en afnemen van nasofaryngeaal spoelsel zijn in researchsetting aanvullend gebleken, maar moeten hun waarde in de praktijk nog beves-

tigen.¹¹ De potentiële meeropbrengst van een (invasieve) bronchoalveolaire lavage is ook in research-setting bij kinderen nog niet gebleken.¹² Nuchtere maaginhoud (op 3 verschillende dagen afgenomen voordat de patiënt zich uit horizontale houding opricht) blijkt nog steeds een van de meest optimale patiëntenmaterialen om bij kinderen met intrathoracale afwijkingen *M. tuberculosis* aan te tonen.

Extrathoracale lymfadenopathie leent zich voor het afnemen van bipten. Dit is meestal de aangewezen methode om de diagnose met enige zekerheid te stellen. Hierbij moet gestreefd worden naar een excisiebiopsie, omdat een incisiebiopsie vaak aanleiding geeft tot fistelvorming. Dunnenaaldbiopsieën zijn in geofende handen een redelijk en minder invasief alternatief. Het probleem hierbij is echter nogal eens de representativiteit van het materiaal. Bij het vermoeden op tuberculeuze osteomyelitis moet getracht worden een botbiopsie af te nemen.

Naast de moeilijkheden bij het verkrijgen van representatief materiaal bij kinderen, is een heel belangrijk obstakel in de diagnostiek het feit dat de bacteriële 'load' in het algemeen gering is en het microbiologische bewijs voor TB bij kinderen daarom vaak ontbreekt. PCR-technieken op diverse materialen (inclusief liquor) zijn weliswaar veelbelovend voor de paucibacillaire TB bij kinderen, maar de tot nog toe verschenen studies zijn niet conclusief, wat deels wordt verklaard door het ontbreken van een andere gouden standaard dan een positieve kweek. Het is wél zo dat iedere opbrengst van microbiologisch onderzoek van het sputum toeneemt met de ernst van de intrathoracale afwijkingen.

Beeldvorming

Een thoraxfoto in 2 richtingen is voor de mediastinale lymfadenopathie met of zonder longafwijkingen het eerst aangewezen beeldvormend onderzoek. Een CT-scan is sensitiever, maar heeft het nadeel van de grotere stralenbelasting en de noodzaak om jonge kinderen te sederen. Beide methoden zijn niet erg specifiek op de kinderleeftijd.

Bij (een verdenking op) TBM is CT- of MRI-onderzoek met contrast van de hersenen aangewezen, waarop afwijkingen vooral basaal worden gevonden en ook de mate van hydrocefalus kan worden beoordeeld.¹³

Huidtests en 'interferon- γ release assays' (IGRA's)

De meest gebruikte en best gestandaardiseerde huidtest is de test volgens Mantoux, waarbij 5 tuberculine-eenheden PPD intradermaal worden ge-

spoten en 48-72 uur later de transverse diameter van een induratie (niet de roodheid) wordt gemeten. De induratie is immunologisch gezien een vertraagde overgevoelighedsreactie en wordt 6-8 weken na een infectie met *M. tuberculosis* positief. Immuunsuppressie als gevolg van medicijngebruik, chronische ziekten met immuundeficiënties en ondervoeding, maar ook kinderziekten (waterpokken, mazelen) en jonge leeftijd (<1 jaar) kunnen anergie veroorzaken. PPD is een filtraat van gekweekt *M. tuberculosis* met meer dan 200 antigenen die ook aanwezig zijn in de meeste andere non-tuberculeuze bacteriën, inclusief *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Als gevolg hiervan is de specificiteit voor *M. tuberculosis* relatief laag. De potentiële interferentie met BCG-vaccinatie en andere atypische mycobacteriën geeft interpretatieproblemen bij de huidtest. De WHO-richtlijn voor management van tuberculose bij kinderen uit 2006 bepaalt dat een induratie van 10 mm als positief moet worden beschouwd bij alle kinderen, onafhankelijk van BCG-vaccinatie. Bij hiv-geïnfecteerde of ernstig ondervoede kinderen geldt een induratie >5 mm als positieve uitslag. De conclusie van een recente meta-analyse over het effect van BCG-vaccinatie op de huidtest concludeert dat bij >15 mm induratie infectie met *M. tuberculosis* waarschijnlijk is.¹⁴ In de nieuwe Nederlandse richtlijn wordt bij een induratie >15 mm een voorafkans op recente besmetting van >10% nog in de overweging betrokken.¹⁵ Dit zal in de praktijk de interpretatie bemoeilijken.

Een correcte technische uitvoering van de mantouxtest vereist (bij)scholing en ervaring en de testpersoon moet 48-72 na het zetten van de test terugkomen voor het aflezen. Met name bij screeningsoperaties is dit lastig.

