

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαρίζα Τσολιά**

**«ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ  
ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ  
ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ  
ΤΗΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ- $\gamma$  ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΜΕΡΣΥΝΗ Γ. ΜΑΥΡΙΚΟΥ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΜ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε΄ ΦΛΟΥΕ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥΣ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΑΙ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΕ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε΄ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΜ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΞ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΚΑΝΕΜΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΤΜΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ ΝΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε΄ ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΜΕΤΗΡΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΝ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΨΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

## **ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ:** 18.06.08

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ  
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 16.10.08

### **ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

*ΜΑΡΙΖΑ ΤΣΟΛΙΑ - Καθηγήτρια Παιδιατρικής*

*ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΚΑΦΕΤΖΗΣ - Καθηγητής Παιδιατρικής*

*ΒΑΝΑ ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ - Καθηγήτρια Παιδιατρικής*

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:** 19.12.08

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** 17.06.15

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 16.7.15

### **ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

*ΜΑΡΙΖΑ ΤΣΟΛΙΑ - Καθηγήτρια Παιδιατρικής*

*ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΚΑΦΕΤΖΗΣ - Καθηγητής Παιδιατρικής*

*ΒΑΝΑ ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ - Καθηγήτρια Παιδιατρικής*

*ΝΙΚΟΣ ΣΠΥΡΙΔΗΣ - Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής*

*ΝΙΚΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ - Καθηγητής Αλλεργιολογίας*

*ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΙΧΟΣ - Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής*

*ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΓΑΡΟΥΦΗ - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής*

*Στους γονείς μου*

*Στους δασκάλους μου*

*Στην οικογένειά μου*

*Στους μικρούς ασθενείς*

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	<b>7</b>
<b>I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>8</b>
<b>II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>10</b>
<b>1. ΠΑΙΔΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ .....</b>	<b>11</b>
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.2 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
1.3 ΟΡΙΣΜΟΙ.....	12
1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	13
1.4.1 Επιδημιολογικά δεδομένα της φυματίωσης στην Ελλάδα ...	17
1.4.2 Επιδημιολογικά δεδομένα της παιδικής φυματίωσης στην Ελλάδα.....	21
1.5 ΜΕΤΑΔΟΣΗ.....	23
1.6 ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	24

1.6.1 Διαφορές στην ανοσιακή απάντηση των παιδιών στη λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης .....	26
1.7 ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗΣ .....	27
1.7.1 Χρόνος μεταξύ αρχικής λοίμωξης και εμφάνισης νόσου .....	32
1.7.2 Διαβάθμιση του κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου .....	32
1.8 ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ .....	33
1.9 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ.....	33
2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	34
2.1 Κλινική εικόνα.....	34
2.2 Απεικονιστικά ευρήματα .....	35
2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	35
2.4 Ανοσιακές απαντήσεις.....	35
2.5 Βακτηριολογική διάγνωση .....	36
3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	40
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ .....	41
4.1 Φυματινοαντίδραση .....	42
4.2 Νεότερες ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι στη διάγνωση της παιδικής φυματίωσης - Μέθοδοι ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης γ (Interferon Gamma Release Assays, IGRAs) .....	48
4.2.1 Η ανάπτυξη των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων.....	48
4.2.2 Τεχνική των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων .....	49
4.2.3 Ευαισθησία και ειδικότητα των IGRAs στους ενήλικες.....	55
4.2.4 Ευαισθησία και ειδικότητα των IGRAs στα παιδιά.....	58
4.2.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στη χρήση των IGRAs στα παιδιά .....	65
4.2.6 Χρήση των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων στην κλινική πράξη στα παιδιά .....	66
<b>III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>69</b>
5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	70
6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	70
6.1 Ορισμοί .....	71
6.2 Δερμοαντίδραση Mantoux .....	72
6.3 Δοκιμασία QFT-GIT .....	73
6.4 Στατιστική ανάλυση .....	73
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	74
7.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης .....	74

7.2 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε ασθενείς με ενεργό νόσο .....	76
7.3 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε παιδιά με ιστορικό επαφής με ενήλικα πάσχοντα από μεταδοτική φυματίωση .....	77
7.4 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε άλλα παιδιά αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη.....	78
7.5 Ποσοτικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT .....	79
7.6 Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT .....	81
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	86
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ .....	92
<b>IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>93</b>
<b>V. SUMMARY .....</b>	<b>95</b>
<b>VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>96</b>
<b>VII. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>116</b>
<b>VIII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....</b>	<b>137</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Φυματίωσης της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Παίδων «Π. και Α. Κυριακού» και το Ερευνητικό Εργαστήριο της Κλινικής, κατά την περίοδο 1/1/2007 έως 31/12/2008.*

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.*

*Πρώτα από όλους ευχαριστώ ιδιαίτερα την Καθηγήτρια κ. Μαρίζα Τσολιά, επιβλέπον μέλος της διατριβής, για την ευκαιρία που μου προσέφερε για την πραγματοποίησή της. Την ευχαριστώ επίσης θερμά για τη συνεχή υποστήριξη σε όλα τα στάδια της διατριβής. Η συμβολή και η βοήθεια της υπήρξαν καταλυτικές, ενώ οι παρατηρήσεις της συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.*

*Στη συνέχεια θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Δημήτρη Καφετζή και την Καθηγήτρια κ. Βάνα Παπαευαγγέλου για την στήριξη που μου προσέφεραν ως μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.*

*Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την τεχνολόγο ιατρικών εργαστηρίων κ. Μαρία Τσαγκαράκη για τη σημαντική βοήθεια της στο εργαστηριακό μέρος της μελέτης και την επιδημιολόγο κ. Έλενα Κριτσέλη για την συνεισφορά της στην στατιστική ανάλυση.*

*Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τις επισκέπτριες Υγείας του Ιατρείου Φυματίωσης, κ. Φλώρα Μέτσο και κ. Κυριακή Μπενετάτου για τη βοήθεια τους.*

# I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση παραμένει παγκοσμίως ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Περισσότεροι από 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι (περίπου το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού) υπολογίζεται ότι έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) το 2013, 9 εκατομμύρια άνθρωποι νόσησαν και 1.5 εκατομμύρια πέθαναν. Από τις περιπτώσεις αυτές οι 550.000 περιπτώσεις και 80.000 θάνατοι αφορούσαν παιδιά (HIV – ) ηλικίας <15 ετών. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, η παιδική φυματίωση υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 6% του συνόλου των περιπτώσεων και 8% του συνόλου των θανάτων από τη νόσο. Φαίνεται όμως ότι ο αριθμός των περιπτώσεων της παιδικής φυματίωσης υποεκτιμάται.

Μικρά παιδιά με φυματίωση είναι πιο πιθανό σε σύγκριση με τους ενήλικες να αναπτύξουν σοβαρή νόσο, λόγω μειωμένης ικανότητας του ανώριμου ανοσολογικού τους συστήματος να ελέγξουν τη λοίμωξη. Επιπλέον τα παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση αποτελούν πιθανή δεξαμενή για περιπτώσεις νόσου στην ενήλικη ζωή και στη συνέχεια μετάδοση, προκαλώντας μελλοντικές επιδημίες. Επομένως για τον έλεγχο της φυματίωσης είναι σημαντική η ανίχνευση και θεραπεία παιδιών με λανθάνουσα φυματίωση.

Παρά τις νεότερες ερευνητικές προσπάθειες, δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης.

Για περισσότερο από 100 χρόνια η δερμοαντίδραση Mantoux είχε χρησιμοποιηθεί ως η μόνη ανοσοδιαγνωστική μέθοδος για τη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης, με περιορισμούς ως προς την ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας, θέτοντας τα παιδιά σε κίνδυνο για υπο ή υπερθεραπεία. Η δερμοαντίδραση Mantoux μπορεί να δώσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα σε άτομα εμβολιασμένα με BCG ή/και που έχουν εκτεθεί σε άτυπα μυκοβακτηρίδια, καθώς και ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα σε άτομα με βαριά φυματίωση, ανοσοκαταστολή. Η επανάληψη της φυματινοαντίδρασης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της απάντησης (boosting). Επίσης λάθη κατά



την εφαρμογή ή την εκτίμηση της μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Τα τελευταία χρόνια η ανίχνευση αντιγόνων του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, που δεν απαντούν στο εμβόλιο BCG και τα περισσότερα άτυπα μυκοβακτηρίδια οδήγησε στην ανάπτυξη νέων πιο ειδικών ανοσοδιαγνωστικών δοκιμασιών. Αυτές οι δοκιμασίες ανιχνεύουν την παραγωγή ιντερφερόνης γ (IFN $\gamma$ ) από τα T κύτταρα όταν εκτεθούν σε αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης *in vitro*. Δύο τέτοιες εμπορικές δοκιμασίες είναι διαθέσιμες στις περισσότερες χώρες: η QuantiFERON-TB Gold In-Tube(QFT-GIT) δοκιμασία (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) που εφαρμόζεται σε ολικό αίμα και η T.SPOT.TB δοκιμασία (Oxford Immunotec, Oxford,UK) που είναι μια *Elispot* μέθοδος που γίνεται σε μονοπύρηνα. Ενώ υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών όσον αφορά τις νέες ανοσοδιαγνωστικές δοκιμασίες με ανίχνευση παραγωγής ιντερφερόνης γ

(*Interferon Gamma Release Assays - IGRAs*) στους ενήλικες, τέτοιες μελέτες είναι περιορισμένες στα παιδιά. Επί πλέον οι μελέτες που υπάρχουν είναι ετερογενείς ως προς τον εξεταζόμενο πληθυσμό και τον σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης. Ενώ η χρήση των IGRAs συνιστάται επίσημα στα παιδιά, εκφράζονται επιφυλάξεις από τους κλινικούς ιατρούς έως ότου συλλεχθούν επί πλέον στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, ειδικότητα και ευαισθησία.

Στην παρούσα μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της δοκιμασίας QFT-GIT με εκείνη της δερμοαντίδρασης *Mantoux* σε παιδιά με ενεργό φυματίωση ή πιθανή λανθάνουσα φυματίωση. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η επίδραση του εμβολιασμού με BCG στην αξιοπιστία των ως άνω δοκιμασιών.

## **II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΠΑΙΔΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

### 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκόσμια η φυματίωση εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Ένα σημαντικό μέρος της συνολικής νοσηρότητας και θνητότητας της φυματίωσης αφορά στα παιδιά. Διεθνή ταξίδια και μετανάστευση έχουν οδηγήσει σε αύξηση της επίπτωσης της παιδικής φυματίωσης ακόμα και σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε σοβαρή νόσο και θάνατο μετά από λοίμωξη με το μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης και τα παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση αποτελούν τη δεξαμενή για περιπτώσεις νόσου στην ενήλικη ζωή και μετάδοση, προκαλώντας μελλοντικές επιδημίες. Για τον έλεγχο της φυματίωσης είναι σημαντική η ανίχνευση και θεραπεία ατόμων με νόσο αλλά ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ελέγχου της νόσου είναι η ανίχνευση και θεραπεία ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση, ιδίως σε περιοχές μη ενδημικές. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) στην προσπάθεια ελέγχου της φυματίωσης τονίζει ιδιαίτερα την ανάγκη ανάπτυξης νέων διαγνωστικών μεθόδων για ανίχνευση ατόμων με φυματιώδη λοίμωξη. Ενώ σημαντική έρευνα, όσον αφορά νέες διαγνωστικές μεθόδους, θεραπευτικά και προληπτικά μέτρα, έχει γίνει στους ενήλικες, η παιδική φυματίωση έχει σχετικά υποεκτιμηθεί.

### 1.2 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης (*M. tuberculosis*) ανήκει στο σύμπλεγμα *Mycobacterium tuberculosis*, στο οποίο ανήκουν επίσης το *M. bovis* και *M. africanum*. Το *M. tuberculosis* αποτελεί το κύριο αίτιο φυματίωσης στους ανθρώπους. Το *M. africanum* αποτελεί συχνό αίτιο φυματίωσης σε περιοχές της Δυτικής Αφρικής και τόσο τα συμπτώματα όσο και η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με αυτά του *M. tuberculosis*. Ενώ το φάσμα της νόσου με αίτιο το *M. bovis* είναι παρόμοιο με αυτό του *M. tuberculosis*, η επιδημιολογία, θεραπεία και πρόληψη είναι διαφορετικά.

