

TUBERCULOSIS IN CHILDREN

ZAHRA POURMOGHADDAS
ISFAHAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

DIAGNOSIS

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- The definitive TST uses Δ tuberculin units (TU) of purified protein derivative (PPD) stabilized in Tween Δ , injected intradermally with the Mantoux technique, with use of a 27-gauge needle and tuberculin syringe, on the volar surface of the forearm
- Delayed hypersensitivity reaction to TST usually peaks **at 48 to 72 hours**. In some individuals, reaction occurs **after 72 hours** and should be considered a positive result

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- The diameter of induration is measured and recorded in millimeters
- For accuracy, the TST should be interpreted by **trained HCP**, not by a parent or relative.
- An allergic or Arthus-like reaction to TST components occasionally causes **erythema and induration beginning within hours after application, peaking as late as 24 hours (for the Arthus reaction), and waning at 48 hours; these are not indications of M. tuberculosis infection.**

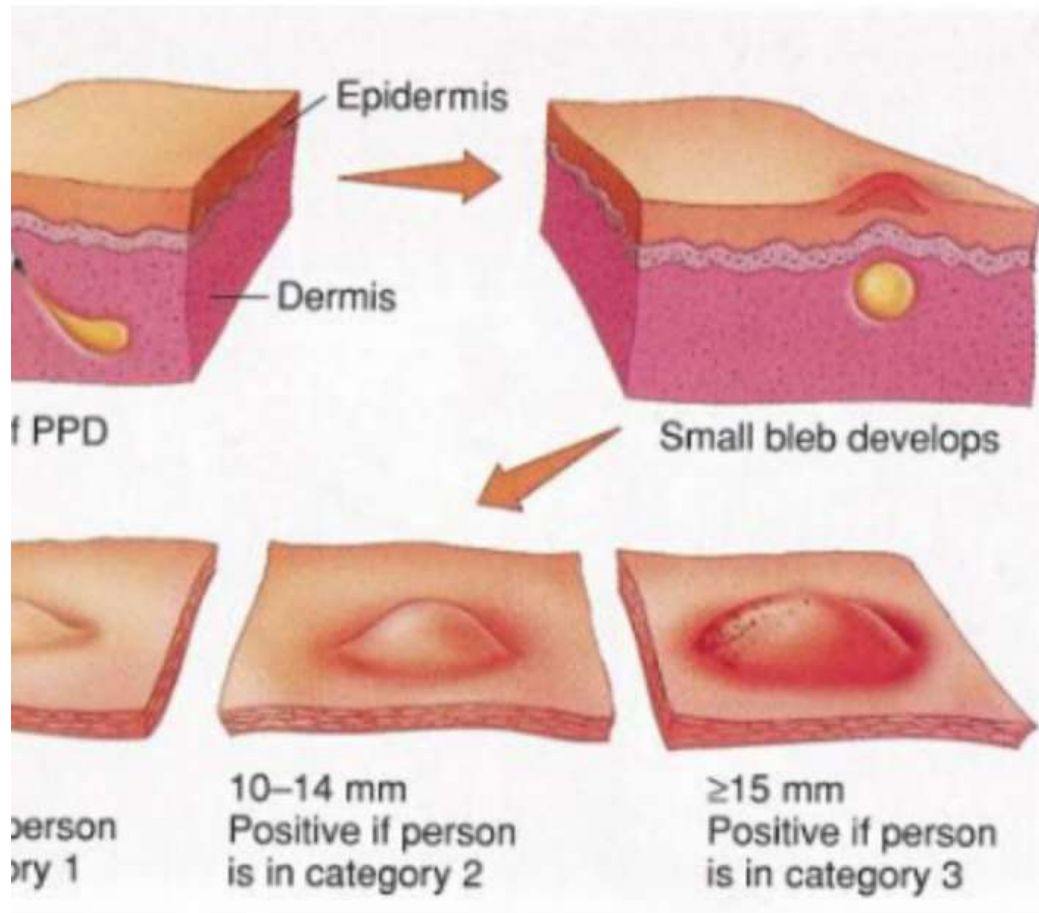
TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- A **nonreactive** TST result **does not exclude M. tuberculosis** infection or disease
- A variety of factors can lower tuberculin reactivity
- Approximately **10% of immunocompetent** children with culture-documented tuberculosis do not react initially to Δ TU of PPD (TST).

