Diagnostische work-up van cervicale lymfadenopathie bij kinderen

Sophie De Bock en Annelien Dejonckheere, Universiteit Gent

Promotor: Jan Verbakel, Universiteit Leuven

Co-promotor: Stefan Delrue, AZ Sint-Lucas Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2019 – 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wend u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Voorwoord

Deze masterproef is geschreven in kader van de opleiding master-na-master in de Huisartsgeneeskunde. Het was ons volgend hoofdstuk na de basisopleiding geneeskunde, een toepassing van de 'boekenkennis' die we de jaren voorheen vergaarden. Vol goede moed startte eind 2019 'het echte werk'; we gingen aan de slag als HAIO. De complementariteit van het werken in de huisartsenpraktijk en het continue leerproces, het vergaren en op eigen verantwoordelijkheid verdiepen van kennis, is de grootste meerwaarde van deze opleiding, maar ook de grootste uitdaging. De zoektocht naar de balans tussen de rollen van huisarts, student en 'zelfzorgende mens' bleek niet altijd evident. Voeg daarbij nog het schrijven van een tweede masterproef én de grootste gezondheidscrisis van de eeuw - niet onze eigen woorden - en de uitdaging is compleet. Werken en leren tijdens de COVID-pandemie gaf ons echter ook een unieke kans om te leren hoe we door middel van samenwerking onszelf (als mens en als arts) en onze patiënt het best kunnen helpen.

Wanneer we voor grote gezondheidscrisissen als de COVID-pandemie komen te staan, blijkt het hebben van een sterk team van doorslaggevende waarde; op macroniveau - globaal, nationaal, maatschappelijk - maar ook dichterbij. Een sterke huisartsenkring, een nauwe samenwerking met de ziekenhuizen, een goed draaiend team van collega's in de huisartsenpraktijk én de onaflatende steun van je persoonlijk netwerk, inclusief die goede vriendin waarmee je een masterproef mag schrijven. Samen balans zoeken in het HAIO-zijn, zware momenten delen maar ook elkaar motiveren om door te zetten, groeien als arts en als mens; achter deze masterproef schuilt zoveel meer dan de onderzoeksresultaten die u zo dadelijk zult lezen.

Maar we presteerden dit niet alleen, we konden rekenen op de begeleiding van een aantal ervaren artsen die tijdens diezelfde gezondheidscrisis toch de tijd vonden om ons bij te staan in onze prille ervaringen in het wetenschappelijk onderzoek. Allereerst wensen wij onze promotor Prof. Dr. Jan Verbakel te bedanken voor de mogelijkheid ons te mogen toeleggen op een onderwerp naar keuze, en hierbij het kader van de masterproef aan te reiken en op te volgen. Daarnaast danken wij ten zeerste onze co-promotor om ons dit boeiend onderwerp aan te rijken, met name Dr. Stefan Delrue. Als NKO arts verbonden aan het AZ Sint Lucas Gent bood hij ons de kans de brug te maken naar de tweede lijn. Ook danken wij Dr. Van Hooimissen, pediater werkzaam in AZ Sint-Vincentius Deinze, voor zijn tijd en inzet en voor het formeel en informeel delen van wederzijdse inzichten.

Tot slot en misschien wel bovenal richten wij een dankwoord tot elkaar. Bedankt voor de vele uren aan samenwerking, de online aanwezigheid tijdens de vele lockdowns, de woonkamer omgevormd tot studiebureau toen 'de coronamaatregelen' het weer toelieten en de vele uren in De Krook bibliotheek wanneer we weer bijna vrij mochten zijn. Het was een avontuur van hoogtes en laagtes, een rode draad waarop we koorddansten tijdens onze gehele huisartsopleiding, maar bovenal zijn wij uitermate fier op elkaar.

-Education is the passport to the future, for tomorrow belongs to those who prepare for it today-

Inhoudsopgave

Abstract
1. Inleiding ... 1
1.1 Context en motivatie ... 1
1.2 Onderzoeksvraag en doelstelling ... 1
1.3 Casuïstiek ... 1
1.4 Achtergrond en begrippenkader ... 2
1.4.1 Anatomie ... 2
1.4.2 Fysiologie ... 3
1.4.3 Histologie ... 4
1.4.4 Lymfadenopathie ... 4
1.4.5 Epidemiologie ... 5
1.4.6 Etiologie ... 5
1.4.7 Complicaties ... 5
2. Methodologie ... 5
3. Resultaten: Literatuurstudie ... 8
3.1 Anamnese ... 8
3.2 Klinisch onderzoek ... 9
3.3 Differentiaaldiagnose ... 10
3.3.1 Acute CLA ... 11
3.3.2 Subacute en chronische CLA ... 12
3.4 Aanvullend onderzoek ... 13
3.4.1 Algemeen bloedonderzoek ... 13
3.4.2 Microbiologie ... 14
3.4.3 Beeldvorming ... 16
3.4.4 Weefselonderzoek ... 18
3.5 Diagnostische work-up ... 19
3.5.1 Bestaande flowcharts ... 19
3.5.2 Tentatief protocol voor de eerste lijn ... 20
4. Resultaten: Implementatiefase ... 21
5. Resultaten: Finale flowchart ... 22
6. Discussie ... 24
6.1 Bevindingen ... 24
6.2 Beperkingen ... 25
6.3 Implementatie en toekomstige doelen ... 25
7. Conclusie ... 26
Referentielijst ... 27
Bijlage 1. Differentiaaldiagnostische tabel ... 30
Bijlage 2. Vragenlijst semigestructureerd interview voor 3 medische disciplines ... 35
Bijlage 3. Afkortingenlijst ... 37
Bijlage 4. Goedkeuring ethische commissie ... 38
Bijlage 5. Goedkeuring protocol ... 39
Bijlage 6. Persoonlijke reflectie ... 44

Abstract

Achtergrond

Lymfadenopathie is een afwijkende toestand van de lymfeklier, typisch gekenmerkt door zwelling van de klier. Bij tekenen van inflammatie spreekt men van lymfadenitis. Bij kinderen komen gezwollen halsklieren of cervicale lymfadenopathieën frequenter voor dan bij volwassenen. Zo werd vastgesteld dat bij 38-45% van de gezonde kinderen palpabele cervicale lymfeklieren aanwezig zijn. De differentiaaldiagnose is breed. Benigne pathologie is meer prevalent dan maligne pathologie. Zo is een banale virale bovenste luchtweginfectie de belangrijkste oorzaak van cervicale lymfadenopathie bij kinderen, waardoor dit ook frequent in de eerste lijn wordt gezien. Uitzonderlijk kunnen neoplastische oorzaken aan de grondslag liggen. Dit kan bij zowel de zorgverleners als bij de ouders tot bezorgdheid leiden.

Doelstelling

Het doel van deze literatuurstudie is om een diagnostisch protocol voor cervicale lymfadenopathie bij kinderen te bekomen, in de vorm van een flowchart die toepasbaar is voor de huisarts (in opleiding). Wij beogen met deze gestructureerde benadering een houvast te bieden bij de besliskunde. Anderzijds kan dit ook aanleiding geven tot consistentie in beleid, zodat aanvullend onderzoek op gerichte wijze wordt aangevraagd en niet te missen diagnoses correct worden verwezen naar de tweede lijn.

Methode

Via een grondige literatuurstudie op de elektronische databases Pubmed, Google scholar en Web Of Science werden relevante artikels gescreend op basis van titel en abstract en geïncludeerd na het doornemen van het artikel zelf. Op basis van bestaande flowcharts werd een tentatief protocol opgesteld en aangepast volgens toepasbaarheid en relevantie in de eerstelijns setting. Het tweede deel van deze masterproef bestaat uit de implementatiefase, waarbij dit tentatief protocol werd voorgelegd aan ervaren huisartsen, neus-keel-oorartsen en pediaters. Aan de hand van focusgroepinterviews en semigestructureerde vragenlijsten werd feedback verzameld. Deze vormden de basis voor verdere aanpassingen en het finaal bekomen van een definitieve flowchart.

Resultaten

De anamnese en het klinisch onderzoek zijn de belangrijkste diagnostische tools om het differentiaaldiagnostisch landschap te vernauwen en volstaan vaak om tot een correcte diagnose te komen. Een van de belangrijkste diagnostische vragen voor zowel de arts als de patiënt is of de lymfadenopathie verdacht is voor maligniteit. Een bloedonderzoek en/of een echografie zijn frequent aangevraagde, weinig ingrijpende aanvullende onderzoeken die richting kunnen geven. Bij diagnostische onzekerheid of bij lymfadenopathie die meer dan 6 weken persisteert, is overleg met tweede lijn aangewezen. Hieruit kan een advies tot verwijzing volgen voor bv. het verrichten van een bioptname, waarbij excisie van de volledige klier geldt als gouden standaard. Beeldvorming door middel van CT of MRI is enkel aangewezen ter voorbereiding van heelkundig ingrijpen, of op specifieke indicatie. De finale flowchart kan bij dit proces een hulpmiddel zijn. De bevraagde artsen waren het eens over de bruikbaarheid van deze tool.

Conclusie

Cervicale lymfadenopathie bij kinderen is een frequent voorkomende aandoening in de eerste lijn, en is meestal benigne. Echter is vroege diagnose van maligniteiten van belang. Gebaseerd op internationale literatuur konden wij een diagnostisch protocol uitwerken en aanpassen aan de Belgische eerstelijnszorgcontext. Dit protocol, onder de vorm van een flowchart, werd door de bevraagde artsen als bruikbaar en zinvol beschouwd. De ervaring van een arts speelt een grote rol in de medische besluitvorming. Verder onderzoek met betrekking tot de sensitiviteit en de specificiteit van technische onderzoeken bij CLA bij kinderen is nodig. Daarnaast zou het zinvol zijn om deze flowchart voor te leggen aan een grotere groep huisartsen, NKO-artsen en pediaters, om zo de praktische toepasbaarheid nog te vergroten.

1. Inleiding

1.1 Context en motivatie

Een gezwollen halsklier, ook wel cervicale lymfadenopathie (CLA) of - in mensentaal - een bolletje in de hals genoemd, is veel voorkomend bij kinderen. In de huisartsenpraktijk komt deze pathologie frequent voor, hetzij als aanmeldingsklacht, hetzij als toevallige vondst bij het klinisch onderzoek. Meestal gaat het om een banale bevinding bij gezonde kinderen, of een klinisch teken van een goedaardige pathologie. In die gevallen is er geen noodzaak tot verdere uitwerking. Echter, in sommige gevallen is verdere diagnostiek of doorverwijzing wel nodig om potentieel ernstige pathologieën op te sporen.

Er is nood aan een diagnostisch protocol voor de uitwerking van CLA bij kinderen in de huisartsenpraktijk. In de eerste lijn zijn anamnese en klinisch onderzoek vertrouwde diagnostische technieken, maar is de diagnostische meerwaarde van technische onderzoeken nog minder gekend. Er zijn momenteel geen formele richtlijnen over dit onderwerp, en de richtlijnen gerelateerd aan het onderwerp bieden momenteel onvoldoende onderbouwing voor de besluitvorming in de eerste lijn. Zo biedt *EBpracticenet* over het algemeen goede richtlijnen voor de huisarts toegepast op de Belgische populatie, maar de beschikbare richtlijn over het thema 'Vergrote lymfeklieren en andere knobbeltjes in de hals bij kinderen'(1) is beknopt en biedt geen diagnostisch kader. Anderzijds bestaan er in de internationale literatuur meerdere flowcharts over het onderwerp, maar zijn deze niet gericht op toepassing in de (Belgische) huisartsenpraktijk.

1.2 Onderzoeksvraag en doelstelling

Onze centrale onderzoeksvraag luidt: Welk diagnostisch stappenplan kan de huisarts gebruiken bij een klinisch beeld van CLA bij kinderen (<12 jaar)? Wij zullen onderzoeken welke klinische en technische onderzoeken bijdragen tot een correct en efficiënt beleid, en welke aandachtspunten er hierbij zijn voor huisartsen en arts-specialisten. Dit praktijk overstijgend project heeft als doel tot een werkbaar instrument te komen voor de Belgische huisarts. Bij een diagnostische work-up in deze setting is het primaire doel om de kans op een gemiste diagnose van potentieel ernstige pathologie te herleiden tot een minimum. Naast de klinische relevantie houden we hierbij nog twee aandachtspunten in het achterhoofd. Ten eerste dient rekening gehouden te worden met het multidisciplinaire aspect, met aandacht voor de samenwerking en communicatie tussen de eerste- en tweedelijns gezondheidswerkers. Daarnaast speelt het gezondheidseconomische aspect mee, waarbij aandacht voor een verantwoord gebruik van middelen alsook de sociale context van de (pediatrische) patiënt een rol spelen.

1.3 Casuïstiek

Graag introduceren we ons onderwerp aan de hand van drie casussen uit de praktijk. Casussen leren ons de diversiteit in verloop naargelang klinische en diagnostische bevindingen. Wij kozen ervoor om fictieve casussen te genereren op basis van klinische ervaringen uit de praktijk. Eén van de auteurs werkte als huisarts-in-opleiding op de ziekenhuisdienst pediatrie, alsook in de ambulante pediatrische praktijk. Ook hier was de hoge frequentie van CLA als bevinding bij klinisch onderzoek of als aanmeldingsklacht opvallend. 3 fictieve patiënten presenteren zich met initieel vergelijkbare verkoudheidsklachten:

Casus 1

Felix, een jongen van 3 jaar, was sinds een aantal weken verkouden. Hij hoestte en had rhinitisklachten. Hij kwam op consultatie bij de huisarts wegens aanhoudende klachten en verminderde eetlust. Klinisch besloot de huisarts tot een virale rhinofaryngitis met voortgeleide rhonchi. Het behandelingsplan bestond uit neusspoelingen en comforttherapie. Verder werd een afwachtende houding aangenomen. Enkele dagen later kwam Felix opnieuw bij de huisarts. Hij was suffer, minder speels, huilde veel en werd hangerig en prikkelbaar. Hij ontwikkelde koorts >38°C en kloeg van nekpijn. Klinisch werd een unilaterale acute otitis media (rechtszijdig) vastgesteld. Er waren geen tekenen van meningeale prikkeling. Omwille van de klinische achteruitgang en zieke indruk werd amoxicilline per os opgestart. Nog eens twee dagen later merkten de ouders een zwelling op achter het rechteroor van Felix. Hij had nog steeds koorts en een sterk verminderde intake. Bij inspectie werd een mild afstaand rechter oor gevonden met roodheid en warmte retroauriculair en t.h.v. het mastoïd. Bij palpatie werden rechts pijngevoelige harde klieren en links submandibulair ook enkele kleine klierzwellingen waargenomen. De huisarts verwees Felix naar het ziekenhuis omwille van de klinische

achteruitgang onder antibiotica en ter uitsluiting van een mastoïditis of een retro-auriculair abces. Op de spoedafdeling werd aanvullend onderzoek verricht:

- Laboratoriumdiagnostiek: CRP 188 mg/L, WBC 23. 360 x $10^3/mm^3$ met linksverschuiving, immuniteit voor Cytomegalovirus (CMV) en Epstein-Barr virus (EBV). Hemoculturen bleven negatief.
- Echo hals: bilaterale lymfadenitis retro-auriculair zonder argumenten voor abcedatie.
- Keelwisser: streptococcen A antigen test negatief, aerobe kweek negatief, gisten kweek negatief.

Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose '**bilaterale lymfadenitis colli met bacterieel bloedbeeld**' werd amoxicilline-clavulaanzuur intraveneus opgestart. Felix klaarde klinisch snel op. Er vond een controle plaats een week later bij de pediater, waarbij geen bijzonderheden werden vastgesteld.

Casus 2

Flore, een meisje van 7 jaar, kwam bij de huisarts omwille van verkoudheidsklachten sinds enkele dagen. Ze had keelpijn, oorpijn en een verstopte neus waardoor ze moeite had met ademhalen. Klinisch gaf Flore een vermoeide, zieke indruk, zonder koorts. De huisarts vond een rhinofaryngitis met tonsillitis rechts meer dan links. De trommelvliezen waren bilateraal zuiver, vermoedelijk ging het om gerefereerde otalgie. Verder bilaterale CLA, en een mild, niet jeukend exantheem merkbaar in het gelaat en t.h.v. de romp, wat de dagen voordien meer uitgesproken zou geweest zijn. De huisarts besloot tot een bovenste luchtweginfectie met een duidelijke tonsillitis. Aangezien er geen alarmsymptomen aanwezig waren, werd een afwachtend beleid met comforttherapie ingesteld. 2 dagen later was er sprake van een toegenomen algemene malaise en moeheid. Bij dit tweede klinisch onderzoek was de CLA prominenter aanwezig, alsook een periorbitaal oedeem. Een bloedafname bevestigde het klinisch vermoeden van **mononucleosis infectiosa** (EBV): CRP 3.74 mg/L, lymfocytose 5.68 x $10^3/mm^3$ met >10% atypische lymfocyten, licht verstoorde leverwaarden AST 66 U/L, ALT 80 U/L, EBV IgM +. Gezien het zelflimiterende karakter van de infectie werd comforttherapie voorgesteld en werd een afwezigheidsattest voor school voor 2 weken meegegeven. Flore herstelde tijdens deze periode zonder complicaties.

Casus 3

Basil, een jongen van 5 jaar, meldde zich bij de pediater met koorts en toenemende pijn in de mond sinds 2 dagen. Zijn mama was ongerust over de hierdoor sterk verminderde intake. Klinisch zagen we een subfebriel kind met normale groeicurves. Bij palpatie van de halsklieren werden pijnlijk gezwollen submandibulaire klieren vastgesteld. De keelinspectie toonde een forse tonsillaire opzetting bilateraal, multiple aften t.h.v. de mondmucosa en lateraal op de tong, en petechiën t.h.v. het palatum. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose '**herpangina' (coxsackievirus)** werd voor zijn comfort pijnstilling voorgeschreven. Er werd meegegeven dat deze virale aandoening zelflimiterend is, en dat de pijn een week kan aanhouden. Basil herstelde na enkele dagen zonder complicaties.

Zoals uit deze casussen blijkt, komen gezwollen halsklieren voor bij een variatie aan - vaak onschuldige en zelflimiterende - aandoeningen. De zwelling in de hals is meestal niet de hoofdklacht, maar een begeleidend symptoom. Toch kan het, afhankelijk van de andere klinische verschijnselen, een bevinding zijn die noopt tot verdere diagnostiek of doorverwijzing, zoals casus 1 illustreert. Het is de taak van de huisarts om uit te maken welke casussen hierom vragen. Alvorens in te gaan op de elementen van het diagnostisch proces, herhalen we nog even de nodige achtergrondkennis over lymfeklieren en lymfadenopathie.

1.4 Achtergrond en begrippenkader

Lymfadenopathie wijst op een afwijkende toestand van de lymfeklier. Wij kaderen hier kort de anatomie, de fysiologie, de histologie en de pathologie van de lymfeklieren.

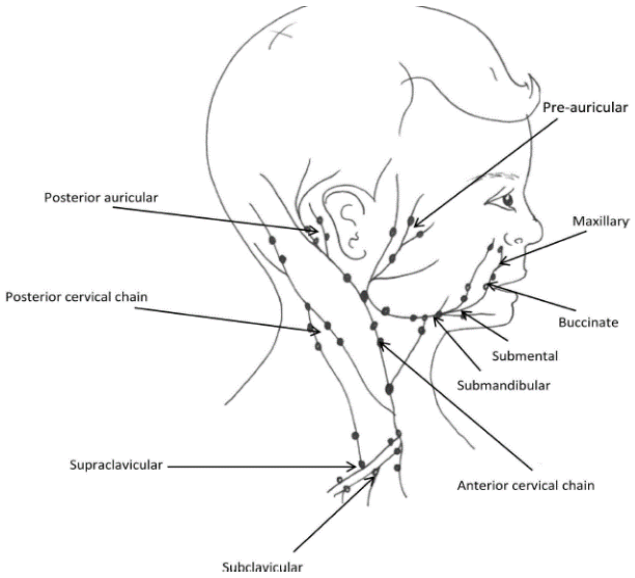
1.4.1 Anatomie

De cervicale lymfeklieren vormen een verzameling van een aantal lymfeklierregio's (cfr. Fig. 1). Er bestaan verschillende indelingen afhankelijk van de consensus. In de literatuur worden de regio's vaak met een cijfersysteem benoemd (level I, II, enz.). Voor de duidelijkheid van deze thesis werd echter geopteerd om de beschrijvende benamingen te gebruiken. Deze regio's omvatten de submentale, de submandibulaire, de anterieur cervicale, de posterieur cervicale, de supraclaviculaire, de pre-auriculaire en de retro-auriculaire lymfeklierregio's. Deze laatste situeren zich t.h.v. het mastoid. De anterieur cervicale lymfeklieren situeren zich anterieur of ventraal van de posterieure boord van de musculus sternocleidomastoideus (MSCM). Zij worden soms nog verdeeld in superieure, intermediaire of inferieure

lokalisatie. De posterieur cervicale lymfeklieren liggen posterieur of dorsaal van de posterieure boord van de MSCM. De suboccipitale lymfeklieren zijn niet aangeduid op de figuur, maar kunnen ook beschouwd worden als cervicale lymfeklieren (2).

De cervicale lymfeklieren draineren het hoofd- en halsgebied. Het kan relevant zijn te weten welke anatomische regio's naar welke klierstations draineren, om bijvoorbeeld de oorsprong van een infectieus of maligne proces te achterhalen. De submentale en submandibulaire klieren draineren de buccale mucosa, de kaak en de neus. Het klierstation rechts supraclaviculair draineert voornamelijk de thoracale regio en het klierstation links supraclaviculair draineert de overige delen van het lichaam, waaronder de abdominale regio en de onderste extremiteiten (via de ductus thoracicus (3).

Ter hoogte van de hals wordt er ook onderscheid gemaakt tussen oppervlakkig of diep gelegen lymfeklieren. De oppervlakkige lymfeklieren liggen op de MSCM en t.h.v. de Vena Jugularis externa. Deze ontvangen lymfe uit o.a. volgende regio's: lippen, mondholte, de huid van hoofd en hals. De diepe lymfeklieren liggen in de carotisschede, nabij de V. Jugularis interna. Zij ontvangen op hun beurt lymfe uit o.a. volgende regio's: farynx, larynx, trachea, oesofagus en posterieure neusholte (4,5).



Figuur 1: De verschillende lymfeklierstations bij de pediatrische patiënt. Figuur overgenomen en aangepast uit King *et al.* (6)

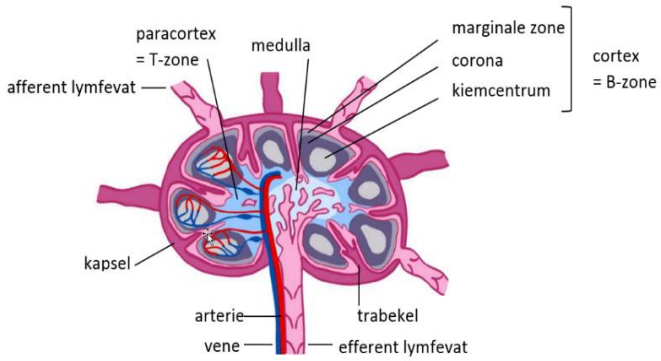
1.4.2 Fysiologie

Om de functie van lymfeklieren te begrijpen, volgt hier een beknopte opfrissing van de fysiologie van de immuunrespons. Het menselijke immuunsysteem is opgebouwd uit aspecifieke en specifieke immuniteit. De aspecifieke of aangeboren immuniteit (neutrofielen, eosinofielen, basofielen, mastcellen, monocyten, macrofagen, dendritische cellen, natural killer cellen) genereert een snelle immuunrespons zonder geheugen. Daarnaast leidt de specifieke of adaptieve immuunrespons (B- en T-lymfocyten, antilichamen) tot een verworven immuniteit met geheugen. Het duurt echter enkele dagen tot twee weken vooraleer deze specifieke immuunrespons in gang treedt.

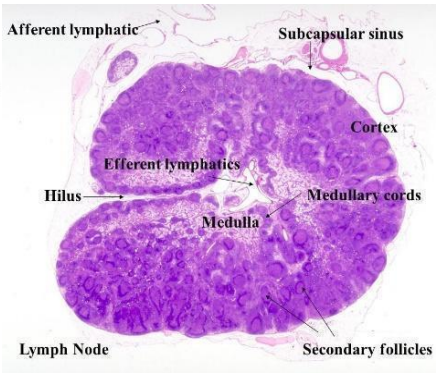
Lymfeklieren functioneren als filters tussen de bloedcirculatie en het lymfestelsel. Telkens draineert een bepaald anatomisch gebied zijn extracellulair vocht naar lymfeklieren in de regio. Wanneer een pathogeen het lichaam binnenkomt, wordt het aanvankelijk gedetecteerd door het aangeboren immuunsysteem. Er worden cytokines geproduceerd die de rekrutering van o.a. neutrofielen versterken. Indien het gaat om een virusinfectie zullen de natural killer cellen actief worden. De dendritische cellen breken het pathogeen af en bewegen zich naar de eerstvolgende lymfeklier. Hier wordt het antigen aan een T-cel gepresenteerd. Daarnaast kan een pathogeen ook rechtstreeks in de lymfeklier terecht komen, waar het wordt gefagocyteerd door B-cellen. Deze zullen de antigenen alsnog presenteren aan de T-cel. Indien een antigen herkend wordt door de receptor van de T-cel, zullen de T-cellen zich vermenigvuldigen en cytokines produceren. De cytokines zullen B-cellen aanzetten tot een differentiatie naar plasmacellen. Deze secreteren immunoglobulines of antilichamen die via het lymfevocht in de bloedcirculatie terechtkomen. Wanneer het pathogeen overwonnen is, sterven de B- en T-cellen, met uitzondering van een klein aantal dat blijft bestaan als geheugen B- en T-cellen (7). Lymfeklieren zijn betrokken bij infectieuze, auto-immune, metabolische en neoplastische aandoeningen. Ze vormen dus een essentieel onderdeel van ons immuunsysteem (8).

1.4.3 Histologie

Histologisch is een lymfeklier of 'lymfeknoop' opgebouwd uit een collectie van lymfoïd weefsel, omgeven door een kapsel dat trabekels bevat. Er is een aanvoerend en een afvoerend lymfevat. T.h.v. de hilus wordt de lymfeknoop bevloeid. Onder het kapsel bevindt zich de cortex, waar lymfefollikels naast elkaar liggen. Een aantal van de follikels bevat een kiemcentrum (secundaire follikels), anderen niet (primaire follikels). In de kiemcentra zullen B-lymfocyten differentiëren. In de paracortex bevinden zich de T-lymfocyten. De medulla bevat B-lymfocyten, plasmacellen en macrofagen (9).



Figuur 2: schematische voorstelling histologie lymfeknoop. Overgenomen en aangepast uit Blokboek infectie en afweer, Geneeskunde Universiteit Gent (9).



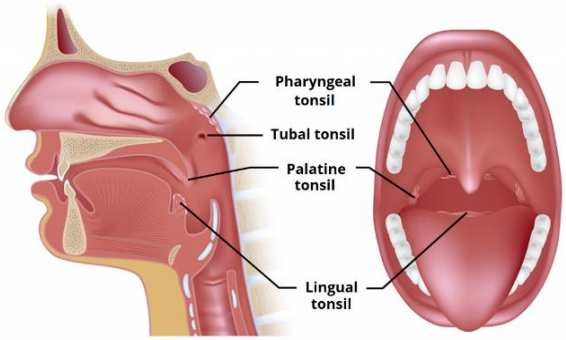
Figuur 3: histologisch preparaat lymfeknoop. Overgenomen en aangepast uit (10)

1.4.4 Lymfadenopathie

Lymfadenopathie wijst op een pathologische staat van de lymfeklier, waarneembaar door een verandering in aantal, volume of consistentie. Een cervicale lymfeklier is vergroot wanneer deze >1cm diameter meet (of >1,5cm voor mandibulaire lymfeklieren) (8). Lymfadenopathie met klinische tekenen van inflammatie wordt als lymfadenitis benoemd. Er zijn verschillende mechanismen die leiden tot lymfadenopathie.