Το μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης είναι βραδέως αναπτυσσόμενος, αερόβιος, προαιρετικά ενδοκυττάριος, μη σπορογόνος, μη κινητός, ασθενώς Gram+ βάκιλος μήκους 2-4μm. Τα μυκοβακτηρίδια εμφανίζονται ελαφρώς καμπυλωτά ή

ευθύγραμμα, κατά μονάδας ή μικρούς σωρούς (εικόνα 1). Το κυτταρικό τους τοίχωμα μοιάζει με εκείνο των Gram+ βακτηρίων, η πεπτιδογλυκάνη όμως αντί για πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες περιέχει λιπίδια. Η ειδική αυτή σύσταση τους προσδίδει τη χαρακτηριστική ιδιότητα να συνδέονται με χρωστικές της φαινικούχου φουξίνης και να μην αποχρωματίζονται με την αλκοόλη και τα οξέα. Η ιδιότητα αυτή ονομάζεται οξεαντοχή.<sup>1</sup>

**Εικόνα 1. Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης**



### **1.3 ΟΡΙΣΜΟΙ**

**Έκθεση.** Όταν ένα άτομο έχει επαφή με άλλο άτομο με μεταδοτική πνευμονική φυματίωση. Σ' αυτό το στάδιο το άτομο που έχει εκτεθεί έχει αρνητική φυματινοαντίδραση ή ανίχνευση παραγωγής ιντερφερόνης-γ, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα και είναι ασυμπτωματικό.

**Λοίμωξη.** Συμβαίνει όταν το άτομο εισπνέει σταγονίδια που περιέχουν *M. tuberculosis*, που εγκαθίστανται ενδοκυττάρια στον πνεύμονα και σύστοιχο λεμφικό ιστό. Η φυματινοαντίδραση ή η ανίχνευση παραγωγής ιντερφερόνης-γ είναι θετική, το άτομο δεν έχει κλινικά σημεία ή συμπτώματα νόσου και η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική ή υπάρχουν στοιχεία ιαθείσας λοίμωξης (αποτιτανώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα, πυλαίους αδένες ή και στα δύο).

**Φυματιώδης νόσος.** Όταν κλινικά σημεία ή συμπτώματα ή ακτινολογικά ευρήματα, οφειλόμενα στο *M. tuberculosis*, εμφανίζονται. Η νόσος μπορεί να είναι πνευμονική ή εξωπνευμονική ή και τα δύο. Λοιμώδης φυματίωση αναφέρεται στην φυματιώδη νόσο του πνεύμονα ή του λάρυγγα σε ένα άτομο που μπορεί να μεταδώσει την λοίμωξη σε άλλους.

Ο όρος φυματίωση αναφέρεται στη νόσο.<sup>1,2</sup>

#### 1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κατανόηση της επιδημιολογίας του *M. tuberculosis* είναι σημαντική για αποτελεσματικό έλεγχο.

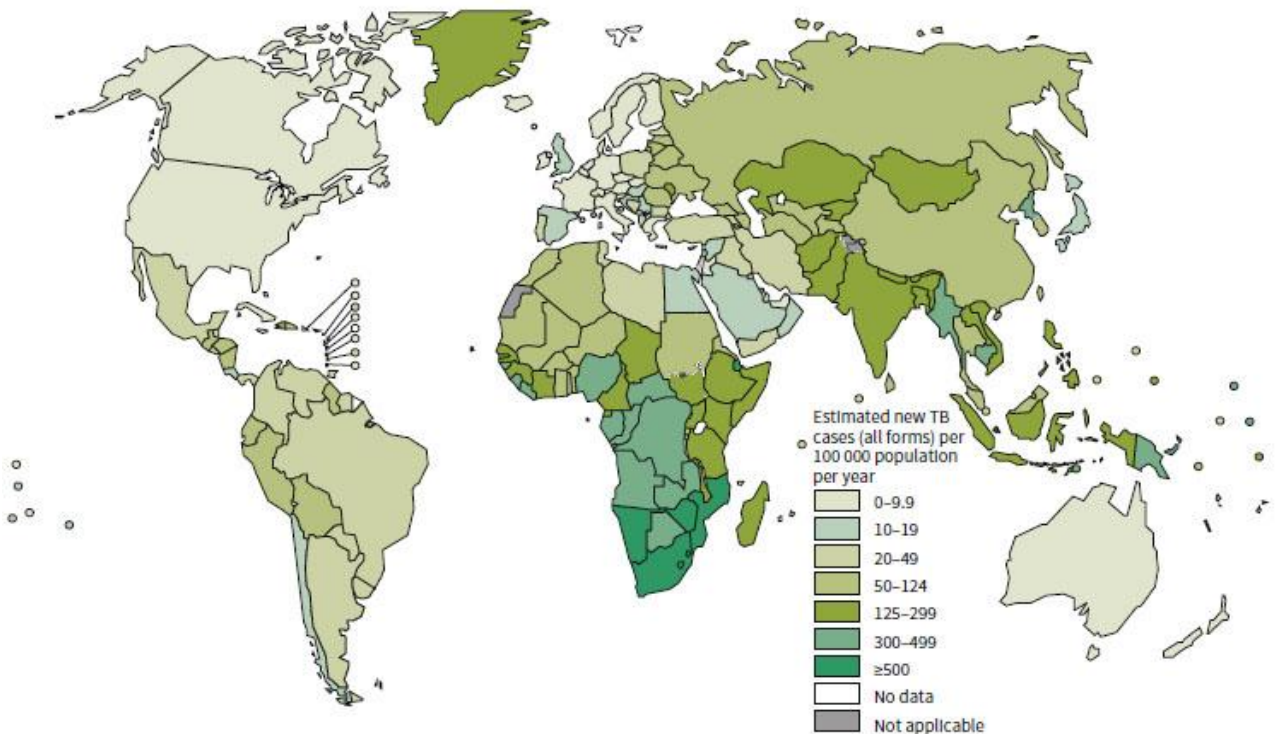
Περισσότεροι από 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι (περίπου το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού) υπολογίζεται ότι έχουν μολυνθεί από το *M. tuberculosis*.<sup>3</sup> Η παγκόσμια επίπτωση της φυματίωσης κορυφώθηκε το 2003 και στη συνέχεια φαίνεται να εμφανίζει σταδιακή μείωση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) 9 εκατομμύρια άνθρωποι νόσησαν και 1.5 εκατομμύρια πέθαναν από φυματίωση το 2013.<sup>4</sup> Περίπου 1.1 εκατομμύριο (13%) ήταν HIV θετικοί.

Η επιδημιολογία της φυματίωσης παγκόσμια διαφέρει ανάλογα με την περιοχή. Η υψηλότερη επίπτωση ( $\geq 100/100.000$  πληθυσμού) παρατηρείται στην υποΣαχάρια Αφρική, Ινδία και νήσους Νοτιο-Ανατολικής Ασίας και Μικρονησία. Ενδιάμεση επίπτωση (26-100/100.000 πληθυσμού) παρατηρείται στην Κίνα, Κεντρική και Νότια Αμερική, Ανατολική Ευρώπη και Βόρεια Αφρική. Χαμηλή επίπτωση ( $<25/100.000$  πληθυσμού) παρατηρείται στις ΗΠΑ, Δυτική Ευρώπη, Καναδά, Ιαπωνία και Αυστραλία (εικόνα 2).

**Εικόνα 2. Επιδημιολογία της φυματίωσης παγκόσμια 2013.**

**WHO Report 2014<sup>4</sup>**

### Estimated TB incidence rates, 2013



Η φτώχεια, η λοίμωξη από HIV και η αντοχή στα φάρμακα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την εμφάνιση επιδημιών. Περίπου το 95% των περιπτώσεων φυματίωσης παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες. 1 στις 14 νέες περιπτώσεις αφορά άτομα με HIV λοίμωξη και 85% των περιπτώσεων αυτών συμβαίνουν στην Αφρική. Περίπου μισό εκατομμύριο περιπτώσεων με πολυανθεκτική φυματίωση καταγράφεται ετησίως.<sup>5</sup>

Οι στόχοι που έχουν τεθεί από το Millenium Development Goal (MDG) για έλεγχο και πρόληψη της φυματίωσης είναι η μείωση κατά 50% της επίπτωσης του 1990 και του αριθμού των θανάτων από φυματίωση μέχρι το 2015 και η μείωση της παγκόσμιας επίπτωσης της φυματίωσης σε  $\leq 1$ /εκατομμύριο το 2050. Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στον έλεγχο της φυματίωσης αφού ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων, η επίπτωση της νόσου και ο αριθμός των θανάτων μειώνεται σταθερά, σε παγκόσμιο επίπεδο, ως αποτέλεσμα της διεθνούς προσπάθειας κατά της νόσου. Φαίνεται επομένως ότι η ανθρωπότητα πλησιάζει τον 1ο στόχο που τέθηκε από το MDG.

Η σημαντική πρόοδος που έχει επιτευχθεί από την παγκόσμια προσπάθεια για τον έλεγχο της φυματίωσης απειλείται σήμερα από την εμφάνιση και τη διάδοση της αντοχής του *M. tuberculosis* στα αντιφυματικά φάρμακα. Από τον Π.Ο.Υ. υπολογίστηκε ότι το 2013 το 3,5% των ατόμων με φυματίωση είχαν πολυ-ανθεκτική νόσο (*multi-drug resistant, MDR*). Ταυτόχρονα, οι περιπτώσεις υπερ-ανθεκτικής φυματίωσης αυξάνονται και έχουν καταγραφεί σε όλες τις χώρες του κόσμου. Η νόσος θεωρείται πολυανθεκτική όταν το στέλεχος είναι ανθεκτικό στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη. Όταν υπάρχει ταυτόχρονα αντοχή και σε ένα τουλάχιστον από τα ενέσιμα αντιβιοτικά (αμικασίνη, καναμυκίνη ή καπρεομυκίνη) και σε μια φθοριοκινολόνη η νόσος χαρακτηρίζεται ως υπερανθεκτική (*extensively drug resistant, XDR*).

Αν και η φυματίωση μειώνεται στις περισσότερες αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου, τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε μεγάλα αστικά κέντρα πολλών ανεπτυγμένων δυτικών Ευρωπαϊκών χωρών. Έτσι, ενώ πρόκειται για χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου (< 20 ή και < 10 περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού ανά έτος), σε ορισμένες μεγάλες πόλεις, όπως το Λονδίνο, καταγράφεται πολύ υψηλότερη ετήσια επίπτωση που είναι συγκρίσιμη με αυτήν των αναπτυσσόμενων χωρών.<sup>6</sup> Η παρατηρούμενη αυτή αύξηση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στη μετανάστευση, αλλά και στην αύξηση άλλων ευπαθών πληθυσμών στα μεγάλα αστικά κέντρα, όπως οι άστεγοι, οι χρήστες ναρκωτικών και αλκοόλ, οι φυλακισμένοι και τα άτομα με HIV λοίμωξη.

Οι παράγοντες κινδύνου για φυματίωση διακρίνονται σε παράγοντες που αφορούν τον ξενιστή, όπως συστηματικά νοσήματα, ανοσοκαταστολή, χρήση ναρκωτικών ουσιών, δυστροφία, ηλικία και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως επαφή με πάσχοντα από φυματίωση, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, γέννηση σε χώρα με υψηλή επίπτωση, με κίνδυνο υψηλότερο τα πρώτα 5 χρόνια μετά τη μετανάστευση.

**Η παιδική φυματίωση είναι ιδιαίτερης σημασίας καθότι αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας της φυματίωσης στην κοινότητα. Η εκτίμηση της επίπτωσης της φυματίωσης στα παιδιά παγκοσμίως είναι δύσκολη λόγω της δυσκολίας**

διάγνωσης, της ελλιπούς καταγραφής, της συχνότητας εξωπνευμονικής νόσου και σχετικά της χαμηλής προτεραιότητας της δημόσιας υγείας στην φυματίωση των παιδιών σε σχέση με τους ενήλικες.