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- Most of these children have a positive test result after several months of treatment, suggesting that tuberculosis was acquired recently or that untreated disease depressed specific immune responses.
- Additionally, many adults and children with **disseminated tuberculosis and many with advanced, untreated HIV infection and M. tuberculosis infection are anergic**





BOX 134-1. Positive Interpretation of Mantoux Tuberculin Test
According to Diameter of Induration and Risk Category

INDURATION \geq 5 MM IN DIAMETER

Contact with infectious case
Abnormal chest radiograph
Human immunodeficiency virus infection
Other immunosuppression

INDURATION \geq 10 MM IN DIAMETER

Foreign-born individual from high-prevalence country
Frequently exposed to high-risk adults^a
User of illicit intravenous drug(s)
Other medical risk factor(s)^b
Healthcare worker
Member of locally identified high-risk population
Age \leq 4 years

INDURATION \geq 15 MM IN DIAMETER

Regardless of age or risk factors

^aSuch as HIV-infected, homeless, users of illicit drugs, residents of nursing homes, incarcerated or institutionalized, or migrant farm workers.

^bSuch as Hodgkin disease, lymphoma, diabetes mellitus, chronic renal failure, malnutrition.

BOX 134-2. Factors That Cause Decreased Response to Tuberculin Skin Test

HOST-RELATED FACTORS

Infection

- Viral (rubella, rubeola, varicella, influenza)
- Bacterial (typhoid fever, brucellosis, leprosy, pertussis, overwhelming tuberculosis)
- Fungal (blastomycosis)

Vaccines – live viral

Chronic renal failure

Malnutrition

Diseases affecting lymphoid organs (leukemia, lymphoma, human immunodeficiency virus infection)

Certain drugs (corticosteroids, antineoplastic agents)

Age (newborn infants and elderly)

Stress (surgery, burns, mental illness)

TUBERCULIN-RELATED FACTORS

Improper storage (exposure to light or heat)

Improper dilution

Chemical denaturation

Contamination

Adsorption to glass or plastic

ADMINISTRATION-RELATED FACTORS

Injection of too little antigen

Delayed administration after loading syringe

Injections physically too close together or given subcutaneously

READING-RELATED FACTORS

Inexperienced reader

Conscious or unconscious bias

Error in recording

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- **False-positive** reactions to tuberculin also occur.
- **Recent infection with NTM** can result in cross-sensitization and a false-positive TST.
- Exposure to NTM varies geographically and is greater nearer the equator
- **Cross-reactions usually are ≤ 1 mm (but can be larger) and transient, lasting for several months.**

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- A second cause of false-positive TST result is **prior receipt of BCG vaccine.**
- Tuberculin reactions caused by BCG vaccination cannot be distinguished with certainty from infection with *M. tuberculosis* by the TST alone
- . Countries using BCG vaccine frequently have high rates of endemic tuberculosis.

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- In most studies of newborn infants vaccinated with BCG, only about 50% have a positive TST result, and 80% to 90% lose such reactivity within 5 years.
- Older children or adults have higher initial and longer responses to BCG, but most lose tuberculin reactivity within 10 years of vaccination.