In het geval van infectieziekten wordt de volumetoename veroorzaakt door 2 mogelijke mechanismen. Ten eerste kan er een reactieve hyperplasie van lymfekliercellen plaatsvinden als respons op een stimulus. Dit is het geval bij virale lymfadenitis. Een tweede mechanisme is een volumetoename door proliferatie en infiltratie van inflammatoire cellen in de lymfeklier als respons op een antigen. Dit vindt plaats bij een bacteriële infectie. Beiden hebben een stijging van filteractiviteit tot gevolg. Een pathogeen komt het lichaam meestal binnen via de bovenste luchtwegen, het neusslijmvlies, de mondholte en de huid in het hoofd-hals gebied. De cervicale lymfeklieren zijn één van de eerste barrières in afweer; na de huidbarrière en de ring van Waldeyer (cfr. Fig. 3).

Lymfadenopathie is dus in de meeste gevallen een tijdelijke respons op een benigne lokale of gegeneraliseerde infectie. In de pediatrische populatie zijn infecties de meest voorkomende oorzaak van lymfadenopathie (5).



Figuur 4: De ring van Waldeyer: 4 tonsillen. Overgenomen en aangepast uit (11)

Ten derde treedt er bij acute myeloproliferatieve aandoeningen of bij lymfoproliferatieve aandoeningen ook lymfeklieropzetting op. Bij leukemie is dat door woekering van jonge witte bloedcel voorlopers (blasten), uitgaande van het beenmerg of myelum. Bij een lymfoom treedt er dan weer proliferatie van neoplastische lymfocyten op, uitgaande van het lymfestelsel. Hierbij zijn één of meerdere lymfekliergebieden aangedaan, waaruit het stadium van

de aandoening afgeleid wordt. Het eerste symptoom hierbij is dan ook meestal een gemakkelijk voelbare zwelling van één of meerdere lymfeklieren.

Daarnaast kan ook tumorinvasie in de lymfeklier plaatvinden op basis van metastasen. Ten laatste treedt er bij een erfelijke metabole aandoeningen een infiltratie op van met metabolen geladen cellen. Een voorbeeld hiervan is de ziekte van Gaucher. Dit is een erfelijke lysosomale stapelingsziekte in de macrofagen, met lymfadenopathie en hepatosplenomegalie tot gevolg (12).

Verder is er een onderscheid in lokale of gegeneraliseerde lymfadenopathie. Bij gegeneraliseerde lymfadenopathie is er een lymfeklieropzetting in twee of meer niet verbonden regio's, inclusief de lever en de milt (cfr. 3.2.3 Klinisch onderzoek). Bij CLA kan het dus gaan om een lokaal proces of als onderdeel van een systemisch proces (13).

1.4.5 Epidemiologie

CLA komt frequent voor in de pediatrische populatie. Door de constante blootstelling aan pathogenen, hebben kinderen in tegenstelling tot volwassenen een variabel verloop van lymfadenopathieën. Zo ziet men dat neonaten nauwelijks palpabele lymfeklieren vertonen, maar dit verandert snel in de eerste 12 levensjaren (14). Op die leeftijd is de grootte van lymfklieren het dubbele van die tijdens de puberteit en adolescentie. Bij volwassenen treedt er een atrofie op van lymfeklierweefsel (15). De prevalentie van CLA wordt geschat op 38-45% bij gezonde kinderen (16). De incidentie bedraagt 62% bij kinderen van 3 weken tot 6 maanden, 41% van 2 tot 5 jaar, 90% bij alle kinderen van 4 tot 8 jaar (17).

1.4.6 Etiologie

Er bestaan heel wat oorzaken van CLA bij kinderen. Het is echter niet steeds mogelijk een oorzaak te identificeren. Zo vond Citak et al. dat bij 282 kinderen met een benigne CLA, slechts 36% een precieze oorzaak of verwekker kon worden aangeduid. Hierbij kwamen vooral CMV en EBV naar voor (18). De voornaamste maligne oorzaak bij kinderen is acute lymfoblastische leukemie (ALL) (8,19). De etiologie kan grotendeels worden onderverdeeld in een aantal categorieën: infectieuze aandoeningen, immunologische aandoeningen, metabole aandoeningen en neoplastische aandoeningen.

1.4.7 Complicaties

Lymfadenopathie op zich kan ook complicaties veroorzaken. Enerzijds kan compressie optreden van de omliggende weefsels en structuren door de lymfeklieropzetting. Een voorbeeld hiervan is een Vena Jugularis interna compressie met lymfoedeem van hoofd en hals tot gevolg. Een andere verwikkeling is een uitbreidende infectie met abcesvorming en sepsis of een veneuze trombose. Ook metastasering van vaste tumoren in het hoofd-halsgebied kan plaatsvinden. Bij een hematologische maligne oorzaak die beenmerginvasie veroorzaakt, zal een onderdrukking van de witte cellijn ook leiden tot immuniteitsproblemen (20).

2. Methodologie

2.1 Studiepopulatie

De gebruikelijke leeftijdsgrens voor de pediatrische populatie is 18 jaar, al wordt ook de leeftijdsgrens van 21 jaar gehanteerd. Aangezien voor de diagnostiek deze leeftijdsgrens niet relevant wordt geacht, werden artikels niet geëxcludeerd op basis van deze variabele. De focus van deze masterproef ligt echter op kinderen onder de 12 jaar, omdat bij deze leeftijdsgroep de anamnese vaak beperkt of onbetrouwbaar is, waardoor de nood aan een diagnostisch protocol groter is.

2.2 Materiaal en methoden

2.2.1 Methodologie: Literatuurstudie

Bij de aanvang van de zoekopdracht werd onze onderzoeksvraag gekaderd in het PIRT-model met als doel de zoektermen concreet te definiëren. Verder werd een getrapte werkwijze gehanteerd om het zoekproces te structureren.

P	Populatie/patiënt	Kinderen t.e.m. 12 jaar met klinisch vermoeden van CLA in de huisartspraktijk
I	Index test	Aanvullend technisch onderzoek: bloedonderzoek, beeldvorming, weefselonderzoek
R	Referentietest	Anamnese en klinisch onderzoek
T	Target condition	Ernstige pathologie: maligniteiten en andere aandoeningen van de binnencirkel van het diagnostisch landschap

Tabel 1: PIRT-model

Tertiaire bronnen werden gezocht via *Cebam Digital Library for Health* (CDLH). Zonder bijkomende filters leverde de zoekopdracht 'cervicale lymfadenopathie' 25 bronnen op, waarvan er geen weerhouden werden. De zoekopdracht 'lymfeklier' leverde 69 bronnen op, waarvan er 3 weerhouden werden; 1 Belgische richtlijn 'Acute keelpijn'(21) en 2 buitenlandse (DUODECIM) richtlijnen aangepast aan de Belgische zorgcontext 'Een gezwel in de hals' (22) en 'Vergrote lymfeklieren en andere knobbeltjes in de hals bij kinderen' (1). Via de sneeuwbalmethode werd nog 1 relevant artikel (23) en 3 richtlijnen gevonden; de DUODECIM richtlijn 'lymfomen' (24), de KCE richtlijn 'Kankers in de mondholte' (25) en de DUODECIM richtlijn 'Virale infecties van de orale mucosa' (26). In de door ons gekende richtlijnendatabases voor huisartsen die niet gelinkt zijn aan CDLH (NHG-standaarden, Domus Medica, NICE *guidelines*) werden geen bijkomende relevante richtlijnen weerhouden. Secundaire bronnen (reviews, meta-analyses, handboeken…) en primaire bronnen (artikels) werden gezocht in de internationale medische literatuur. Hiervoor werd gebruik gemaakt van wetenschappelijke databanken *Pubmed*, *Embase*, *Google Scholar* en *Web of Science*. Via de *Pubmed* zoekmachine werd een explorerende zoekopdracht met als zoektermen '*pediatric cervical lymphadenopathy diagnostic*' uitgevoerd. Hierbij werden volgende filters geactiveerd: '*abstract*', '*English*', '*Dutch*', '*publication date 10 years*' en '*humans*'. Dit leverde 193 artikels op, wat een vooropgestelde verwachting benaderde. Een bijkomende filter voor leeftijd 0-12 jaar reduceerde het aantal artikels nog tot 157. Er werd gekozen om eerst de reviews door te nemen. De filter 'review' werd toegevoegd aan de zoekopdracht. Dit leverde 34 artikels op. Na doornemen van de abstracts en waar nodig een eerste lezing van de fulltext, werden 9 artikels weerhouden. Verder werd gezocht via MeSH termen. De zoekopdracht (("*Pediatric"[All Fields]) AND "Lymphadenopathy"[All Fields]) AND "Neck"[All Fields]* leverde 56 resultaten op, waarvan er 18 weerhouden werden (maar 8 reeds voorkwamen in eerdere zoekopdrachten). Uit het naslagboekje van een congres rond CLA voor pediatrische NKO-artsen in 2017 werden 5 artikels weerhouden waarvan er 3 reeds in de bibliografie voorkwamen. Via de bibliografieën van de meest relevante reviews en overzichtsartikels (2,5,6,8,13,17,27,28) werd via de 'sneeuwbalmethode' verder gezocht naar artikels. Op deze manier werden nog eens 72 artikels weerhouden, voornamelijk over specifieke subthema's binnen de onderzoeksvraag. Na het verzamelen van de teksten werden door beide auteurs de abstracts gelezen. Aan de hand daarvan werd bepaald welke artikels relevant waren voor onze literatuurstudie. Er werd o.a. gekeken naar de populatie (pediatrisch) en de lokalisatie van de lymfeklieren (cervicaal), maar ook naar de uitwerking van het diagnostische eerder dan het therapeutische aspect. De artikels die als relevant beschouwd werden, werden in hun geheel gelezen mits beschikbaarheid van de volledige tekst. Voor het opmaken van de tabel over de differentiaaldiagnose 'zwelling in de hals bij een kind' werden bijkomend gerichte zoekopdrachten uitgevoerd. Op deze manier werden nog 39 artikels toegevoegd aan de literatuurlijst. Zes van de artikels werden geïdentificeerd als 'overzichtsartikels' op basis van de overeenkomst van hun onderzoeksvraag met de onze, alsook op basis van de aanwezigheid van een diagnostisch protocol (5,6,27–30). In overleg met copromotor dr. Stefan Delrue werden nog 2 overzichtsartikels, waarvan 1 artikel met flowchart, weerhouden (18,27). Het laatste artikel van Chiappini et al. zou de basis voor ons eigen tentatief protocol vormen. Alle artikels werden online gevonden. Er werd gebruik gemaakt van de *open source reference manager* Zotero om referenties in te voeren in de bibliografie; hierbij werd de Vancouver referentiestijl gebruikt.

2.2.2 Methodologie: Implementatiefase

Na de uitwerking van een tentatief protocol op basis van de gevonden literatuur, vond een implementatiefase plaats. Hierbij werd het tentatief protocol onder de vorm van een flowchart voorgelegd aan een focusgroep bestaande uit huisartsen of ziekenhuisartsen. Omwille van de COVID-pandemie was het niet mogelijk om artsen van verschillende disciplines op eenzelfde locatie of moment te bevragen. Concreet werd er een korte presentatie van het protocol gegeven door de auteurs. Volgend op de presentatie vond telkens een focusgroep-interview plaats. Dit interview bestond uit een vooraf opgestelde vragenlijst waarmee feedback (*peer review*) gevraagd werd over het tentatieve protocol. Het multidisciplinaire aspect en de aansluiting van de verschillende disciplines in het diagnostisch proces was hierbij een aandachtspunt. De bekomen feedback werd gebruikt om aanpassingen of toevoegingen te doen aan het protocol, dat uiteindelijk samen met de masterproef wordt gepubliceerd.

Selectie en rekrutering doelgroep

Voor de groepsinterviews gelden als inclusiecriteria: artsen met een ervaring van minstens 2 jaar in de klinische praktijk, in de volgende specialismen: huisartsgeneeskunde, pediatrie en neus-, keel-, oorheelkunde. Om praktische redenen werd gezocht naar artsen werkzaam in de regio's waar de opleidingspraktijken van de auteurs zich bevonden (Oost-Vlaanderen, Brussel). De presentaties en interviews vonden telkens plaats in de respectievelijke ziekenhuizen en huisartsenpraktijken waar de deelnemers werkzaam waren. In totaal namen 10 huisartsen, 5 pediaters en 5 NKO-artsen deel aan de interviews, en ontvingen we schriftelijke feedback van 8 huisartsen, 2 pediaters en 5 NKO-artsen. De auteurs nodigden de deelnemers hoofdzakelijk persoonlijk, en in tweede instantie via e-mail of telefonisch uit tot deelname aan de studie. De geïnformeerde toestemming (ICF) werd via e-mail aan de deelnemers bezorgd en op de dag van het interview toegelicht en ondertekend.

Opstellen van een vragenlijst voor het focusgroep-interview

Op basis van het tentatieve protocol gebaseerd op de literatuurstudie, werd een vragenlijst als leidraad voor het interview (cfr. Bijlage 2) ontwikkeld. Het eerste deel bestond uit 11 stellingen met een vijfpunts-Likertschaal. Hier werd gepeild naar de algemene indruk over het tentatieve protocol. Een tweede deel bestond uit 11 open vragen en was toegespitst op de relevantie en praktische bruikbaarheid van het protocol binnen de vertegenwoordigde disciplines. Hierbij werd bijzondere aandacht besteed aan de aaneensluiting van de eerste- en tweedelijnszorg en het doorverwijssysteem tussen huisarts en ziekenhuisarts. 1 open vraag werd geschrapt omwille van een te laag aantal aantal antwoorden.

Afname en verwerking focusgroep-interviews

Er werden 5 focusgroep-interviews afgenomen. Voor elk interview werd gebruik gemaakt van dezelfde Powerpoint diavoorstelling. Voor de start van de presentatie werd het *Informed Consent* Formulier (ICF) toegelicht en werd de volledigheid van de ondertekende documenten bevestigd. Vervolgens presenteerde één auteur het tentatieve protocol, waarop aansluitend de vragenlijst werd doorlopen. Eerst kregen de deelnemers de tijd om de Likertschalen individueel in te vullen. Vervolgens werden de vragen van het tweede deel (open vragen) gezamenlijk doorlopen. Hierbij nam de andere auteur de rol van moderator en observator op zich. De rollen van observator/moderator en presentator werden per gelegenheid omgewisseld zodat beide auteurs elke rol bij minstens 2 gelegenheden vervulde. Er werd aan de deelnemers gevraagd in enkele zinnen hun antwoord op de open vragen neer te schrijven. Bij het beëindigen van het focusgroep-interview werd de deelnemers aangeboden het finale resultaat van het interview en de masterproef te ontvangen, en werden zij bedankt voor hun deelname. De feedback van de Likertschalen werd verzameld en verwerkt in een kleine database. Er werd een korte statistische analyse uitgevoerd. Omwille van de kleine steekproef werden geen cijfergegevens weerhouden in de finale resultaten. De antwoorden op de open vragen werden verzameld uit het verslag van de observator en de neergeschreven antwoorden van de deelnemers. Bij onduidelijkheden werden de geluidsopnames geconsulteerd.

2.2.3 Ethische Commissie

Voor deze studie dienden wij via de onderwijs-begeleidingscommissie (OBC) van de groep biomedische wetenschappen van de KU Leuven een aanvraag met onderzoeksprotocol in bij de commissie voor medische ethiek. Goedkeuring werd bekomen op 20/04/2021.

3. Resultaten: Literatuurstudie

We trachten een overzicht te geven van welke diagnostische modaliteiten de huisarts kan gebruik maken om elementen uit het diagnostische landschap te schrappen of versterken. In de huisartspraktijk zijn er weinig technische diagnostische middelen ter beschikking. Onderzoek toont echter aan dat ongeveer twee derden van de diagnoses van pediatrische lymfadenopathie kan worden bekomen door anamnese, klinisch onderzoek en een bloedonderzoek. Het andere één derde van de diagnoses zou gesteld worden met behulp van aanvullend technisch onderzoek in de tweede lijn, waar de huisarts dus voor dient te verwijzen (2). We hanteren de sequentie zoals die zich voordoet tijdens een consultatie: anamnese en klinisch onderzoek, het bekomen van een diagnostisch landschap, waarna eventueel aanvullend onderzoek wordt verricht of aangevraagd, om de differentiaaldiagnose te vernauwen of tot een definitieve diagnose te komen.

Opmerking: Bij kinderen verricht men steeds een volledige tractusanamnese en -klinisch onderzoek. Dit omdat (hetero) anamnese niet steeds betrouwbaar is.

3.1 Anamnese

Een goede anamnese is een krachtig middel om zich te oriënteren in het differentiaaldiagnostisch landschap en wordt des te belangrijker bij een brede differentiaaldiagnose. Bovendien is een anamnese kosten-effectief en niet invasief. In kader van CLA zijn dit de belangrijkste anamnestische gegevens (17,31,32):

Leeftijd: Zo'n 40-80% van de bacteriële verwekkers zijn de S. Aureus en de S. Pyogenes (groep A streptokokken) (33). Bij een infectie stelt men vast dat de voorkans van een bepaalde verwekker leeftijdsafhankelijk is (4,27). Bij neonaten komen *S. Aureus* en groep B streptokokken het vaakst voor. Tot de leeftijd van 4 jaar blijft *S. Aureus* frequent voorkomen, en tussen 1 en 4 jaar nemen infecties met groep A streptokokken toe. Bij oudere kinderen is er ook een aandeel anaerobe infecties, waarbij het risico op deze infecties groter is in geval van slechte tand- en mondzorg (2).
Ook bv. de ziekte van Kawasaki piekt specifiek rond de leeftijd van 1 jaar, en komt voor tussen 6 maand en 4 jaar (34). Lymfeklierzwelling bij kinderen - van zuigeling tot adolescent - is goedaardig in 80% van de gevallen. Dit aantal neemt aanzienlijk af met toenemende leeftijd; zo blijkt in 60% van de gevallen van lymfadenopathie bij 50-plussers de oorzaak maligne te zijn (8,35). Bij kinderen jonger dan 6 jaar met argumenten voor maligne lymfadenopathie zijn de diagnoses van acute leukemie, neuroblastoom, rhabdomyosarcoom en non-Hodgkin lymfoom het meest frequent. Tussen 7 en 13 jaar komen non-Hodgkin en Hodgkin lymfomen ongeveer even frequent voor. Daarnaast zijn rhabdomyosarcoom en schildkliercarcinoom mogelijke maligne oorzaken. Vanaf 13 jaar is de ziekte van Hodgkin de meest voorkomende maligne oorzaak van lymfeklierzwelling bij kinderen en adolescenten (8).
Eigenschappen met betrekking tot de lymfeklier zelf: Het opkomen en de duur van de lymfeklierzwelling is van belang. Indien deze 4 tot 6 weken aanwezig blijft zonder bijkomende klinische tekenen, dient nader onderzoek te gebeuren. Indien er hierbij geen respons was op de ingestelde therapie (bv. antibioticagebruik), neemt de kans op maligniteit toe. Bovendien zou een langzame groei meer verdacht zijn voor een maligniteit, al kan een neoplastisch proces bij kinderen ook heel snel optreden en een acute klinische presentatie geven zoals bij een acute lymfatische leukemie over 2-3 weken tijd. Een lymfeklier die meer dan 6 maanden onveranderd opgezwollen is, blijkt minder verdacht te zijn voor maligniteit (2). Indien een lymfeklier pijnlijk is, wijst dit in de richting van inflammatie. Andere tekenen van een lymfadenitis zoals zwelling en lokale warmte kunnen bevraagd worden.
Begeleidende symptomen: Naast specifieke vragen over de lymfeklier(en), geven vooral geassocieerde symptomen veel prijs. Op die manier kan er aanwijzing zijn tot een focus. Bijvoorbeeld bij koorts, rhinorroe, keelpijn, hoesten denken we aan een bovenste luchtweginfectie. De algemene of "B-symptomen" die aan maligniteit doen denken, zijn periodes van onverklaarbare koorts, anorexie, gewichtsverlies, onverklaarbare vermoeidheid en hevige transpiratie (vooral 's nachts). Significant gewichtsverlies is >10% van het lichaamsgewicht over een periode 6 maanden (8). Aanwezigheid van B-symptomen kan wijzen op een maligne proces, maar komt ook voor bij bepaalde infectieziekten zoals TBC, HIV en parasitaire infecties. Symptomen die een belletje moeten doen rinkelen voor leukemie zijn: algemene malaise, futloosheid, hangerigheid, infecties, aanslepende koorts, bloedingsneiging, nachtelijke pijn, botpijn, mankende gang, huid-, tandvlees- en slijmvliesafwijkingen (19).
Recente voorgeschiedenis: Men vraagt steeds na of het kind recent ziek geweest is. Een virale infectie kan namelijk worden voorafgegaan door prodromi zoals koorts of verkoudheidsklachten. Een voorbeeld hiervan is varicella. Bij recidiverende infecties of aanslepende koorts wordt aan een hematologische maligniteit gedacht. Ook kan de recente reisgeschiedenis bevraagd worden. Dit om endemische ziekten na te gaan bv. bij tropische bestemmingen. Dieren kunnen ook infecties overbrengen naar de mens. Was het kind recent blootgesteld aan dieren? Heeft het kind een kat

of een konijn thuis? Een krab of een beet van een kat kan aanleiding geven tot de kattenkrabziekte. Knaagdieren zoals een konijn kunnen konijnenkoorts of tularemie overdragen. Hebben de ouders een tekenbeet opgemerkt? Ook de ziekte van Lyme, die door teken wordt overgebracht kan lymfadenopathieën veroorzaken. Daarnaast kan elke insectenbeet een lymfeklieropzetting uitlokken. Verder kan de omgeving bevraagd worden. Is het kind in contact gekomen met mensen die een bewezen infectie doormaken? Dit kan vanuit het gezin (cfr. familiale anamnese), maar ook op school, op het speelplein, enz. We denken hierbij aan alle virale druppelinfecties, maar in het bijzonder ook aan tuberculose, en in deze periode, aan COVID-19. Dit kan via contact tracing achterhaald worden en heeft implicaties voor aanvullend onderzoek. Tot slot kan een iatrogene oorzaak zoals recente vaccinatie overwogen worden. In zo'n geval zal veelal het lymfeklierstation het dichts bij de injectieplaats aangedaan zijn.

Vroegere behandelingen: Heeft het kind al een behandeling zoals antibiotica achter de rug voor dit probleem en hoe was de respons toen? Zijn er behandelingen die een iatrogene oorzaak kunnen zijn voor lymfadenopathie?

Familiale anamnese: Zijn er in het gezin ouders of andere kinderen met een acute infectie? Zijn er in het gezin mensen met chronische of systemische aandoeningen zoals tuberculose of sarcoïdose?

ANAMNESE CLA	
Leeftijd kind	- Neonaat, zuigeling, peuter, kleuter, kind, adolescent
Lymfeklier eigenschappen	- Tijd: onset, duur, groeisnelheid - Inflammatie: rubor, calor, dolor, tumor
Begeleidende symptomen	- Infectieus: koorts, luchtwegklachten - Maligne: algemene 'B'-symptomen
Recente voorgeschiedenis	- Reis: tropische infectieziekten, endemische ziekten - Ziekte: viraal beeld dat voorafging - Contact dier: kat, konijn, teek, … - Contact mens: TBC, EBV, COVID-19, …
Vroegere behandelingen	- Respons behandeling: antibiotica, … - Iatrogeen: recente vaccinaties, medicatie zoals fenytoine, isoniazide, …
Familiale anamnese	- Mensen ziek thuis: acute besmettelijke infecties, chronische aandoeningen, …

Tabel 2: Overzicht van de belangrijkste te bekomen gegevens bij de anamnese

3.2 Klinisch onderzoek

Zoals hierboven aangehaald, gebeurt het klinisch onderzoek steeds volledig. Ook parameters zoals het meten van de temperatuur en hartfrequentie dragen bij tot diagnostiek. Een ruime inspectie en gerichte palpatie vormen de basis van het klinisch onderzoek van CLA (31).

3.2.1 Inspectie

De regio van en rond de lymfadenopathie wordt steeds nagezien. Ook de drainagegebieden worden onderzocht, net zoals mogelijke ingangspoorten van micro-organismen (tonsillen, efflorescenties of oppervlakkige huidwonden e.d.). De locatie van de lymfeklieropzetting kan richtinggevend zijn bij de diagnostiek. Preauriculaire lymfeklieropzetting kan wijzen op oftalmogische infecties, otologische infecties, stomatologische infecties of parotitis. Bij infecties van de mond- of neusholte of van de maxillaire sinussen zijn veelal de submentale en submandibulaire lymfeklieren opgezet. Suboccipitale lymfeklieren kunnen opgezet zijn tgv infecties van de hoofdhuid, maar ook bij toxoplasmose, buitenoor infecties en rubella. Bij lymfomen zijn de jugulaire, occipitale en supraclaviculaire lymfeklieren het vaakst betrokken. Elk geval van supraclaviculaire lymfeklieropzetting moet beschouwd worden als verdacht voor maligniteit. Ook sarcoïdose en - in zeldzame gevallen - afwijkingen ter hoogte van de thorax en gastrointestinale tractus - moeten hierbij overwogen worden (8).

3.2.2 Palpatie

Steeds gaat men het volledige hoofd-halsgebied af. Er wordt dus niet alleen gefocust op de lymfadenopathie zelf. Hierbij heeft het de voorkeur een vast stramien te volgen zodat geen regio overgeslagen wordt. Zo kan men horizontaal starten van submentaal naar submandibulair, verder naar de hoek van de mandibula en dan pre- en postauriculair, om suboccipitaal te eindigen. Vervolgens gaat men verticaal verder met de anterieur en posterieur cervicale keten om dan supraclaviculair te eindigen. Om diep cervicaal te palperen is het makkelijker als het kind zijn hoofd in lichte anteflexie brengt, zodat de halsspieren relaxeren. Om lymfeklieren optimaal te kunnen beoordelen wordt bij de palpatie van een

lymfeklier volgende **techniek** gehanteerd: met de palmaire zijde van gestrekte vingers evenwijdig met de huid worden schuivende, licht roterende bewegingen gemaakt, en dit met lichte druk. Op die manier rolt de lymfeknoop als het ware onder de vingers. Er wordt bij de palpatie van een lymfeklier op de volgende **kenmerken** gelet: symmetrie (uni/bilateraal), locatie, grootte en vorm, consistentie en gevoeligheid/drukpijnlijkheid, mobiliteit, (d.w.z. de relatie tot de huid en onderlaag: aanwezigheid van fixatie, afwijkingen van de bovenliggende huid), tekenen van inflammatie (dolor, calor, rubor, tumor), fluctuatie (22). Voor de inschatting van de **grootte** van een lymfeklier wordt aangenomen dat een klier vergroot is indien deze groter dan 1 cm diameter is. Dan is ze ook 'palpabel' (35). Voor de dieper gelegen anterieure cervicale klieren van de jugulodigastrische keten (in de hoek van de mandibula) wordt een bovengrens van 1,5 cm gehanteerd om ze als vergroot te beschouwen (2). Klieren die groter dan 2,5cm zijn, zijn meer verdacht voor maligniteit. Een supraclaviculaire lymfeklieropzetting is steeds als verdacht te beschouwen, ongeacht het volume van de klier (1). Een **viraal** geïnduceerde lymfeklieropzetting is dikwijls bilateraal, klein, zacht, niet pijnlijk, mobiel, zonder huidveranderingen. Dit kan echter bij subacute of langdurige virale infecties zoals EBV of CMV anders zijn. Een **bacterieel** geïnduceerde lymfeklieropzetting zal zich eerder unilateraal presenteren, al komt bilaterale lymfadenopathie ook voor bij infectie met groep A streptokokken. De locatie is hierbij vaker submandibulair (50-60%) of anterieur superieur cervicaal (25-30%) t.o.v. de andere lymfeklierregio's. Vooral bij een Stafylococcus aureus lymfadenitis kan fluctuatie gepalpeerd worden. Fluctuatie komt voor bij 1 op 4 van de bacteriële lymfadenitiden. Vaststellingen uit het klinisch onderzoek die suggestief kunnen zijn voor **maligniteit** zijn een snel toenemend volume van de lymfeklier, een vast aanvoelende en pijnloze klier of een klier die vastligt in het omliggend weefsel en dus niet mobiel is (2). Bij een lymfadenopathie dient steeds te worden nagegaan of dit een lokale of gegeneraliseerde lymfadenopathie betreft. Dit laatste is een argument voor een maligne proces. Daarom worden andere ook lymfeklierregio's onderzocht zoals de axillaire en de inguinale lymfeklieren (8). Daarnaast is ook de aanwezigheid van hepatosplenomegalie meer verdacht voor maligniteit, al komt deze bevinding ook voor bij benigne infecties zoals CMV (8).