Τα συνολικά στοιχεία του Π.Ο.Υ. περιλαμβάνουν περιπτώσεις παιδιών με θετικά πτύελα στην άμεση μικροσκοπήση. Οι περιπτώσεις όμως αυτές αποτελούν μόνο ένα μικρό τμήμα της συνολικής επίπτωσης της φυματίωσης (≈8%). Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι από τα 9 εκατομμύρια περιπτώσεων φυματίωσης το 2013, 550.000 περιπτώσεις και 80.000 θάνατοι αφορούσαν παιδιά ηλικίας <15 ετών (HIV – ).<sup>4</sup> Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, η παιδική φυματίωση υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 6% του συνόλου των περιπτώσεων και 8% του συνόλου των θανάτων από τη νόσο. Φαίνεται όμως ότι ο αριθμός των περιπτώσεων της παιδικής φυματίωσης υποεκτιμάται. Σε 4.452.860 νέες περιπτώσεις που καταγράφηκαν το 2010 σε 22 χώρες με την υψηλότερη επίπτωση φυματίωσης, αναφέρθηκαν μόνο 157.135 ή 3,5% (0,1-15%) περιπτώσεις που αφορούσαν παιδιά.<sup>7</sup> Από καλύτερη εκτίμηση όμως που είχε γίνει το 2000 φαίνεται ότι η παιδική φυματίωση ευθύνεται για το 11% του συνόλου των περιπτώσεων,<sup>8</sup> που σημαίνει ότι περίπου 332000 περιπτώσεις δεν διαγνώστηκαν ή δεν αναφέρθηκαν. Σε μία πρόσφατη μελέτη εκτιμήθηκε ότι η παγκόσμια ετήσια επίπτωση της φυματίωσης στα παιδιά είναι μεγαλύτερη από 650.000 περιπτώσεις.<sup>9</sup>

Σε χώρες όπως η Β. Αμερική και Δ. Ευρώπη, που υπάρχει ελάχιστη εσωτερική μετάδοση και χορηγείται προφύλαξη μετά από έκθεση, ένας μικρότερος αριθμός παιδιών νοσεί και οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν μετανάστες.

Η λοίμωξη με HIV έχει επηρεάσει σημαντικά την επιδημιολογία της φυματίωσης, κυρίως στην υποΣαχάρια Αφρική. Εκτός του ότι οδήγησε σε αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης, προκάλεσε στροφή στην ηλικία και το φύλο με αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Το αποτέλεσμα αυτής της δημογραφικής στροφής μπορεί να φανεί από το υψηλό ποσοστό έκθεσης στη φυματίωση στα παιδιά που έχουν γεννηθεί από μητέρες με λοίμωξη HIV και το υψηλό ποσοστό φυματίωσης στα παιδιά με HIV λοίμωξη.



Το 2010 είχε εκτιμηθεί ότι από το 1 εκατομμύριο παιδιά που ανέπτυξαν φυματιώδη νόσο, 32.000 είχαν MDR φυματίωση.

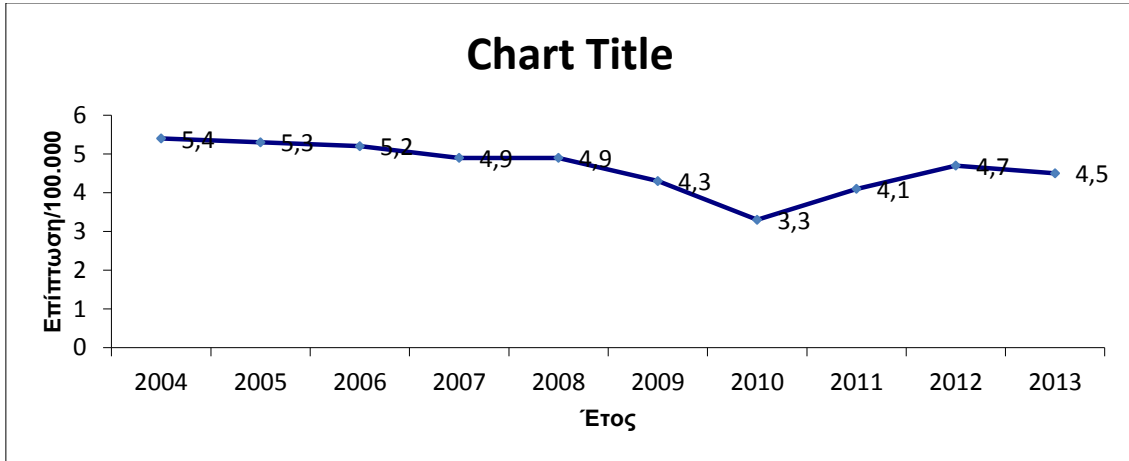
Παιδιά < 5 ετών αποτελούν μία σημαντική δημογραφική ομάδα για κατανόηση της επιδημιολογίας της φυματίωσης, διότι υπάρχει γρήγορη εξέλιξη από λανθάνουσα φυματίωση σε νόσο και σοβαρές εκδηλώσεις, όπως κεγχροειδή φυματίωση και μηνιγγίτιδα που είναι πιο συχνά σ' αυτή την ηλικία. Επίσης οι περιπτώσεις φυματίωσης στα παιδιά αποτελούν δείκτη πρόσφατης λοίμωξης και αντικατοπτρίζουν μετάδοση μέσα στην κοινότητα. Τα περισσότερα παιδιά μολύνονται από επαφές με άτομα του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος τους. Ακόμη και όταν η εξέταση των πτυέλων είναι αρνητική, η μετάδοση κυμαίνεται από 30-40%<sup>10</sup>.

#### **1.4.1 Επιδημιολογικά δεδομένα της φυματίωσης στην Ελλάδα**

Το σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης της φυματίωσης παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα στην Ελλάδα διότι πολύ συχνά οι περιπτώσεις της νόσου δεν δηλώνονται και έτσι δεν υπάρχει ακριβής καταγραφή. Επί πλέον, βακτηριολογική διάγνωση με εξέταση των πτυέλων δεν γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τίθεται εκτός των μεγάλων αστικών κέντρων, αφού τα εργαστήρια που έχουν τις δυνατότητες αυτές είναι ελάχιστα και υπάρχει ένα μόνο κέντρο αναφοράς, το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου «Σωτηρία». Παρόλα αυτά, υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα στην χώρα μας που δείχνουν ότι η Ελλάδα είναι χώρα χαμηλής επίπτωσης της φυματίωσης, όπως οι υπόλοιπες δυτικοευρωπαϊκές χώρες.<sup>11</sup>

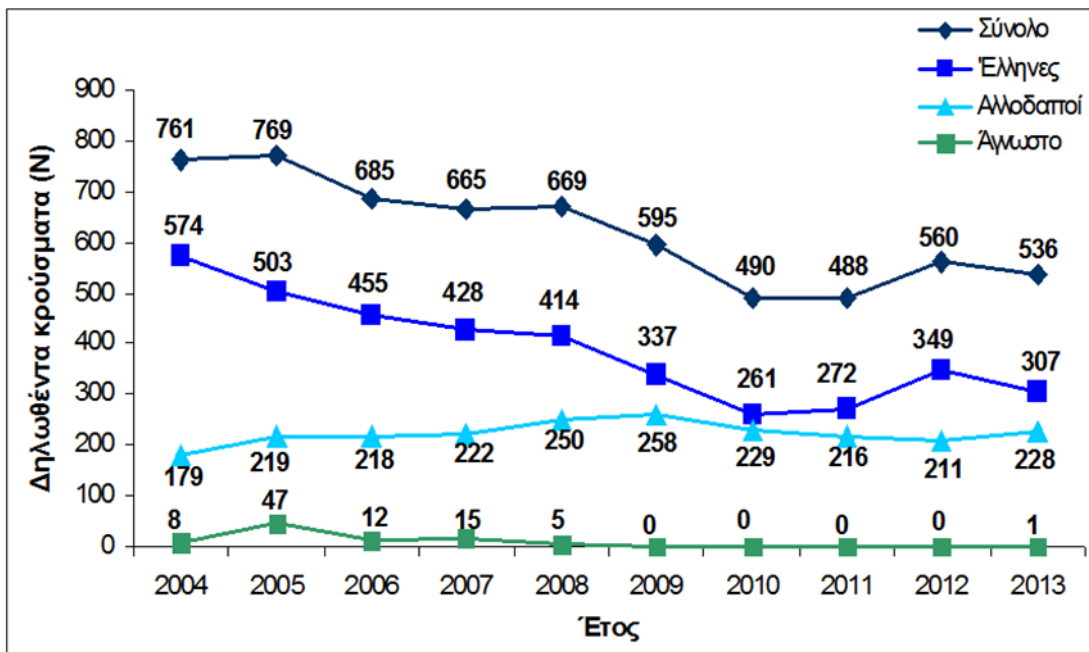
Τα περιστατικά ενεργού φυματίωσης καταγράφονται και παρακολουθούνται από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).<sup>12</sup> Κάθε χρόνο δηλώνονται 500-700 περιπτώσεις ενεργού νόσου. Τα τελευταία χρόνια, από το 2004 και μετά, διαπιστώνεται συνεχής μείωση του συνόλου των περιπτώσεων στη χώρα που κατά κύριο λόγο προήλθε από τη μείωση των περιστατικών μεταξύ Ελλήνων ενώ καταγράφηκε ταυτόχρονη αύξηση των περιπτώσεων μεταξύ αλλοδαπών πιθανότατα λόγω της εισροής μεταναστών από ενδημικές χώρες (σχήμα1,2)

**Σχήμα 1. Δηλούμενη επίπτωση φυματίωσης–διαχρονική εξέλιξη, Ελλάδα, 2004 - 2013**



ΚΕΕΛΠΝΟ. Σπάλα Γ.

**Σχήμα2. Δηλωθέντα κρούσματα φυματίωσης σε Έλληνες και αλλοδαπούς. Ελλάδα, 2004-2012**

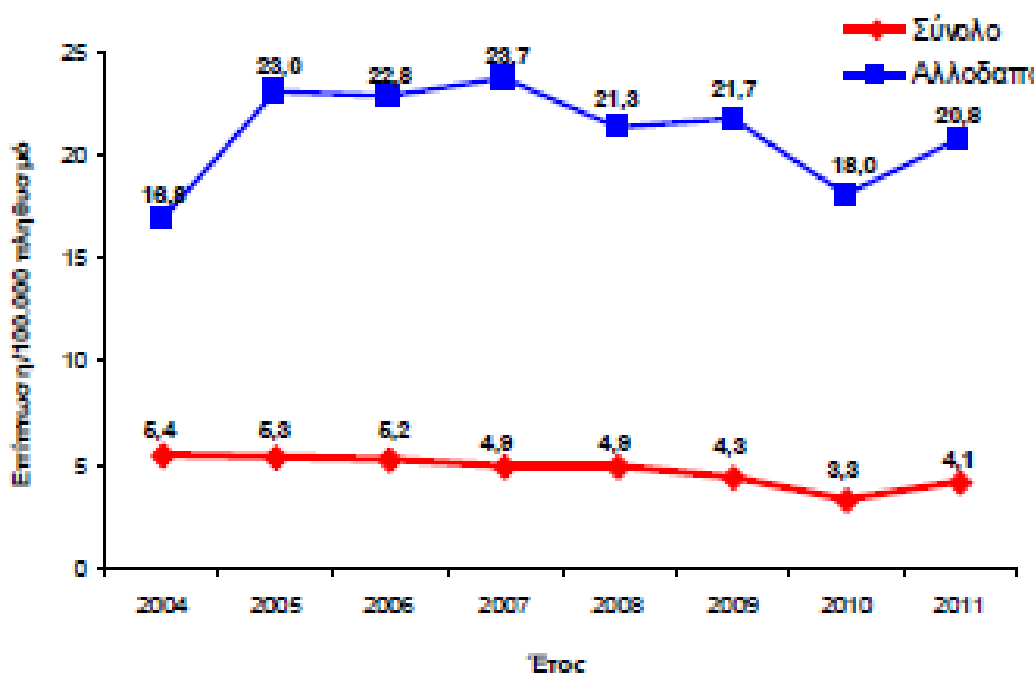


ΚΕΕΛΠΝΟ. Σπάλα Γ.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΚΕΕΛΠΝΟ, από το 2011 και μετά παρατηρείται για πρώτη φορά αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης που κατά κύριο λόγο οφείλεται σε αύξηση των δηλουμένων περιστατικών μεταξύ

Ελλήνων ενώ αντίθετα παρατηρείται σταθεροποίηση των περιπτώσεων μεταξύ αλλοδαπών (σχήμα 2). Παράλληλα, αύξηση της φυματίωσης εμφανίζεται στους φυλακισμένους καθώς και στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, από τους οποίους πολλοί είναι και HIV θετικοί (ΚΕΕΛΠΝΟ). Το έτος 2009 η συνολική δηλούμενη επίπτωση της φυματίωσης στην Ελλάδα ήταν 4,3 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (σχήμα 3). Η ετήσια επίπτωση δηλούμενης νόσου μεταξύ αλλοδαπών υπολογίστηκε την ίδια χρονιά από το ΚΕΕΛΠΝΟ σε 21,7 περιπτώσεις ανά 100.000 αν και ακριβείς υπολογισμοί δεν μπορούν να γίνουν αφού δεν υπάρχει καλή καταγραφή των μεταναστών.