TUBERCULIN SKIN TEST(TST)

- Degree of reactivity also is affected by BCG product and nutritional status.
- TST reactivity after BCG vaccination is **expected to measure <math>< 10\text{ mm}</math> of induration at 48 to 72 hours (although reactions of 10 to 15 mm can occur).**
- Prior receipt of BCG vaccine **is not a contraindication to tuberculin testing.**

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- The interferon-gamma (IFN- γ) release assays may help distinguish between **M. tuberculosis infection and a positive test due to BCG or NTM**
- Several studies have demonstrated that a **positive TST in a previously BCG-vaccinated** child who is a close contact with an active case of tuberculosis is likely to represent M. tuberculosis infection, and the child should be evaluated and treated

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- Blood tests that detect the **secretion of IFN- γ ex vivo** by sampled **lymphocytes after stimulation with γ or γ proteins that are fairly specific for M. tuberculosis.**
- There are two commercially available IGRAs: **one measures the total amount of IFN- γ produced by the lymphocytes while the other determines the number of lymphocytes producing IFN- γ .**

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- Both tests are performed with positive and negative controls; threshold values that determine test positivity were determined using samples from adults with culture-confirmed *M. tuberculosis* disease.
- Like the TST, IGRAs **cannot distinguish between tuberculosis infection and disease.**

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- Although the proteins in the tests are found on several rare species of NTM, they are not found on *M. avium* complex (MAC) or the BCG organisms.

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- The IGRAs have been tested extensively in a variety of adult populations.
- As expected, IGRAs are more specific than the TST; however, the difference in sensitivity is small.
- Data available from fewer studies in children demonstrate **increased specificity of IGRAs but not increased sensitivity compared with the TST**

INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS

- Indeterminate results also are problematic.
- IGRAs are particularly useful for testing individuals in low-burden settings who have received one or more BCG vaccinations
- Usefulness of IGRA is limited in high-burden countries because of their cost, the need for laboratory equipment, the need to draw blood, and their lack of advantage in sensitivity over the TST.

LABORATORY DIAGNOSIS

- Diagnostic tests for tuberculosis are based either on detection of *M. tuberculosis* in a **clinical sample or recognition of the host response to the organism.**
- **Acid-fast staining and microscopic examination followed by culture confirmation is the standard, but this method can be slow, expensive, and insensitive for clinical samples from children.**

CULTURE

- The **most important laboratory test for the diagnosis and management of tuberculosis**. Unfortunately, positivity of cultures from **early-morning gastric aspirates from children with pulmonary tuberculosis is $\lt; 40\%$**.
- Yields of culture from sites of extrapulmonary tuberculosis often are far lower
- Culture is most important when the source case is unknown or is known to have drug-resistant tuberculosis.

CULTURE

- Traditional culture methods using **Löwenstein–Jensen and Mid-dlebrook solid media** often require 4 to 6 weeks until positivity, followed by an additional 2 to 4 weeks for susceptibility testing.
- **Radiometric techniques using liquid media** provide more rapid detection, identification, and drug susceptibility testing of myco-bacteria.

CULTURE

- The recovery rate of *M. tuberculosis* using **liquid media is substantially higher and faster compared with any single solid medium.**
- The presence of mycobacteria in broth is confirmed by acid-fast stain, with speciation by traditional testing or high-pressure liquid chromatography

CULTURE

- Using these techniques, total time to isolation and speciation results **averages 17 days** for *M. tuberculosis*.
- With use of more sensitive culture assays, blood or urine samples from children and adolescents with mild or asymptomatic primary pulmonary tuberculosis occasionally can yield positive results.

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION METHODOLOGY

- **Serology** has **not performed well** for diagnosis of tuberculosis.
- A number of nucleic acid amplification-based assays for mycobacteria have been developed with varied target sequences, assay formats, and specimen-processing procedures.

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION METHODOLOGY

- Sensitivity and specificity of the (PCR) test of sputum samples are $>90\%$ compared with culture.
- Clinical diagnosis of pulmonary tuberculosis in children, the **sensitivity** of PCR has ranged from 25% to 83% , and **specificity** from 80% to 100%

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION METHODOLOGY

- PCR test on gastric contents **can be positive in a recently infected child with a normal chest radiograph, but the clinical implications of such a finding are unclear**
- **A negative PCR result does not exclude tuberculosis, nor does a positive result completely confirm the disease.**

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION METHODOLOGY

- PCR testing may be **useful in evaluating immunocompromised children with pulmonary disease (especially children with HIV infection) and for confirming the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis**, although published information also is limited in this area