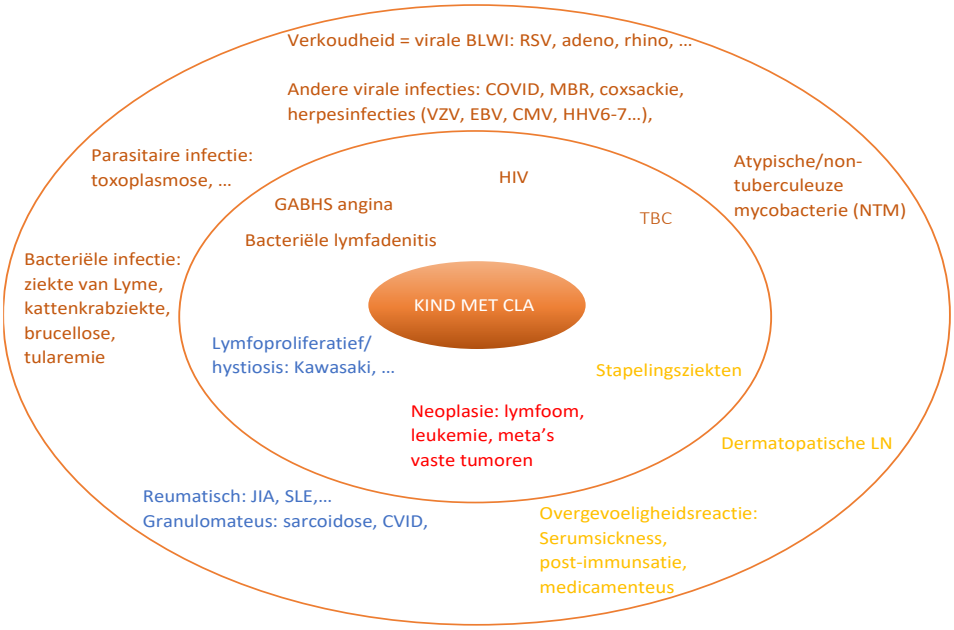
EIGENSCHAPPEN	BENIGNE	MALIGNE
Locatie		Supraclaviculair, axillair, posterieure cervicale keten
Grootte en vorm	≤ 2 cm	> 2 cm
Consistentie en gevoeligheid	Zacht, soms fluctuerend	Stevig/hard
Mobiliteit	Mobiel	Vastzittend aan onderlaag, weinig mobiel
Tekenen van inflammatie	Erytheem	
Sensibiliteit	Drukpijnlijk of drukgevoelig	Niet-drukpijnlijk
Evolutie	Regresserend volume	Langzaam, progressief toenemend volume
Begeleidende symptomen		'B'-symptomen

Tabel 3: Eigenschappen van CLA die tijdens klinisch onderzoek richtinggevend zijn voor een benigne, dan niet maligne oorzaken (8,27,31)

Verdere elementen in het klinisch onderzoek worden uitgevoerd op basis van het klinisch beeld. Zo kan bijvoorbeeld abdominaal onderzoek een plaats hebben bij het uitsluiten van hepatosplenomegalie, wanneer er wordt gedacht aan EBV of neoplastische aandoeningen (35).

3.3 Differentiaaldiagnose

Op basis van de resultaten van de anamnese en het klinisch onderzoek wordt een differentiaal diagnostisch landschap opgesteld en vervolgens de noodzaak tot verder onderzoek bepaald (36). Er kan breder gekeken worden naar de differentiaaldiagnose van zwelling in de hals bij kinderen. Van alle initiële diagnosen van CLA bij kinderen, gebaseerd op de vondst van een zwelling in de hals, blijken 22.2% uiteindelijk geen afwijking van de lymfeklier te zijn. We noemen deze '*mimickers*' van lymfadenopathie. Hieronder vallen voornamelijk congenitale afwijkingen van de anatomische structuren in het hoofd-halsgebied (37). Bij kinderen zijn infectieuze processen de meest frequente oorzaak, en dit vaker dan bij volwassenen. Neoplasie komt voor bij minder dan 1% van de CLA bij kinderen. Desalniettemin komt meer dan 25% van de maligniteiten bij kinderen voor in de hoofd-halsregio (27). Per categorie werden de ziektebeelden weergegeven in een overzichtstabel a.d.h.v hun etiologie, kliniek, diagnose en behandeling. (cfr. Bijlage 1: 'Differentiaaldiagnostische tabel'). Hier beperken we ons tot de differentiaaldiagnose van CLA bij kinderen, en worden de *'mimickers'* dus geëxcludeerd. Ten eerste kan een diagnostisch landschap worden opgesteld. Dit geeft de mogelijke diagnoses bij een klinische situatie op een visuele manier weer. Hierbij bevat de binnencirkel de ernstige en behandelbare diagnoses en de buitencirkel de niet-ernstige en niet-behandelbare diagnoses.



Figuur 5: Differentiaaldiagnostisch landschap van een kind met CLA

Voor het uitwerken van het diagnostisch landschap, vertrekken we vanuit de klinische praktijk. Aangezien het tijdens een consultatie nog niet duidelijk is of het om een benigne of maligne aandoening gaat, gaan we af op de verkregen anamnestische gegevens. Hierbij kan het zinvol zijn om als referentiepunt het moment van aanvang van de klachten te nemen (1). Daarom maken we de onderverdeling tussen acute en subacute of chronische lymfeklierzwelling. We geven hier een overzicht van de meest frequente oorzaken van CLA.

3.3.1 Acute CLA

Een lymfeklierzwelling die ≤ 2 weken aanwezig is, wordt als acuut beschouwd. Zoals eerder vermeld, zijn infectieuze processen de meest frequente oorzaak.

Infectieuze oorzaken

Bovenste luchtweginfecties (BLWI) zijn de meest voorkomende **virale** oorzaak van bilaterale CLA bij kinderen. De lymfeklierzwelling verdwijnt spontaan bij herstel van de infectie, maar kan tot nog 4 weken aanhouden na het opklaren van de luchtwegsymptomen (1,2). Veel voorkomende verwekkers van acute BLWI zijn rhinovirus, adenovirus, RSV, enz. Hierbij is het kennen van de verwekker meestal niet van belang is voor het beleid. Verder kunnen ook de typische kinderziektes CLA geven, zoals windpokken (varicella zoster virus), erythema infectiosum (humaan parvovirus B19), enz. Een aantal van deze kinderziektes zien we nauwelijks nog in België dankzij het basisvaccinatieschema zoals mazelen, bof en rubella.

Bacteriële infecties in het hoofd-halsgebied kunnen ook CLA veroorzaken, welk zich veelal unilateraal presenteert (1). Hier kan een onderscheid gemaakt worden volgens de meest voorkomende verwekkers. Een GABHS faryngitis kan aanleiding geven tot een ernstig ziek kind met bilaterale CLA. Een lokale acute lymfadenitis wordt meestal door een S. aureus of S. Pyogenes veroorzaakt (23). Een Bartonella infectie via een tekenbeet kan aanleiding geven tot de ziekte van Lyme met in een eerste stadium algemene symptomen zoals koorts en lymfadenopathie (38).

Immunologische oorzaken

In deze categorie zien we enkel de ziekte van Kawasaki als acute oorzaak. Deze systemische vasculitis is een klinische diagnose op basis van criteria. De aandoening is weliswaar zeldzaam, maar als huisarts niet te missen.

Koorts ≥ 5 dagen + 4 van de 5 andere criteria:	
C	Conjunctivitis: bilateraal, niet purulent, limbus vrij
R	Rash: polymorf exantheem >maculopapuleus
E	Extremiteiten: oedeem + erytheem (+desquamatie) handpalmen en voetzolen
A	Adenopathie: cervicale lymfadenopathie >unilateraal
M	Mucosa: erytheem orale mucosa, aardbeientong, felrode gebarsten lippen

Tabel 4: Acroniem 'CREAM' als geheugensteuntje voor de criteria bij de klinische diagnose van de ziekte van Kawasaki

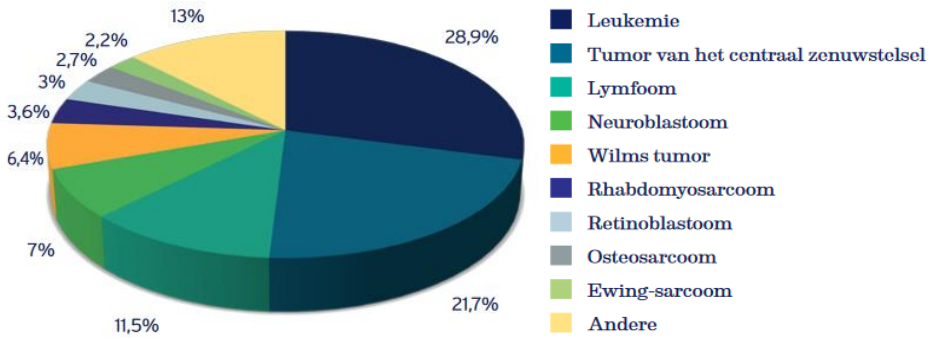
Een belangrijke complicatie is een aneurysma van een coronaire arterie of zelfs plotse dood. Bij vermoeden dient naar het ziekenhuis verwezen te worden voor verder aanvullend onderzoek en het starten van therapie met aspirine in hoge anti-inflammatoire dosis en immunoglobulines (34,39).

Metabole oorzaken

Overgevoeligheidsreacties kunnen een acute CLA geven, bv. post-vaccinatie. Ook dermatitis kan een lokale CLA geven, zoals bij een ernstig eczeem.

Neoplastische oorzaken

Bij kinderen en adolescenten (0-20 jaar) zijn de meest voorkomende kankers leukemieën, lymfomen en tumoren van het centraal zenuwstelsel. Die 3 types vormen samen meer dan de helft van alle kankers bij kinderen.



Figuur 6: Verdeling volgens het type kanker bij kinderen tussen 0-14 jaar. Cijfers 2016, stichting kankerregister (40).

Eerder bij chronische CLA dient men aan een neoplastische oorzaak te denken, al is bij kinderen de frequentste kanker acute leukemie, wat zich zeer acuut kan presenteren. Zo'n 80 % van de acute leukemieën bij kinderen is lymfoblastisch (ALL), en 15 tot 20 % is myeloblastisch (AML) (40).

3.3.2 Subacute en chronische CLA

Subacute lymfeklierzwelling (2-4 weken) en chronische lymfeklierzwelling (> 4 weken) kennen grotendeels dezelfde oorzaken. Ook hier zijn infectieuze oorzaken het meest frequent, maar dienen immunologische, metabole en neoplastische oorzaken al meer overwogen te worden (8).

Infectieuze oorzaken

EBV en CMV zijn frequente **virale** verwekkers van chronische CLA. EBV is de verwekker van mononucleose, ook wel klierkoorts of ziekte van Pfeiffer genoemd. Hierbij staan vermoeidheid en koorts op de voorgrond, samen met keelpijn (21). De CLA is vaak uitgesproken, bilateraal en pijnlijk. Dit klinisch beeld komt vooral voor bij adolescenten; bij jonge kinderen verloopt het vaak asymptomatisch (41). Verder geeft CMV dikwijls een mononucleose-like beeld (2). HIV is bij kinderen zeldzaam in België, en gebeurt vooral op basis van verticale transmissie tijdens de bevalling. Alertheid blijft belangrijk bij chronische symptomatologie en het voorkomen van opportunistische infecties (42). De **bacterie** *Bartonella Henselae* is de verwekker van de zogenaamde 'kattenkrabziekte'. De infectie komt vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen (43). Anamnestisch kan een blootstelling via een kattenkrab of -beet in de weken tot maanden voorafgaand aan de lymfadenopathie of lymfadenitis hieraan doen denken. Kortdurende aanwezigheid van papels/noduli, overgaand in vesikels en uiteindelijk crustae ter hoogte van de wonde (inoculatie site) zijn typerend, maar gaan vaak onopgemerkt voorbij (44). Minder dan de helft van de patiënten heeft hierbij ook systemische klachten. Preventie is mogelijk door goede hygiëne en het wassen, ontsmetten en verzorgen van wonden veroorzaakt door katten (45–48). Bij de mycobacteriën maken we onderscheid tussen typische (M. Tuberculosis) en atypische (non-tuberculeuze) mycobacteriën (NTM). Op basis van symptomen zijn deze moeilijk te onderscheiden, waarbij beiden luchtwegklachten en systemische symptomatologie kunnen geven. In België komt TBC relatief weinig voor als oorzaak van CLA. Opvallend wordt wel tot 80% van de TBC gevallen in eerste lijn gediagnosticeerd. De prevalentie is hoger in arme stedelijke gebieden. NTM infectie is de frequentste oorzaak van chronische lymfadenitis, met M. Avium-intracellulare en M. Scrofulaceum als meest voorkomende verwekkers. In een gevorderd stadium kunnen t.h.v. de unilaterale, harde, pijnloze CLA huidveranderingen zoals paarsrode verkleuring of fragiele glanzende huid optreden, met bij de helft abcedatie, en 10% drainerend (soms ook inwendig d.w.z. fistulisatie) (2,49–52).



Figuur 7: Stadium 3 van een NTM cervicofaciale lymfadenitis (51)

In de categorie van de **parasitaire** infecties is *Toxoplasmosis Gondii* de meest frequente verwekker van CLA bij kinderen. De oöcysten van de parasiet komen voor in ontlasting van (jonge) katten, waarbij besmetting door rechtstreeks contact met uitwerpselen maar ook via verontreinigde grond gebeurt. Ook rauw of onvoldoende gaar vlees is een besmettingsbron. Deze protozoïsche infectie verloopt meestal asymptomatisch bij immuuncompetente kinderen, waarbij (C)LA soms het enige symptoom is, met spontane resolutie na 4 à 6 weken. Daarnaast kunnen ook vermoeidheid, spierpijn en soms koorts optreden (53,54).

Immunologische oorzaken

Hierbij horen een aantal gekende auto-immune aandoeningen. Juveniele idiopatische artritis (JIA), systemische lupus erythematosus (SLE) en juveniele dermatomyositis zijn reumatische aandoeningen, die allen lymfadenopathieën kunnen veroorzaken. Sarcoïdose is zeldzaam bij kinderen en behoort samen met *common variable immunodeficiency (*CVID) bij de granulomateuze aandoeningen. Een zeldzame aandoening op basis van histiocytose is Langerhanscelhistiocytose (8). De ziekte van Rosai-Dorfman en Castleman zijn lymfoproliferatieve aandoeningen. De ziekte van Castleman kan getriggerd worden door een immuunrespons tegen HHV8 (55). De ziekte van Kikuchi-Fujimoto kent ook een virale trigger, en is zelflimiterend (56).

Metabole oorzaken

Heel wat stapelingsziekten kunnen CLA geven. De bekendste bij kinderen zijn de ziekte van Gaucher en de ziekte van Niemann-Pick. Amyloïdose is zeldzaam bij kinderen en is meestal secundair aan chronische inflammatie, bv. bij een auto-immuunziekte zoals JIA (8).

Neoplastische oorzaken

Slechts 4 tot 5 % van de gevallen van leukemie bij kinderen is een chronische vorm, en het gaat hier uitsluitend om de myeloïde vorm (CML). Daar waar bij een leukemie precursoren van witte bloedcellen (blasten) in het beenmerg woekeren en zo een leukemisch bloedbeeld geven, woekeren bij lymfomen de lymfocyten in het lymfestelsel, welke wel uitgerijpt kunnen zijn. Een Hodgkin lymfoom geeft meer lokale symptomen, zoals een asymptomatische zwelling in de hals. Non-hodgkin lymfomen zullen daarenboven meer B-symptomen geven (24). Vaste tumoren kunnen metastaseren naar de nabijgelegen lymfeklieren (31). Vaste tumoren in het hoofd-halsgebied, uitgaande van de nasofarynx, de schildklier en de parotisklier, zijn zeldzaam bij kinderen en kunnen symptomen van compressie veroorzaken.

3.4 Aanvullend onderzoek

Waar een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek essentieel zijn in de diagnostiek van CLA bij kinderen, kunnen op basis hiervan aanvullende technische onderzoeken zoals beeldvorming en laboratoriumdiagnostiek worden uitgevoerd. Een studie van Yaris et al. vond dat - weliswaar in tweedelijns setting, en niet gelimiteerd tot CLA - 61.2% van de diagnosen konden gesteld worden op basis van anamnese, klinisch onderzoek en bloedonderzoek. De overige 38.8% van de diagnosen werden bekomen na weefselonderzoek (37).

3.4.1 Algemeen bloedonderzoek

Een bloedonderzoek kan een idee geven of er een inflammatoir en/of infectieus proces aanwezig is. Het gericht en getrapt aanvragen van bloedonderzoek op basis van de anamnese en het klinisch onderzoek is van belang. Testen die relevant kunnen zijn bij de diagnostiek van CLA zijn: analyse en telling van de bloedcellen met differentiatie van de WBC, bepaling van de sedimentatiesnelheid en het CRP . Een verhoogd aantal WBC met een hoog CRP wijzen vaak op een infectieus proces, maar kunnen ook aanwezig zijn bij neoplastische en immunologische ziekten en zijn dus

aspecifiek. Toch kunnen ze een bijdrage leveren aan de diagnostiek. Bij een bacteriële infectie verwachten we een linksverschuiving (d.w.z. relatief groot aantal (jonge) staafkernigen ten opzichte van (rijpe) segmentkernigen). Daarnaast kunnen afwijkingen in de differentiatie van WBC wijzen op maligne processen.

3.4.2 Microbiologie

Microbiologisch onderzoek kan gebeuren op bloedstalen of lokaal afgenomen wissers (swab). De kwaliteit van het afgenomen materiaal is van belang voor een correct microbiologisch onderzoek. Hierbij spelen verschillende preanalytische factoren een rol, zoals afnametechniek, transporttemperatuur, kweekmedium en een aeroob of anaeroob milieu.

Serologie

Serologie speelt vooral een rol bij diagnose van virale infecties zoals rubella, mazelen, CMV en EBV. Concreet worden antistoffen (IgG, IgM) voor deze verwekkers opgespoord, al kunnen van bepaalde virussen (HIV, HBV) ook de antigenen zelf worden gedetecteerd. Deze onderzoeken dienen steeds op geleide van het klinisch beeld aangevraagd te worden. Hierbij dient de immuniteitsstatus voor de desbetreffende infecties bevraagd te worden (op basis van vaccinatie of reeds doorgemaakte infectie), en dient men bij de interpretatie ook rekening te houden met de mogelijkheid van kruisreactiviteit (bv. COVID-19, CMV en EBV).

Wisser (swab)

Het afnemen van een wisser voor kweek is vooral aangewezen bij geabcedeerde lymfeklieren. Hierbij zijn *S. Aureus* en *S. Pyogenes* de meest voorkomende bacteriële verwekkers (40-80% van de gevallen). Het aandeel gediagnosticeerde MRSA infecties bij kinderen met bovenste luchtweginfecties is 10-30% (8,57,58).

Meestal kan een resultaat van de kweek verwacht worden na 2 à 3 dagen, waarna ook het antibiogram volgt. Bij atypische mycobacteriën kan het resultaat langer op zich laten wachten doordat deze moeilijker kweekbaar zijn.

Met betrekking tot GABHS is een snelle antigentest in de huisartspraktijk niet bruikbaar omwille van de lage sensitiviteit (ongeveer 70%). Enkel in combinatie met 3 à 4 aanwezige Centor criteria kan de test een meerwaarde zijn. De diagnostiek door middel van kweek geldt voor GABHS als gouden standaard. Het nut ervan is echter beperkt, aangezien er bij een positieve kweek dikwijls geen bewijs van infectie is in het bloedstaal. In de eerste lijn is het klinisch niet relevant om diagnostiek naar GABHS te verrichten, met uitzondering van infecties in gesloten gemeenschappen, ter preventie van een epidemie. Veeleer dient onderscheid gemaakt te worden tussen patiënten met en zonder risico op een gecompliceerd verloop, en de ernst van ziekte. Het is meer aanbevolen om een herevaluatie te doen dan een uitgesteld antibioticavoorschrift mee te geven (22).

Naast een kweek van materiaal dat per wisser wordt afgenomen, kan voor opsporing van bepaalde pathogenen ook *polymerase chain reaction* (PCR) gebruikt worden. Deze wordt toegepast voor de diagnostiek van o.a. COVID-19.

Hemocultuur

Door middel van kweek van een bloedstaal kan bacteriëmie of fungemie opgespoord worden, om zo een infectieuze oorzaak van lymfadenopathie op te sporen. De afname van hemoculturen is aangewezen bij patiënten met tekenen van sepsis of koorts zonder duidelijke oorzaak, en bij ernstige ziektebeelden zoals meningitis. Het is aanbevolen 2 koppels bloedstalen (aeroob en anaeroob) binnen 24 uur af te nemen om de diagnostische waarde (cfr. reproduceerbaarheid) te verhogen. Daarnaast is de timing van de afname van belang voor de diagnostische waarde; dit gebeurt bij voorkeur vóór de eerste toediening van antibiotica, aangezien deze de sensitiviteit van de test verlagen. Voor detectie van *Legionella* en mycobacteriën zijn hemoculturen geen betrouwbare methode (59).

TBC testen

Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen het opsporen van een latente of een actieve TBC infectie. Voor de diagnose van een actieve TBC infectie is de anamnese van groot belang. Contacten met TBC-patiënten, reizen naar landen met een hoge TBC-prevalentie en eerdere episodes van ziekte dienen bevraagd te worden. Bij vermoeden van actieve (pulmonale) TBC dient een RX thorax te gebeuren. Indien deze suggestief is voor een actieve TBC infectie, wordt de diagnose bevestigd door bacteriologisch onderzoek (gouden standaard). Hierbij kan elk lichaamsvocht of weefsel onderzocht worden, doch analyseert men bij voorkeur minstens twee stalen. Bij een hoge bacteriële lading zal een

'direct' microscopisch onderzoek reeds positief zijn. Het voordeel van microscopisch onderzoek is dat het resultaat reeds binnen enkele uren bekend is, wat van belang kan zijn om de verdere besmettingen te voorkomen. Bij een positief microscopisch onderzoek wordt verder moleculair onderzoek - zoals PCR - uitgevoerd om onderscheid te maken tussen *M. Tuberculosis* en niet-tuberculeuze mycobacteriën. De specificiteit van de beschikbare moleculaire testen benadert de 100%. De sensitiviteit vertoont kleine variaties. Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) is het ook bij stalen die negatief kleuren bij microscopisch onderzoek aanbevolen om moleculaire diagnostiek uit te voeren, indien er klinisch of anamnestisch een sterk vermoeden is van TBC (60). Vervolgens wordt er, ook bij negatieve PCR testen, een kweek gestart, omdat een negatieve PCR geen definitieve uitsluiting van TBC garandeert. Na 2 tot 6 weken is ook de uitslag van de kweek bekend (61).

Voor de detectie van latente TBC zijn er twee testmethodes beschikbaar in de Belgische zorgcontext: de tuberculinehuidtest (THT) en de interferon gamma release assay (IGRA) test. IGRA's meten de in vitro respons van T-cellen op specifieke antigenen van het *M. Tuberculosis* complex, in tegenstelling tot de THT die de in vivo respons op tuberculine aantoont. Het is van belang te noteren dat geen van beide testen een actieve TBC infectie kan uitsluiten. Bij vermoeden van actieve TBC besmetting dient meteen een RX thorax uitgevoerd te worden, en geldt bacteriologisch onderzoek als gouden standaard voor bevestiging van een actieve TBC infectie.

De THT wordt ook Mantouxtest of intradermotest genoemd. Een kleine hoeveelheid tuberculine wordt intradermaal ingespoten in de huid van de voorarm. 3 tot 5 dagen later dient de test 'afgelezen' te worden, waarbij men evalueert of er al dan niet een huidreactie is opgetreden. Hierbij is er risico op interobserver variabiliteit. De THT is niet schadelijk voor jonge kinderen of zwangere vrouwen.

Een positieve THT is sterk suggestief voor een besmetting met *M. Tuberculosis*, en dient steeds gevolgd te worden door een RX van de thorax om actieve (open) TBC uit te sluiten (62). Er kan echter een vals positieve test zijn bij mensen die gevaccineerd werden met BCG (*Bacille de Calmette Guérin*), al zijn de indicaties voor dit vaccin bij kinderen beperkt (<5 jaar oud en herhaaldelijk of >6 maanden verblijf in een land met hoge TBC prevalentie). Bij infectie met atypische (dwz niet-tuberculeuze) mycobacteriën zoals *M. Avium* en *M. Kansasii*, kan de THT zwak positief zijn, ook dan gaat het om een vals positief testresultaat (2). Een negatieve THT kan geen (latente) TBC infectie uitsluiten. De sensitiviteit van de THT is 75-90% (63), of volgens andere bronnen tot 95% (61). Samengevat heeft de THT dus een hoge aantonende waarde, maar geen uitsluitende waarde.

De tweede testmethode is de IGRA. Deze test bestaat uit een bloedafname met een heparinebuis. Een belangrijk voordeel van de IGRA is dat er geen respons op niet-tuberculeuze mycobacteriën wordt opgespoord, noch op de componenten van het BCG vaccin. Bijgevolg zijn er dus minder vals positieven, en heeft de IGRA een hogere specificiteit (93 tot 98%) dan de THT (ongeveer 61%). Net als bij de THT kan een IGRA test negatief zijn bij ernstige actieve TBC infectie. Het is van belang te noteren dat er voor de IGRA methode weinig data zijn over de uitvoering en de betrouwbaarheid bij kinderen jonger dan 2 jaar (63).