**Σχήμα 3. Δηλούμενη επίπτωση φυματίωσης - διαχρονική εξέλιξη. Υπολογιζόμενη επίπτωση σε Έλληνες και μετανάστες (2004 - 2011)**



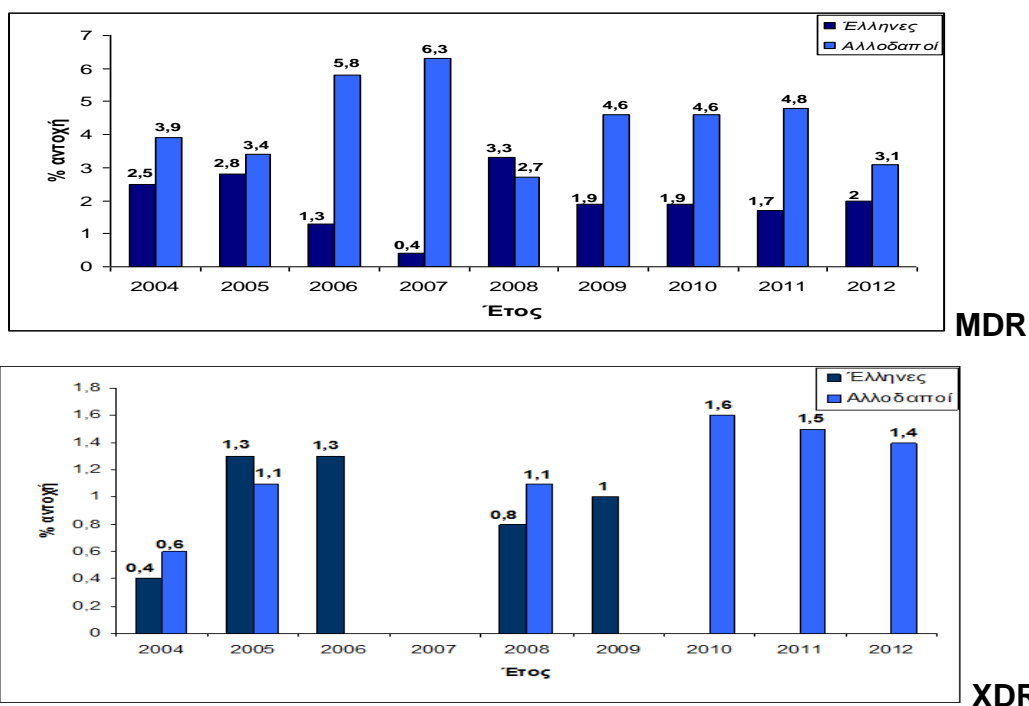
ΚΕΕΛΠΝΟ

Από το σύνολο της νόσου υπολογίζεται ότι ποσοστό 70% αφορά μόνο πνευμονική φυματίωση ενώ άλλο ένα 10-12% έχει πνευμονική και εξω-πνευμονική νόσο ταυτόχρονα. Τα τελευταία χρόνια θετικό επίχρισμα πτυέλων είχε ποσοστό περίπου 60% μεταξύ των περιπτώσεων με πνευμονική νόσο. Κατά τα έτη 2004-2011 ποσοστό 35% του συνόλου των περιπτώσεων φυματίωσης αφορούσε αλλοδαπούς ενώ τα πιο πρόσφατα έτη 2009-2011 το

ποσοστό των αλλοδαπών κυμαινόταν μεταξύ 43% και 47%. Εκτιμάται ότι ο πραγματικός αριθμός περιπτώσεων είναι πολλαπλάσιος του δηλουμένου. Σύμφωνα με ελληνικές μελέτες ο πραγματικός αριθμός των περιπτώσεων φυματίωσης πρέπει να είναι 3 έως 5 φορές μεγαλύτερος και σε πρόσφατη μελέτη υπολογίστηκε σε περίπου 30 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού για το χρονικό διάστημα 2004 έως 2008.<sup>13,14</sup>

Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΚΕΕΛΠΝΟ η συχνότητα πολυανθεκτικής νόσου (MDR TB) στην Ελλάδα ανέρχεται σε ποσοστό 1,7-1,8% τα τελευταία χρόνια μεταξύ Ελλήνων ασθενών και στο 4,6 έως 4,8% μεταξύ των μεταναστών. Η νόσος από ΧDR στελέχη είναι εξαιρετικά σπάνια και παρατηρείται κυρίως σε μετανάστες (σχήμα 4).<sup>15</sup>

**Σχήμα 4. Ποσοστό πολύ-ανθεκτικής (MDR) και υπερ-ανθεκτικής φυματίωσης κατά εθνικότητα, 2004-2012**



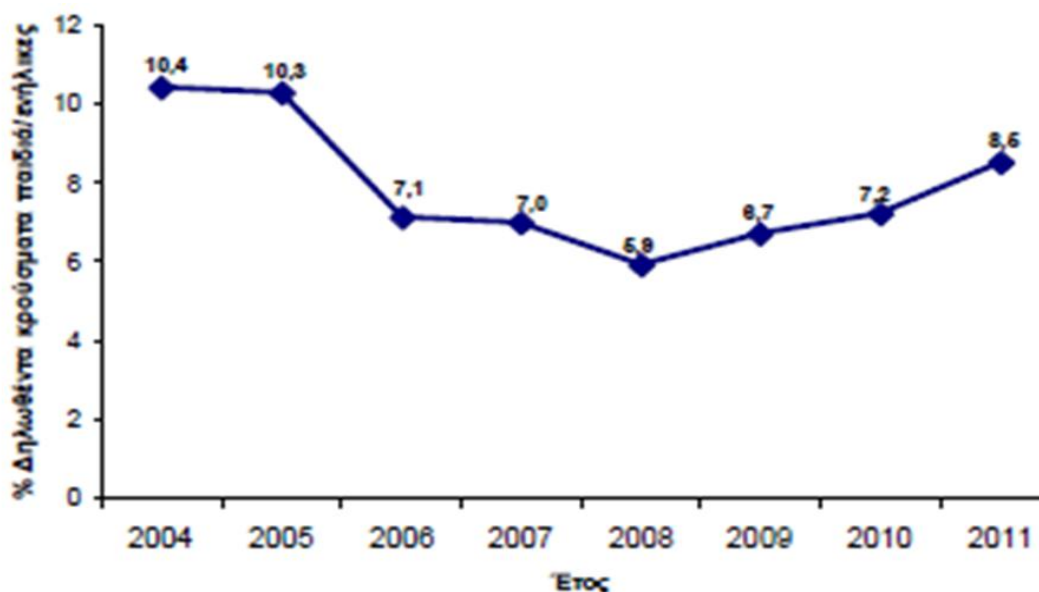
Πηγή: Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων

Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

#### 1.4.2 Επιδημιολογικά δεδομένα της παιδικής φυματίωσης στην Ελλάδα

Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΚΕΕΛΠΝΟ που συμβαδίζουν με τα διεθνή, η παιδική φυματίωση αποτελεί 7-10% του συνόλου των δηλωμένων περιπτώσεων (σχήμα 5).

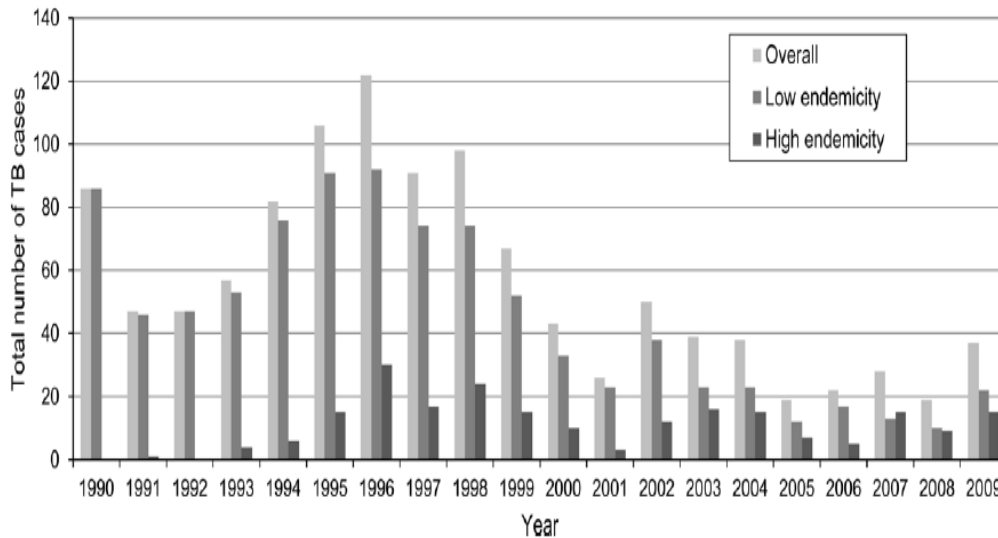
**Σχήμα 5. Ποσοστό περιπτώσεων παιδικής φυματίωσης επί του συνόλου της νόσου, διαχρονική εξέλιξη, Ελλάδα, 2004-2011**



ΚΕΕΛΠΝΟ

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Ιατρείου Φυματίωσης της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών παρατηρείται σημαντική μείωση της παιδικής φυματίωσης τη δεκαετία 2000-2009 σε σύγκριση με την προηγούμενη, μετά από σημαντική αύξηση της νόσου τα έτη 1993-1998 (σχήμα 6).<sup>16</sup> Παρόμοια μείωση αναφέρεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση τη δεκαετία 2000-2009.<sup>17</sup>

**Σχήμα 6. Επιδημιολογία της παιδικής φυματίωσης στην Ελλάδα 1990-2009, Ιατρείο Φυματίωσης Β΄ΠΠΚ**



Syridou G et al *Int J Tuberc Lung Dis* 2012

Η μείωση αυτή οφείλεται στη μείωση της νόσου μεταξύ των ελληνικής καταγωγής παιδιών. Κατά τη δεκαετία 2000-2009 τα παιδιά ελληνικής καταγωγής αποτελούν το 46% των περιπτώσεων ενώ το 33% των περιπτώσεων αποτελούν παιδιά μεταναστών που προέρχονται από χώρες υψηλής ενδημικότητας. Τα υπόλοιπα 19% ήταν παιδιά μεταναστών Αλβανικής καταγωγής. Η συνολική επίπτωση της νόσου στα παιδιά στην περιοχή της Αττικής υπολογίστηκε σε 5,4 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά <14 ετών και 6/100000 παιδιά <5 ετών. Εξωπνευμονική φυματίωση διαπιστώθηκε στο 7% των περιπτώσεων, ποσοστό πολύ χαμηλότερο από αυτό που έχει αναφερθεί από το *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*<sup>17</sup> και ποσοστό 61% των περιπτώσεων αυτών προερχόταν από ενδημικές χώρες. Το ποσοστό της εξωπνευμονικής φυματίωσης παραμένει σταθερό τα τελευταία 20 χρόνια, όπως φαίνεται από προηγούμενες αναφορές.<sup>18</sup> Η εξέταση της ευαισθησίας των στελεχών *M. tuberculosis* που απομονώθηκαν έδειξε ότι 11% των στελεχών είχαν αντοχή σε ένα τουλάχιστον αντιφυματικό φάρμακο ενώ η συχνότητα των MDR στελεχών ήταν 3,8%. Οι περισσότερες περιπτώσεις νόσου από ανθεκτικά στελέχη παρατηρήθηκαν σε παιδιά μεταναστών. Η πηγή

μετάδοσης ανιχνεύτηκε σε 54% των παιδιών με φυματίωση και ήταν ο πατέρας στις περισσότερες περιπτώσεις.

Παρόμοια ευρήματα έχουν διαπιστωθεί κατά τη μελέτη του ετήσιου δείκτη φυματικής διαμόλυνσης σε παιδιά 6 ετών που διεξήχθη το 2006 από τους Παναγιωτόπουλο Τ. και συνεργάτες (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας).<sup>19</sup> Ο μέσος ετήσιος δείκτης βρέθηκε μικρότερος του 0,1% που είναι χαρακτηριστικό των χωρών χαμηλού επιπολασμού της νόσου. Για το σύνολο των παιδιών ήταν 0,067% και ήταν χαμηλότερος για τα παιδιά ελληνικής καταγωγής που δεν ανήκαν σε ειδική ομάδα (0,035%) σε σύγκριση με τα παιδιά μεταναστών (0,346%) ή τα παιδιά Ελλήνων Μουσουλμάνων (0,147%).