سل در کودکان

معیارهای پنجگانه زیر در تشخیص سل کودکان دارای اهمیت هستند:

۱. تماس با فرد مبتلا به سل ریوی اسمیر مثبت (به خصوص اگر فرد مبتلا از افراد خانواده کودک باشد)؛
۲. علائم بالینی منطبق با بیماری سل (عمدتاً "کاهش وزن یا اختلال رشد" به همراه بی اشتها، تب، تعریق، کج خلقی و یا "وجود علائم تنفسی طول کشیده (بیش از ۲ تا ۳ هفته) که به آنتی بیوتیک وسیع الطیف پاسخ ندهد")؛
۳. تست پوستی توبرکولین مثبت:

۴. رادیوگرافی قفسه سینه منطبق با سل:

تشخیص سل ریوی در کودکان نیازمند انجام رادیوگرافی قفسه سینه است؛ هرچند که یافته های رادیولوژیک در CXR^۱ غالباً اختصاصی نیستند.

آنچه در نمای رادیولوژیک قفسه سینه کودک مبتلا به طور شایع تری مشاهده می شود انفیلتراسیون در لوب های فوقانی و میانی ریه است. درحالی که وجود حفره در ریه ی طفل پدیده ای غیر شایع محسوب می شود. از نماهای شایع دیگر رادیوگرافیک در سل ریوی اطفال می توان به کدورت ریوی مزمن همراه با بزرگی غدد لنفاوی ناف ریه و/ یا ساب کارینال و همچنین نمای ارزنی اشاره کرد.

نکته: قویاً توصیه می شود که CXR در کودکان مشکوک به سل توسط رادیولوژیست قرائت شود.

ارزش تشخیص تست پوستی توبرکولین و CXR در کودکان مبتلا به سوء تغذیه یا مبتلا به HIV به مراتب کمتر است؛ این در حالی است که در صورت اثبات وجود سابقه تماس نزدیک با بیمار مبتلا به سل ریوی (به ویژه مورد سل ریوی اسمیر مثبت)، ویژگی^۲ و در نتیجه ارزش تشخیص یافته های رادیوگرافیک و بالینی افزایش می یابد.

تلاش برای اثبات وجود سابقه تماس مثبت در یک کودک مشکوک به ابتلا به سل همواره باید مورد تاکید و توجه خاص باشد زیرا علاوه بر آنکه ما را به تشخیص سل در کودک هدایت می کند می تواند ما را در شناسایی موارد سل ریوی اسمیر مثبتی که تا آن زمان کشف نشده باقی مانده اند یاری کند.

به همین دلیل است که در برخورد با یک کودک مشکوک به سل توصیه می شود که در مورد وجود علائم سل، به ویژه سرفه، در میان افراد خانواده (اعم از آنها که در قید حیات بوده و یا اخیراً فوت کرده اند) سوال کنیم.

۵. باکتریولوژی یا آسیب شناسی مثبت:

انجام آزمایش سهل الوصول و متعارف تشخیص سل ریه در بزرگسالان و کودکان بزرگتر که همان آزمایش میکروسکوپی اسمیر خلط است، برای بخش اعظم کودکان که معمولاً خلط خود را می بلعند امکان پذیر نمی باشد.

انجام روش های دیگر نمونه گیری نظیر گاستریک لواز نیز به عنوان یک شیوه روتین تشخیصی در اجرا با مشکلاتی روبروست؛ چون از یک طرف از حساسیت کمتری در تشخیص برخوردار است و از طرف دیگر بجز در شرایط دسترسی به امکانات کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مفید واقع نمی شود. از این نکات می توان چنین نتیجه گرفت که قطعیت باکتریولوژیک معمولاً در سل ریوی اطفال ممکن نبوده و لذا تشخیص این سل در کودکان غالباً احتمالی^۱ است.