Voor de patiënt heeft de THT het voordeel dat deze goedkoper is dan de IGRA, aangezien er geen laboratoriumonderzoek nodig is. De IGRA test wordt niet terugbetaald door het RIZIV en kost ongeveer 25 euro voor de patiënt. Echter, aangezien er slechts 1 bezoek aan de zorgverlener nodig is - en bij THT 2 bezoeken voor plaatsing en aflezen van de test - is de IGRA test mogelijks meer kosteneffectief . De IGRA techniek vereist echter wel specifieke transportvoorwaarden die niet bij alle labo's beschikbaar zijn.

Het VRGT (Vlaamse vereniging voor respiratoire gezondheidszorg en tuberculosebestrijding vzw) is een belangrijk aanspreekpunt voor huisartsen. Dit expertisecentrum voor TBC biedt ondersteuning aan artsen en patiënten voor de diagnostiek en behandeling van TBC. Patiënten kunnen doorverwezen worden naar het CRG (centrum voor respiratoire gezondheidszorg) voor systematische screening of gerichte TBC diagnostiek en bronopsporing. Zowel THT als IGRA testen worden er uitgevoerd en opgevolgd, en zijn bovendien kosteloos voor de patiënt. Op indicatie wordt ook beeldvorming door middel van RX thorax uitgevoerd. Het VRGT is actief in Vlaanderen en (een deel van) Brussel (64). In Wallonië vervult FARES (fonds des affections respiratoires asbl) deze dienstverlening.

3.4.3 Beeldvorming

Beeldvormend onderzoek kan gebruikt worden bij de diagnostiek van CLA bij kinderen. Dit kan enerzijds met het doel een specifieke diagnose uit te sluiten of te bevestigen, maar ook om de lokalisatie, het volume en het aantal betrokken klieren in kaart te brengen. Voor de pediatrische populatie is het van belang de negatieve impact van de stralingsbelasting af te wegen tegenover het potentiële voordeel van de verkregen informatie. Daarnaast dient ook de psychische belasting - angst en stress ten gevolge van lawaai, een besloten ruimte en afwezigheid van een ouder of vertrouwenspersoon - in rekening genomen te worden.

Algemeen beschouwd is er slechts bij een minderheid van de gevallen van CLA noodzaak tot beeldvormend onderzoek (2). Tot de mogelijkheden behoren echografie, radiografie (RX), computer tomografie (CT) en magnetische resonantie (MRI).

Echografie

Echografie is eerste keuze onderzoek bij zwelling in de hals volgens de richtlijnen van het American College of Radiology, alsook volgens de algemene consensus in de literatuur. De afwezigheid van ioniserende straling, de praktische eenvoud voor de patiënt, de korte duur van het onderzoek en de lage kost spelen hier een rol. Bovendien is er geen sedatie nodig, wat het totale risico van het onderzoek minimaal maakt (2,27).

Een aantal echografische kenmerken kunnen richtinggevend zijn in de diagnostiek. Men krijgt zicht op de lokalisatie, het aantal, het volume en de weefseleigenschappen van de betrokken lymfeklieren. Daarnaast kunnen ook eigenschappen van de omliggende weefsels bestudeerd worden. Lymfeklieren met tekenen van inflammatie komen vergroot en hypoechogeen voor. Abcesvorming en tuberculeuze omvorming worden gekenmerkt door centrale, cystische veranderingen (8). Abcessen kunnen een echografisch karakteristiek 'swirling debris patroon' hebben wanneer de probe druk uitoefent op de collectie (17). Wanneer men tracht een abces uit te sluiten, werd in de praktijk vaak de CT-grafisch vastgestelde ringvormige zone van contrastcaptatie als uitsluitend beschouwd. Echter blijkt dit criterium hiervoor niet sensitief, aangezien het ook voorkomt in 60% van de gevallen van lymfadenitis. Dit is een argument voor het vooropstellen van echografie als eerste keuze onderzoek bij CLA (8).

Wanneer men tracht onderscheid te maken tussen lymfeklieren die wel of niet verdacht zijn voor maligniteit, komen een aantal kenmerken naar voor in de literatuur. Echter is geen enkel echografisch kenmerk specifiek voor een benigne of maligne ziekte (27).

Ten eerste wordt een ronde vorm als verdacht beschouwd. De sensitiviteit en specificiteit zijn hier afhankelijk van de gebruikte 'normaalwaarden'. Een frequent gebruikte parameter is de ratio van de korte (*short*) as over de lange (*long*) as (S/L), waarbij een S/L ratio van >0,5 correleren met maligniteit (8). Meerdere studies rapporteren dat een ronde klier met een S/L ratio >0,5 geassocieerd was met de diagnose van een lymfoom, maar ook ook met mononucleose, bacteriële lymfadenitis, mycobacteriële lymfadenopathie, kattenkrabziekte en ziekte van Kawasaki. Bijgevolg wordt gesteld dat, in tegenstelling tot bij volwassenen, bij kinderen de vorm van de lymfeklier niet toelaat het onderscheid te maken tussen benigne en maligne oorzaken (27).

Een tweede echografisch waarneembaar kenmerk is het hilum van de lymfeklier. Hierbij wordt Doppler echografie gebruikt. 84-92% van benigne lymfeklieren hebben een echogeen hilum, terwijl 76-96% van de maligne structuren geen detecteerbaar hilum hebben. De afwezigheid van een detecteerbaar hilum is echter een laattijdig kenmerk van maligne lymfeklierziekte, aldus is er een lage negatieve predictieve waarde bij vroege diagnostiek van verdachte lymfeklieren (2,8). Daarnaast wordt een smal of afwezig hilum ook gezien bij bacteriële lymfadenitis zoals tuberculeuze lymfeklieren (8,27).

Een derde kenmerk is de architecturale structuur van de lymfeklier. Een inhomogene structuur komt vaak overeen met intranodale cystische necrose of met microcalcificaties. Deze worden hoofdzakelijk beschreven bij tuberculeuze mycobacteriële infecties, maar kunnen ook een kenmerk zijn van neoplasie (17). De aanwezigheid van necrose past minder bij de diagnose van lymfoom, maar kan op basis hiervan niet uitgesloten worden (8). Intranodale necrose komt wel typisch voor bij een Hodgkin of non-Hodgkin lymfoom onder behandeling (27).

Tot de architecturale structuur behoort ook de vascularisatie van de lymfeklier. Hier kan soms een onderscheid gemaakt worden tussen metastasen van een solide tumor en - in het bijzonder bij kinderen - manifestaties van andere maligniteiten zoals lymfomen (8). Bij metastasen van solide tumoren kan vaak hypervascularisatie worden vastgesteld, voornamelijk in de perifere zone van de lymfeklier (17,27). Bij lymfomen is er zelden perifere hypervascularisatie, aangezien deze maligniteit van intranodale oorsprong is. Over de sensitiviteit en specificiteit van vasculaire metingen op echo en de betrekking tot differentiaaldiagnostiek is echter nog onduidelijkheid in de literatuur (8).

Tot slot dient ook de cortex van de lymfeklier in acht genomen te worden. Afwijkingen die reiken tot buiten deze cortex, kunnen suggestief zijn voor maligniteit (2,8,27).

Naast echografisch onderzoek van de lymfeklierregio zelf, wordt echografie ook gebruikt in verdere stadia van de diagnostiek. Zo wordt een echografie van het abdomen aanbevolen wanneer eerdere (labo-)onderzoeken niet leidden tot een diagnose. In dat geval dient men ook een RX thorax uit te voeren en door te verwijzen naar de tweede lijn (pediatrische oncologie) (27).

CT/MRI

Beeldvorming door middel van CT- of MRI-scan heeft als voornaamste voordeel dat de beelden meer gedetailleerde informatie geven over de anatomische lokalisatie en architectuur van de onderzochte structuren dan echografie (27). Een CT met contrast of MRI wordt bij de uitwerking van CLA bij kinderen hoofdzakelijk gebruikt met het oog op heelkundige resectie of biopsie van de klier(en) (2,17). Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer er, bij een werkdiagnose van bacteriële CLA, geen respons is op antibioticatherapie. Op basis van de beelden kan een heelkundig plan uitgewerkt worden.

Wanneer het gaat om diepliggende infectieuze of - vermoedelijk - maligne processen, wordt CT als eerste keuze voorgesteld - nog voor echografie - om enerzijds de uitbreiding en de bron van de infectiehaard te bepalen, maar ook het beloop op te volgen en de betrokkenheid van de mediastinale component te evalueren (8,27). De ACR richtlijnen benoemen CT en MRI beiden als opties in deze context (65). Ook in geval van subcentimetrische lymfeklieren worden CT of MRI verkozen boven echografie, omdat hier de echografische parameters te weinig sensitief of specifiek zijn (cfr. supra) (66).

Een MRI levert vaak een betere beeldresolutie voor zachte weefsels en zenuwen. Daarom suggereren sommige studies dat dit onderzoek de voorkeur heeft bij elk vermoeden van maligniteit. Specifiek voor de beeldvorming van rhabdomyosarcomen en neuroblastomen is MRI superieur aan CT. Ook voor uitwerking van nekmassa's van niet-lymfogene oorsprong wordt MRI boven CT verkozen. Een MRI heeft als voordeel dat er geen ioniserende straling wordt gebruikt, maar het nadeel is dat het vaak moeilijk is om dit onderzoek op korte termijn uit te voeren. Bovendien duurt een MRI langer dan een CT, en moeten (jonge) kinderen mogelijks gesedeerd worden om een goede beeldkwaliteit te bekomen (8,17). Lang et al. specificeren dat sedatie hier de voorkeur verdient boven algemene anesthesie (8).

Omwille van de betere beschikbaarheid en de praktische eenvoud (kortere duurtijd dus geen medicamenteuze sedatie) van CT verkiezen sommige studies CT boven MRI (8). De kostprijs van een CT is lager dan een MRI, maar nog beduidend hoger dan echografie. Het belangrijkste nadeel van CT is de stralingsbelasting.

RX thorax

De plaats van een RX thorax in de diagnostiek van cervicale lymfadenopathie is beperkt. Bij klinische of anamnestische argumenten voor TBC is een RX thorax steeds aangewezen (cfr supra). Bij vermoeden van maligniteit op basis van het klinisch verloop en eventueel eerder uitgevoerde technische onderzoeken is een RX thorax aangewezen. Hierbij is ook een echografie van het abdomen en een verwijzing naar een tweedelijnscentrum aan de orde (2).

Vergrote mediastinale lymfeklieren zijn geassocieerd met ernstige pathologie, maar er is geen evidentie voor de diagnostische waarde van routinematige RX thorax (67). Weinstock et al. rapporteren dat mediastinale lymfadenopathie werd vastgesteld bij 56% van de maligne aandoeningen, in tegenstelling tot slechts 2,6% van de benigne diagnoses (17).

PET scan

Het gebruik van PET scan is enkel aangewezen bij de uitwerking van een bevestigde onderliggende maligniteit (bv Hodgkin lymfoom), en ter evaluatie van metastatische verspreiding (68). Omwille van de hoge stralingsdosis wordt PET scan sterk afgeraden voor algemene beeldvorming bij kinderen (27,65).

3.4.4 Weefselonderzoek

Indicaties

Voor een conclusieve diagnose van maligniteit is histologisch onderzoek noodzakelijk. Op dit moment bestaat er geen formele richtlijn over welke gevallen van pediatrische CLA een biopsie behoeven (2). De basis van de *practice based* consensus is dat weefseldiagnostiek te overwegen is bij CLA die meer dan 4 à 6 weken persisteert of waar er over 2 à 4 weken een toename in volume is (2,17). De wetenschappelijke evidentie voor de predictieve waarde van deze kenmerken is echter beperkt. Een tweede belangrijk kenmerk uit de *practice based* consensus is dat supraclaviculair gelokaliseerde lymfeklieren en lymfeklieren groter dan 2cm verdacht zijn voor maligniteit. In deze gevallen wordt een biopsie sterk aanbevolen (67). Andere kenmerken die minder onderbouwd zijn als suggestief voor maligniteit, maar wel een reden zijn om weefseldiagnostiek te overwegen, zijn lymfeklieren met echo- of CT-grafisch verdachte kenmerken of hard aanvoelende lymfeklieren die niet drukpijnlijk of weinig mobiel zijn (cfr. Tabel 3) (17).

Afhankelijk van de bron en vooral van de studiecontext in eerste of tweede lijn, verschillen de prevalentiecijfers van maligniteit bij klierbiopsie bij kinderen. In eerstelijns setting blijkt in 3,2% van de gevallen noodzaak te zijn tot resectie van een lymfeklier. Hiervan blijkt slechts 1,1% tot een diagnose van maligniteit te leiden. In de tweede lijn variëren de cijfers wat meer. Rosenberg et al. beschrijft een prevalentie van maligniteit bij 15-30% van de gebiopteerde klieren. Dit cijfer neemt toe met de specialisatiegraad van het centrum (2). Een studie van Torsiglieri et al. beschreef een diagnose van maligniteit in 11% van de gevallen (69). Een belangrijke conclusie die in meerdere studies terugkomt, is dat een goede multidisciplinaire aanpak het aantal aantal (invasieve) biopsies kan verlagen dankzij betere, meer gerichte diagnostiek (2,27).

In de literatuur komen 3 technieken voor weefselonderzoek aan bod; biopsie door volledige excisie van een lymfeklier, *fine needle aspiration cytology* (FNAC, ook wel *fine needle aspiration biopsy* of FNAB genoemd) en *core needle biopsy*. Deze laatste optie komt weinig aan bod in de gevonden literatuur; het gaat hier om een techniek waarbij onder echogeleide een naald wordt 'afgeschoten' en een cilinder weefsel wordt bekomen. Enkele studies noteren dat meer ervaring en onderzoek nodig is alvorens deze techniek als bruikbaar te kunnen evalueren (67). *Core needle biopsy* vindt net zoals FNAC onder lokale verdoving en sedatie plaats, en zou preciezer zijn bij moeilijk te bereiken lymfeklieren.

Volledige excisie biopsie

Biopsie door excisie van een gehele lymfeklier geldt als gouden standaard. Het relatief grote volume aan biopsiemateriaal laat toe de histopathologische structuren en bijkomende kenmerken zoals pericapsulaire vascularisatie te evalueren. Bovendien is er voldoende weefselmateriaal om ook pathologisch en microbiologisch onderzoek uit te voeren, waaronder immunohistochemische kleuring die essentieel is in de diagnostiek van lymfomen. Ook kan gericht pathogenetisch onderzoek door middel van PCR uitgevoerd worden op het biopt. Het belangrijkste nadeel van het onderzoek is de invasiviteit; de excisie gebeurt onder algemene anesthesie. Bij voorkeur wordt, in geval van meerdere afwijkende lymfeklieren, de grootste klier gereseceerd. Hierbij dient het kapsel intact te blijven. Bij elk vermoeden van maligniteit heeft volledige excisie van de (grootste) betrokken lymfeklier de voorkeur, ook wanneer een eerder uitgevoerde FNAC negatief zou zijn (2). Het klinisch beeld is hier dus doorslaggevend om toch over te gaan tot meer invasieve diagnostische technieken.

FNAC

Een tweede techniek voor biopsiename is *fine needle aspiration cytology* (FNAC). Hierbij worden met een fijne naald cellen van de lymfeklier geaspireerd voor verder onderzoek. Deze techniek kan ook gebruikt worden voor geabcedeerde lymfeklieren. Een belangrijk voordeel is de minimale invasiviteit van het onderzoek. Studies van Handa et al. en Anne et al. vonden bij deze afnametechniek weinig tot geen complicaties in de pediatrische populatie (70,71). Een oudere studie uit 1994 door Connolly en McKenzie beschreef nog een risico op complicaties tot 11% (72). Voor de afname kan een lokale verdoving volstaan, eventueel aangevuld met een lichte sedatie, wat het onderzoek minder invasief maakt dan een excisie onder algemene anesthesie. Een belangrijk nadeel is dat het bekomen van een

kwalitatief weefselstaal niet eenvoudig is, en dat de cellen bovendien niet in histologische context onderzocht kunnen worden (17). Hierdoor kunnen belangrijke diagnoses gemist worden.

Over de sensitiviteit en specificiteit van FNAC zijn verschillende cijfers te vinden in de literatuur. Doorgaans rapporteert men een hoge specificiteit, maar de sensitiviteit varieert in die mate dat men zich er niet op kan baseren om maligniteit uit te sluiten (67). Twee studies besluiten dat er met een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 96% een goede betrouwbaarheid is (2,17). Chiappini et al. bemerken echter dat er bij volwassenen inderdaad een hoge sensitiviteit en specificiteit is voor diagnostiek van maligniteit (sensitiviteit 98-100% en specificiteit 85-95%), maar dat de cijfers bij kinderen beduidend lager liggen, variërend tussen 63% en 85% (27). De aangereikte verklaringen hiervoor zijn de operatordependente resultaten, en het ontbreken van de volledige histologische architectuur van het weefsel. Rosenberg et al. benoemen hier inderdaad ook de nood aan een anatomopatholoog gespecialiseerd in pediatrische cytopathologie (2). Chiappini et al. besluiten dat de kans op vals negatieve resultaten te hoog is, en dat er in veel gevallen geen definitieve diagnose kan gesteld worden op basis van FNAC. Er worden tot 20% vals negatieve resultaten op basis van FNAC gerapporteerd (2,17). Anders gezegd is er dus een negatieve predictieve waarde van 80%, wat betekent dat een diagnose van maligniteit op basis van FNAC verkeerdelijk wordt uitgesloten in 20% van de gevallen. Het risico op vals negatief resultaat is het grootst bij een singulaire lymfadenopathie (slechts 1 aangedane klier). Weinstock et al. beschrijven bovendien dat in 39% van de gevallen nog een volledige excisie noodzakelijk is om een definitieve diagnose te bekomen (17). Hierbij is het van belang te noteren dat FNAC een bloeding kan veroorzaken die histologische analyse van de volledige klier - indien later wordt overgegaan tot volledige excisie - kan hinderen. De expertise en ervaring van de arts die de biopsie afneemt, alsook die van de cytopatholoog, is hier cruciaal. Chiappini et al. concluderen dat FNAC niet aanbevolen is bij pediatrische CLA met vermoeden van maligniteit, en dat in zo'n geval een volledige excisie van de grootste aangedane lymfeklier en zijn kapsel de meest accurate resultaten oplevert. Bovendien wordt gespecificeerd dat het biopt binnen 30 min. naar het labo dient getransporteerd te worden, alwaar microscopisch, immunologisch (immuunhistochemisch) e/o flowcytometrisch onderzoek dient te gebeuren (27).

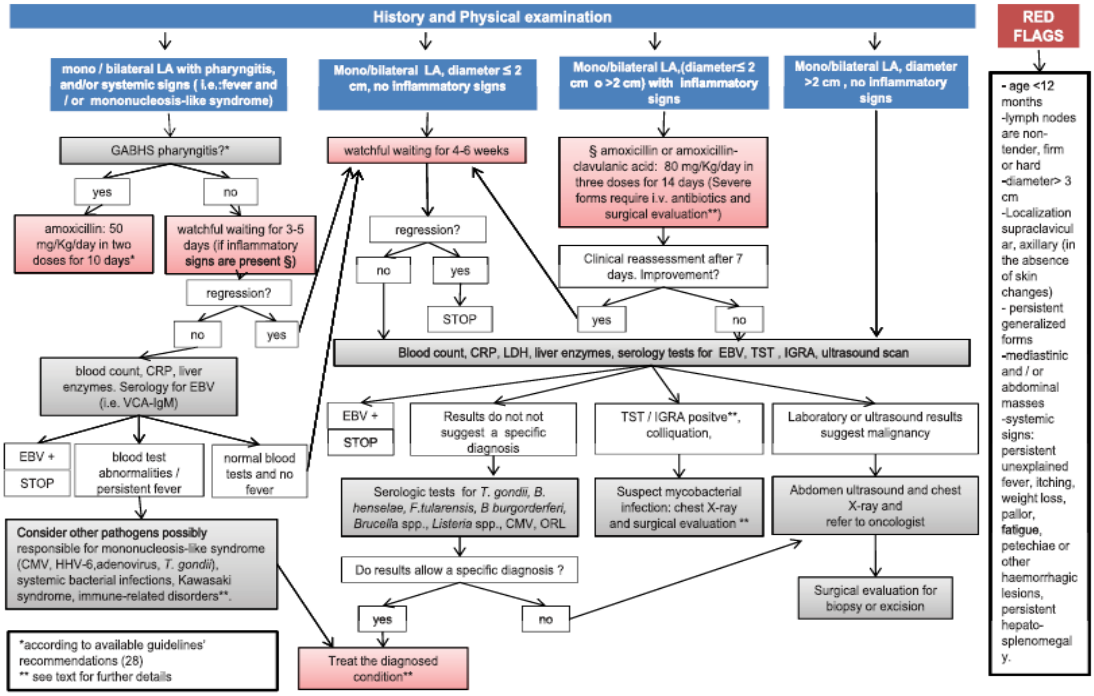
3.5 Diagnostische work-up

Het differentiaaldiagnostisch landschap vormt een brede waaier van aandoeningen die we reeds in categorieën verdeelden. In eerste lijn komen we vooral in contact met benigne zelflimiterende aandoeningen. Anderzijds mag een maligniteit niet gemist worden. Vandaar willen wij een houvast bieden bij de diagnostische uitwerking van CLA bij kinderen, in de vorm van een flowchart die toepasbaar is voor eerste lijn, d.w.z huisartsen (in opleiding).

3.5.1 Bestaande flowcharts

Vooreerst gingen we op zoek naar bestaande flowcharts in de (inter)nationale literatuur. We zetten hun sterktes en zwaktes op een rij.

De flowchart van Lang et al. (8) vonden we intuïtief en logisch opgebouwd, waarbij voornamelijk het onderscheid 'pluis' en 'niet-pluis' wordt uitgewerkt. Anderzijds zijn er geen concrete diagnostische stappen beschreven. De flowchart van King et al. (32) was gelijkaardig opgebouwd, waarbij een verschil wordt gemaakt tussen lokale en gegeneraliseerde lymfadenopathie, wat dan eerder 'niet-pluis' is. Bij Hamlett et al. (28) startte men vanuit een zwelling in de hals, die congenitaal of verworven kan zijn. De verworven zwelling kon op basis van infectieuze/inflammatoire etiologie aanwezig zijn, en anderzijds op basis van verdachte eigenschappen voor neoplasie. Hier werd meer differentiaaldiagnostisch onderscheid gemaakt. Ook deze flowchart gaf weinig concrete leidraad bij te ondernemen diagnostische stappen. De flowchart opgesteld door de Italiaanse onderzoeksgroep Chiappini et al. (27) oogt heel overweldigend, maar bevat als enige wel concrete handvatten bij besliskunde. Deze flowchart werd als basis gebruikt voor het opstellen van ons tentatief protocol.



Figuur 8: flowchart CLA opgesteld door de Italiaanse onderzoeksgroep Chiappini et al. (27).

3.5.2 Tentatief protocol voor de eerste lijn

Om tot ons voorstel en dus tentatief protocol te komen, werden een aantal zaken structureel en inhoudelijk aangepast zodat het toepasbaar is in de Belgische eerstelijns zorgcontext.

Ten eerste is een flowchart een schematische voorstelling van een besliskundig proces. Wij kozen voor het gebruik van vaste symbolen volgens de consensus. Zo wijst een ruit op een beslissing, en een afgeronde rechthoek op een eindpunt. We gebruikten kleurcodes, waarbij blauw staat voor diagnostiek, oranje voor observatie of een testresultaat, en rood voor verwijzingen. Andermaal vervingen we 'stop', door 'afwachtend beleid', aangezien we in eerste lijn uitgaan van opvolging. Ook voegden we in de marge enkele toelichtende kaders toe, met naast de alarmsymptomen ook wat een klinisch onderzoek minimaal zou moeten inhouden, en andere zaken van belang bij de diagnostische stappen.

Bij Chiappini et al. wordt gestart vanuit CLA. Wij kozen ervoor om te starten vanuit 'zwelling in de hals', omdat het zich zo klinisch presenteert. Hierbij komt de vraag of het al dan niet een gezwollen lymfeklier is, eerst naar voren. Indien hierover geen zekerheid bestaat, wordt men doorverwezen voor een diagnostische echografie. Het diagnostisch pad indien het geen lymfeklier is, ligt buiten het bestek van onze thesis. Na de anamnese en het klinisch onderzoek, baseren we ons op de aan- of afwezigheid van een faryngitis of een lymfadenitis. Daarnaast wordt de grootte van de klier in acht genomen. Wij lieten het onderscheid tussen mono- of bilaterale CLA weg, aangezien deze vaststelling geen gevolg heeft voor het volgen van deze flowchart. Wel voegden we 1 tak extra toe, namelijk een directe verwijzing naar het VRGT bij een sterk vermoeden voor TBC op basis van anamnese en/of kliniek. We vervingen de term 'inflammatie' door 'lymfadenitis, aangezien dit een concretere term is. Bij de eerste aftakking vereenvoudigden we de stelling naar een klinisch beeld van faryngitis en/of systemische ziektetekenen, en lieten we de verduidelijking vallen van koorts of een mononucleosis-like beeld. Zoals hierboven beschreven (cfr. 3.4.1 Wisser) is in eerste lijn diagnostiek naar GABHS niet nuttig. Veeleer de ernst van de kliniek en de risicofactoren bepalen of het opstarten van antibiotica een indicatie is (21). We voegden een kader toe om toe te lichten welke risicofactoren bedoeld wordt, bv. gedaalde immuniteit. De dosis amoxicilline werd aangepast van 50 mg/kg/dag gedurende 10 dagen naar 75-100 mg/kg/dag in 3 giften gedurende 5 dagen. De BAPCOC richtlijn geeft nog steeds penicilline V als eerste keuze, echter is dit reeds jaren niet beschikbaar in België (73). Een gelijkwaardig alternatief voor amoxicilline is cefadroxil 30mg/kg/dag in 2 giften gedurende 7 dagen (74). Dit alternatief zetten we in de kantlijn omdat het gebruik ervan in de praktijk minder frequent is. Indien een faryngitis aanwezig is, zonder een ernstig ziektebeeld bij een niet-risicopatiënt, kan er worden afgewacht en gerustgesteld, mits het meegeven van een vangnet van 3-5 dagen. Indien er dan geen beterschap is, wordt aanvullend onderzoek verricht in de vorm van een bloedonderzoek met serologie voor EBV. Bij de diagnose van EBV stopt de flowchart. Bij een afwijkend bloedonderzoek dienen andere oorzaken overwogen te worden, zoals CMV, HHV-6, systemische bacteriële infecties, enz. Bij een geruststellend bloedonderzoek kan afgewacht worden voor een

tijdspanne van 4-6 weken. Voorgaande stappen blijven hetzelfde. Wel voegden wij een verwijzing naar tweede lijn toe indien er diagnostische onzekerheid bestaat bij een afwijkend labo. Bij een kleine lymfeklier zonder lymfadenitis of andere ziektetekenen, kan er afgewacht worden, ook voor 4-6 weken (watchful waiting). Bij lokale tekenen van lymfadenitis in een ernstig ziek kind dient de huisarts rechtstreeks te verwijzen naar pediatrie of NKO. Ook bij tekenen van abcedatie of bij een klinisch beeld van een mycobacteriële infectie (d.w.z. erytheem, geïndureerd, unilaterale CLA) dient meteen naar NKO verwezen te worden. Hiervoor voegden wij een rode verwijskader toe. Dit is anders dan in tweede lijn, waar onmiddellijk therapie gestart wordt. Indien lymfadenitis zonder deze kenmerken aanwezig is, mag ambulant amoxicilline-clavulaanzuur opgestart worden. De dosering blijft hetzelfde 75-100 mg/kg/dag, mits hier aanpassing van de behandelingsduur, namelijk 7-10 dagen i.p.v. 14 dagen. Na 7 dagen therapie gebeurt een klinische herevaluatie. Is er geen beterschap, wordt aanvullend onderzoek verricht. We komen hier ook rechtstreeks terecht bij een manifeste CLA > 2cm, en bij geen regressie van de CLA na de watchful waiting. In eerste lijn doen we getrapte aanvragen, en dit hebben ook visueel weergegeven: eerst een basis bloedonderzoek met infectieuze parameters, hierna serologie en eventueel LDH, hierna een echografie, en daarna een TBC testing m.b.v. een Mantoux of IGRA test. Welke serologische testen dienen aangevraagd te worden, worden in een extra kader toegevoegd. De serologische aanvragen en de EBV serologie, welke bij Chiappini et al. nog apart vermeld staat, hebben we samengevoegd in de trapsgewijze aanpak. Indien er geen specifieke diagnose gevonden wordt via eender welke tak, wordt naar NKO verwezen met als doel een bioptname te verrichten. Bij een positieve Mantoux of IGRA test, dient er steeds een RX thorax te gebeuren, mits het navragen van een bijkomende specifieke anamnese richting een TBC besmetting. In tegenstelling tot bij Chiappini et al., maken wij in de flowchart wel het onderscheid tussen de non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) en de *Mycobacterium Tuberculosis*. Indien een positieve RX en/of argumenten voor TBC, wordt naar pneumologie verwezen. Indien niet, of een negatieve RX, wordt gedacht aan een infectie met NTM, en wordt eveneens naar NKO verwezen voor excisie van de klier. Indien het aanvullend onderzoek suggestief is voor een maligniteit, wordt dit verder in tweede lijn uitgewerkt. Er kan eventueel reeds beeldvorming aangevraagd worden, in overleg met de pediater.