Πρόσφατη πολυκεντρική πανελλαδική μελέτη εξέτασε τη συχνότητα της φυματιώδους μηνιγγίτιδας στα παιδιά στη χώρα μας μεταξύ των ετών 2001 έως 2010. Η μέση ετήσια αναφερόμενη επίπτωση φυματιώδους μηνιγγίτιδας σε παιδιά < 5 ετών κατά τη δεκαετία αυτή υπολογίστηκε σε 0,58 περιπτώσεις ανά 10 εκατομμύρια πληθυσμού.<sup>20</sup> Η επίπτωση της νόσου είναι μικρότερη από 1 περίπτωση ανά 10 εκατομμύρια πληθυσμού για πολλά χρόνια, εύρημα που είναι χαρακτηριστικό των μη ενδημικών χωρών.

Αν και η επιδημιολογική επιτήρηση και καταγραφή της φυματίωσης στην χώρα μας δεν είναι επαρκής όλα τα ευρήματα δείχνουν ότι η νόσος έχει χαμηλή επίπτωση στον ελληνικό πληθυσμό και παρατηρήθηκε συνεχής μείωση την τελευταία δεκαετία. Πιο συχνά νοσούν οι μετανάστες από περιοχές όπου η νόσος ενδημεί και ορισμένες μειονότητες. Η ανθεκτική νόσος είναι επίσης πιο συχνή μεταξύ των μεταναστών, ιδιαίτερα αυτών που προέρχονται από χώρες της Ανατολικής Ευρώπης και θα πρέπει να ληφθούν δραστικά μέτρα για την αντιμετώπισή της και τον περιορισμό της εξάπλωσής της. Η μικρή αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης που διαπιστώθηκε τα τελευταία δύο χρόνια μεταξύ Ελλήνων απαιτεί επαγρύπνηση αφού είναι γνωστό ότι η οικονομική κρίση και η φτώχεια μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επιδημιολογία της νόσου.

## 1.5 ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Η μετάδοση του *M. tuberculosis* γίνεται από άτομο σε άτομο με μολυσμένα σταγονίδια πτυέλων, σωματίδια 1-5μm διαμέτρου που περιέχουν *M.*

tuberculosis, με το βήχα, τον πταρμό ή την ομιλία. Σπάνια μετάδοση συμβαίνει με άμεση επαφή με λοιμώδες υλικό ή μολυσμένα αντικείμενα. Η πιθανότητα μετάδοσης αυξάνει όταν ο ασθενής έχει θετικό για οξεάντοχα επίχρισμα πτυέλων, εκτεταμένη διήθηση άνω λοβού ή σπήλαιο, άφθονη παραγωγή λεπτόρρευστων πτυέλων και δυνατό βήχα.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ο συγχρωτισμός και η πτωχή κυκλοφορία αέρα ευνοούν τη μετάδοση.<sup>1</sup>

Τα παιδιά συνήθως μολύνονται από έναν ενήλικα ή έφηβο στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον. Περίπου 30-50% των επαφών με πάσχοντα στο οικογενειακό περιβάλλον έχουν θετική φυματινοαντίδραση.<sup>21</sup> Λιγότερο συχνά η μετάδοση γίνεται από περιστασιακή επαφή έξω από την οικογένεια. Μέσα στο οικογενειακό περιβάλλον, βρέφη και νήπια σχεδόν πάντοτε μολύνονται. Επίσης σε αυξημένο κίνδυνο είναι μεγαλύτερα παιδιά και έφηβοι, ενώ παιδιά ηλικίας 6-12 ετών συχνά αποφεύγουν τη λοίμωξη.

Οι περισσότεροι ενήλικες δεν μεταδίδουν εντός μερικών ημερών έως 2 εβδομάδες από την έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας, αλλά ορισμένοι όμως παραμένουν μολυσματικοί για μερικές εβδομάδες. Μικρά παιδιά με φυματίωση σπάνια μεταδίδουν σε άλλα παιδιά ή ενήλικες γιατί τα πάσχοντα από φυματίωση παιδιά δεν έχουν έντονο βήχα ώστε να μεταφέρουν σημαντικό βακτηριακό φορτίο στο περιβάλλον, η παραγωγή πτυέλων είναι περιορισμένη και στα όσα πτύελα παράγονται η συγκέντρωση των μυκοβακτηριδίων είναι χαμηλή. Σημειώνεται ότι παιδιά και έφηβοι με τύπου ενηλίκου σπηλαιώδη ή ενδοβρογχική πνευμονική φυματίωση μπορεί να μεταδίδουν τη νόσο.

Σπανιότερα, εκτός από την αναπνευστική οδό πύλη εισόδου του μικροοργανισμού μπορεί να είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα και οι βλεννογόνοι.

## **1.6 ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Ο ανοσολογικός έλεγχος της φυματίωσης εξαρτάται από την απάντηση της φυσικής και κυτταρικής ανοσίας. Τα μυκοβακτηρίδια εισπνεόμενα φθάνουν στις κυψελίδες όπου δένδριτικά και μακροφάγα κύτταρα προσεγγίζουν τα βακτήρια και παρουσιάζουν αντιγόνα. Η παρουσίαση του αντιγόνου κυρίως συμβαίνει



στους επιχώριους λεμφαδένες στα CD4+ T κύτταρα. Τα κυψελιδικά μακροφάγα συχνά φονεύουν τα μυκοβακτηρίδια που εγκαθίστανται στα φαγοσώματα. Τα φαγοσώματα που περιέχουν βακίλους συγχωνεύονται με τα λυσοσώματα, σχηματίζοντας φαγολυσοσώματα. Το όξινο περιβάλλον και οι ρίζες νιτρογόνου μέσα στα φαγολυσοσώματα δρουν στο να φονεύσουν τα μυκοβακτηρίδια. Όμως τα μυκοβακτηρίδια έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αποφυγής αυτού του περιβάλλοντος, κάνοντας τα μακροφάγα λιγότερο αποτελεσματικά στην καταστροφή των βακίλων. Ως αποτέλεσμα μερικοί βάκιλοι μπορεί να παραμένουν και να πολλαπλασιάζονται μέσα στα κυψελιδικά μακροφάγα.<sup>22</sup>

Κυτοκίνη IL-12 παράγεται από τα μακροφάγα και μαζί με IL-23 και IL-27 ενεργοποιούν μία Th1 ανοσολογική απάντηση.<sup>3,24</sup> Ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα επιστρατεύονται και IFN-γ παράγεται από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα. Η ιντερφερόνη γ (Interferon-γ, INF-γ) μαζί με τον TNF-α (tumor necrosis factor) και την 1,25 υδροξυβιταμίνη D3, προκαλούν την καταστροφή των ενδοκυττάρων μυκοβακτηριδίων.<sup>25</sup> Η IFN-γ επίσης ενεργοποιεί τα δένδριτικά κύτταρα, καθιστώντας τα πιο αποτελεσματικά στον έλεγχο των μυκοβακτηριδίων. Άτομα με ανεπάρκεια των υποδοχέων της IFN-γ εμφανίζουν υποτροπιάζουσες και σοβαρές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.<sup>26</sup>

### **Ο σημαντικός ρόλος της IFN-γ στην κυτταρική ανοσία στη λοίμωξη από το M. tuberculosis την καθιστά χρήσιμη ως μέθοδο στη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης.**

Η ανοσολογική προστασία στη μυκοβακτηριακή λοίμωξη εξαρτάται σημαντικά από τα CD4+ T κύτταρα.<sup>27</sup> Άτομα με ελάττωση του αριθμού των CD4+ T λεμφοκυττάρων και της λειτουργικότητάς τους, όπως τα άτομα με HIV λοίμωξη, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου.

Άλλα T-κύτταρα, όπως CD8+ T- κύτταρα και γδ T-λεμφοκύτταρα, επίσης αναγνωρίζουν τα μυκοβακτηρίδια συμβάλλοντας στην θανάτωση τους και παράγουν ένα ευρύ φάσμα κυτοκινών όπως IFN- γ, IL-4, IL-5 και IL-10.<sup>28,29</sup> Οι κυτοκίνες επίσης ενεργοποιούν τα T-κύτταρα στη δημιουργία κοκκιδώματος και περιχαράκωση της λοίμωξης.

Τα κοκκιδώματα, η πρωτοπαθής πνευμονική απάντηση στη λοίμωξη από M. tuberculosis, περιορίζουν τον αρχικό πολλαπλασιασμό και τη διασπορά.

Ο TNF παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του κοκκιώματος και τον περιορισμό της λοίμωξης. Η σημασία του TNF-α έχει φανεί σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-α αναστολείς για αυτοάνοσα νοσήματα. Αυτοί οι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη ανάπτυξη φυματίωσης.

Η έκταση στην οποία μία προστατευτική ανοσολογική απάντηση μπορεί να αναπτυχθεί σε λοίμωξη από το *M. tuberculosis* εξαρτάται από τη φυσική και κυτταρική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, τη λοιμογόνο ικανότητα του *M. tuberculosis* και τον αριθμό των βακίλων. Φαίνεται ότι η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή σπάνια είναι επαρκής για να απομακρύνει όλα τα μυκοβακτηρίδια από τον πνεύμονα. Επί πλέον τα μικρά παιδιά είναι λιγότερο ικανά από τους ενήλικες να ελέγξουν τον πολλαπλασιασμό των βακίλων και να περιχαρακώσουν τη λοίμωξη. Όσο ο αριθμός των μυκοβακτηριδίων αυξάνει, μπορεί να συμβεί διασπορά, δημιουργώντας νέες εστίες λοίμωξης σε άλλους ιστούς ή όργανα.

### **1.6.1 Διαφορές στην ανοσιακή απάντηση των παιδιών στη λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης**

Οι διαφορές που υπάρχουν, όσον αφορά τον κίνδυνο για εξέλιξη της λοίμωξης σε νόσο και την κλινική εικόνα μεταξύ μικρών παιδιών και ενηλίκων, αντανακλούν την ανικανότητα του αναπτυσσόμενου ανοσολογικού συστήματος να παρέχει μία προστατευτική απάντηση στο *M. tuberculosis*.

Η φυσική ανοσία στα βρέφη υπολείπεται.

Από διάφορες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα μακροφάγα είναι ποσοτικά και λειτουργικά διαφορετικά στα νεογνά απ' ό,τι στους ενήλικες.<sup>25</sup> Στα βρέφη καθυστερημένη χημειοταξία μονοκυττάρων και μακροφάγων μπορεί να καθυστερήσει την προσέλκυση ενεργοποιημένων κυττάρων στις πρωτοπαθείς εστίες της λοίμωξης.<sup>30,31</sup>

Η παρουσίαση του αντιγόνου από τα δενδριτικά κύτταρα (τα σημαντικότερα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, APCs) και η αποτελεσματικότητα με την οποία τα μη ευαισθητοποιημένα T λεμφοκύτταρα απαντούν στο αντιγόνο επίσης υπολείπονται.<sup>32</sup> Ανεπαρκής παρουσίαση του αντιγόνου στα CD4+T κύτταρα μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη μιας ειδικής απάντησης στο αντιγόνο. Τα

νεογνικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αδυνατούν να μεταδώσουν σήματα ικανά να προκαλέσουν μια ισχυρή Th1 απάντηση και η ικανότητά τους να παράγουν ιντερλευκίνη 12 ωριμάζει με την ηλικία.<sup>33</sup> Η ιντερλευκίνη 12 είναι απαραίτητη για τις αρχικές φάσεις ανάπτυξης της Th1 απάντησης.

Φαινοτυπικές και λειτουργικές διαφορές των λεμφοκυττάρων υπάρχουν στα μικρά παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Τα κύτταρα μνήμης CD45RO+ είναι ελάχιστα στα βρέφη και πιθανώς συμβάλλουν στην καθυστερημένη ή λιγότερο ισχυρή ειδική απάντηση. Τα νεογνικά CD4 κύτταρα εμφανίζουν ενδογενή αδυναμία να εκφράσουν Th1 εκτελεστική λειτουργία με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης γ σε διάφορα ερεθίσματα.<sup>34</sup>

Η παραγωγή IFN-γ είναι μειωμένη στα μικρά παιδιά και τα χαμηλά επίπεδα της IFN-γ και άλλων κυτοκινών όπως TNF-α μπορεί να περιορίζουν την έκταση στην οποία τα μακροφάγα ενεργοποιούνται.<sup>25,35</sup> Μία ασθενής πρωτοπαθής απάντηση στο *M. tuberculosis* μπορεί να εμποδίσει ή να καθυστερήσει την έναρξη ανοσολογικής προστασίας, επιτρέποντας στους βακίλους να πολλαπλασιασθούν.