به خاطر داشته باشید که در صورت فراهم آمدن سه داده از پنج معیار فوق الذکر؛ کودک را باید با تشخیص سل تحت درمان دارویی قرار داد. لازم به ذکر است که وجود نتایج میکروب شناسی و یا آسیب شناسی مثبت (معیار پنجم)؛ به تنهایی جهت تشخیص و شروع درمان ضد سل کفایت می کند.

بعنوان یک اصل باید تاکید کرد که:

به هیچ وجه نباید از درمان تجربی ضد سل به عنوان یک مانور تشخیصی استفاده گردد.

تشخیص سل خارج ریوی در اطفال به دلیل وجود تظاهرات خاص بالینی (نظیر تغییر شکل ستون فقرات، خنازیر و یا آسیت بدون درد) و گاه نتیجه مثبت آزمایش میکروب شناسی بر روی نمونه هایی همچون مایع مغزی نخاعی، مایع جنب، مایع آسیت و نمونه اسپیراسیون یا بیوپسی غده لنفاوی نسبتاً آسان تر از تشخیص سل ریوی است.

ارزیابی کودک از طریق اخذ شرح حال، انجام معاینه بالینی،
رادیوگرافی قفسه سینه و آزمون پوستی توپرکولین

آیا علائم مشکوک به سل
وجود دارد؟

بلی

بررسی کامل از نظر ابتلا به سل
(از نظر معیار های پنجگانه)