4. Resultaten: Implementatiefase

4.1 Gesloten vragen: Likertschalen

Bij de Likertschaal worden stellingen voorgelegd, die door de deelnemer worden beoordeeld volgens een schaal van 1 tot 5. D.w.z. van ‘sterk mee oneens’ tot ‘sterk mee eens’, waarbij schaal 3 neutraal is en schaal 2 en 4 gematigd zijn van respectievelijk ‘oneens’ en ‘eens’.

Het TP wordt door alle deelnemende artsen als overzichtelijk beschouwd (voornamelijk schaal 4). Dat het TP toepasbaar is op de huidige Belgische zorgcontext, daar is elke deelnemer het (sterk) mee eens. De hanteerbaarheid voor de zorgverlener wordt eveneens vrij eenduidig beoordeeld, slechts 1 huisarts en 1 NKO-arts, zijn hiermee oneens. Een volgende stelling is dat het TP de relevante klinische aspecten inzake de aanpak van CLA bij kinderen includeert, waarbij het gemiddelde antwoord ook schaal 4 is. We beogen dat de flowchart kan leiden tot minder overmatig gebruik van aanvullend technisch onderzoek. Hierover zijn de beoordelingen echter vrij uiteenlopend. De huisartsen geven een gemiddeld van schaal 3, 1 huisarts geeft schaal 2 en 1 huisarts geeft schaal 5. De NKO artsen en pediaters zijn het juist eerder wel eens met deze stelling. Dat het TP verder ook kan leiden tot sneller diagnose, daar is 1 huisarts en 1 NKO arts het mee oneens, de andere deelnemers zijn ermee eens. Verder wordt de communicatie bekeken, waarbij de meeste deelnemers van oordeel zijn dat de flowchart kan leiden tot een betere communicatie tussen de zorgverleners onderling (gemiddeld schaal 4), meer dan dat het leidt tot een betere communicatie tussen de zorgverlener en de patiënt (of ouders) (gemiddeld schaal 3). Dat het TP kan leiden tot een efficiëntere doorstroom tussen eerste en tweede lijn, wordt gelijkaardig beoordeeld als ‘een betere communicatie tussen de zorgverleners onderling’, wat wel binnen de verwachtingen valt. De stellingen dat het TP enerzijds een meerwaarde kan zijn in de klinische praktijkvoering en anderzijds dat het waarschijnlijk is dat de deelnemer het TP in de praktijk zal toepassen, worden verrassend genoeg verschillend beantwoord, waarbij vooral pediaters ermee eens zijn.

4.2 Open vragen

De geschatte prevalentie van CLA bij kinderen per maand is veel hoger bij huisartsen dan bij NKO artsen. Bij huisartsen komen vooral kinderen met virale bovenste luchtweginfecties, wat maakt dat CLA dagelijks gezien wordt. Huisartsen gokken op een 30 tal per maand, in het infectie seizoen dus hoger. Dit als aanmeldklacht bij NKO artsen is 2-10 per maand. Bij pediaters komt de prevalentie overeen met die bij huisartsen, d.w.z. in associatie met andere pathologie,

uiteraard minder als aanmeldklacht (dan 1-2 per maand). Anamnese en klinisch onderzoek zijn cruciaal in de diagnostiek, en volstaan veelal in eerste lijn. Zo wordt de vraag in hoeveel procent van de gevallen het hiermee onvoldoende is om tot een onmiddellijke diagnose te komen, door huisartsen helemaal anders beantwoord dan door tweede lijn. Bij huisartsen schommelt het tussen 0-10%, bij pediaters ongeveer 50% wordt, bij NKO artsen varieert van 20-30%, 1 NKO arts antwoordt zelfs 80%. Bij huisartsen wordt telkenmale beschreven dat het huidige beleid voornamelijk gebaseerd op het klinisch 'pluis' en 'niet-pluis' gevoel, waarbij bij een 'niet-pluis' gevoel direct een labo en echo zou worden aangevraagd. Ook NKO artsen gaven vooral intuïtie en ervaring aan. Pediaters lijken sneller te neigen naar geruststelling/bevestiging met aanvullend onderzoek. Vaak aangehaalde drempels/moeilijkheden/lacunes die huisartsen ondervinden bij de diagnostiek van CLA zijn: ongeruste ouders, een labo verrichten bij kinderen, angst om zelf een maligniteit te missen. Zowel bij pediaters als bij NKO artsen komt ook ongeruste ouders naar voren als moeilijkheid. Elke arts ervaart persoonlijke ervaring als een belangrijke factor in diagnostiek, zowel heel jonge als oudere artsen. Door beide specialisaties wordt de doorstroom van eerste naar tweede lijn als vlot ervaren. Ook bij huisartsen wordt dit als vlot ervaren, waarbij vooral telefonisch overlegd wordt met pediatrie. Vervolgens vroegen we het nut/de waarde van deze studie, waarbij het algemeen nuttig wordt bevonden voor de eerste lijn, in het bijzonder voor startende artsen die zich minder vertrouwd voelen met deze klacht, waarbij een vaag beleid gebaseerd op klinische intuïtie ook gestroomlijnd wordt. Bovendien stelden we de vraag of het TP nieuwe informatie verschaft, waarbij het antwoordt telkenmale 'nee' is bij NKO artsen en de pediaters, en ook voor het merendeel van de huisartsen. 1 huisartst maakt melding van de NTM infectie als oorzaak van een lymfadenitis als nieuwe informatie. Belangrijk voor eventuele aanpassingen aan het TP, is het navragen van lacunes in het voorgestelde TP. 1 NKO arts beschrijft dat er kan beschreven worden wanneer je aan welke diagnose denkt. Echter, zijn wij van mening dat dit de flowchart enorm zou vergroten en bijgevolg te complex maken. Bovendien is in bijlage van deze thesis een overzichtskader te vinden (cfr. Bijlagen: Differentiaaldiagnostische kader). Een suggestie van twee andere NKO artsen is om de locatie van de CLA in te voegen als diagnostisch middel, omdat bepaalde etiologieën overeenkomen met een specifieke locatie, en al dan niet uni- of bilaterale aanwezigheid van CLA. Een pediater geeft melding van de antibiotica duur bij een ernstig ziek kind of risicopatiënt. Hij is van mening dat dit toch 7 dagen dient te zijn, mits het inbouwen van herevaluatie. Ook dient amoxicilline-clavulaanzuur juist lager gedoseerd te zijn indien per os toediening, aangezien dit gastro-intestinale ongemakken geeft. Bij IV toediening kan dit wel hoger gedoseerd zijn. Bij de huisartsen zijn er weinig toevoegingen gemeld. 3 huisartsen melden wel de onduidelijkheid of een leeftijd <12m d'office een red flag is. Zo is het alvast terug te vinden in flowchart van Chiappini et al. Alle NKO artsen en pediaters zijn van mening dat het voorgestelde TP niet verschilt van hun huidige praktijkvoering. 4 huisartsen melden dat ze misschien eerder een labo zullen doen, dan directe verwijzing voor een echo, en bijgevolg ook meer trapsgewijs aan de slag zouden gaan.

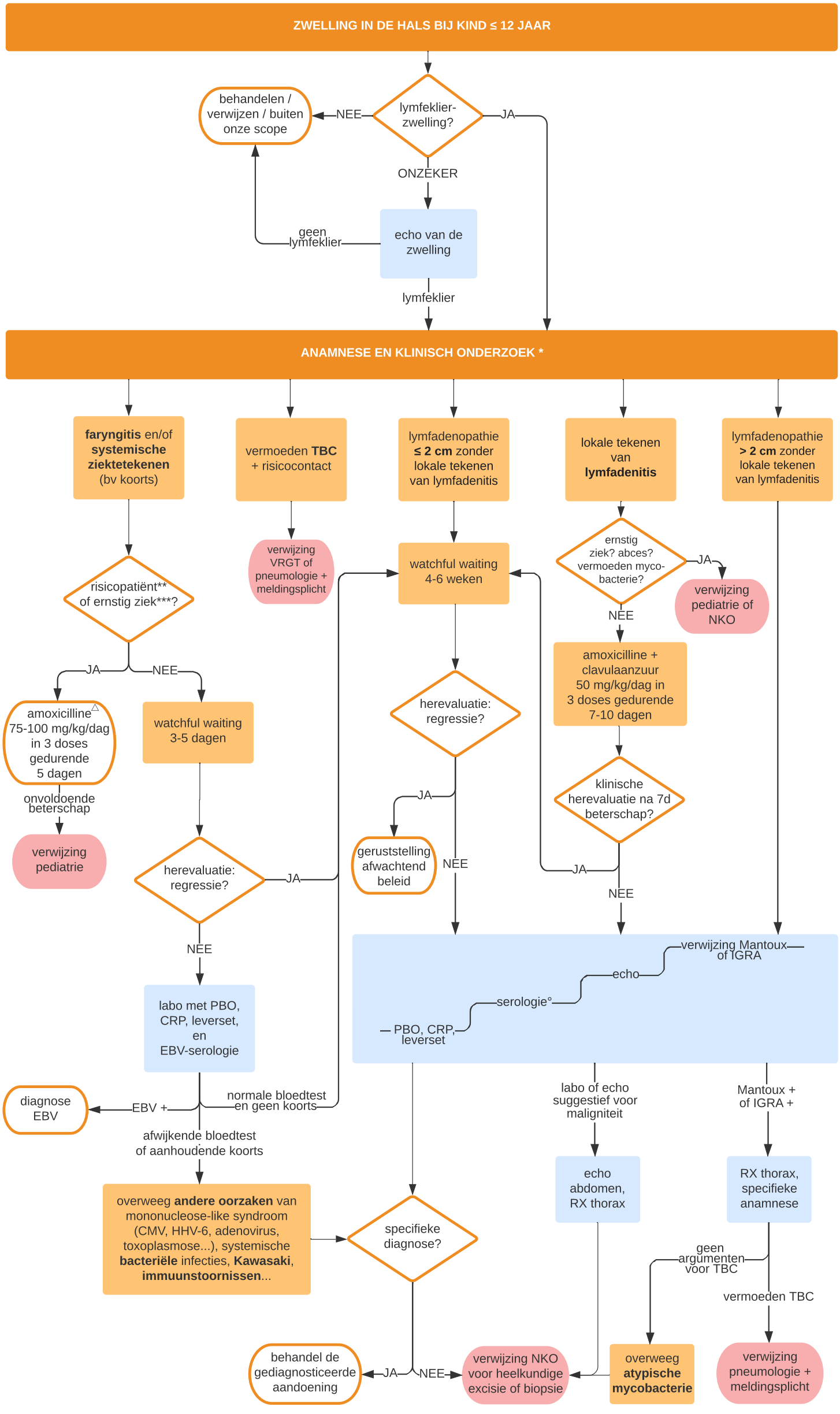
5. Resultaten: Finale flowchart

Op basis van de focusgroep-interviews voegden we nog een strategie toe bij de eerste tak, zodat er ook na start van antibiotica een herevaluatie ingepland is met bij onvoldoende beterschap een extra verwijskader voor pediatrie. Ook LDH lieten we weg uit het bloedonderzoek in tweede trap, omdat dit enzym aspecifiek is en in eerste lijn niet zinvol is. Voor de per os inname van amoxicilline-clavulaanzuur pasten we de dosis aan naar 50 mg/kg/dag om de gastro-intestinale bijwerkingen van clavulaanzuur te beperken. Voor de duur van de per os behandeling van amoxicilline bij keelpijn houden we ons wel aan de Belgische richtlijn voor ambulante therapie, welke 5 dagen aangeeft en geen 7 dagen zoals in tweede lijn. Bij de red flags pasten we de leeftijdsgrens aan zoals deze in eerste lijn gehanteerd wordt, namelijk 3 maanden i.p.v. 12 maanden. De overweging van de NKO-artsen om locatie toe te voegen in de flowchart, voerden we niet door, omdat dit te complex zou worden, en niet bepalend voor het vervolg.

5.1 Wanneer verwijzen naar tweede lijn?

Essentieel voor een zorgverlener op eerste lijn is te weten wanneer verwijzen naar tweede lijn noodzakelijk is. De alarmsymptomen of 'red flags', hebben we gecategoriseerd om het overzichtelijker weer te geven. Bij 1 van deze kenmerken, bv. hepatosplenomegalie, dient onmiddellijk verwezen te worden. Bij onvoldoende beterschap na antibioticatherapie voor een ziek kind / risicopatiënt met tonsillofaryngitis, dient naar pediatrie verwezen te worden. Bij lokale tekenen van een lymfadenitis, waarbij het kind ernstig ziek is, of er vermoeden is van een abces of infectie met NTM, wordt ook direct verwezen naar NKO of pediatrie. Verdere verwijzingen zijn een kliniek die suggestief is voor een maligniteit, en indien er geen specifieke diagnose gevonden wordt na afwachten of aanvullend onderzoek. Een verwijzing naar het VRGT of pneumologie gebeurt bij een vermoeden voor TBC.

Diagnostische work-up van cervicale lymfadenopathie bij kinderen



RED FLAGS = DRINGENDE VERWIJZING

- **leeftijd**: < 3m
- **palpatie**: pijnloze, harde, immobiele lymfeklieren
- **grootte**: diameter > 2,5cm
- **locatie**: supraclaviculaire of axillaire lymfadenopathie (zonder huidafwijkingen)
- **evolutie**: aanhoudende gegeneraliseerde lymfadenopathie
- **mediastinale en/of abdominale massa's**
- **systemische ziektetekenen**: aanhoudende koorts eci, jeuk, gewichtsverlies, bleek zien, vermoeidheid, petechiën of andere hemorragische letsels, aanhoudende hepatosplenomegalie

* klinisch onderzoek:

- parameters: temperatuur, hartfrequentie
- otoscopie
- inspectie oraal + klierregio + drainagegebied
- palpatie volledige hoofd- en halsgebied

** risicopatiënten faryngitis:

- immuungedeprimeerde patiënten:
  - oncologische chemo- of radiotherapie
  - verminderde algemene weerstand (bv. HIV, immuunstoornissen, asplenie)
  - gebruik van immuundeprimerende medicatie (fenytoïne, antipsychotica, immunosuppresiva...)
- GABHS in gesloten gemeenschap
- recente prothesechirurgie of hartkleplijden met risico op endocarditis

*** ernstig ziek: hoge koorts, hypotensie, braken en diarree, algemeen ziek kind

° serologische testen:
EBV, CMV, Toxoplasmose, Bartonella, Borrelia, Tularemie

△ gelijkwaardig alternatief voor amoxicilline:
cefadroxil 30mg/kg/dag in 2 doses gedurende 7 dagen

CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reactief proteïne; EBV = Epstein-Barr virus; GABHS = groep A bèta-hemolytische streptokokken; HHV-6 = humaan herpesvirus-6; HIV = humaan immunodeficiëntievirus; IGRA = interferon-gamma release assay; NKO = neus-, keel- en oorheelkunde; PBO = perifeer bloedonderzoek; RX = radiografie; TBC = tuberculose; VRGT = Vlaamse vereniging voor respiratoire gezondheidszorg en tuberculosebestrijding.

Diagnostisch protocol opgesteld in kader van de masterproef huisartsgeneeskunde door Sophie De Bock en Annelien Dejonckheere

6. Discussie

6.1 Bevindingen

Betreffende de literatuurstudie werd al snel bevestigd dat er weinig studies over CLA bij kinderen in de eerste lijn bestaan. Over de diagnostische uitwerking in tweede lijn was meer studiemateriaal te vinden, echter blijkt hier nog veel onzekerheid te bestaan over de waarde van aanvullend onderzoek. In eerste lijn dient voornamelijk het onderscheid gemaakt te worden tussen wel of niet onrustwekkende CLA. Hierbij is - om tijdsgebonden en gezondheidseconomische redenen - getrapt aanvragen de basis van de diagnostiek. Bij afwezigheid van alarmsymptomen wordt in eerste instantie getemporiseerd. Een tweede stap omvat bloedonderzoek, daarna beeldvormingsonderzoek en ten slotte weefseldiagnostiek.

Infectieuze aandoeningen zijn doorgaans goed te onderscheiden van niet-infectieuze pathologie op basis van het klinisch beeld en eventueel bloedonderzoek ter identificatie van specifieke pathogenen. Serologisch onderzoek kan specifieke oorzaken aan het licht brengen waardoor excisie biopsie kan vermeden worden in 10% van de gevallen (67). Empirische antibioticatherapie kan diagnostische informatie opleveren bij vermoeden van infectieuze oorzaken van CLA.

Het onderscheid tussen benigne en maligne pathologie blijkt minder eenvoudig te stellen. Algemeen is de kwaliteit van evidentie voor predictoren van maligniteit laag. Dit bemoeilijkt de keuze om al dan niet aanvullend technisch onderzoek - met name beeldvorming en weefselonderzoek - uit te voeren. Er wordt in de pediatrische context vaak gekozen voor een pragmatische aanpak, met voorkeur voor de minder invasieve onderzoekstechnieken, zelfs waar de bewijskracht laag is. Zo blijft echografie de eerste keuze voor beeldvormend onderzoek, ondanks dat het echografisch onderzoek van CLA bij kinderen op zich weinig specifiek is (27,75). Hier wordt reeds het belang van een uitgebreide anamnese en herhaaldelijk klinisch onderzoek aangehaald om de informatie ingewonnen door beeldvormingsonderzoek te kaderen. Anamnestisch zijn onverklaarde koorts en gewichtsdaling mogelijks indicatief voor maligniteit. Klinisch zijn lymfeklieren met een groot volume en supraclaviculaire klieren potentiële indicatoren van ernstige pathologie. De duur van de symptomen en de consistentie van de lymfeklieren blijkt volgens een aantal studies niet significant predictief te zijn voor maligniteit (67). Toch is de tijd als diagnostisch middel van belang in de eerste lijn, aangezien het merendeel van CLA bij kinderen zelflimiterend is en dus geen aanvullend onderzoek behoeft. Dit komt ook naar voor in het finale diagnostisch protocol, waar een grens van 4 à 6 weken wordt gehanteerd om het onderscheid te maken tussen acute en chronische CLA. Door dit onderscheid kan vermoedelijk een heel aantal bijkomende onderzoeken vermeden worden, gezien het relatief lage aantal gevallen van CLA dat de grens van 6 weken overschrijdt.

Voor weefseldiagnostiek komt de meer invasieve gehele excisie biopsie naar voor als eerste keuze onderzoek. Het belangrijkste argument hierbij is dat de minder invasieve FNAC een hoge specificiteit heeft, maar dat de sensitiviteit dusdanig varieert dat men op basis hiervan geen maligniteit kan uitsluiten (67). Bij patiënten die een hoger risico op complicaties hebben bij volledige excisie biopsie (bv. op basis van risico algemene anesthesie) is FNAC te overwegen, echter is de expertise van de uitvoerende arts hier van groot belang en dient bij gebrek hieraan verwezen te worden naar een gespecialiseerd centrum. Ook de compliantie van de patiënt (oudere kinderen) en een groter aantal aangedane lymfeklieren maken de kans op relevante testresultaten bij FNAC mogelijks groter.

Op de vraag welke indicaties er bestaan voor klierbiopsie, gaf de literatuur andermaal geen eenduidig antwoord. Echter brachten meerdere studies aan bod dat grote lymfeklieren en supraclaviculaire lymfeklieren laagdrempelig gebiopteerd moeten worden (67,75).

Een frequent wederkerend element uit de literatuur is dat elk aanvullend onderzoek moet afgetoetst worden door een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek, en dat een herhaaldelijk klinisch onderzoek van belang is bij aanhoudende CLA. Dit is een belangrijk aandachtspunt voor de zorgverlener in de eerste lijn, die vaak het eerste aanspreekpunt is, maar ook de opvolging op korte termijn voorziet. Als HAIO vinden wij het uitdagend om voldoende tijd te nemen alvorens aanvullend technische onderzoek aan te vragen, omdat het herkennen van CLA enige ervaring vergt en zowel bij de arts als bij de ouders van de patiënt veel onzekerheid met zich meebrengt. Hier komt het diagnostisch protocol dus naar voor als hulpmiddel.

Om de bruikbaarheid van het protocol te toetsen, werd dit tijdens de implementatiefase voorgelegd aan huisartsen, NKO-artsen en pediaters. Algemeen kunnen we stellen dat het tentatieve protocol onder de vorm van een flowchart

goed onthaald werd. Bij de verschillende specialismen klonk duidelijk de wens om de samenwerking tussen eerste en tweede lijn te bevorderen. De flowchart als diagnostische tool kan hierin een hulpmiddel zijn. Het was voor ons van grote meerwaarde om de opmerkingen van de artsen te verwerken in de flowchart, en we hopen deze ter beschikking te kunnen stellen aan huisartsen en HAIO's.

6.2 Beperkingen

Methodologisch botsten we voornamelijk bij de implementatiefase van deze masterproef op beperkingen. Ten eerste zijn er de beperkingen inherent aan onze ondervragingsmethode. Er werd gebruik gemaakt van Likertschalen en open vragen. Van Likertschalen is het algemeen aan te nemen dat respondenten neigen de uiteinden van de schaal te vermijden. Daarnaast was onze aanwezigheid op het moment van het afnemen van de vragenlijst mogelijks een beïnvloedende factor op de antwoorden, en werd er hierdoor mogelijks milder gescoord. Ten slotte is de validiteit van de vragen met Likertschalen moeilijk vast te stellen. Voor ons was dit een eerste ervaring met het gebruik van vragenlijsten algemeen, dus is het ook voor de open vragen moeilijk om de validiteit te bepalen.

De vorm van het semigestructureerd interview heeft ook een aantal inherente beperkingen. Zo is het aantal vragen dat (diepgaand) kan beantwoord worden gelimiteerd, zeker gezien de beperkte tijd die kon worden vrijgemaakt. Ten tweede is een zekere expertise van belang voor het leiden van een groepsdiscussie, een vaardigheid waar geen van beide auteurs relevante ervaring in had. Op zich bleken de expertise van de aanwezige artsen en de vragenlijst als leidraad wel voldoende om te voorkomen dat de discussie zou ontsporen. Een derde nadeel is dat de kans op sociaal wenselijke antwoorden groter is bij een groepsinterview, zeker wanneer er een onderlinge hiërarchie bestaat tussen de deelnemers (bv. HAIO in opleidingspraktijk). Ten slotte is de externe validiteit van het resultaat van een focusgroepinterview laag, zeker bij een klein aantal deelnemers zoals hier het geval was. Het initiële doel was om de presentatie aan grotere groepen (huis)artsen voor te leggen, bijvoorbeeld op een LOK. Echter werd hier niet aan voldaan, mede ten gevolge van de COVID-pandemie waardoor het voor de artsen enerzijds moeilijk was om tijd vrij te maken voor hun deelname, en anderzijds de lockdown- en hygiënemaatregelen een fysieke bijeenkomst lange tijd onmogelijk maakten, waardoor de presentaties meermaals werden uitgesteld.

Wat betreft de literatuurstudie vonden wij de voornaamste moeilijkheid dat er slechts beperkte literatuur voorhanden was over diagnostiek van CLA bij kinderen in de eerste lijn. Het ontbreken van een richtlijn voor de huisartsenpraktijk was overigens een van de motivaties voor de keuze van dit onderwerp. Het feit dat onze vraag – gesteld vanuit het huisartsenperspectief – vertrekt vanuit een symptoom of klacht, en niet vanuit een diagnose, was dus een uitdaging. Richtlijnen voor de huisartsenpraktijk beschrijven veelal de diagnostiek en behandeling van een bepaalde aandoening, waarbij onze taak er dus uit bestond de relevante diagnosen te identificeren en van daaruit 'bottom up' diagnostische technieken en hun evidentie te beschouwen.

Terugkoppelend naar de PIRT vraagstelling stellen we vast dat de vergelijking tussen de informatie verzameld door anamnese en klinisch onderzoek (referentietest) en deze verzameld door aanvullend onderzoek (index test) niet onder deze vorm is gebeurd. Dit is te wijten aan het feit dat de waarde van anamnese en klinisch onderzoek weinig terug te vinden is in de beschikbare literatuur, doordat deze weinig te kwantificeren is. Wel komt uit de literatuur frequent naar voor dat anamnestische en klinisch vergaarde informatie van belang zijn om te bepalen of aanvullend onderzoek geïndiceerd is, en zoja welke technische onderzoeken de meest betrouwbare en relevante informatie kunnen opleveren.

6.3 Implementatie en toekomstige doelen

Uit de groepsinterviews bleek een meerderheid van de ondervraagde artsen geïnteresseerd in het toepassen van het diagnostisch protocol in de eigen praktijk. Ook wijzelf als HAIO en binnenkort startende huisartsen, hebben de intentie de flowchart toe te passen in de huisartsenpraktijk. Waar mogelijk willen wij deze delen met artsen in de praktijken en huisartsenkringen waar wij zullen werken. Naast een wetenschappelijk onderbouwd naslagwerk om op terug te vallen bij diagnostische twijfel, ligt de meerwaarde van het protocol ook in het gezondheidseconomische aspect. Eén van de doelen van deze masterproef is immers om onnodige onderzoeken en bijhorende kosten te vermijden. Daarnaast lijkt het vermijden van onnodige invasieve onderzoeken bij kinderen ons omwille van de psychische en fysieke kwetsbaarheid van jonge kinderen alsook de betrokkenheid van de ouders extra relevant.

Wat betreft de toepasbaarheid vinden we dat het protocol voldoende uitgebreid is om aan een waaier van situaties te voldoen. De keerzijde hiervan is dat de flowchart nogal druk of overweldigend kan ogen, zeker bij een eerste lezing. Voorts is een aantal van de 'beslispunten' gebaseerd op een combinatie van wetenschappelijke evidentie en *practice*

based consensus, zoals ook uit de groepsinterviews naar voor kwam. We hopen op deze manier voldoende aandacht besteed te hebben aan de toepasbaarheid van het protocol binnen de Belgische zorgcontext.