## 1.7 ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗΣ

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης εισέρχεται στον οργανισμό μέσω της αναπνευστικής οδού σε ποσοστό 90%-98% με την εισπνοή σταγονιδίων.

Οι φυματιώδεις βάκιλοι φτάνουν στον πνεύμονα με σωματίδια διαμέτρου μικρότερης των 5 μm, καθώς τα μεγαλύτερα παγιδεύονται και αποβάλλονται από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Τα κυψελιδικά μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τους βακίλους που εγκαθίστανται και πολλαπλασιάζονται στις κυψελίδες και τους κυψελιδικούς πόρους, αλλά πριν την ανάπτυξη της κυτταρικής ανοσίας έχουν περιορισμένη ικανότητα να τους αντιμετωπίσουν και δεν καταφέρνουν να τους φονεύσουν αποτελεσματικά. Μέσα στα κυψελιδικά μακροφάγα τα μυκοβακτηρίδια εγκαθίστανται στα φαγοσώματα και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Αξιοσημείωτο είναι ότι αποφεύγουν τη λυτική καταστροφή τους με το να εισέρχονται στα φαγοσώματα στα αρχικά στάδια ανάπτυξής τους αποτρέποντας τη σύντηξή τους με τα λυσοσώματα. Στο σημείο εγκατάστασης των

μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης δημιουργείται μικρή φλεγμονώδης εστία που ονομάζεται πρωτοπαθής εστία ή εστία του Ghon (Εικόνα 3).<sup>7</sup> Στη συνέχεια, οι βάκιλοι μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες και δημιουργείται το πρωτοπαθές σύμπλεγμα που αποτελείται από την πρωτοπαθή εστία, τους επιχώριους λεμφαδένες και τα μεταξύ τους λεμφαγγεία. Συνήθως προσβάλλονται οι πυλαίοι λεμφαδένες και σπανιότερα οι παρατραχειακοί.<sup>36</sup>

Κατά τις πρώτες 4 – 8 εβδομάδες η μόλυνση αντιμετωπίζεται με την κοινή φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από την επικράτηση μονοπύρηνων κυττάρων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (>95%) η πρωτολοίμωξη διατρέχει ασυμπτωματικά και ο πολλαπλασιασμός των μυκοβακτηριδίων ελέγχεται στις εστίες αυτές, αρχικά από μη ειδικούς μηχανισμούς και στη συνέχεια από την κυτταρική ανοσία η οποία αναπτύσσεται μετά από 2 – 12 εβδομάδες. Η ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας διαπιστώνεται με τη θετικοποίηση της αντίδρασης επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας στη φυματίνη. Όταν η κυτταρική ανοσία αναπτυχθεί, τα ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα (CD4+) είναι ικανά να παράγουν λεμφοκίνες (όπως ιντερφερόνη γ) μόλις εκτεθούν στα αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου. Αυτές, με τη σειρά τους, προσελκύουν και ενεργοποιούν τα μακροφάγα τα οποία καθίστανται πλέον πολύ πιο αποτελεσματικά στην θανάτωση των μυκοβακτηριδίων.

Έτσι, μετά την 4<sup>η</sup>-8<sup>η</sup> εβδομάδα η λοίμωξη ελέγχεται με τους ακόλουθους μηχανισμούς. Τόσο η πρωτοπαθής όσο και οι μεταπρωτοπαθείς εστίες περιχαρακώνονται, αναπτύσσεται περιεστιακή φλεγμονή και δημιουργείται κοκκίωμα. Ακολούθως, συμβαίνει κεντρική (τυροειδής) νέκρωση και στο τυροειδοποιημένο υλικό ανευρίσκονται άφθονα μυκοβακτηρίδια, επιθηλιακά κύτταρα, γιγαντοκύτταρα τύπου Langerhans και λεμφοκύτταρα. Συνήθως, η τυροειδής νέκρωση αφυδατώνεται και συρρικνώνεται ενώ ινοβλάστες παράγουν ινώδη συνδετικό ιστό. Ενδέχεται να ακολουθήσει αποπιτάνωση, ιδιαίτερα στο πρωτοπαθές σύμπλεγμα, η έκταση της οποίας εξαρτάται από το βαθμό της νέκρωσης και της τυροειδοποίησης. Παρά τον ανωτέρω μηχανισμό, ακόμα και τα ενεργοποιημένα από τις λεμφοκίνες μακροφάγα μπορεί να αποτύχουν να εξαλείψουν τα μυκοβακτηρίδια και ως εκ τούτου υπάρχει το ενδεχόμενο αυτά να μεταπέσουν στην L-φάση, να επιβιώσουν για πολλά έτη στις επουλωμένες

αρχικές εστίες και κάποια στιγμή αργότερα να επαναδραστηριοποιηθούν προκαλώντας νόσο. Στις περισσότερες περιπτώσεις το παρεγχυματικό τμήμα του πρωτοπαθούς συμπλέγματος ιάται πλήρως μέσω της ινώδους μετατροπής και δεν προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις. Η λεμφαδενική εστία υφίσταται και αυτή ίνωση αλλά η αποκατάσταση είναι λιγότερο πλήρης συγκριτικά με το παρέγχυμα και ενδέχεται να περιέχει μυκοβακτηρίδια σε λανθάνουσα μορφή για δεκαετίες.

Σε μικρό αριθμό παιδιών οι πνευμονικοί λεμφαδένες διογκώνονται σημαντικά (Εικόνα 3). Οι διογκωμένοι λεμφαδένες είναι δυνατό να ασκήσουν πίεση στους παρακείμενους βρόγχους. Εάν η πίεση προκαλέσει μερική απόφραξη του βρόγχου (ως μηχανισμός βαλβίδας) δημιουργείται εμφύσημα στο περιφερικό πνευμονικό παρέγχυμα. Στην περίπτωση που ο βρόγχος αποφραχθεί πλήρως προκαλείται ατελεκτασία. Η ενδοβρογχική φυματίωση παρατηρείται όταν φλεγμαίνοντες τυροειδοποιημένοι λεμφαδένες πιέσουν το τοίχωμα ενός βρόγχου το οποίο διαβρώνουν προκαλώντας συρίγγιο. Η εκροή του τυροειδοποιημένου υλικού στο βρόγχο οδηγεί τόσο στην απόφραξη του βρόγχου και στη δημιουργία ατελεκτασίας όσο και διασπορά της νόσου στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η φλεγμονή και καταστροφή του βρογχικού τοιχώματος μπορεί να προκαλέσει βρογχεκτασίες. Ανάλογα με την εντόπιση των προσβεβλημένων λεμφαδένων περιγράφεται και η κατά συνέχεια ιστού επέκταση στο περικάρδιο (περικαρδίτιδα) και στον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα).

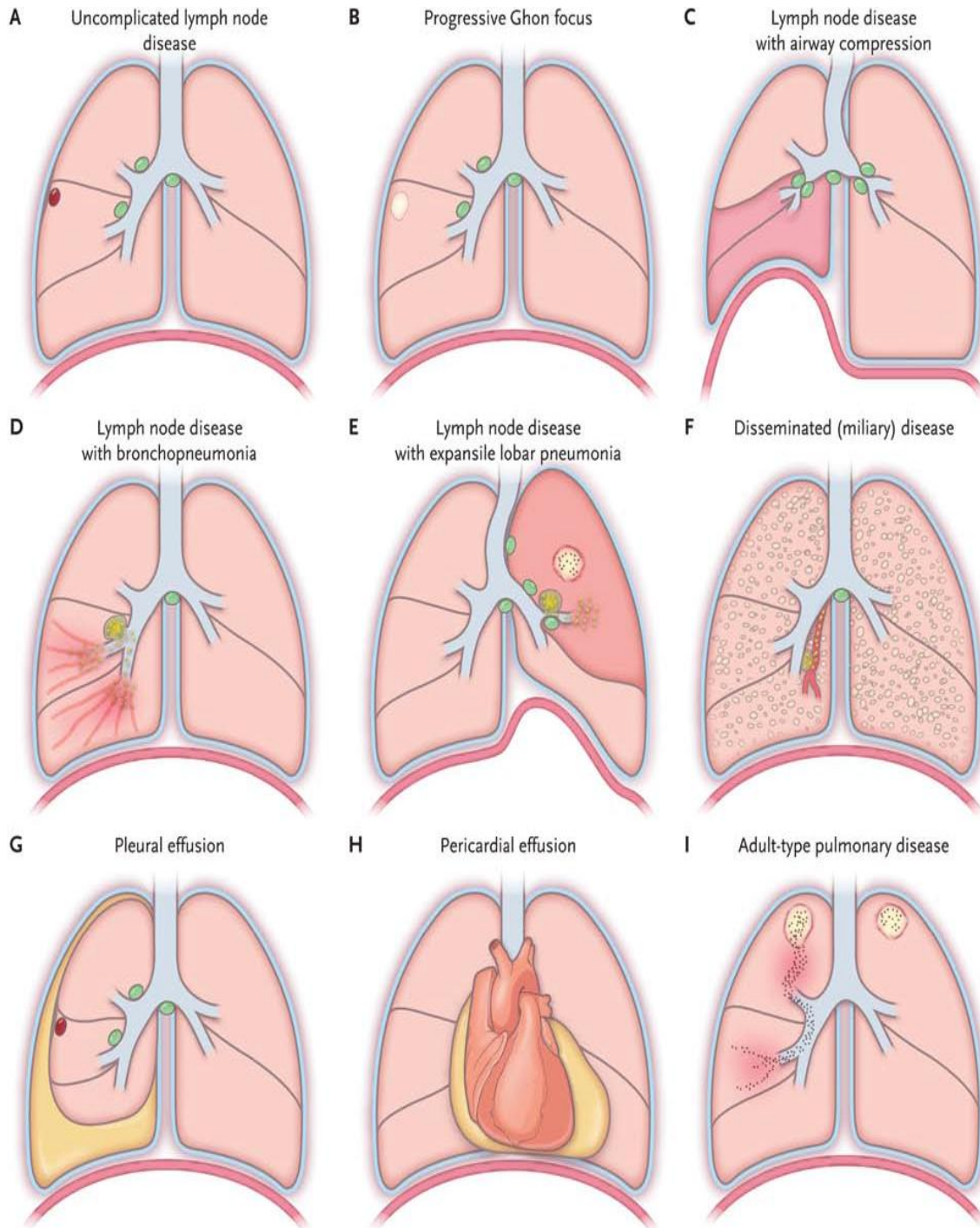
Μέσα στην εστία του Ghon η λοίμωξη συνήθως ελέγχεται, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η νόσος μπορεί να εξελιχθεί ως αποτέλεσμα είτε ανεπαρκούς περιορισμού είτε ως αποτέλεσμα μιας έντονης απάντησης του ξενιστή. Στα βρέφη ή σε παιδιά με HIV λοίμωξη που έχουν ανεπαρκή κυτταρική ανοσία μπορεί να παρατηρηθεί συνεχιζόμενος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού και αδυναμία περιορισμού της λοίμωξης με αποτέλεσμα την προοδευτικά εξελισσόμενη παρεγχυματική βλάβη και την τελική ρήξη της (Εικόνα 3). Αντίθετα, ανοσοεπαρκείς έφηβοι δημιουργούν μια έντονη ανοσιακή απάντηση στην προσπάθεια να περιχαρακώσουν τη λοίμωξη με αποτέλεσμα την καταστροφή των ιστών. Και στις δύο περιπτώσεις η τοπική παρεγχυματική φλεγμονή εξελίσσεται προοδευτικά και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία σπηλαίου. Οι ακριβείς ανοσιακοί μηχανισμοί που προκαλούν τη

νόσο τύπου ενηλίκου με τη δημιουργία σπηλαίων δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Το φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί κυρίως σε παιδιά εφηβικής ηλικίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι έφηβοι με νόσο τύπου ενηλίκου έχουν θετικό επίχρισμα πτυέλων και μπορεί να μεταδίδουν τη νόσο ενώ είναι γνωστό ότι τα παιδιά συνήθως δεν μεταδίδουν.