خیر

آیا عکس قفسه سینه
غیر طبیعی است؟

بلی

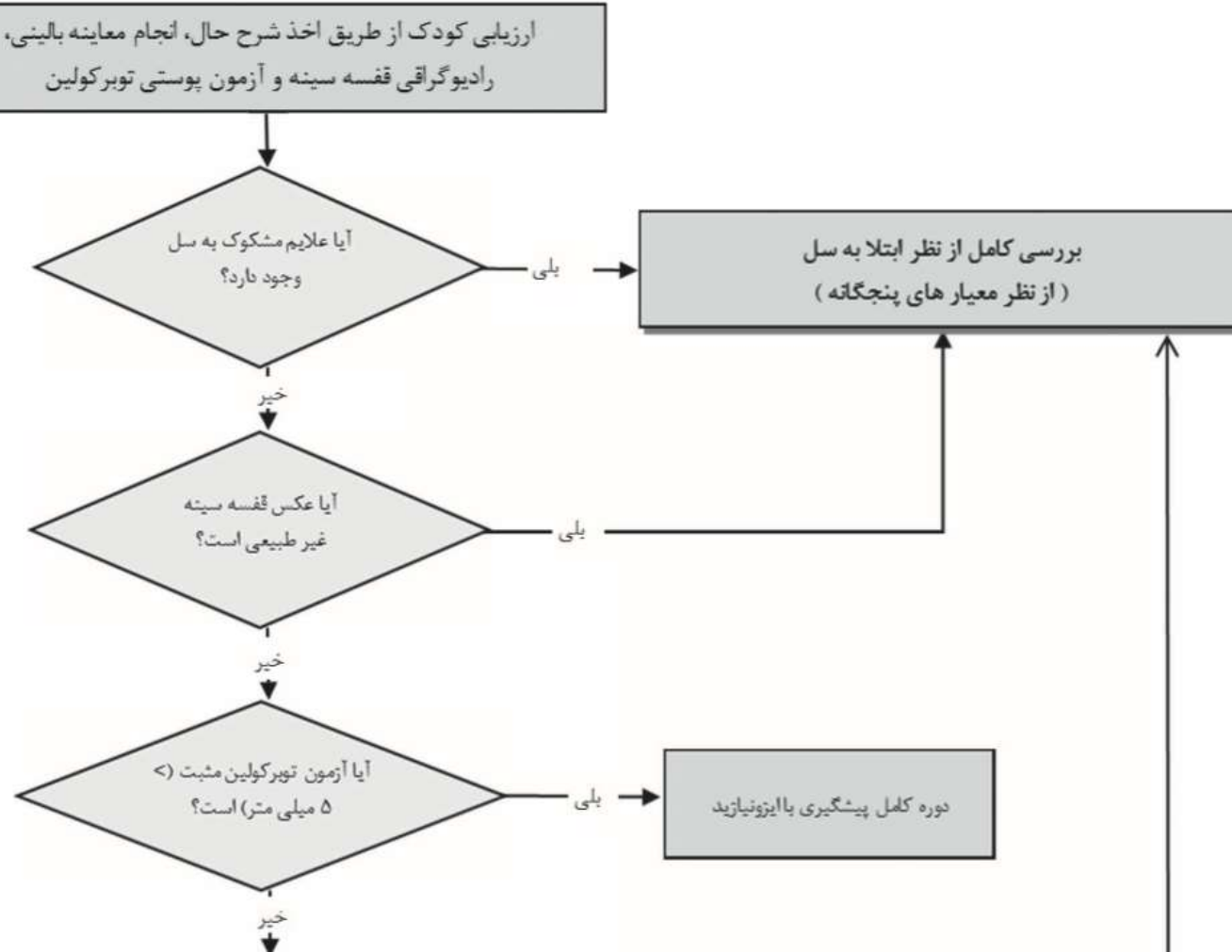
خیر

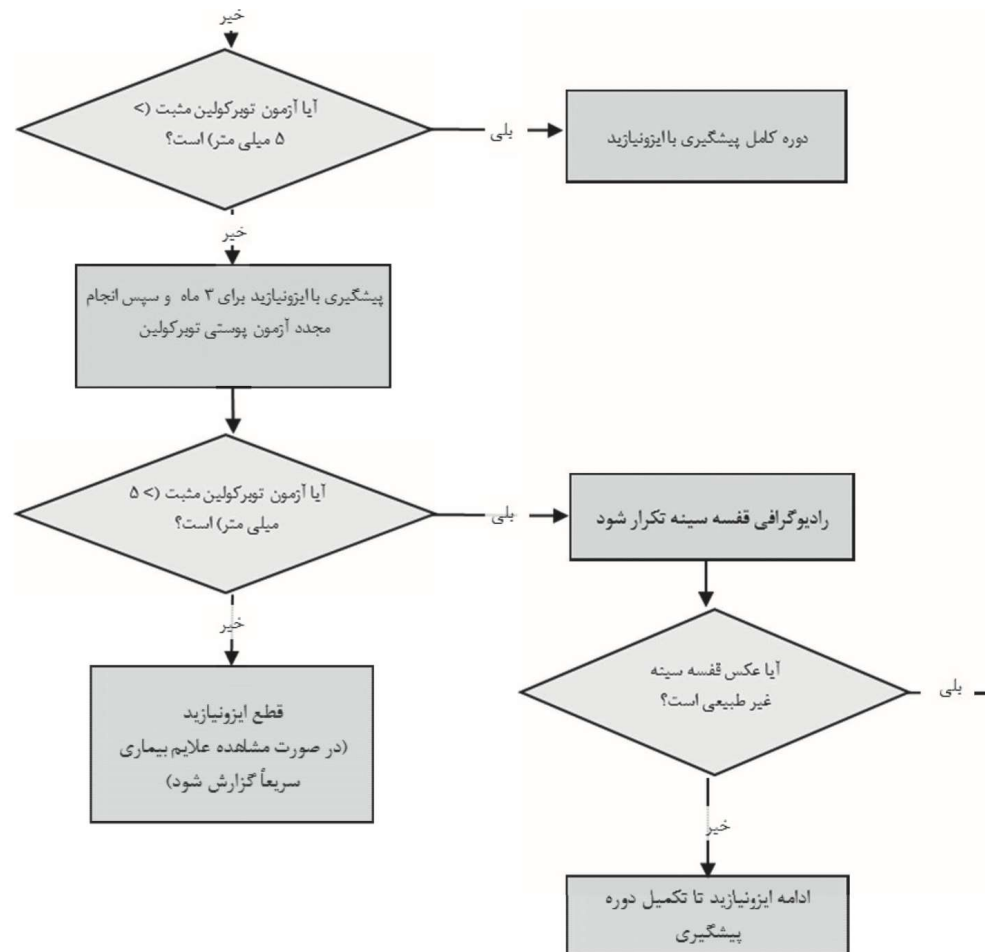
آیا آزمون توپرکولین مثبت (>
۵ میلی متر) است؟