Wat betreft verder onderzoek, lijkt het ons zinvol om voor deze onderzoeksvraag het protocol aan een grotere groep artsen voor te leggen, om zo de impact op de praktijk beter in kaart te brengen. Voorts kwamen uit de literatuurstudie nog een aantal onderzoeksvragen aan bod waar verder onderzoek nodig was, voornamelijk met het oog op het extrapoleren van resultaten naar de pediatrische populatie. Zo komt bijvoorbeeld echografie als eerste keuze beeldvormingsonderzoek naar voor in geval van CLA bij kinderen. Momenteel is er specifiek voor de pediatrische populatie weinig evidentie voor de waarde van echografie; deze uitspraken zijn grotendeels gebaseerd op meer uitgebreide onderzoeken bij de volwassen populatie. Meer bepaald zijn echografische evaluatie van histologische architectuur, randen en vorm en mogelijks ook vascularisatie veelbelovend met het oog op de differentiatie tussen reactieve hyperplasie en maligniteit. Verder onderzoek naar deze parameters in de pediatrische populatie is nodig (67). Hetzelfde geldt voor laag-invasieve diagnostische technieken als FNAC en *core needle biopsy*.

Terugkoppelend naar de casussen in het begin van deze masterproef, merken we dat het pluis / niet-pluis gevoel bij de huisarts een grote rol speelt in de keuze om al dan niet door te verwijzen. Geplande klinische herevaluaties zijn een meerwaarde, zoals ook naar voor komt in de flowchart. Zo kan men enerzijds de tijd als diagnostisch middel gebruiken en de spontane evolutie afwachten, en anderzijds de respons op een eventueel ingestelde (antibiotica)therapie opvolgen. In geval van deterioratie of onvoldoende respons op de ingestelde therapie, dient verdere uitwerking zich aan en zijn bloedonderzoek en echografie toegankelijke, weinig invasieve opties die waardevolle informatie kunnen opleveren. Deze kunnen in eerste of tweede lijn worden uitgevoerd, afhankelijk van de ernst van het klinisch beeld. Bij verdere stappen in het diagnostisch proces is een verwijzing naar de tweede lijn frequent, of zelfs noodzakelijk.

7. Conclusie

CLA bij kinderen is een frequent voorkomende aandoening in de eerste lijn, en is meestal benigne. Echter is vroege diagnose van maligniteiten van belang. Gebaseerd op internationale literatuur konden wij een diagnostisch protocol uitwerken en aanpassen aan de Belgische eerstelijnszorgcontext. Dit protocol, onder de vorm van een flowchart, werd door de bevraagde artsen als bruikbaar en zinvol beschouwd. De ervaring van een arts speelt een grote rol in de medische besluitvorming. Verder onderzoek met betrekking tot de sensitiviteit en de specificiteit van technische onderzoeken bij CLA bij kinderen is nodig. Daarnaast zou het zinvol zijn om deze flowchart voor te leggen aan een grotere groep huisartsen, NKO-artsen en pediaters, om zo de praktische toepasbaarheid nog te vergroten.

Referentielijst

1. Merja Helminen. Vergrote lymfeklieren en andere knobbeltjes in de hals bij kinderen - Ebpnet [Internet]. 2017 [geciteerd 21 november 2020]. Beschikbaar op: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00597
2. Rosenberg TL, Nolder AR. Pediatric Cervical Lymphadenopathy. Otolaryngol Clin North Am. 1 oktober 2014;47(5):721–31.
3. Farndon S, Behjati S, Jonas N, Messahel B. How to use… lymph node biopsy in paediatrics. Arch Dis Child - Educ Pract Ed. oktober 2017;102(5):244–8.
4. Leung AKC, Davies HD. Cervical lymphadenitis: Etiology, diagnosis, and management. Curr Infect Dis Rep. 2009;11(3):183–9.
5. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Semin Pediatr Surg. 1 mei 2006;15(2):99–106.
6. King D, Ramachandra J, Yeomanson D. Lymphadenopathy in children: refer or reassure? Arch Dis Child - Educ Pract. 1 juni 2014;99(3):101–10.
7. Willard-Mack CL. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes: Toxicol Pathol [Internet]. 25 juni 2016 [geciteerd 1 november 2020]; Beschikbaar op: https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/01926230600867727?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub+
8. Lang S, Kansy B. Cervical lymph node diseases in children. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 1 december 2014;13:Doc08.
9. Vral. Blokboek Infectie en afweer, partim histiologie, derde bachelor geneeskunde Universiteit Gent. 2015.
10. Histology Laboratories Molecules to Systems 2003 Compiled by James D. Jamieson, MD/PhD Thomas L. Lentz, MD.
11. The Tonsils (Waldeyer's Ring) - Lingual - Pharyngeal - Palatine - Tubal - TeachMeAnatomy [Internet]. [geciteerd 28 november 2020]. Beschikbaar op: https://teachmeanatomy.info/neck/misc/tonsils-and-adenoids/
12. Stofwisselingsziekten | Patiëntenvereniging voor Stofwisselingsziekten (VKS) [Internet]. [geciteerd 5 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.stofwisselingsziekten.nl/stofwisselingsziekten/389/ziekte-van-gaucher-type-1/informatie/diagnose
13. Bernius M, Perlin D. Pediatric Ear, Nose, and Throat Emergencies. Pediatr Clin North Am. april 2006;53(2):195–214.
14. Wang J, Pei G, Yan J, Zhao Q, Li Z, Cao Y, e.a. Unexplained cervical lymphadenopathy in children: predictive factors for malignancy. J Pediatr Surg. april 2010;45(4):784–8.
15. Kanwar. Lymphadenopathy: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Medscape. 2 april 2021 [geciteerd 24 mei 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/956340-overview
16. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects. Glob Pediatr Health [Internet]. 27 juli 2019 [geciteerd 12 april 2020];6. Beschikbaar op: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661788
17. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric Cervical Lymphadenopathy. Pediatr Rev. september 2018;39(9):433–43.
18. Citak EC, Koku N, Demirci M, Tanyeri B, Deniz H. A retrospective chart review of evaluation of the cervical lymphadenopathies in children. Auris Nasus Larynx. oktober 2011;38(5):618–21.
19. Raes. Blokboek Pediatrie, tweede master geneeskunde Universiteit Gent. 2017.
20. Gitomer SA, Giannoni CM, Cañadas KT. Pediatric lymphedema caused by diffuse cervical lymphadenopathy: A case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 augustus 2016;87:67–70.
21. Odeurs P, Matthys J. Acute keelpijn - Belgische richtlijn [Internet]. Ebpracticenet. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://ebpnet.be/nl/ebsources
22. Een gezwel in de hals ebpnet [Internet]. [geciteerd 21 november 2020]. Beschikbaar op: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00877
23. Block SL. Managing cervical lymphadenitis--a total pain in the neck! Pediatr Ann. oktober 2014;43(10):390–6.
24. Elonen E. Lymfomen - Ebpnet. 2017.
25. Gregoire V. Kanker in de mondholte: diagnose, behandeling en follow-up - KCE richtlijn [Internet]. Ebpracticenet. 2014 [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://ebpnet.be/nl/ebsources
26. Salo T, Siponen M. Virale infecties van de orale mucosa - Ebpnet [Internet]. Ebpracticenet. 2017 [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://ebpnet.be/nl/ebsources
27. Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M, Biondi A, Bottero S, De Masi S, e.a. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(12):1557–67.
28. Hamlett, Neil Killick, Vineeta Joshi, Vikas Malik. Cervical Lymphadenopathy in children. Br Int Dr Assoc. juni 2018;24(2):18–20.
29. Quintanilla-Dieck L, Penn EB. Congenital Neck Masses. Clin Perinatol. 1 december 2018;45(4):769–85.
30. Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines : Cervical Lymphadenopathy Flowchart [Internet]. [geciteerd 24 mei 2021]. Beschikbaar op: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Cervical_Lymphadenopathy_Flowchart/
31. Offner. Blokboek Hematologie, eerste master geneeskunde Universiteit Gent. 2016.
32. King SK. Lateral neck lumps: A systematic approach for the general paediatrician. J Paediatr Child Health. november 2017;53(11):1091–5.
33. Neff L, Newland JG, Sykes KJ, Selvarangan R, Wei JL. Microbiology and antimicrobial treatment of pediatric cervical lymphadenitis requiring surgical intervention. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. mei 2013;77(5):817–20.
34. Saguil A. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. Kawasaki Dis. 2015;91(6):8.
35. Jaap Buis. Onderzoek van de lymfeklieren | Fysische diagnostiek | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Internet]. [geciteerd 12 april 2020]. Beschikbaar op: https://www.ntvg.nl/artikelen/onderzoek-van-de-lymfeklieren/volledig
36. Lissauer T, Carroll W. Illustrated textbook of Paediatrics. 5th edition. Elsevier;
37. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoglu U. Analysis of Children with Peripheral Lymphadenopathy. Clin Pediatr (Phila). juli 2006;45(6):544–9.
38. Faryngitis en tonsillitis bij kinderen ebpnet [Internet]. [geciteerd 7 februari 2021]. Beschikbaar op: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00610
39. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. Arch Dis Child. oktober 2006;91(10):847–51.
40. leukemie_bij_kinderen-16-04-2020.pdf [Internet]. [geciteerd 10 april 2022]. Beschikbaar op:

https://www.kanker.be/sites/default/files/publication/leukemie_bij_kinderen-16-04-2020.pdf
41. Abdel-Aziz M, El-Hoshy H, Rashed M, Qotb M, Awad S, Naguib N. Epstein-Barr virus infection as a cause of cervical lymphadenopathy in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. april 2011;75(4):564–7.
42. wetenschap G en. Besmetting met hiv · Gezondheid en wetenschap [Internet]. gezondheidenwetenschap.be. [geciteerd 10 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/besmetting-met-hiv
43. Bartonella henselae-infectie | LCI richtlijnen [Internet]. [geciteerd 1 augustus 2021]. Beschikbaar op: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/bartonella-henselae-infectie
44. Gerrits JA. Drie peuters met een zwelling in de hals. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003;5.
45. Bartonella henselae-infectie | RIVM [Internet]. [geciteerd 1 augustus 2021]. Beschikbaar op: https://www.rivm.nl/bartonella-henselae-infectie
46. Mazur-Melewska K, Mania A, Kemnitz P, Figlerowicz M, Służewski W. Cat-scratch disease: a wide spectrum of clinical pictures. Postepy Dermatol Alergol. juni 2015;32(3):216–20.
47. Baranowski K, Huang B. Cat Scratch Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [geciteerd 21 november 2020]. Beschikbaar op: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139/
48. Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. Clin Microbiol Rev. juli 2017;30(3):709–46.
49. Rahama O, Thaker H. Atypical mycobacteria: an important differential for the general physician. Clin Med. 1 oktober 2013;13(5):504–6.
50. Perdikogianni C, Galanakis E. Non-tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis in the immunocompetent child: diagnostic and treatment approach. Expert Rev Anti Infect Ther. augustus 2014;12(8):959–65.
51. Penn R, Steehler MK, Sokohl A, Harley EH. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis--a review and proposed classification system. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. december 2011;75(12):1599–603.
52. Loizos A, Soteriades ES, Pieridou D, Koliou MG. Lymphadenitis by non-tuberculous mycobacteria in children. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. december 2018;60(12):1062–7.
53. Toxoplasmose | RIVM [Internet]. [geciteerd 23 oktober 2021]. Beschikbaar op: https://www.rivm.nl/toxoplasmose
54. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect. 1 oktober 2002;8(10):634–40.
55. Piris MA, Aguirregoicoa E, Montes-Moreno S, Celeiro-Muñoz C. Castleman Disease and Rosai-Dorfman Disease. Semin Diagn Pathol. 1 januari 2018;35(1):44–53.
56. Lelii M, Senatore L, Amodeo I, Pinzani R, Torretta S, Fiori S, e.a. Kikuchi-Fujimoto disease in children: two case reports and a review of the literature. Ital J Pediatr. 18 juli 2018;44(1):83.
57. Inman JC, Rowe M, Ghostine M, Fleck T. Pediatric neck abscesses: changing organisms and empiric therapies. The Laryngoscope. december 2008;118(12):2111–4.
58. Guss J, Kazahaya K. Antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in community-acquired pediatric neck abscesses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. juni 2007;71(6):943–8.
59. Hemoculturen | Ziekenhuis Oost-Limburg [Internet]. [geciteerd 10 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.zol.be/klinisch-laboratorium/labogids/analyse/hemoculturen
60. NVMM Richtlijnen Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek. 2015;183.
61. Tuberculose | LCI richtlijnen [Internet]. [geciteerd 10 april 2022]. Beschikbaar op: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose
62. VRGT - Diagnose en behandeling van tuberculose een praktische handleiding voor artsen.pdf [Internet]. [geciteerd 19 september 2021]. Beschikbaar op: https://tuberculose.vrgt.be
63. Presentatie IGRA 5.pdf [Internet]. [geciteerd 28 november 2021]. Beschikbaar op: https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Presentatie%20IGRA%205.pdf
64. VRGT - Huisartsen informatiekaart tuberculose.pdf [Internet]. [geciteerd 19 september 2021]. Beschikbaar op: https://tuberculose.vrgt.be/sites/default/files/Huisartsen%20informatiekaart%20tuberculose.pdf
65. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria ® Neck Mass/Adenopathy. 2018; Beschikbaar op: https://acsearch.acr.org/docs/69504/Narrative/
66. Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, Saito N, Castro-Aragon I, Sakai O. Imaging of Cervical Lymphadenopathy in Children and Young Adults. Am J Roentgenol. november 2012;199(5):1105–13.
67. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. maart 2014;78(3):393–401.
68. KCE_227As_kanker mondholte_synthese_2.pdf [Internet]. [geciteerd 21 november 2020]. Beschikbaar op: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_227As_kanker%20mondholte_synthese_2.pdf
69. Torsiglieri AJ, Tom LW, Ross AJ, Wetmore RF, Handler SD, Potsic WP. Pediatric neck masses: guidelines for evaluation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. december 1988;16(3):199–210.
70. Anne S, Teot LA, Mandell DL. Fine needle aspiration biopsy: Role in diagnosis of pediatric head and neck masses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 oktober 2008;72(10):1547–53.
71. Handa U, Mohan H, Bal A. Role of fine needle aspiration cytology in evaluation of paediatric lymphadenopathy. Cytopathology. 2003;14(2):66–9.
72. Connolly AA, MacKenzie K. Paediatric neck masses-a diagnostic dilemma. J Laryngol Otol. juni 1997;111(6):541–5.
73. BAPCOC Steekkaart - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (Editie 2021.
74. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg - Consensusvergadering 2 juni 2016. :207.
75. Ingolfsdottir M, Balle V, Hahn CH. Evaluation of cervical lymphadenopathy in children: advantages and drawbacks of diagnostic methods. Dan Med J. augustus 2013;60(8):A4667.
76. Sillevis Smitt e.a. Dermatovenerologie voor de eerste lijn - een systematische introductie. negende. 2014.
77. Thyssen A, Loock FV. Parvovirus B19-infectie of de vijfde kinderziekte. :3.
78. Corsino CB, Ali R, Linklater DR. Herpangina. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [geciteerd 22 november 2020]. Beschikbaar op: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507792/
79. Deconinck S. Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen - Mazelen (Morbilli) 2019. :20.
80. Bof - Sciensano [Internet]. sciensano.be. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/bof
81. Varicella (waterpokken, windpokken) ebpnet [Internet]. [geciteerd 7 februari 2021]. Beschikbaar op: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00606
82. Coronavirus - Covid-19 - Sciensano [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://covid-19.sciensano.be/nl
83. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2020;55(10):2565–75.

84. CMV-infectie | LCI richtlijnen [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/cmv-infectie
85. Hivinfectie | LCI richtlijnen [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hivinfectie
86. Erasmus Hospital, ULB. Cervical lymphadenitis in the pediatric age group [Internet]. 12:12:41 UTC [geciteerd 24 mei 2021]. Beschikbaar op: https://www.slideshare.net/saharawada313/cervical-lymphadenitis-in-the-pediatric-age-group-47407848
87. Richtlijn infectieziektebestrijdin Vlaanderen - Lymeziekte.
88. wetenschap G en. Konijnenkoorts (tularemie) · Gezondheid en wetenschap [Internet]. gezondheidenwetenschap.be. [geciteerd 25 april 2021]. Beschikbaar op: https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/konijnenkoorts-tularemie
89. Brucellose | LCI richtlijnen [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://lci.rivm.nl/richtlijnen/brucellose
90. Brucoli M, Borello G, Boffano P, Benech A. Tuberculous neck lymphadenopathy: A diagnostic challenge. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 1 juni 2019;120(3):267–9.
91. Alsan MM, Issa NC, Hammond SP, Milner DA, DeAngelo DJ, Baden LR. Candida albicans Cervical Lymphadenitis in Patients Who Have Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. augustus 2011;11(4):375–7.
92. Juvenile Idiopathic Arthritis: Practice Essentials, Background, Etiology and Pathophysiology. 12 juli 2021 [geciteerd 23 oktober 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview
93. Klein-Gitelman M. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Background, Etiology, Epidemiology. 16 oktober 2021 [geciteerd 23 oktober 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview
94. Reed A. Juvenile Dermatomyositis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 15 juni 2021 [geciteerd 7 november 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/1417215-overview
95. Sharma G. Pediatric Sarcoidosis: Practice Essentials, Background, Etiology. 11 oktober 2021 [geciteerd 7 november 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/1003964-overview
96. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:301–5.
97. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. J Am Acad Dermatol. 1 juni 2018;78(6):1035–44.
98. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. Pediatr Nephrol. 1 augustus 2011;26(8):1215–27.
99. Amyloidosis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [geciteerd 5 maart 2022]. Beschikbaar op: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0889857X13000136?token=6F772127DBB792526ED8B9BD94E2402104B13485FAEA4127C46BB70DAC01A71648296E7D48B257F79F676F13D9D399D9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220305140156
100. Ronis T. Pediatric Serum Sickness: Background, Etiology, Epidemiology. 17 oktober 2021 [geciteerd 23 oktober 2021]; Beschikbaar op: https://emedicine.medscape.com/article/887954-overview
101. Infofolder Hodgkin lymfoom - Prinses Maxima Centrum Kinderoncologie [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.prinsesmaximacentrum.nl/storage/configurations/zorgprinsesmaximacentrumnl/files
102. Ziekte van Hodgkin of Hodgkin lymfoom [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.kanker.be/alles-over-kanker/alle-types-kanker/lymfomen/hodgkin-lymfoom
103. Infofolder Non-Hodgkin lymfoom - Prinses Maxima Centrum Kinderoncologie.
104. Non-Hogdkinlymfoom | Stichting tegen Kanker [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.kanker.be/alles-over-kanker/alle-types-kanker/non-hodgkin-lymfoom
105. Infofolder Spier- en weke delen tumoren - Prinses Maxima Centrum Kinderoncologie [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.prinsesmaximacentrum.nl/storage/configurations/zorgprinsesmaximacentrumnl/files/folder_spier-_weke_delen_tumoren.pdf
106. Infofolder Neuroblastoom - Prinses Maxima Centrum Kinderoncologie [Internet]. [geciteerd 17 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.prinsesmaximacentrum.nl/storage/configurations/zorgprinsesmaximacentrumnl/files/folder_neuroblastoom.pdf
107. Rosingh J, de Bondt BJ, Stokroos R. Herkennen van het nasofarynxcarcinoom - ntvg. Beschikbaar op: https://www.ntvg.nl/system/files/publications/a4139.pdf
108. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. Genes [Internet]. september 2019 [geciteerd 17 januari 2021];10(9). Beschikbaar op: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771006
109. Een preauriculaire zwelling: niet altijd de parotis! | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Internet]. [geciteerd 17 januari 2021]. Beschikbaar op: https://www.ntvg.nl/artikelen/een-preauriculaire-zwelling-niet-altijd-de-parotis/volledig
110. Pijn als primair symptoom van een maligne parotistumor [Internet]. NTVT. 2016 [geciteerd 17 januari 2021]. Beschikbaar op: http://www.ntvt.nl/tijdschrift/editie/artikel/t/pijn-als-primair-symptoom-van-een-maligne-parotistumor
111. De mediane halscyste | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Internet]. [geciteerd 9 januari 2021]. Beschikbaar op: https://www.ntvg.nl/artikelen/de-mediane-halscyste/volledig
112. Shareef S, Ettefagh L. Dermoid Cyst. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [geciteerd 9 januari 2021]. Beschikbaar op: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560573/
113. Purcell PL, Garcia JM, Zawawi F, Propst EJ, Papsin BC, Blaser SI, e.a. Ectopic cervical thymus in children: Clinical and radiographic features. The Laryngoscope. 2020;130(6):1577–82.
114. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile Hemangioma: An Updated Review. Curr Pediatr Rev. 7 mei 2020;
115. Kaur N, Zaheer S, Kolte SS, Sangwan S, Ranga S. Sternocleidomastoid tumor of infancy—Importance of cytopathological diagnosis and challenges. Diagn Cytopathol [Internet]. [geciteerd 9 januari 2021];n/a(n/a). Beschikbaar op: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.24687

Bijlagen

Bijlage 1. Differentiaaldiagnostische tabel

Differentiaaldiagnose CLA bij kinderen

Etiologie	Kliniek	Diagnostiek	Behandeling
INFECTIEUZE AANDOENINGEN			
VIRAAL			
ACUUT			
Rhinovirus, adenovirus, influenza, RSV, parainfluenza, … (21)	-Viraal klinisch beeld: acute BLWI, virale prodromi + koorts, viraal exantheem -Multiple bilaterale CLA, evt. pijnlijk	-NFW: PCR	-Zelflimiterend -Symptomatisch
Humaan parvovirus B19 -> Erythema infectiosum /5e ziekte (76,77)	-1-2d milde catharale sy, evt. CLA -Exantheem tot 10d: slapped cheeks, extremiteiten, romp: maculaire netwerkstructuur: centrale verbleking -Evt. weken erna recidief (triggers) -Lt>12j: arthralgie, lichte koorts ---> RA	-Labo: serologie	-Zelflimiterend -Symptomatisch -Cave zwangeren
Humaan herpesvirus 6,7 -> Erythema subitum/6e ziekte/roseola (76)	-3-4d koorts, zakt abrupt, CLA -Bij minderheid : exantheem: >romp, lenticulair,maculair	-Labo: serologie, PCR	-Zelflimiterend -Symptomatisch
Coxsackie B, 22 andere enterovirussen (78)	-Koorts, alg. sy., CLA -Herpangina -Hand-voet-mond ziekte	-Wisser vesikel: viruskweek	-Zelflimiterend na 1w -Symptomatisch,(!) intake -Mondhygiëne
Mazelenvirus (79)	-Catharaal 3-5d: rhinitis, conjunctivitis, stomatitis + koplikse vlekken, koorts -Exantheem 7-10d: morbilliform, confluerend, romp + gelaat, verbleekt + licht schilferend, 2e koortspiek, CLA	-Keelwisser: PCR -Labo: serologie	-Preventie: vaccinatie -Symptomatisch -Meldingsplicht
Bofvirus (80)	-Koorts, alg. mal. -CLA: Submandibulaire LN -Parotitis epidemica, orchitis (>12j)	-Keelwisser:: PCR -Labo: serologie	-Preventie: vaccinatie -Zelflimiterend -Symptomatisch
Rubellavirus -> Rode hond (19)	-kind: asymptomatisch - milde kliniek -winter/lente -prodromi: milde koorts, alg. sy maculopapuleus exantheem -CLA: suboccipetaal/ retroauriculair	-Keelwisser: PCR -Labo: serologie	-Preventie: vaccinatie -Cave: zwangeren
Varicella zoster virus -> Windpokken/ waterpokken (81)	-Prodromi: grieppaal -Exanteem: papel-vesikel-crusta: jeuk! locatie: romp, gelaat, hoofdhuid, mucosa (aften), genitaal	-Wisser vesikel: PCR -Labo: serologie	(-Preventie: vaccinatie) -Symptomatisch -Aciclovir: immuun↓, hevige sy., oculair -Cave: zwangeren
Herpes simplex virus (type 1 voor alle niet-anogenitale infecties, >kinderen en adolescenten) (76)	-Primo infectie-> latent-> reactivatie - >asymptomatisch -'En bouquet' gerangschikte vesikels -Herpes labialis, gingivostomatitis herpetica (10m-3j),eczema herpeticum	-Wisser vesikel: viruskweek	-Symptomatisch -Aciclovir: immuun↓, ernstig, herpes neonat., eczema herpeticum
SARS-CoV-2 -> COVID-19 (82,83)	-Asymptomatisch -Milde BLWI, evt + gastro-enteritis, dyspnoe, rash, CLA, … -Multisysteem inflammatoir syndroom in children (MIS-C)	-NFW: antigen sneltest, PCR -labo -RX/CT thorax	-Preventie: vaccinatie -Symptomatisch -MIS-C: gespecialiseerde ziekenhuisopname -Meldingsplicht

CHRONISCH:			
Cytomegalovirus (CMV) (84)	->asymptomatisch/ atypische BLWI -Koorts, alg. sy., mononucleose-beeld -Bilat. pijnlijke posterieure CLA -HSM	-Labo: serologie, atypische lymfocyten, ↑ALT,AST	-Symptomatisch -Cave: zwangeren
Epstein Barr virus (EBV) -> Mononucleosis/ klierkoorts/ ziekte van Pfeiffer/ kissing disease (41)	-jong: > asymptomatisch -adolescent: 1. koorts + moe 2. CLA: bilat. pijnlijke posterieure LN 3. Keelpijn: tonsillitis + wit beslag -HSM -Maculopapuleus exantheem	-Labo: serologie, atypische lymfocyten, ↑ALT,AST	-Symptomatisch
Humaan immunodeficiëntie virus (HIV) (85)	-Zz bij kinderen: verticale transmissie/ besmet bloed ---> immuun↓ -Acuut retroviraal syndroom -Latente infectie -AIDS: opportunistische infecties	-Labo: serologie	-Preventie: PrEP -HIV-remmers -PEP medicatie -Cave: zwangeren
BACTERIEEL			
ACUUT: 40-80%: Groep A β-hemolytische streptococcen (GABHS) en stafylococcen			
GABHS -> Streptococcen angina (38)	->3j -Faryngotonsillitis + wit beslag -Koorts, ziek kind -Bilaterale CLA	-Keelwisser: kweek, antigen sneltest	-Symptomatisch -AB therapie (amoxicilline)
S. Aureus, *S. Pyogenes* (5,23,58,86)	-Acute unilaterale lymfadenitis: rubor, dolor, calor, tumor -Koorts, algemene malaise -Abces: bij 25% fluctuatie	-Abces: echo -Kweek pus LN	-AB therapie: (amoxicilline-clavulaanzuur)
Borrelia burgdorferi -> Ziekte van Lyme (87)	-VG tekenbeet -Alg. sy: koorts,hoofdpijn,LN,arthralgie -Erythema migrans -Borrelia lymfocytoom (> kinderen) -Neuroborreliose -Lyme artritis (> monoartritis)	-Labo: serologie: (!) late seroconversie, ↓sensiviteit	-AB therapie: (>8j: doxycycline, <8j: amoxicilline) (73)
Francisella tularensis -> Tularemie/ hazenpest / konijnenkoorts (88)	-Actueel niet in België -> recente reis? -≠ vormen; >ulceroglandulair: -Beet -> regionale LN -Rode pijnlijke papel --> ulceratie	-(Kweek), PCR pus LN -Labo: serologie	-AB therapie -Meldingsplicht
Anaëroben: proprionibacteria, fusobacteria, peptostreptococci, ...: zz de oorzaak van CLA			
CHRONISCH:			
Bartonella henselae -> Kattenkrabziekte (47)	-VG krab/beet jonge kat -Subfebriel/koorts, alg. sy. -Primaire inoculatie site: ≥1 noduli: verdwijnt na 1-3w-maanden -Subacute/chron. lymfadenitis: unilat. regionale LNn, pijnlijk, evt. suppuratief >axillair/epitrochleair/cervicaal	-Labo:serologie -PCR: pus LN	-Zelflimiterend -Symptomatisch -Preventie: ↓vlooien, (!) kinderen die spelen met jonge katten -AB therapie: indien nodig
Brucella -> Brucellose/ Maltakoorts (89)	-Besmette dieren/dierproducten: voeding, beschadigde huid, mucosa -Grieppaal syndroom, febris undulans	-Labo: serologie (-Kweek, PCR)	-AB therapie -Meldingsplicht
M. Tuberculosis (62,90)	-Koorts, alg. mal., ↓gewicht -Hoest met slijmen -CLA: submandibulaire LN -Bronchiale obstructie (peribronch. LN)	-Mantoux test -IGRA test -RX thorax (28-71% afwijkend +)	-Contacttracing + identificatie latente tbc -AB therapie -Meldingsplicht
Non-tuberculeuze = atypische mycobacteriën (50,52)	-Frequentste oorz. chron. lymfadenitis - 1-5j -Unilaterale harde,pijnloze lymfadenitis -CLA: ant.sup., submand., preauriculair -Huid thv CLA: rood-paars, glanzend -Kan abcederen en fistelen -Koorts, alg. mal., ↓gewicht: mogelijk	-Kweek, PCR -Mantoux test - of zwak + (vals +) -RX thorax: -	-Typische geen respons op gangbare AB-therapie -Chirurgische excisie (als niet: macrolide 3-6m)
FUNGI			
Aspergillus, Candida, tinea ...(91)	-Huid, (longen bij immuun↓) -Lymfadenitis, evt. suppuratief	-Kweek pus -CT hals	-Antifungale therapie
PROTOZOA/PARASIETEN			