De genoemde intrinsieke en operationele nadelen van de huidtests met PPD hebben geleid tot het zoeken naar alternatieven. De ontwikkelde alternatieven maken gebruik van het feit dat IFN- γ in de immunologische respons op mycobacteriële antigenen een centraal cytokine is. Daarnaast zijn het laatste decennium de vruchten geplukt van uitgebreid mycobacterieel genotypisch onderzoek. Dit heeft geleid tot de typering van eiwitten die specifiek zijn voor *M. tuberculosis* dan PPD, zoals 'early secretory antigenic target-6' (ESAT-6) en 'culture filtrate protein 10' (CFP10). Op dit moment zijn 2 commerciële tests in de handel: de QuantiFERON[®]-TB Gold en de T.Spot.[™]TB. De QuantiFERON[®]-TB Gold-test is in essentie een in volbloed gestimuleerde test waarbij IFN- γ middels een ELISA in het

supernatant van de celweek gemeten wordt. Bij de T.Spot.TMTB-test wordt in geïsoleerde lymfocyten IFN- γ in geactiveerde T-cellen gekwantificeerd via een ELISPOT-techniek. Het nadeel van de huidtest (de proefpersoon moet terugkomen) wordt met deze in-vitrotests omzeild, maar de technische laboratorische obstakels en de kosten betekenen wel nieuwe operationele obstakels. Het voert in dit verband te ver om een uitgebreide analyse van deze tests te beschrijven, maar ze zijn voor de routine diagnostische toepassing bij kinderen van verschillende leeftijden en populaties nog onvoldoende gevalideerd. Een recente publicatie lijkt er wel op te wijzen dat IGRA's, in combinatie met de mantouxtest, kunnen helpen bij de differentiatie tussen tuberculeuze en andere mycobacteriële infecties bij kinderen.¹⁶ Een belangrijke opmerking is nog dat vooralsnog de enige pretentie van deze diagnostiek is dat een infectie met *M. tuberculosis* aangetoond wordt. Daarmee kan (nog) geen uitspraak over ziekte worden gedaan.¹⁷

Behandeling

De principes van de medicamenteuze behandeling van TB met meerdere tuberculostatika zijn niet anders voor kinderen dan voor volwassenen. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijnen.¹⁸ De bijwerkingen van de gebruikelijke medicijnen (isoniazide, rifampicine en pyrazinamide) komen bij kinderen veel minder vaak voor dan bij volwassenen. Bij jonge kinderen zijn optische neuritis en het verlies van rood-groenkleuren zien als gevolg van ethambutolgebruik niet te testen, maar deze bijwerkingen komen in de praktijk bijna niet voor.¹⁹ De gegevens van de indexpatiënt, voorafgaande TB-behandeling en het gebied van herkomst kunnen resistentie van de *M. tuberculosis*-stam doen vermoeden. Het medicatiebeleid zal dan aangepast moeten worden. Het belangrijkste praktische probleem bij de toediening van medicatie aan jonge kinderen is dat men afhankelijk is van drankjes, die geweigerd en uitgespuugd kunnen worden. Daarnaast is de geleide verantwoordelijkheid voor de langdurige medicatie-inname naar verzorgers soms een punt van zorg. Maagsondes en/of 'direct observed therapy' (DOT) via de inschakeling van de tuberculoseafdeling van de GGD kunnen hierbij uitkomst bieden. Corticosteroïden moeten zeker overwogen worden bij TBM en kunnen geïndiceerd zijn bij de behandeling van obstructieve mediastinale lymfadenopathie, wanneer grote delen van de long daar pathologisch bij betrokken lijken.^{20,21}

Preventie

BCG-vaccinatie

BCG is wereldwijd het meest toegediende vaccin. Ondanks de controversiële status als een van de minst effectieve vaccins werd in een recente meta-analyse een effectiviteit van 75% voor TBM en miliaire TB berekend, waarmee het een uiterst kosteneffectieve preventie is.²² De WHO adviseert BCG-vaccinatie op de kinderleeftijd voor alle landen waar de TB-incidentie >5/100.000 is.¹ In Nederland worden kinderen gevaccineerd wanneer 1 of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar gevaccineerd zou moeten worden. De effectiviteit van het vaccin tegen intrathoracale TB bij kinderen is lager (0-50%) en de bescherming van het vaccin voor TB bij adolescenten is dubieus.

De wereld wacht op betere vaccinatiestrategieën met of zonder BCG. Vaccinstudies voor TB zijn intrinsiek lastig, gezien de lange tijdsperiode tussen infectie en ziekte. Om die reden wordt naarstig gezocht naar immunologisch meetbare, correlerende maten voor bescherming tegen ziekte.