بلی

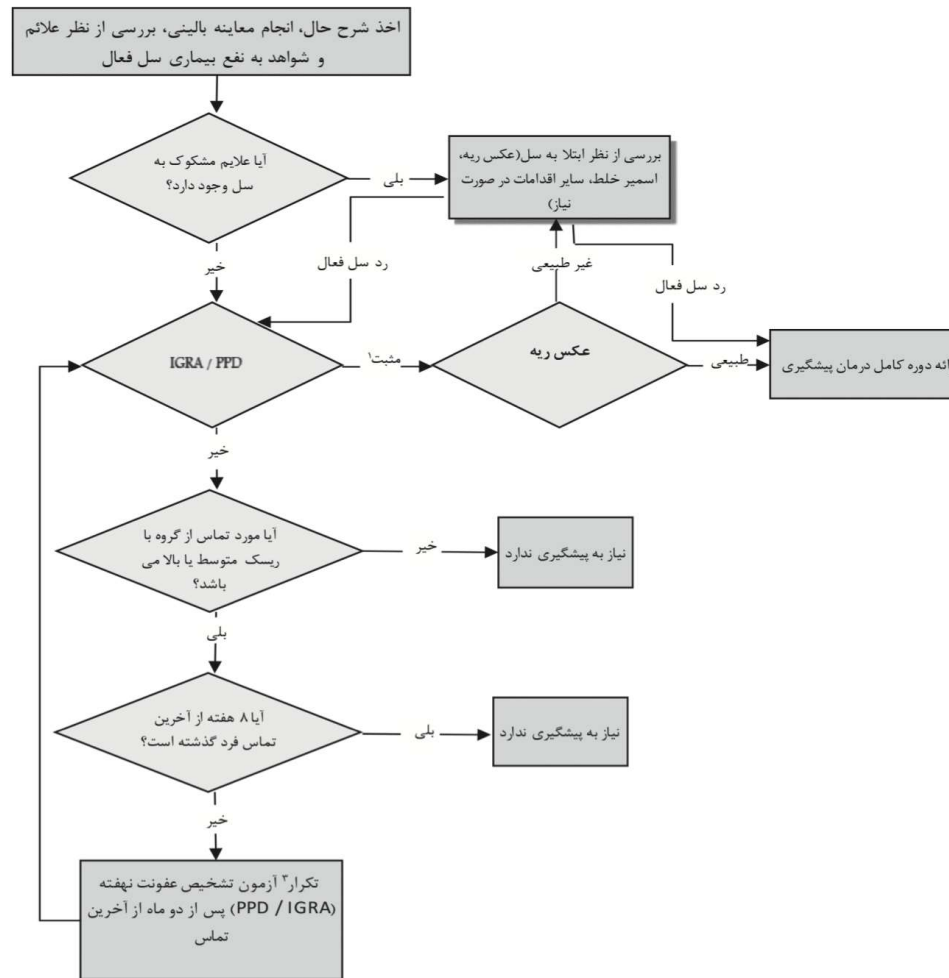
دوره کامل پیشگیری با ایزونازید

خیر





شکل - ۱ : نحوه بررسی کودکان مورد تماس زیر پنج سال



شکل ۲: نحوه بررسی کودکان مورد تماس بالای پنج سال و بالغین

تعریف تماس

کسانی که از سه ماه قبل از تشخیص سل با بیمار در یک منزل زندگی می‌کرده‌اند و یا اگرچه با بیمار در یک منزل زندگی نمی‌کنند حداقل یک شب یا ساعات طولانی و متوالی طی روز در یک مکان بسته یا اتاق، با بیمار به سر برده‌اند (۵, ۶) مورد تماس محسوب می‌گردند.