Anamnese: reisgeschiedenis, omgevingsfactoren. Ingangsroute: voeding, wondes, contact met dieren, … Kliniek: algemene malaise, orgaanaantasting			
CHRONISCH:			
Toxoplasma gondii -> Toxoplasmose (54)	-Frequentste parasitaire infectie -Via ongewassen groenten, besmet water, rauw vlees, uitwerpselen kat - >asymptomatisch -Mild atypisch: koorts, moe, myalgie -CLA = voornaamste sy! -HSM	-Labo: serologie	-Symptomatisch -Cave: zwangeren
Schistosomiasis, Leishmaniasis, Toxocariasis (rondworm), …			
IMMUNOLOGISCHE AANDOENINGEN			
REUMATISCH			
Juveniele idiopatische artritis (JIA) (92)	- <16j -Early/late onset, opstoten + remissies -Systemisch/poly/pauci articulair -chronische artritis/psoriasis/enthesitis -Inflammatoir pijnpatroon, zwelling, bewegingsbeperking, vervorming	-Labo -Beeldvorming -Gewrichtspunctie	-Pijnstilling -NSAID -Corticosteroïden -DMARD's -Biologicals
Systemische lupus erythematosus (SLE) (93)	-ACR diagnostische criteria -Alg.mal., koorts, moe, LN, synovitis, serositis, nefritis, vasculitis, neuro., hemato., abdominaal, mucocutaan, …	-Labo: (RBC-WBC-BP↓, ESR↑, CRP nl, antilichamen (bv. anti-dsDNA-AL, ANA, …)	-NSAID -Antimalariamedicatie -Corticosteroïden -DMARD's
Juveniele dermatomyositis (94)	-<18j, ernstiger bij kinderen, ♀>♂ -Huid: heliotroop erytheem, gottronse papels, vasculitis, calcinosis cutis, -Spieren:prox. spierzwakte,polymyositis -Paraneoplasie	-Labo: o.a. CK -Spierbiopt -Beeldvorming -EMG -Capillaroscopie	-Corticosteroïden
GRANULOMATEUS			
Sarcoïdose (95)	-Zz bij kinderen -Early onset: <4j: rash, uveïtis, artritis -Late onset ~ volw: multisystemisch met LN, alg.mal., koorts, longaantasting	-Exclusiediagnose -Beeldvorming -Biopt: niet kazende granulomata	-Corticosteroïden
Common variable immunodeficiency (CVID) (96)	-Recidiverende infecties acuut + chron. -Inflammatoire + hematol. afwijk. (incl. LN, cave lymfoom/leukemie	-↓IgG/IgA/IgM	-Soms immuunsuppressie
LYMFOPROLIFERATIEF/HISTIOCYTOSE			
Kawasaki syndroom (cfr. Tabel 4) (34,39)	-6m-4j, piek 12m -Systemische vasculitis -Koorts >5d niet reagerend op antipyretica + 4/5 criteria (CREAM): -Conjunctivitis-Rash-Extremiteiten-Adenopathie (unilat. CLA)-Mucosa -(!) Aneurysma A. coronair, sterfte	-Klinische diagnose -Labo: ↑inflammatie, ↑BP -Echo cor	-Aspirine -IVIG
Ziekte van Rosai-Dorfman (55)	- >Afrikaanse ♂ -Bilaterale pijnlijke forse CLA = typisch -Alg. sy.	-Biopt massa/LN	-Zelflimiterend
Ziekte van Castelman (Associatie HHV8) (55)	-IL-6 immuunrespons tegen HHV8 -Subtypes -Gegeneraliseerde LN, alg. sy. -Cave evolutie lymfoom/sarcoom	-Biopt massa/LN	-Corticosteroïden -Chemo -Biologicals
Langerhanscel histiocytose (97)	- >Blanke ♂, piek 1-3j -Neoplasie: clonale proliferatie langerhanscellen BM -> huid, LN, bot -Osteolyse, ulcera, alg.sy., adenopathie	-Biopt LN	-Tot 20% mortaliteit -Corticosteroiden, radiotherapie, chemo
Ziekte van Kikuchi-Fujimoto (56)	- >Aziaten -Idiopatisch (virale trigger?) -Unilat. CLA: pijnlijke necrotiserende lymfadenitis -Koorts, BLWI, artralgie, nachtzweten,…	-Biopt LN	-Zelflimiterend -Symptomatisch

METABOLE AANDOENINGEN			
STAPELINGSZIEKTEN			
Ziekte van Gaucher (12)	-↓enzym activiteit -> stapeling in macrofagen -> stapeling lever-milt-BM -HSM, orgaan- en botpijnen	-↓glucocerebrosidase in bloed-huidcellen -Biopt lever en BM	-Enzymtherapie -Substraatremming
Ziekte van Niemann-Pick (12)	- ↓enzym activiteit: ernst ~type A/B/C -Neonatale icterus, HSM -↓ Ontwikkeling	-↓sfingomyelinase in bloed-huidcellen -Biopt lever en BM	-↑mortaliteit, momenteel niet te genezen
Amyloïdose (98,99)	-Verkeerd gevouwen eiwit: amyloïd -≠ types, kind: > AA type = verworven na chron. inflam. (JIA, IBD, TBC, familiale Mediterraanse koorts) - >Nieren, ook lever, milt, LN, darmen, hart, perifere zenuwen, …	-Biopt	-Colchicine -Biologicals
OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE			
Tegen heterogene serumproteïnen -> Serum sickness (100)	-1-2w post injectie Ig, bloedproducten -Alg. sy: koorts, moe, hoofdpijn, urticaria, arthralgie, …	-Labo: o.a. complement, Ig, immuuncomplexen	-Stop uitlokkend agens -I.N.: antihistaminica, NSAID, corticosteroïden
Anderer iatrogene oorzaken: post-immunisatie (vaccinatie), medicatie (isoniazide, allopurinol, fenytoïne)			
OVERIG REACTIEF/INFLAMMATOIR: dermatopatische LN			
Huidaandoeningen met erythrodermie			
Atopisch eczeem (76)	-Polymorf: erytheem, papels, vesikels, squamae, crustae -Voorkeurslocatie ~ leeftijd -Jeuk -50%: stop rond 3-4j, atopische aanleg blijft	-Geen	-Topisch cortisone -Indifferente therapie
NEOPLASTISCHE AANDOENINGEN			
Algemeen: massa toenemend in volume in de regio van de luchtwegen -> compressie -> dyspnoe			
MALIGNE LYMFOMEN			
Hodgkin lymfoom (101,102)	- >10j, adolescenten, > ♂ -Virale trigger: EBV - > Hals: CLA: unilat., pijnloze zwelling -Zelden alg. (“B”) sy.	-Labo -BM punctie -Biopt:Sternberg-Reedcel -Staging (4 stadia ~ *)	-Chemo -Radiotherapie ~staging -Stamceltransplantatie
Non-Hodgkin lymfoma (NHL) (103,104)	- Piek lagere school: 5-12j, > ♂ -Heterogene groep lymfomen -Genetische mismatch apoptose - proliferatie lymfatisch systeem - >B-cel lymfoom(Burkitt) -Indolent/agressief - >Abdominale + mediastinale locaties -Alg. (“B”) sy.	-Labo -BM punctie -Biopt -Staging (4 stadia ~ Ann Arbor classificatie*	~Type: radiotherapie/ chemo/ targetted therapie
LEUKEMIEËN			
Karakteristiek 1: stadium van uitrijping: acuut of chronisch -> Bij kinderen is de acute vorm de frequentste Karakteristiek 2: type WBC: lymfoïde of myeloïde precursorcellen			
ACUUT			
Acute lymfoblastische leukemie (ALL) (40)	-Frequentste maligniteit bij kinderen -Piek 2-4j -Sy van BM invasie (suppressie andere cellijnen: anemie, zwakte, bloeding, vatbaar vr infecties) , RES invasie (HSM, lymfadenopathie), orgaaninfiltratie	-Labo -BM punctie -Flowcytometrie, immunohistochemie -Cytogenetica -Moleculaire anayse	-Chemo -Prognose: 85% genezing
Acute myeloïde leukemie (AML) (40)	-Zz bij kinderen (0-2j en adolescentie) -Sy van BM invasie	-Labo -BM punctie -Immunohistochemie -Cytogenetica	-Chemo -Hemopoëtische stamceltransplantatie
LN METASTASE VAN VASTE TUMOREN			
Rhabdomycosarcoma (105)	-Embryonale tumor dwarsgestr. spiercellen -5% vd maligen tumoren bij kinderen	-MRI -Weefselonderzoek	-Chirurgie -Adjuvante radiotherapie -Neoadjuvante chemo

	-Kliniek ~locatie: zwelling en pijn, bv. hoofdhals (exoftalmie)		
Neuroblastoma (106)	-Embryonale tumor sympatisch zenuwstelsel -3e freq. maligne tumor bij kinderen - <5j, indien in de hoofdhals regio <1j -Neurol. sy, "B" sy, buikpijn (abdom. massa) -Metastaseert dikwijls LN, bv. brilhematoom	-Labo: catecholamines -MIBG scintigrafie -BM punctie -Weefselonderzoek	-Eerder slechte prognose -Chirurgie -Chemo -Radiotherapie -Stamceltransplantatie
Nasofaryngeale kanker (107)	-Oor: persist. unilat. OMA, oorsuis, ↓gehoor -Neus: verstopt/rhinorroe, epistaxis	-MRI -Weefselonderzoek	-Chemo -Radiotherapie
Thyroid kanker (108)	-Asy. halszwelling -Schildkliernodules: 25% maligne (<> volw.)	-Labo: hyperthyroidie -Weefselonderzoek	-Chirurgie
Parotis tumor (109,110)	-Periauriculaire aangezichtspijn + zwelling -N.Facialis uitval	-MRI/PET-CT -Weefselonderzoek	-Chirurgie

Differentiaaldiagnose zwelling in de hals bij kinderen

Etiologie	Zwelling door:	Diagnose	Behandeling
Lymfadenopathie	Lymfeklieropzetting	-Echo 1e keuze	Zelflimiterend
Lymfadenitis, infectie, abces	Inflammatie/ ettercollectie	-Echo 1e keuze	Afkoelen/drainage
Hematoom	Bloedcollectie	-Echo 1e keuze	Zelflimiterend
Lipoom	Vetcollectie	-Echo 1e keuze	Afwachten/excisie
Speekselklieropzetting, parotitis	Inflammatie/infectie/obstructie afvoer	-Echo 1e keuze	Zelflimiterend
CONGENITAAL			
Branchiogene cyste (kieuwboogcyste) (29)	-Branchial cleft anomalie -> cyste/fistel/sinus -Lateraal: submandibulair/ ant. MSCM	-Echo 1e keuze	-Excisie -Punctie: groen steriel vocht
Ductus thyreoglossus cyste (111)	-Mediaan -Relatie os hyoid -Secundaire infectie	-Echo 1e keuze	-Excisie: cyste + fistelgang + corpus os hyoideum + suprahyoïdale weefsel
Dermoid cyste (112)	-Langs embryonale sluitingslijnen -Indien huid: >hoofdhals regio, o.a.ooglidcystes. hals: mediaan	-Echo 1e keuze	-Excisie
Ectopische thymus (113)	-Uni/bilateraal zwelling in de hals	-Echo 1e keuze	-Excisie I.N.
Lymfovasculaire malformatie/ tumor bv. hemangioom (114)	-Kluwen verwijdde bloed/lymfevaten -Infantiel hemangioom: snelle groei 3-6m, involutie rond 1j	-Oppervlakkige dieprode zwelling	-Ernstig hemangioom: propanolol po/ timolol lokaal/ cortico's po-lokaal
MSCM (pseudo) tumor (M) (115)	-Perinatale bloeding in de spier met fibrotische wondheling -Laterolateraal mobiel, niet craniocaud. -Torticollis	-Echo 1e keuze -FNAC	-Conservatief, kine -Zz chirurgie

Bijlage 2. Vragenlijst semigestructureerd interview voor 3 medische disciplines

Medische discipline: ..... Naam: .....

Vragenlijst focusgroep-interview: diagnostische work-up van cervicale lymfadenopathie bij kinderen

Gebruikte afkortingen: CLA= cervicale lymfadenopathie, TP= tentatieve protocol

A. Gesloten vragen a.d.h.v. Likert schaal

Legende beoordeling:

Sterk mee oneens	Oneens	Neutraal	Eens	Sterk mee eens
1	2	3	4	5

Stellingen	Beoordeling
1. Het TP oogt overzichtelijk.	1 2 3 4 5
2. Het TP is toepasbaar op de huidige Belgische zorgcontext.	1 2 3 4 5
3. Het TP is makkelijk hanteerbaar voor de zorgverlener.	1 2 3 4 5
4. Het TP includeert de relevante klinische aspecten inzake de aanpak van CLA bij kinderen.	1 2 3 4 5
5. Het TP kan leiden tot minder overmatig gebruik van aanvullend technisch onderzoek.	1 2 3 4 5
6. Het TP kan leiden tot een snellere diagnose in geval van CLA bij kinderen.	1 2 3 4 5
7. Het TP kan leiden tot een efficiëntere doorstroom tussen eerste en tweede lijn.	1 2 3 4 5
8. Het TP kan leiden tot een betere communicatie tussen zorgverlener en patiënt (of ouders).	1 2 3 4 5
9. Het TP kan leiden tot een betere communicatie tussen zorgverleners onderling.	1 2 3 4 5
10. Het TP kan een meerwaarde zijn in klinische praktijkvoering.	1 2 3 4 5
11. Het is waarschijnlijk dat ik dit TP zou toepassen in de praktijk.	1 2 3 4 5

B. Open vragen

1. Wat is de geschatte prevalentie van CLA bij kinderen in uw centrum/praktijk? (aantal kinderen per maand)

.....

2. In hoeveel procent van de gevallen, schat u, dat anamnese en klinisch onderzoek onvoldoende zijn om tot een onmiddellijke diagnose te komen?

.....

3. Wat is het huidige beleid in uw praktijk/ziekenhuis? Hoe is dit beleid tot stand gekomen? Waarop is het gebaseerd?

.....

.....

4. Welke drempels/moeilijkheden ervaart u in de diagnostiek van CLA bij kinderen? Welke lacunes ondervindt u in het diagnostisch traject voor CLA bij kinderen?

.....

.....

5. Vindt u uw persoonlijke ervaring (jaren activiteit in de praktijk) een belangrijke factor in de diagnostiek van CLA?

.....

.....

6. Hoe ervaart u de doorstroom van eerste naar tweede (en derde) lijn m.b.t. de diagnostiek van CLA bij kinderen? Hoe kan deze bijgestuurd/verbeterd worden?

.....

.....

7. Wat is in uw praktijk/centrum de geschatte frequentie van volgende onderzoeken in het kader van diagnostiek bij CLA bij kinderen?
    - Punctiebiopsie: .....% van alle kinderen met CLA
    - Echo: .....% van alle kinderen met CLA
    - Bloedonderzoek: .....% van alle kinderen met CLA
    - Verwijzing naar arts-specialist NKO: .....% van alle kinderen met CLA
    - Verwijzing naar arts-specialist pediatrie: .....% van alle kinderen met CLA
    - Verwijzing naar tertiair centrum (UZ): .....% van alle kinderen met CLA

8. Wat is uw mening over het nut/de waarde van deze studie?

.....

.....

9. Brengt het TP zoals wij dit u vandaag voorstellen nieuwe informatie? Zoja, welke?

.....

.....

10. Zijn er naar uw mening nog lacunes in het TP zoals wij u dit vandaag voorstellen? Welke?

.....

.....

11. Verschilt het TP zoals wij u dit vandaag voorstellen van uw huidige praktijkvoering? Waarop berusten deze verschillen?

.....

.....

Bijlage 3. Afkortingenlijst

ACR-richtlijnen	American college of radiology
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
Alg. sy., alg. mal.	Algemene symptomen, algemene malaise
ALL/AML	Acute lymfatische/ myeloïde leukemie
ALT/AST	Alanine/Aspartaat-Amino-Transferase
BLWI	Bovenste luchtweginfectie
bVAG	Bilateraal vesiculair ademgeruis
BM	Beenmerg
Cfr.	Confer
CLA	Cervicale lymfadenopathie
CML	Chronische myeloïde leukemie
CMV	Cytomegalovirus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reactief proteïne
CT	Computed tomografie
D	Dag(en)
DD	Differentiaal diagnose
EBV	Ebstein-Barr virus
Evt.	Eventueel
FNAC/FNAB	Fine needle aspiration cytology/biopsy
GABHS	Groep A-ß-hemolytische streptococ
HHV	Humaan herpes virus
HIV	Humaan immunodeficiëntie virus
HSM	Hepatosplenomegalie
HSV	Herpes simplex virus
Ig	Immunoglobuline
IGRA	Interferon gamma release assay
I.N.	Indien nodig
IV	Intraveneus
JIA	Juveniele idiopatische artritis
LDH	Lactaatdehydrogenase
LN	Lymfenodus/nodi
Lt	Leeftijd
M. Avium-Kanasii-Tuberculosis	*Mycobacterium*
MRI	Magnetische resonantie imaging
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children
MSCM	Musculus sternocleidomastoideus
NHL	Non-Hodgkin lymfoom
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
OMA	Otitis media acuta
PCR	Polymerase chain reaction
Po	Per os
Pt	Patiënt(en)
RA	Reumatoïde artritis
RSV	Respiratory syncytial virus
RT	Radiotherapie
RX	Radiografie
S. Aureus	*Staphylococcus Aureus*
SLE	Systemische lupus erythematosus
S. Pyogenes	*Streptococcus Pyogenes*
TBC	Tuberculose
THT	Tuberculinehuidtest
TV	Trommelvlies
VG	Voorgeschiedenis
VZV	Varicella zoster virus
WBC	Witte bloedcel
Zz	Zeldzaam

Bijlage 4. Goedkeuring ethische commissie

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP016811
Uw kenmerk: Masterproef studie: Diagnostische work-up van cervicale lymfadenopathie bij kinderen.
Leuven, 20-04-2021

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Jan Verbakel
Geachte Annelien Dejonckheere, Sophie De Bock

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 20-04-2021

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering

(Goedkeuring) Het betreft een prospectieve interviewstudie na

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 11-04-2021 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

Template 2020.10

MASTERPROEF PROTOCOL: TOELICHTING BIJ EEN AANVRAAG VOOR EEN PROSPECTIEVE STUDIE MET EEN (SEMI-)GESTRUCTUREERD INTERVIEW

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Diagnostische work-up van cervicale lymfadenopathie bij kinderen	
Version 1: Date submission	Date: 20/02/2021	
Version 2: Date resubmission	(to add in case of resubmission) Date: Click here to enter a date.	
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date: Click here to enter a date.	
Principal Investigator – Promotor	**Name: prof. dr. Jan Verbakel**	
	Telephone: +32 16 37 72 86	
	E-mail: jan.verbakel@kuleuven.be	
Following both questions should be answered:		
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015.		YES
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval.		YES
Co-Investigator – Co-Promoter	**Name: dr. Stefan Delrue**	
	Telephone: 09 224 65 40	
	E-mail: stefan.delrue@azstlucas.be	
The co- investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015.		YES
Sub-investigator – Student(s)	**Name: Sophie De Bock**	
	Student number: 0857904	
	Telephone: +32 483 116 393	
	E-mail: sophie.debock@student.kuleuven.be	
	Name: Annelien Dejonckheere	
	Student number: 0858602	
	Telephone: +32471 718 723	
	E-mail: annelien.dejonckheere@student.kuleuven.be	

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Zwelling van de halsklieren, ook wel cervicale lymfadenopathie genoemd, komt frequent voor bij kinderen. Het is een veel voorkomende aanmeldingsklacht in de huisartsenpraktijk. In een meerderheid van de gevallen gaat het om een toevalsvondst bij gezonde kinderen – zonder klinische implicaties – of is het een klinisch teken van een goedaardige pathologie. In deze gevallen is er geen noodzaak tot uitwerking van de klacht. Echter, in sommige gevallen is nadere diagnostiek of doorverwijzing wel nodig om emstige aandoeningen uit te sluiten of complicaties te voorkomen.

Tot op heden bestaat er geen officiële richtlijn voor de uitwerking van cervicale lymfadenopathieën bij kinderen in de huisartsenpraktijk in België. De bestaande richtlijnen over dit onderwerp bieden momenteel onvoldoende onderbouwing voor de besluitvorming in de eerste lijn. Een exploratieve literatuurstudie leert ons dat de bestaande richtlijn 'Vergrote lymfeklieren en andere knobbeltjes in de hals bij kinderen' te summier is voor toepassing in de praktijk en geen diagnostisch kader biedt. (1) Anderzijds bestaan er in de internationale literatuur reeds algoritmes voor diagnostische uitwerking van cervicale lymfadenopathie, maar werden deze nog niet getoetst aan de Belgische pediatrische populatie. (2-5)

Wij zullen via een uitgebreide literatuurstudie trachten te bepalen welke klinische en technische onderzoeken bijdragen tot een correct en efficiënt beleid, en wat hierbij de aandachtspunten zijn voor huisartsen en arts-specialisten. Vervolgens zullen wij een diagnostisch protocol opstellen dat kan dienen als handvat voor diagnostiek van cervicale lymfadenopathieën in de eerste lijn. Tot slot zal het bekomen protocol voorgesteld worden aan groepen huisartsen en arts-specialisten (otorhinolaryngologie, pediatrie). Dit onderdeel zal gelden als de implementatiefase van ons onderzoek (cfr. infra).

3. STUDY OBJECTIVES

Dit praktijkoverstijgend project heeft als doel tot een werkbaar instrument te komen voor de Belgische huisarts, onder de vorm van een protocol en/of flowchart voor het diagnostische beleid bij cervicale adenopathie bij kinderen.

De centrale onderzoeksvraag luidt: 'Welk diagnostisch stappenplan kan de huisarts gebruiken bij een klinisch beeld van cervicale lymfadenopathie bij kinderen (< 12 jaar)?'

We kozen ervoor om een aantal subvragen op te stellen, gebaseerd op het diagnostische proces en de diagnostische mogelijkheden voor de huisarts en de arts-specialist:

- 'wat is de differentiaaldiagnose van zwelling in de hals bij een kind?'

- 'wat zijn de alarmsymptomen bij cervicale lymfadenopathie bij kinderen?'

- 'in welke klinische context is een echo van de cervicale lymfeklieren bij kinderen aangewezen?'

- 'in welke klinische context is diagnostische biopsie of excisie van een cervicale lymfeklier bij een kind aangewezen?'

- 'in welke klinische context is een bloedonderzoek in het kader van cervicale lymfadenopathie bij kinderen aangewezen?'

- 'in welke klinische context moet een kind met cervicale lymfadenopathie doorverwezen worden, en naar welke arts-specialist?'

4. RESEARCH METHOD

Bij wijze van inleiding en illustratie van de literatuurstudie zullen minstens 2 en maximaal 4 casussen worden beschreven in de masterproef. Het zal gaan om fictief gegenereerde casussen gebaseerd op de klinische ervaring van de onderzoekers en hun praktijkopleiders, om zo verschillende aspecten van cervicale lymfadenopathie bij kinderen te belichten.

Na het uitwerken van een tentatief protocol op basis van de gevonden literatuur, zal een implementatiefase plaatsvinden. Hierbij zal het protocol voorgelegd worden aan een groep huisartsen, alsook een groep arts-specialisten (otorhinolaryngologie, pediatrie) met als doel feedback te bekomen (peer review) over de werkbaarheid van het protocol. Het multidisciplinaire aspect en de aansluiting van de verschillende disciplines in het diagnostisch proces zal hierbij een aandachtspunt zijn. Concreet zal dit uitgevoerd worden onder de vorm van een korte presentatie door de auteurs, waarbij elke auteur voor twee gelegenheden als 'presentator' zal optreden en de andere auteur het publiek zal observeren en de reacties zal noteren, en vice versa. In het kader van de huidige COVID-pandemie en de geldende veiligheidsmaatregelen, zullen de presentaties online plaatsvinden onder de vorm van een webinar met aansluitend een groepsinterview. Het groepsinterview zal bestaan uit een vooraf opgestelde vragenlijst waarmee feedback gevraagd wordt over het tentatieve protocol. De bekomen feedback zal gebruikt worden om eventuele aanpassingen of toevoegingen te doen aan het protocol, dat uiteindelijk samen met de masterproef zal worden gepubliceerd. Hiervoor wordt op voorhand schriftelijk toestemming gevraagd en ondertekend via het informed consent formulier (ICF). Er zullen op geen enkele manier geografische gegevens of persoonsgegevens van de geïnterviewde artsen gebruikt, genoteerd of gepubliceerd worden.

De vragen die zullen dienen als basis voor de groepsinterviews en -discussies alsook de e-mail aan de deelnemers en het ICF, zijn te vinden in de bijlagen.

Wat betreft de mogelijke ethische implicaties van deze studie:

Voor de patiëntencasussen zal gewerkt worden met fictieve casussen, gebaseerd op de klinische ervaring van de onderzoekers en hun praktijkopleiders. Hier zijn dus geen ethische implicaties aan verbonden.

Voor de online groepsinterviews en -discussies zijn de ethische implicaties minimaal. De belasting voor de deelnemers zal laag zijn. Er worden geen vragen gesteld met betrekking tot de persoonlijkheid of de integriteit van de artsen, er zal geen oordeel geveld worden over eventuele casussen die zij aanbrengen of het door hen beschreven beleid. Er zullen geluidsopnames gemaakt worden, waarna de respons zal genoteerd worden door een van de auteurs, en hierbij zal

KU LEUVEN UZ LEUVEN
GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN
Template 2020.10

geparafraseerd worden. Hierdoor is er een risico op misinterpretatie van de respons. Echter heeft dit geen implicaties voor de betrokken artsen, aangezien er geen persoonsgegevens noch geografische gegevens zullen worden opgenomen bij het notuleren.