Η πλευριτική συλλογή σχηματίζεται μετά από προσβολή του υπεζωκότα συνήθως από πνευμονική εστία ή και από φλεγμαίνοντα λεμφαδένα. Η ποσότητα του υγρού ποικίλλει από μικρή που στην ακτινογραφία απεικονίζεται ως γραμμοειδής σκίαση έως σημαντική.

Κατά τις πρώτες 4 – 8 εβδομάδες με μόνη την κοινή φλεγμονώδη αντίδραση τα μυκοβακτηρίδια δεν μπορούν να συγκρατηθούν στο πρωτοπαθές σύμπλεγμα. Πολλαπλασιάζονται εκεί και στη συνέχεια εισέρχονται στην κυκλοφορία και διασπείρονται λεμφο-αιματογενώς σε άλλες πνευμονικές ή εξωπνευμονικές εστίες. Στον πνεύμονα οι εστίες αυτές εντοπίζονται συνήθως στους άνω λόβους και ονομάζονται εστίες Simon ενώ οι απομακρυσμένες εστίες αφορούν το ήπαρ, το σπλήνα, το περιτόναιο, τις μήνιγγες, τα οστά, το ουροποιογεννητικό σύστημα καθώς και τους εξωθωρακικούς λεμφαδένες. Η διασπορά αυτή μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο αριθμό μυκοβακτηριδίων και να οδηγήσει σε κεγχροειδή φυματίωση είτε γίνεται με λίγα βακτήρια που σχηματίζουν μικροσκοπικές φυματιώδεις εστίες όπου παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση. Αυτές οι μεταστατικές εστίες ενδέχεται να αναζωπυρωθούν στο μέλλον αν συμβεί μείωση της ανοσιακής κατάστασης προκαλώντας εξωπνευμονική νόσο ή επανενεργοποίηση πνευμονικής φυματίωσης. Σημειώνεται ότι η αναζωπύρωση συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο από την πρωτολοίμωξη για κάθε εντόπιση. Η εκδήλωση εξωπνευμονικής νόσου είναι συχνότερη στα μικρά παιδιά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων μετά την αρχική φυματιώδη λοίμωξη το παιδί έχει θετική φυματινοαντίδραση, είναι ασυμπτωματικό, οι λεμφαδένες δεν διογκώνονται και το προσβληθέν πνευμονικό παρέγχυμα δεν είναι ορατό στην ακτινογραφία θώρακος. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να φαίνονται αποπιτανώσεις ή ινώδη ανενεργά στοιχεία στην παρεγχυματική εστία ή στους λεμφαδένες.

### Εικόνα 3. Φυματίωση στα παιδιά



*(Perez-Velez M. Carlos and Marais J. Ben. N. Engl J Med 2012;367:348-61)*

Κεγχροειδής φυματίωση μπορεί να εκδηλωθεί σε βρέφη (που έχουν ανοσιακή ανωριμότητα) ή σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια (πχ HIV λοίμωξη) ή δυστροφία, ιδιαίτερα εάν τα ευάλωτα αυτά άτομα μολυνθούν με μεγάλο μικροβιακό φορτίο, όπως πχ μετά έκθεση στο οικογενειακό περιβάλλον. Τα άτομα αυτά για τον ίδιο λόγο μπορούν να εκδηλώσουν φυματιώδη μηνιγγίτιδα αν δεν μπορέσουν να περιχαρακώσουν τις εστίες που αιματογενώς δημιουργήθηκαν στις μήνιγγες.

Σε ανοσοεπαρκή παιδιά η απάντηση στην αρχική λοίμωξη με *M. tuberculosis* συνήθως παρέχει προστασία σε επαναλοίμωξη όταν νέα έκθεση συμβεί. Βέβαια έχει αναφερθεί επαναλοίμωξη εξωγενής σε ενήλικες ανοσοεπαρκείς σε ενδημικές περιοχές.<sup>1</sup>

### **1.7.1 Χρόνος μεταξύ αρχικής λοίμωξης και εμφάνισης νόσου**

Ο χρόνος που μεσολαβεί από τη λοίμωξη μέχρι την εμφάνιση κλινικής νόσου ποικίλλει. Κεγχροειδής φυματίωση και μηνιγγίτιδα εμφανίζονται νωρίς μετά τη λοίμωξη, συχνά εντός 2-6 μηνών. Σημαντική λεμφαδενοπάθεια ή ενδοβρογχική φυματίωση συνήθως εμφανίζεται σε 3-9 μήνες. Βλάβες οστών και αρθρώσεων χρειάζεται μερικά έτη (1-3) να αναπτυχθούν, ενώ νεφρικές βλάβες μπορεί να είναι εμφανείς αρκετά χρόνια (5-25) μετά.

Πνευμονική φυματίωση που συμβαίνει πάνω από 1 χρόνο μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη οφείλεται συνήθως σε ενδογενή επαναδραστηριοποίηση των βακίλων που παραμένουν σε μερικώς περιχαρακωμένες βλάβες. Η αναζωπύρωση είναι σπάνια στα παιδιά, αλλά μπορεί να συμβεί σε εφήβους και νέους ενήλικες.<sup>1</sup>

### **1.7.2 Διαβάθμιση του κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου**

Η φυσική πορεία της φυματίωσης, όπως αυτή είχε μελετηθεί την εποχή πριν την ανάπτυξη της χημειοθεραπείας και αποτελεσματικών αντιβιοτικών, δείχνει ότι η μικρή ηλικία είναι ο σημαντικότερος παράγων που προσδιορίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου στα ανοσοεπαρκή παιδιά. Ενώ ο κίνδυνος για εξέλιξη από τη λοίμωξη σε ενεργό νόσο για ανοσοεπαρκή μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες είναι 5-10% κατά τη διάρκεια της ζωής τους, στα μικρά παιδιά ο κίνδυνος αυτός είναι



πολύ μεγαλύτερος, 40-50% για παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών.<sup>36</sup> Στην πλειονότητα των παιδιών που θα αναπτυχθεί νόσος αυτό θα συμβεί εντός 12 μηνών από την πρωτολοίμωξη. Όχι μόνο ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νόσο είναι αυξημένος στα μικρά παιδιά, αλλά και η νόσος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι συχνά πιο σοβαρή. Παιδιά ηλικίας <5 ετών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για εκδήλωση εξωπνευμονικών εκδηλώσεων, όπως μηνιγγίτιδα και κεγχροειδή φυματίωση. Ο κίνδυνος για φυματιώδη μηνιγγίτιδα σε παιδιά <1 έτους ανέρχεται σε 10-20% ενώ είναι <0,5% σε παιδιά >5ετών.<sup>36</sup>

## **1.8 ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ (LATENT TUBERCULOSIS INFECTION, LTBI)**

Ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία υπάρχει λοίμωξη από το *M. tuberculosis*, που βεβαιώνεται με θετική φυματινοαντίδραση ή θετική μία νεότερη ανοσοδιαγνωστική μέθοδο που ανιχνεύει την παραγωγή ιντερφερόνης γ, αλλά απουσία κλινικών ή ακτινογραφικών ευρημάτων φυματιώδους νόσου.

Οι ακτινογραφίες θώρακα είναι συνήθως φυσιολογικές αλλά ενδέχεται να απεικονίζεται το πρωτοπαθές σύμπλεγμα που έχει ιαθεί με την παρουσία ινωδών ή αποπιτανωμένων στοιχείων στους λεμφαδένες ή το παρέγχυμα. Τα απεικονιστικά αυτά ευρήματα δεν θεωρούνται ενδεικτικά ενεργού νόσου.

## **1.9 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Η εξέλιξη της λοίμωξης από το *M. tuberculosis* σε νόσο σε σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα αναφέρεται ως πρωτοπαθής λοίμωξη. Όταν ένα παιδί, συνήθως >5ετών αρχικά ελέγχει τη λοίμωξη από το *M tuberculosis* και μετά από έτη εξελιχθεί σε ενεργό νόσο, αυτό αναφέρεται ως επανενεργοποίηση φυματίωσης.<sup>1</sup>

Η κλινική εικόνα της φυματίωσης διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση της λοίμωξης, το βακτηριακό φορτίο καθώς και την ηλικία και την ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή και συχνά είναι μη ειδική. Τα μικρά παιδιά, σε αντίθεση με τους ενηλίκους, είναι συνήθως ασυμπτωματικά και για το λόγο αυτό η διάγνωση απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας.<sup>34</sup> Σε σύγκριση με τους ενηλίκους, τα παιδιά αναπτύσσουν συχνότερα πρωτοπαθή πνευμονική και εξωπνευμονική νόσο

μετά την αρχική λοίμωξη. Περίπου 75% της παιδικής φυματίωσης είναι πνευμονική, ενώ εξωπνευμονική φυματίωση συμβαίνει σε 25% των βρεφών και μικρών παιδιών <4 ετών.<sup>37</sup>

Η πιο συχνή εξωπνευμονική εκδήλωση είναι η λεμφαδενίτιδα και οι τραχηλικοί λεμφαδένες προσβάλλονται πιο συχνά.<sup>38</sup> Οι πιο σοβαρές εκδηλώσεις της φυματίωσης είναι η κεγχροειδής φυματίωση και η μηνιγγίτιδα.. Η νόσος μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε σύστημα, όπως το γαστρεντερικό, τους οφθαλμούς, το περικάρδιο, το δέρμα, τα οστά και τις αρθρώσεις, το νεφρό, το ουροποιογεννητικό σύστημα ακόμη και το μέσον ους. Τα βρέφη μητέρων που νόσησαν από φυματίωση μπορεί να εκδηλώσουν συγγενή φυματίωση. Τα παιδιά με HIV λοίμωξη έχουν 30 φορές υψηλότερο κίνδυνο για φυματίωση σε σύγκριση με HIV(-) παιδιά και η νόσος είναι συχνά πιο σοβαρή και εξελισσόμενη.

Υπάρχουν διαφορές της φυματίωσης των παιδιών σε σύγκριση με αυτήν των ενηλίκων. Τα παιδιά με λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη αναπτύσσουν συχνότερα νόσο, έχουν διαφορετική μορφή πνευμονικής νόσου ως αποτέλεσμα της πρωτολοίμωξης, μεγαλύτερη πιθανότητα εξωπνευμονικής διασποράς και νόσο με μικρότερο μικροβιακό φορτίο. Η διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά είναι δυσκολότερη, διότι έχουν ασαφή σημεία και συμπτώματα, υπάρχει δυσκολία λήψης επαρκών δειγμάτων και οι καλλιέργειες είναι σπανιότερα θετικές.

## **2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Η διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες. Καθώς παθογνωμονικά σημεία ή συμπτώματα δεν υπάρχουν, για να τεθεί η διάγνωση στα παιδιά λαμβάνεται υπ' όψη η κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα, τα επιδημιολογικά στοιχεία, οι ανοσιακές απαντήσεις και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του *M. tuberculosis*.

### **2.1 Κλινική εικόνα**

Τα συμπτώματα στα παιδιά είναι μη ειδικά. Τα κλινικά σημεία είναι πενιχρά και ένα σύστημα διαγνωστικού scoring δεν έχει επαρκώς αξιολογηθεί στα

παιδιά.<sup>39</sup> Η ευαισθησία και ειδικότητα της κλινικής διαγνωστικής προσέγγισης για τη φυματίωση είναι ιδιαίτερα πτωχή σε παιδιά με HIV λοίμωξη .<sup>40</sup>

## 2.2 Απεικονιστικά ευρήματα

Στην κλινική πράξη η ακτινογραφία θώρακα αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό μέσον. Πρέπει να λαμβάνεται πρόσθια και πλάγια ακτινογραφία καθώς στην πλάγια απεικονίζονται καλύτερα το μεσοθωράκιο και οι πύλες. Τα ακτινολογικά ευρήματα ποικίλλουν, αλλά η εικόνα εκσεσημασμένης πυλαίας λεμφαδενοπάθειας με ή χωρίς παρεγχυματική βλάβη είναι ιδιαίτερα ύποπτη για φυματίωση.<sup>7</sup>

Το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο στην επιβεβαίωση πλευριτικής ή περικαρδιακής συλλογής και ενδοκοιλιακής λεμφαδενοπάθειας. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας προσφέρει εξαιρετική ανατομική απεικόνιση,<sup>41,42</sup> αλλά λόγω του υψηλού κόστους και του υψηλού βαθμού ακτινοβολίας συγκρινόμενη με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, χρησιμοποιείται μόνο σε επιπλεγμένες περιπτώσεις.