جدول شماره یک: رژیم های پیشنهادی در درمان پیشگیرانه سل نهفته

حداکثر دوز	دوز بر اساس وزن	رژیم مورد استفاده
300 mg	Adults = 5 mg/kg Children = 10 mg/kg	ایزونیازید روزانه به تنهایی به مدت شش تا نه ماه
Isoniazid = 900 mg Rifapentine = 900 mg	Adults and Children Isoniazid: 15 mg/kg Rifapentine (by body weight): 10 - 14 kg = 300 mg 14.1 - 25 kg = 450 mg 25.1 - 32 kg = 600 mg 32.1 - 49.9 kg = 750 mg	ایزونیازید و ریفاپنتین هفتگی به مدت سه ماه (۱۲ دوز)

مدیریت و درمان سل در کودکان

استراتژی DOTS در مورد همه بیماران مسلول از جمله کودکان کاربرد دارد و با استفاده از آن میزان موفقیت درمان بالایی (بالتر از ۹۵٪) در انتظار موارد سل ریوی و اشکال کمتر شدید سل خارج ریوی (نظیر لنفادنوپاتی سلی) می باشد. رژیم های درمانی، دوز تجویزی داروهای ضد سل و طول درمان ضد سل در اطفال تفاوتی با بزرگسالان ندارد (2HRZE/4HR برای موارد جدید و 2HRZES/1HRZE/5HRE برای موارد تحت درمان مجدد نظیر عود و درمان بعد از شکست). در ارتباط با رژیم درمانی کوتاه مدت ضد سل باید تاکید کرد اگرچه کودکان کم سن و سال قادر به گزارش بموقع عارضه بینایی اتامبوتول نیستند اما دوز توصیه شده این دارو در شیرخواران و کودکان خوشبختانه جای نگرانی باقی نمی گذارد.

از آنجائی که در مننژیت سلی، مرگ و میر و بروز عوارض طولانی مدت امر شایعی است؛ بهترین راه پیشگیری از این پیامدها را تشخیص سریع و درمان موثر بیماری می دانند. در این میان نکته مهم ضرورت طولانی کردن مرحله ی نگهدارنده درمان به مدت ۱۰ ماه (10HR) برای موارد مننژیت سلی و نیز سل استخوانی - مفصلی است.

همچنین گاه تجویز کورتیکواستروئیدها در کنار درمان ضد سلی در مننژیت سلی و یا کدورت های سگمنتال و لوبریه مفید واقع می شود.^۲

نکته: در اطفال می بایست همزمان با تغییرات وزن در طول دوره درمانی، دوز داروهای ضد سل تعدیل شود.

اندیکاسیون های بستری در کودکان مبتلا به سل عبارتند از:

- ابتلا به مننژیت سلی یا سل ارزنی
- وجود دیسترس تنفسی
- سل ستون فقرات
- تظاهر عوارض جانبی شدید دارویی نظیر بروز زردی

در شیرخواران، کودکان دچار سوء تغذیه و اطفال HIV+ می بایست همزمان با شروع درمان ضد سل، ویتامین ب ۶ نیز به صورت روزانه جهت پیشگیری از بروز نوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیازید تجویز شود.

پیگیری و پایش حین درمان

کودکان تحت درمان ضد سل، می بایست حداقل در فواصل زمانی زیر تحت پایش قرار گیرند:

- ۲ هفته پس از آغاز درمان
- پایان مرحله حمله ای درمان
- هر ۲ ماه یکبار تا زمان ختم درمان

اقداماتی که لازم است در هر یک از جلسات پایش حین درمان صورت پذیرد عبارتند از: ارزیابی علائم بیماری، وضعیت تمکین به درمان، اندازه گیری وزن و بررسی از نظر بروز عوارض دارویی. همچنین در کودکان اسمیر خلط مثبت، باید در پایان مرحله حمله ای درمان، آزمایش اسمیر خلط انجام شود.