Chemoprophylaxe

Profylactische therapie wordt onder 2 omstandigheden gegeven:

1. Bij jonge kinderen (<5 jaar), die in nauw contact zijn met infectieuze TB-patiënten, ter voorkoming van (latente) infectie, maar vooral van ziekte.
2. Bij personen met LTBI ter voorkoming van een reactivering op latere leeftijd. Voor de behandeling van LTBI zijn recentelijk zowel in Nederland als de Verenigde Staten richtlijnen gepubliceerd.^{15,23,24}

Tuberculose en hiv

De voorafkans op besmetting met *M. tuberculosis* is bij hiv-geïnfecteerde kinderen groter, omdat zij meer *M. tuberculosis*-geïnfecteerde volwassenen in hun omgeving hebben. Wereldwijd is dit een groot probleem, mede omdat de verschijnselen van een symptomatische hiv-infectie bij kinderen erg lijken op die van een symptomatische TB. Preventieve maatregelen met chemoprophylaxe blijken effectief en veilig, maar de implementatie hiervan zal moeilijk zijn in landen waar geld en middelen schaars zijn.²⁵ Bijwerkingen van het levend verzwakte BCG-vaccin bij kinderen met een gedeprimeerd immuunsysteem als gevolg van een hiv-infectie zijn goed beschreven.²⁶ De WHO blijft echter, omdat de baten groter zijn dan de verliezen, BCG adviseren voor alle kinderen in landen met een hoge TB-incidentie. In

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het risico op actieve tuberculose na een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* is afhankelijk van de leeftijd waarop het kind geïnfecteerd wordt en is het hoogst bij kinderen jonger dan 2 jaar.
2. De klinische presentatie van tuberculose bij kinderen jonger dan 12 jaar is variabel en vaak anders dan bij adolescenten en volwassenen.
3. Voor de diagnostiek naar tuberculose bij kinderen is men nog steeds afhankelijk van diagnostische handvatten die al lang in gebruik zijn, zoals contactonderzoek, kweek van de nuchtere maaginhoud, een thoraxfoto en een mantouxtest.

Nederland wordt geadviseerd kinderen niet te vaccineren met BCG als ze hiv-geïnfecteerd zijn.

Conclusie

Het spectrum van TB bij kinderen is zowel voor de clinicus als de onderzoeker boeiende materie, maar het zal duidelijk zijn dat men het in de praktijk veelal moet doen met inzichten uit het verleden. Nieuwe, betere diagnostische handvatten zijn dringend gewenst om infectie en ziekte te diagnosticeren en te behandelen. Hiermee vermindert niet alleen de last van TB op de kinderleeftijd op kortere termijn, maar wordt ook het reservoir van toekomstige infectieuze TB-patiënten op lange termijn verkleind. Daarnaast zal meer kennis over de leeftijdsafhankelijke ontwikkeling van het immuunsysteem de pathogenese van TB op de kinderleeftijd verhelderen.

Referenties

1. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2006. WHO/HTM/TB/2006.371. Te raadplegen op: www.who.int (bekeken op 21 maart 2008).
2. *Tuberculose in Nederland 2005, Surveillance rapport over de tuberculosesituatie in Nederland*. KNCV Tuberculosefonds, 2007. ISBN-nummer: 978907786. Te raadplegen op: www.kncvtbc.nl (bekeken op 21 maart 2008).
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis. *Old Wisdom and New Challenges*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
4. Cantwell MF, Shebab ZM, Costello AM, Sands LD, Green WF, Ewing EP, et al. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1051-4.
5. Van der Vosse E, Hoeve M, Ottenhof TH. Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae. *Lancet Infect Dis* 2004;4:739-49.
6. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997;131:16-26.
7. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:658-74.
8. Hanekom WA, Hughes J, Mavinkurve M, Mendillo M, Watkins M, Gamielidien H, et al. Novel application of a whole blood intracellular cytokine detection assay to quantitate specific T-cell frequency in field studies. *J Immunol Methods* 2004;291:185-95.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Dis* 2004;8:278-85.
10. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
11. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:97-8.
12. Bibi H, Mosheyev A, Shoseyov D, Feigenbaum D, Kurzbar E, Weiler Z. Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? *Chest* 2002;122:1604-8.
13. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:876-85.

14. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
15. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie (LTBI). 2007. Te raadplegen op: www.kncvtbc.nl (bekeken op 21 maart 2008).
16. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon- γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-8.
17. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007;44:74-7.
18. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Medicamenteuze Behandeling van Tuberculose 2005. Te raadplegen op: www.nvalt.nl (bekeken op 21 maart 2008).
19. World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: Literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. 2006. WHO/HTM/TB/2006.365. Te raadplegen op: www.who.int (bekeken op 21 maart 2008).
20. Schoeman JF, Van Zijl LE, Laubscher A, Donald PR. Effects of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-31.
21. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, Toppet V, Spehl M, Dab I. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Dis Child* 1990;65:1222-6.
22. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis and military tuberculosis world wide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
23. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175-201.
24. Van Hest R, Van Altena R, Arend SM, Baars H, Van Loenhout J, Hartwig NG. De diagnostiek en behandeling van latente tuberculose infectie in kinderen. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2006;74:25-31.
25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomized controlled trial. *BMJ* 2007;334:136.
26. Hesselting AC, Marais B, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Fausset P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25:14-8.

Ontvangen 16 januari 2007, geaccepteerd 29 juni 2007.

Correspondentieadres

Mw. dr. E.H. Schölvinck, kinderarts-infectioloog/
immunoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Beatrix Kinderziekenhuis
Postbus 30001
9700 RB Groningen
E-mailadres: e.h.scholvinck@bkk.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.