De groepsinterviews zullen plaatsvinden op vrijwillige basis, er zal geen vergoeding worden aangeboden aan de deelnemers. De auteurs zullen ook niet vergoed worden voor het geven van de presentatie over hun onderzoek.

De kosten van de studie worden minimaal geacht. Aangezien de presentaties en groepsinterviews online zullen plaatsvinden, zijn er geen verplaatsingskosten of kosten voor huur van locatie of materiaal te voorzien. Er zullen geen taken uitbesteed worden; de beide auteurs zullen als enigen verantwoordelijk zijn voor het verwerken van de data die voortkomt uit de interviews.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

Voor de groepsinterviews gelden als inclusiecriteria: artsen met een ervaring van minstens 5 jaar in de klinische praktijk, in de volgende specialismen: huisartsgeneeskunde, otorhinolaryngologie of pediatrie. Omwille van praktische redenen zal gezocht worden naar artsen werkzaam in de regio's waar de opleidingspraktijken van de auteurs zich bevonden (Oost-Vlaanderen, Brussel). Er zal getracht worden een zo heterogeen mogelijke groep artsen te includeren om een zo divers mogelijk perspectief over het tentatieve diagnostische protocol te bekomen.

Hierbij is er voor de deelnemende artsen enig voordeel te verkrijgen door deelname aan het onderzoek, met name een recent en onderbouwd overzicht van de beschikbare wetenschappelijke informatie betreffende diagnostiek van cervicale lymfadenopathie bij kinderen.

5.2 Sample size and population

Voor de groepsinterviews zal er getracht worden om op 4 gelegenheden het tentatieve protocol voor diagnostiche uitwerking van cervicale lymfadenopathie bij kinderen voor te stellen. Het doel is om (online) te presenteren voor 2 LOK-groepen waar telkens ongeveer 10 huisartsen aanwezig zullen zijn. Daarnaast zouden 2 (online) presentaties gericht met telkens ongeveer 5 arts-specialisten georganiseerd worden. De groepen worden bewust klein gehouden om het online gebeuren en het geven van feedback te vereenvoudigen. Alles tesamen gaat het dus om een kleine groep geïnterviewde artsen ten opzichte van de populatie (huisartsen, ORL-artsen en pediaters in België). Echter wordt dit niet als een hindernis beschouwd voor de studieresultaten, aangezien het doel van deze implementatiefase is om enerzijds het tentatieve protocol te toetsen en bij te werken waar nodig, maar anderzijds dit vooral als leermoment wordt beschouwd voor de auteurs.

5.3 Recruitment

De auteurs zullen de deelnemers hoofdzakelijk persoonlijk, en in tweede instantie via e-mail of telefonisch uitnodigen tot deelname aan de studie Wanneer de persoon toezegt, zal een moment gepland worden waarop het groepsinterview zal plaatsvinden. De geïnformeerde toestemming (ICF) wordt op voorhand via e-mail aan de deelnemer bezorgd. In dit ICF wordt duidelijkheid gegeven over de

doelstelling, methode en implicaties van het onderzoek; de mogelijke voordelen, risico's, en nadelen verbonden aan de deelname; de mogelijke externe financiering van het onderzoek, de verwerking van de persoonsgegevens, alsook de bewaartermijn en opslag van deze gegevens. Ook wordt in het ICF expliciet vermeld of er al dan niet audio- en/of video-opnames zullen worden gemaakt tijdens het interview. Bij de start van het interview zal de onderzoeker het ICF nogmaals samen met de deelnemers overlopen. Enkel wanneer de deelnemer instemt met het interview en het ICF ondertekend terugbezorgt aan de onderzoeker (persoonlijk indienen of via mail het ingescande document terugsturen), zal het interview van start gaan. Zowel in het ICF als bij de start van het interview wordt duidelijk vermeld dat de persoon in kwestie niet verplicht is om deel te nemen. Zowel voor het deelnemen als het niet deelnemen, als voor het vroegtijdig beëindigen van het onderzoek zijn er geen negatieve gevolgen voor de persoon in kwestie. Daarbij kan het interview op elk moment op vraag van de deelnemer worden beëindigd. De data - inclusief eventuele audio- en/of videofragmenten - van niet afgeronde interviews zullen niet worden opgenomen in de data-analyse en zullen worden vernietigd.

5.4 Expected duration

De voorafgaande literatuurstudie loopt van april 2020 tem maart 2021. Voor het prospectief observationeel onderzoek (casussen verzamelen en groepsinterviews) is de verwachte looptijd van januari 2021 (of van zodra goedkeuring door OBC werd verkregen) tot januari 2022.

Voor de deelnemers aan de groepsinterviews zal de tijdsduur voor deelname ongeveer 1 uur zijn.

6. ANALYSIS

Voor de groepsinterviews zullen de online bijeekomsten opgenomen worden door middel van de 'recording' functie van het gebruikte programma (Skype, Windows Teams of Zoom). Hierbij zullen de deelnemers zelf kunnen de videofunctie uitschakelen, waardoor er enkel geluidsopname (geen beeld) van de deelnemers wordt gemaakt. Een van de onderzoekers zal instaan voor de technische ondersteuning, terwijl de andere auteur de discussie modereert. Na de interviews zullen de opnames uitgetypt worden, waarbij er mogelijks zal geparafraseerd worden. Dit houdt een (laag) risico op bias in.

De vragenlijsten zullen voorafgaand aan de online groepsinterviews doorgestuurd worden via e-mail. Na de presentatie zullen de vragen overlopen worden met de deelnemers. Bij de verwerking van de antwoorden zal het tentatieve protocol als basis gebruikt worden, en zullen de elementen uit de vragenlijst gekoppeld worden aan de elementen uit het protocol. Daar waar er feedback of opmerkingen gegeven werden die kunnen bijdragen tot een verbetering van het protocol, zal deze opgenomen worden in de finale versie van het protocol. Verder zal een samenvattend verslag van de 4 online groepsinterviews met hun bijhorende feedback worden geschreven als onderdeel van de masterproef. Dit verslag zal dienen als basis voor een reflectie door de auteurs over de masterproef.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Aangezien de deelnemers persoonlijk gecontacteerd zullen worden door de onderzoekers, kan er niet gewerkt worden met onomkeerbaar anonieme gegevens. Bijgevolg kan anonimiteit niet geheel

KU LEUVEN UZ LEUVEN
GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN
Template 2020.10

gegarandeerd worden. Wel zullen de verzamelde gegevens gepseudonimiseerd worden. De pseudonimisering zal gebeuren zo snel mogelijk na het includeren van een deelnemer, waarbij het sleutelbestand gescheiden van de onderzoeksgegevens bewaard zal worden. Er zullen geen persoonsgegevens noch geografische gegevens bewaard worden. Enkel het medisch specialisme van de deelnemers zal geregistreerd worden. Er wordt op voorhand schriftelijk toestemming gevraagd en ondertekend via het informed consent formulier (ICF).

Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk en met de nodige zorgvuldigheid behandeld worden. In functie van onze onderzoeksvraag zullen aan de hand van een interview opinies over het tentatieve diagnostische protocol worden verzameld. Er zullen wel audio-opnames maar geen beelden gemaakt worden van de groepsinterviews. De interviews zullen enkel worden beluisterd en uitgetypt door de onderzoekers. In de eigenlijke masterproef zullen enkele fragmenten van de interviews worden geciteerd op een anonieme wijze en op zo'n manier dat het op basis van een citaat niet mogelijk is om de uitspraak terug te leiden naar een bepaalde participant. De transcripties en het sleutelbestand voor pseudonimisering zullen, gescheiden van elkaar, bewaard worden in beveiligde computerdocumenten. Het sleuteldocument zal na het verzamelen van de onderzoeksgegevens worden afgesloten voor de onderzoekers, waarbij enkel de promotor nog toegang zal hebben tot het bestand. Het bestand met de transcripties zal in het bezit zijn van de promotor(en) en beide onderzoekers. Indien mogelijk zullen de bestanden bewaard worden in een project- of teamgebonden opslaglocatie op een server van KU Leuven of UZ Leuven, in OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven. Voor het verzenden van grote bestanden wordt gebruik gemaakt van Belnet Filesender. Na afloop van het project zullen de bestanden aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden 10 jaar bewaard blijven, nadien wordt opnieuw geëvalueerd of het als zinvol wordt beschouwd om de data nog langer te bewaren.

Voor de verzameling en opslag van de data zal gebruik gemaakt worden van: persoonlijke computer, beveiligd met een sterk wachtwoord en tweestapsverificatie.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

In het kader van hun masterproef krijgen studenten toegang tot allerhande gegevens, informatie, resultaten en documenten. Om de vertrouwelijkheid van deze Informatie en de privacy van betrokkenen te waarborgen, dienen de studenten binnen het kader van hun masterproef altijd met de grootste zorg en discretie om te gaan met Informatie. De studenten dienen te allen tijde volledige geheimhouding in acht te nemen wat betreft de Informatie waarvan zij bij de uitvoering van hun masterproef kennis hebben genomen.
Bij het uitvoeren van dit onderzoek verbinden de studenten zich dan ook tot volgende geheimhoudingsplicht:

- Zij aanvaarden, gedurende en na de beëindiging van de masterproef, de discretieplicht zoals hen bezorgd door hun promotor strikt in acht te nemen met betrekking tot de Informatie die zij verzameld heeft en de activiteiten waaraan zij hebben deelgenomen, en met betrekking tot de patiënten, gezonde vrijwilligers en de personeelsleden met wie zij in contact komen.
- Zij zullen enkel gegevens verwerken en verzamelen die relevant en noodzakelijk zijn voor hun masterproef.
- Zij zullen geen gegevens delen met personen die niet rechtstreeks betrokken zijn bij hun onderzoek; enkel de studenten, eventuele groepsleden en hun promotor hebben toegang tot de gegevens.
- Zij zullen alle nodige maatregelen nemen om de vertrouwelijkheid van informatie en de privacy van betrokkenen te beschermen.

- Zij zullen zorgvuldig en verantwoord en met de nodige voorzichtigheid omgaan met de Informatie en met de verleende toegang tot informatiesystemen en digitale gegevensdragers.
- Zij gaan met zijn docent of promotor in gesprek over de vertrouwelijkheid, de opslag en het delen van bestanden.
- Zij hanteren anonimisering of pseudonimisering om zo vroeg mogelijk in het traject de risico's en gevolgen van datalekken en dataverlies te beperken.
- Indien er gebruik gemaakt wordt van pseudonimisering zullen zij de pseudonimisatiesleutel of de coderingstabel die de pseudoniemen en de identificeerbare informatievelden bevat, met dezelfde vertrouwelijkheid als de oorspronkelijke data behandelen. De sleutel of coderingstabel bewaren zij nooit op hetzelfde apparaat (laptop of desktop) als het werkbestand of de database die de gepseudonimiseerde gegevens bevat.
- Zij zullen waar mogelijk een project- of teamgebonden opslaglocatie gebruiken voor het opslaan en uitwisselen van gegevens en proberen hier in eerste instantie via hun promotor beroep te doen op een interne of externe dienst van KU Leuven of UZ Leuven om de gegevens veilig te bewaren. Indien dat niet mogelijk is, zullen zij de verzamelde data bewaren op OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven, op REDCap, aangeboden door KU Leuven en UZ Leuven, of op een met wachtwoord versleuteld toestel. Toepassingen zoals Google drive, een persoonlijke OneDrive (met uitzondering van OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven) of WeTransfer worden te allen tijde vermeden.
- Zij zullen vertrouwelijke informatie en bestanden steeds versleutelen met een wachtwoord, tweestapsverificatie of gespecialiseerd programma zoals 7-Zip of AEScrypt.
- Zij zullen bij het versturen van een kopie van strikt vertrouwelijke gegevens deze steeds versleutelen met een wachtwoord of unieke code. Voor het verzenden van grote bestanden wordt gebruik gemaakt van Belnet Filesender.
- Zij zullen bij (vermoeden van) een datalek zo snel mogelijk contact opnemen met hun promotor.

Aangezien dit onderzoek wordt uitgevoerd in het kader van een masterproef, is rechtsbasis voor de verwerking van persoonsgegevens het algemeen belang. Het onderzoek bevordert de ontwikkeling van kennis en het bekomen van nieuwe inzichten die (direct of indirect) ten goede komen aan de samenleving.
Alle onderzoekers zullen de Informatie vertrouwelijk behandelen en niet delen met derden of gebruiken voor een andere doelstelling dan dit onderzoek. De verzameling, verwerking en uitwisseling van persoonlijke data, zoals contactgegevens, gezondheidsinformatie en medische informatie, is onderhevig aan de AVG.
Bij goedkeuring door de Ethische Commissie wordt bevestigd dat de door de student beschreven verwerkingen van persoonsgegevens verenigbaar is met de vereisten van de AVG. Vanuit het oogpunt van de AVG bestaat er dan geen bezwaar om de verwerkingen te starten. Bij goedkeuring wordt deze aanvraag, overeenkomstig de AVG, opgenomen in het KU Leuven register voor verwerking van persoonsgegevens i.h.k.v. onderzoek en maatschappelijke dienstverlening. Er dient voor dit type studies die via OBC worden ingediend geen aparte privacy-aanvraag te worden ingediend.

KU LEUVEN UZ LEUVEN
GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN
Template 2020.10

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

Voor de (online) groepsinterviews zijn er slechts minimale risico's te voorzien; aangezien het om groepsinterviews gaat waar gelijktijdig verschillende personen hun opinie zullen delen, is er een (klein) risico op interpersoonlijke conflicten tussen de deelnemers.

Indien deelnemers vragen hebben over de studie, zullen zij de auteurs of de promotor kunnen bereiken via de contactgegevens die vermeld staan op het ICF.

9. APPROVAL

Aangezien de verzameling van data door middel van de online groepsinterviews niet gelinkt zal zijn aan een (klinische) dienst of organisatie, wordt hiervoor geen toestemming van de ziekenhuisdiensten gevraagd.

10. PUBLICATION POLICY

Publiceren van een onderzoek gebeurt in overleg met de promotor(en) en auteurschap wordt verleend volgens het KU Leuven beleid hieromtrent.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

De onderzoeker(s) en organisatie(s) zullen onderzoeksgerelateerde documenten (bvb. getekende geïnformeerde toestemming) ter beschikking zullen stellen voor een eventuele audit door rechtstreekse toegang te verlenen tot de brondata.

12. REFERENCES

(1) Merja Helminen. Vergrote lymfeklieren en andere knobbeltjes in de hals bij kinderen ebpnet [Internet]. [geciteerd 27 november 2020]. Beschikbaar op: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00597

(2) Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M, Biondi A, Bottero S, De Masi S, e.a. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2015;13(12):1557–67.

(3) Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Seminars in Pediatric Surgery. 1 mei 2006;15(2):99–106.

(4) King D, Ramachandra J, Yeomanson D. Lymphadenopathy in children: refer or reassure? Archives of Disease in Childhood - Education and Practice. 1 juni 2014;99(3):101–10.

(5) BIDA-Journal-Jun2018-Cervical-Lymphadenopathy.pdf [Internet]. [geciteerd 27 november 2020]. Beschikbaar op: http://www.bidaonline.co.uk/wp-content/uploads/2019/02/BIDA-Journal-Jun2018-Cervical-Lymphadenopathy.pdf

13. ANNEXES

1. A template of the ICF has been developed and is available on https://med.kuleuven.be/nl/obo/Documenten or https://med.kuleuven.be/nl/obo/Documents_en. This must be used as a basis and adapted where necessary.

In case an alternative template is being used, a motivation should be provided here.
Please copy your information letter here.

*2. Please add the **interview guideline**. An approval will not be given if an application doesn't contain the interview guideline.*

*3. Every **advertisement, flyer, poster**, etc. that will be used in the study should be added.*
*If recruitment will be done through **social media** or by **mail**, please also add the text or illustration that will be used.*

4. Other (if applicable)

Bijlage 6. Persoonlijke reflectie: Annelien Dejonckheere

Kaderend in: Masterproef Huisartsgeneeskunde afgelegd als groepswerk (twee HAIO's) met één gemeenschappelijke onderzoeksvraag of probleemstelling, en met één thesis als eindproduct.

Verloop van het groepsproces

Sophie en ik kennen elkaar al zeer lang en zijn reeds 9 jaar goede vriendinnen. Wij leerden elkaar kennen toen we beiden onze studies aanvingen aan de universiteit. Zij had reeds voor haar master geneeskunde een duo thesis afgelegd. Ik had hier echter nog geen ervaring mee. Zodra we wisten dat de mogelijkheid bestond om voor de thesis huisartsgeneeskunde samen te werken, twijfelden we niet om dit proces samen te doorlopen. Aanvankelijk kozen we voor een duodecim project. Hier kwam in de verdeling met andere collega-HAIO's geen onderwerp uit waar wij ons 3 jaren op wilden toeleggen. Om die reden besloten we zelf een onderwerp aan te brengen, welke we te danken hebben aan onze co-promotor Dr. Delrue (NKO-arts). Wat nodig is als fundament voor een geslaagd groepswerk is een gemeenschappelijke interesse voor een welbepaald onderwerp. Dit prerequisiet konden we snel aanvinken bij het onderwerp 'cervicale lymfadenopathie bij kinderen'. Beiden, immers, delen we een interesse voor pediatrie. Algemeen gesproken kan ik tevreden terugblikken op onze samenwerking. Onze afgelegde weg als team verliep vlot en aangenaam. We merkten dat apart aan de thesis werken niet altijd even vanzelfsprekend was. Fysiek samenzitten bood een efficiëntere manier van overleg en toch de lichte dwang om zaken niet uit te stellen. Het goed kunnen afbakenen van het plan om aan de thesis verder te werken heeft enorm geholpen. Tijdens de implementatiefase brachten we een powerpoint presentatie, waarbij telkens de ene presenteerde en de andere moderator was. Deze wisselwerking vond ik een meerwaarde voor de outcome van dit format. Door deze motiverende factoren ervoer ik het feit met twee te werken als een grote sterkte.

Persoonlijk aandeel

Van groot belang bij een groepswerk is dat de taken evenredig verdeeld worden om frustraties over een onevenwicht in werkbelasting te vermijden. Daarom stelden we, vooraf aan elke sessie, een taakverdeling op. Door telkens op dezelfde momenten aan de thesis te werken, vonden we het gemakkelijkst de balans in werkbelasting voor beiden en was het aandeel van elk ook zeer gelijkmatig verdeeld. We verdeelden ook telkens de communicatie naar de begeleiders. We hielden elkaar op de hoogte door gebruik van CC in het mailverkeer. In eender welk groepswerk ervaar ik mezelf als een waardevolle partner. Ik ben in het werkveld een teamplayer en deze eigenschap trekt zich door bij een groepswerk. Ik ben plichtsbewust en punctueel. Ook ben ik meegaand en luister ik naar de ideeën van anderen. Een eigen idee laten varen of een compromis zoeken, vind ik geen probleem bij discussie of onenigheid. In dit duo project namen we samen deel met elk onze eigen sterktes en zwaktes in het achterhoofd. Omdat we elkaar reeds jaren kennen, waren er bepaalde verwachtingen van hoe dit zou lopen. We vulden en voelden elkaar perfect aan. Indien ik bedenkingen had, was er ruimte om die te delen; geheel wederzijds. Dit creeërde een veilige en productieve werksfeer.

Persoonlijke visie op wat het werk nu betekent voor het werkveld

Bij mijn eerste thesis deed ik een literatuurstudie. Het gevoel daarbij is dat je je verdiept in een onderwerp dat je interesseert, en die informatie organiseert, samenvat en bundelt, waarna deze ter beschikking wordt gesteld. Mijn gevoel bij het eindresultaat van deze thesis is helemaal anders. We leverden een eindproduct af, welke hanteerbaar is in de dagelijkse klinische praktijk. Voor het werkveld betekent dit een tastbaar hulpmiddel bij een aanmeldingsklacht of klinische bevinding die tot twijfel in besliskunde kan leiden al dan niet met ongerustheid van de zorgverlener of ouder. Zeker als HAIO, waar je nog geen ervaringen hebt en afgaat op richtlijnen, vind ik dit een enorme meerwaarde.

De thesis als toepassing van de CANMED rollen voor de zorgverlener

Ook merkten we dat we verschillende canmed rollen konden toepassen tijdens het proces. We vergaarden kennis via de oriënterende literatuurstudie, wat onze rol als medisch expert versterkte. Bovendien zie ik de thesis als project lopende over 3 jaar ook als een onderdeel van 'levenslang lerende'. Hierbij is het ook belangrijk om te weten waar EBM informatie toepasbaar voor eerste lijn te vinden is. We werkten met veel gekende bronnen, maar ontdekten ook nieuwe bronnen zoals de consensus richtlijn voor antibiotica bij kinderen in de ambulante zorg. Verder dienden we samen te werken met collega huisartsen en andere disciplines in de tweede lijn. Dit multidisciplinair gegeven nemen we ook mee naar de praktijk. Ook oefenden we onze rol als communicator. Deze keer niet specifiek naar patiënten toe, maar wel enerzijds naar elkaar om zaken correct en georganiseerd te briefen, en anderzijds in overleg naar onze promotoren. Als zorgmanager is het belangrijk te weten wanneer te verwijzen, en welke strategie van besliskunde te hanteren alvorens overbodig aanvullend technisch onderzoek wordt aangevraagd. Voor het aanpassen van onze flowchart luisterden we naar feedback en verbeterpunten. Ook analyseren en aanbrengen van oplossingen pasten allen binnen de rol van professional. Gezondheidscoach kwam in deze taak minder naar voor.

Bijlage 6. Persoonlijke reflectie: Sophie De Bock

Kaderend in: Masterproef Huisartsgeneeskunde afgelegd als groepswerk (2 HAIO's) met één gemeenschappelijke onderzoeksvraag of probleemstelling, en met één thesis als eindproduct.

Verloop van het groepsproces

Het schrijven van een masterproef met 2 personen heeft in theorie zijn voor- en nadelen. Voor mij was het de tweede keer dat ik een masterproef schreef met een medestudente – en ook de tweede keer dat ik zo'n project aanvatte met een goede vriendin. Ik kan alvast zeggen dat de voordelen van de samenwerking de nadelen ruimschoots overtoeven. De belangrijkste voordelen vind ik enerzijds de emotionele steun die we aan elkaar konden geven, en anderzijds dat het eindresultaat zeker baat had bij het verenigen van onze 'krachten'. Als vriendinnen groeiden we dichter naar elkaar toe, en als artsen en wetenschappers stimuleerden we elkaar om kritisch te blijven denken, om door te zetten en om 'dieper te graven'. Al wie ooit een masterproef of gelijkaardig werk afleverde, weet dat het een emotionele rollercoaster kan zijn; van energie en 'goesting' om er iets moois van te maken tot momenten van demotivatie en stress. De combinatie van het schrijven van een masterproef met het werken in – voor ons allebei zeer drukke – huisartsenpraktijken, en hierbij de zwaarste pandemie van de eeuw (al heb ik rond deze uitspraak geen bronnenonderzoek verricht 😊) én te trachten ook voor onszelf te zorgen; het werd een evenwichtsoefening van jewelste. En net bij die evenwichtsoefening konden we steeds bij elkaar terecht, voor een peptalk of een gezamenlijke jammersessie, voor ontelbare weekends in de bibliotheek of aan elkaars tafel, voor Skype- en telefoongesprekken wanneer we in quarantaine of lockdown zaten… Het feit dat we beiden een verantwoordelijkheidsgevoel hadden naar onze thesispartner toe, was een belangrijke motivator. Zelf had ik geregeld het gevoel te kort te schieten, onderlinge deadlines te missen of onderdelen niet grondig genoeg uitgewerkt te hebben. Gelukkig konden we hier steeds open en eerlijk over communiceren, en hielp Annelien mij om op schema te blijven en waar nodig wat werk in te halen. Naast emotionele steun had ik ook heel erg het gevoel dat we complementair waren op vlak van de taakverdeling voor deze masterproef. We erkenden elkaars talenten, en konden kritisch omgaan met de afgeleverde onderdelen zonder dat dit spanning bracht in de samenwerking.

Persoonlijk aandeel

De literatuurstudie voerden we samen en gelijktijdig uit. We verzamelden alle bronnen in een gedeelde Zotero referentiemanager. Er werd afgesproken dat Annelien zich zou toeleggen op het uitwerken van de differentiaaldiagnose, met de uitgebreide tabel als pronkstuk. Zij verkreeg via connecties met een aantal kinder- en neus-keel-oor artsen nog een aantal 'kernartikels' over onze onderzoeksvraag, waarbij ik de literatuurlijsten van deze artikels onder de loep nam. Gedurende dit proces nam ik de taak van het bijhouden en uitschrijven van de methodologie voor mijn rekening. Verder bespraken we steeds de thema's en subtitels die we zouden uitwerken, en verdeelden dan op basis van onze eigen interesses wie welk onderdeel zou uitschrijven. Hierna lazen we elkaars teksten na en nam ik de 'redactie' voor mijn rekening, waarbij ik mijn liefde voor taal en grammatica kon loslaten op onze masterproef. Annelien nam de taak van de lay-out – mijns inziens een onderschat werk en verre van mijn favoriete deel van dit schrijven – op zich, en verzorgde hierbij ook alle referenties en correcte verwijzingen. De flowchart tekenden we samen eerst op papier, waarna ik deze door middel een softwareprogramma omzette naar zijn huidige vorm. Voor de implementatiefase van de masterproef stelden we samen de vragenlijsten en Likertschalen op, en verwerkte Annelien deze tot een overzichtelijk document voor de deelnemers aan de groepsinterviews. We legden beiden contacten met artsen om onze masterproef te kunnen voorstellen. Annelien maakte de powerpoint-presentatie die de basis zou vormen voor de groepsinterviews. Bij het presenteren namen we afwisselend de rollen van presentator en observator aan. Bij het verwerken van de feedback nam Annelien de open vragen voor haar rekening, en verwerkte ik de resultaten van de Likertschalen. De resultaten van de masterproef werden hoofdzakelijk door Annelien geschreven, en ik schreef de discussie uit.

Persoonlijke visie op wat het werk nu betekent voor het werkveld

Ik ben tevreden met het werk dat we hebben afgeleverd, omdat ik denk dat de vorm waaronder we het antwoord op onze onderzoeksvraag hebben trachten te formuleren, gericht is op gebruik in de klinische praktijk. Ik vind dat de flowchart aantrekkelijk oogt, en ondanks een eerste mogelijks overweldigende indruk gezien de veelheid aan informatie die erin vervat zit, lijkt het mij een bruikbare tool. Op breder wetenschappelijk vlak maak ik mij geen illusies dat de masterproef een impact zou hebben, dat was ook niet het doel van ons werk. Ik denk dat als we met onze tool een aantal huisartsen en HAIO's kunnen bereiken, en hen een hulpmiddel aanreiken voor de diagnostiek van CLA bij kinderen, we ons werk als geslaagd mogen beschouwen. Gezien onze weinige ervaring met wetenschappelijk werk zal er nog ruimte voor verbetering zijn betreffende de methodologie, getuige hiervan onze kleine steekproef voor de implementatiefase waaruit geen relevant cijfermateriaal kon weerhouden worden. Toch denk ik dat we beiden veel hebben geleerd uit het schrijven van deze masterproef, en dat onze kritische blik hiermee is aangescherpt.