Τόσο η αξονική τομογραφία όσο και η μαγνητική (MRI) είναι χρήσιμες στην απεικόνιση των ενδοκρανιακών βλαβών, με την MRI να είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση βλαβών του στελέχους σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα και επίσης επιτρέπει καλύτερη εκτίμηση της σπονδυλικής στήλης και των μαλακών μορίων.<sup>43,44</sup>

## 2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Επιδημιολογικά στοιχεία που λαμβάνονται υπ' όψη είναι εάν υπάρχει στο ιστορικό επαφή με πάσχοντα από φυματίωση, εάν το παιδί προέρχεται από χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης ή εάν αναφέρεται ταξίδι σε χώρα με υψηλή επίπτωση της νόσου.

## 2.4 Ανοσιακές απαντήσεις

Στις ανοσιακές απαντήσεις περιλαμβάνονται η φυματινοαντίδραση και οι νεότερες ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι που ανιχνεύουν την παραγωγή ιντερφερόνης  $\gamma$  (IGRAs).

Οι ορολογικές δοκιμασίες βασίζονται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι του μυκοβακτηριδίου. Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ευαισθησία πτωχή προς μέτρια και η ειδικότητα τους ποικίλλει. Δεν έχουν προς το παρόν θέση στη διάγνωση της φυματίωσης.<sup>22,45</sup>

Νεότερες δερματικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούν αντιγόνα ειδικά του *M. tuberculosis* βρίσκονται υπό μελέτη, όπως το ESAT-6 skin test που φαίνεται να έχει υψηλή ειδικότητα και το MPB-64 skin patch test που φαίνεται να παρέχει τη δυνατότητα διάκρισης ενεργού από λανθάνουσα φυματίωση.<sup>22,46</sup>

## 2.5 Βακτηριολογική διάγνωση

Η βακτηριολογική διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω του μικρού μικροβιακού φορτίου που χαρακτηρίζει την παιδική φυματίωση σε σύγκριση με τους ενήλικες και τη δυσκολία λήψης δειγμάτων στα παιδιά. Η βακτηριολογική επιβεβαίωση είναι η εξαίρεση μάλλον και όχι ο κανόνας. Η αρχική προσέγγιση για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης συνίσταται στην εξέταση των πτυέλων.

### Μέθοδοι λήψης δειγμάτων από το αναπνευστικό σύστημα

Ο κύριος τρόπος λήψης δειγμάτων για βακτηριολογική διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά παραδοσιακά είναι η λήψη 3 δειγμάτων γαστρικού υγρού. Το ποσοστό απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου είναι μικρό, με θετική μικροσκοπική εξέταση σε ποσοστό <15% και θετική καλλιέργεια σε ποσοστό 30-50% (70% στα βρέφη).<sup>47</sup> Η διαδικασία είναι μη ευχάριστη, σχετικά επεμβατική και απαιτεί νοσηλεία.

Η επαγωγή παραγωγής πτυέλων με εισπνοή υπέρτονου διαλύματος NaCl (3-5%) και η λήψη δείγματος με αναρρόφηση από το ρινοφάρυγγα ή απόχρεμψη αποτελεί μία νέα μέθοδο λήψης δείγματος από το αναπνευστικό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων είναι υψηλότερο σε σύγκριση με τη λήψη γαστρικού υγρού. Η πιθανότητα θετικής καλλιέργειας από ένα δείγμα προκλητών πτυέλων φαίνεται να είναι ισοδύναμη με αυτή από 3 δείγματα γαστρικού υγρού.<sup>48</sup> Το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων αυξάνει με την αύξηση του αριθμού των δειγμάτων. Η μέθοδος είναι ασφαλής, εφαρμόσιμη

στα περισσότερα παιδιά και δεν είναι απαραίτητη η νοσηλεία.<sup>49</sup> Κατά τη λήψη προκλητών πτυέλων θα πρέπει να λαμβάνονται οι απαραίτητες προφυλάξεις προκειμένου να αποφευχθεί η νοσοκομειακή μετάδοση της λοίμωξης. Η ρινοφαρυγγική αναρρόφηση έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη λήψη δείγματος από το αναπνευστικό. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι παρόμοια ή κατώτερη σε σύγκριση με δείγμα γαστρικού υγρού ή προκλητών πτυέλων.<sup>50,51</sup>

Άλλη μέθοδος που μελετάται είναι το *string test*. Ο ασθενής καταπίνει μία κάψουλα προσδεσμένη σε μία νάιλον κλωστή. Η κάψουλα διαλύεται και η κλωστή παραμένει στο στομάχι για 4 ώρες οπότε και απομακρύνεται παρασύροντας εκκρίσεις από τις οποίες επιχειρείται η καλλιέργεια του *M. tuberculosis*. Η αποτελεσματικότητα του δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά. Φαίνεται να είναι καλά ανεκτό από μεγαλύτερα παιδιά.<sup>52,53</sup> Η εξέταση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έχει λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το γαστρικό έκπλυμα στα παιδιά.

Άλλα δείγματα που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης είναι η απομόνωση μυκοβακτηριδίου από περιφερικό λεμφαδένα σε παιδιά που έχουν συγχρόνως πνευμονική νόσο και επιπολής λεμφαδενοπάθεια. Η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνας και η καλλιέργεια δίνει υψηλότερο ποσοστό θετικής καλλιέργειας σε σύγκριση με το δείγμα από το αναπνευστικό (ευαισθησία 60,8 έναντι 39,2%).<sup>54</sup> Η ανίχνευση DNA μυκοβακτηριδίου στο αίμα έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα.<sup>55</sup> Επειδή τα παιδιά τείνουν να καταπίνουν τα πτύελα παρά να αποχρέμπουν η απομόνωση του μυκοβακτηριδίου ή η ανίχνευση DNA στα κόπρανα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη. Οι μελέτες σε παιδιά είναι περιορισμένες και έχουν δείξει χαμηλή ευαισθησία.<sup>56</sup> Επίσης έχουν γίνει μελέτες σε ενήλικες για ανίχνευση DNA μυκοβακτηριδίου σε ούρα (*trasrenal DNA*) με την ευαισθησία να ποικίλει (7-100%).<sup>57</sup>

### **Μικροβιολογικές μέθοδοι**

Η επεξεργασία των δειγμάτων που λαμβάνονται περιλαμβάνει μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια, ταυτοποίηση και προσδιορισμό ευαισθησίας καθώς και χρήση μοριακών μεθόδων.

### **Μικροσκοπική εξέταση**

Εφαρμόζονται οξεάντοχες χρώσεις (Ziehl-Neelsen, Kinyoun) ή χρώσεις με φθοριόχρωμες ουσίες (Auramine, Rodamine).<sup>58</sup> Η χρήση φθορίζουσας χρώσης αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία.<sup>59</sup> Για ένα θετικό αποτέλεσμα απαιτούνται τουλάχιστον 10 -10 βάκιλλοι/ml δείγματος. Κατά κανόνα, τα βιολογικά υγρά έχουν μειωμένη ευαισθησία λόγω της μικρότερης συγκέντρωσης των βακίλων.

### **Καλλιέργεια**

Μέθοδος εκλογής (gold standard) είναι η καλλιέργεια σε στερεό θρεπτικό υλικό Lowenstein-Jensen ή Middlebrook 7H10/11. Η θετικοποίηση αναμένεται την 5<sup>η</sup> με 6<sup>η</sup> εβδομάδα. Το μεγάλο μειονέκτημα της καλλιέργειας σε στερεό θρεπτικό υλικό είναι ο παρατεταμένος χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη. Η ανάγκη για ταχύτερη ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου οδήγησε σε καλλιέργειες σε υγρά θρεπτικά υλικά όπως το ημιαυτοματοποιημένο σύστημα Bactec 460 και τα νεότερα αυτοματοποιημένα συστήματα BD Bactec MGIT ή Biomerieux BacT/ALERT3D. Οι νεότερες δοκιμασίες, από μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες, φαίνεται ότι έχουν καλύτερη ευαισθησία (88% έναντι 76%) και μειωμένο χρόνο ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου (13,2 έναντι 25,8 ημέρες) σε σύγκριση με τα στερεά θρεπτικά υλικά.<sup>60</sup> Τελευταία η μέθοδος MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay) έχει υψηλότερη ευαισθησία και επιτυγχάνει ταχύτερη ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου ( μέσος χρόνος 8 ημέρες).<sup>61</sup>

### **Μοριακές μέθοδοι**

Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη μοριακών τεχνικών, που ανιχνεύουν στο γενετικό υλικό αλληλουχίες που είναι χαρακτηριστικές του είδους ή μιας ιδιότητας του, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας και τη μείωση του χρόνου ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου.

Οι μοριακές τεχνικές πολλαπλασιασμού της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων (Nucleic Acid Amplification Assays, NAATs) προσφέρουν τη δυνατότητα γρήγορης ανίχνευσης του μυκοβακτηριδιακού DNA ή RNA στο κλινικό δείγμα εντός 24-48 ωρών. Από εκτίμηση σε ενήλικες έχει φανεί ότι οι NAATs έχουν υψηλή ευαισθησία (96%) και ειδικότητα (85-98%) όταν το άμεσο επίχρισμα είναι

θετικό, ενώ όταν το άμεσο επίχρισμα είναι αρνητικό η ευαισθησία είναι χαμηλή ( 66%.) και η ειδικότητα διαφέρει ανάλογα με τη μέθοδο.<sup>62</sup> Η εφαρμογή τους δεν έχει εκτιμηθεί στα παιδιά, αλλά περιορισμένες μελέτες δείχνουν ότι τα αποτελέσματα στα παιδιά είναι πιθανόν να είναι παρόμοια με αυτά των ενηλίκων με άμεσο επίχρισμα αρνητικό, λόγω του μικρού μικροβιακού φορτίου που χαρακτηρίζει την παιδική φυματίωση.<sup>49</sup>

Σημαντική πρόοδο αποτελεί η ανάπτυξη μιας νέας μοριακής μεθόδου της GeneXpert MTB/RIF. Η μέθοδος αυτή αποτελεί ολοκληρωμένο αυτοματοποιημένο σύστημα, που περιλαμβάνει απομόνωση DNA και την ενίσχυση του σήματος με *real time PCR*. Παρέχει τη δυνατότητα ταχείας ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου εντός 2 ωρών με σύγχρονη ανίχνευση της ευαισθησίας στη ριφαμπικίνη, που είναι δείκτης για πιθανή πολυανθεκτική φυματίωση. Από μελέτες σε ενήλικες φαίνεται ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι υψηλή (98,2% και 99,2% αντίστοιχα) σε ασθενείς με θετικό άμεσο επίχρισμα, ενώ σε ασθενείς με αρνητικό άμεσο επίχρισμα η ευαισθησία σε σύγκριση με την καλλιέργεια ήταν 75% για ένα δείγμα και 90,2% για τρία δείγματα.<sup>49</sup> Αντίστοιχες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά.

### **Νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι υπό μελέτη**

Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι που είναι υπό μελέτη στους ενήλικες, και δεν έχουν μελετηθεί στα παιδιά προς το παρόν, είναι δοκιμασίες βασιζόμενες σε χρήση βακτηριοφάγων ιών για ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου ( εντός 2-3 ημερών), η *electronic "nose" (E-nose)*, που στηρίζεται στην ανίχνευση ειδικού πτητικού οργανικού μείγματος που παράγεται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε δείγμα καλλιέργειας ή απευθείας στην αναπνοή του ασθενή και τέλος η ανίχνευση στα ούρα ενός 17,5-kD γλυκολιπιδικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηριδίου, της *lipoarabinomannan (LAM)*.<sup>64</sup>

Κάθε μία από τις διαγνωστικές προσεγγίσεις που αναφέρθηκαν ανωτέρω έχει τους περιορισμούς της. Βέβαια όταν ένας συνδυασμός κλινικών, απεικονιστικών, εργαστηριακών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων είναι συμβατά με τη διάγνωση της φυματίωσης και υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία έκθεσης

σε φυματίωση ή ανοσολογική απόδειξη της λοίμωξης από *M. tuberculosis*, μία ασφαλής διάγνωση είναι δυνατή στις περισσότερες περιπτώσεις.

### 3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Για τον έλεγχο της φυματίωσης είναι σημαντική η ανίχνευση ατόμων με νόσο, η ανίχνευση ατόμων με λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη, η ανεύρεση των επαφών και η χορήγηση αποτελεσματικής αντιφυματικής αγωγής.

Παιδιά με θετική φυματινοαντίδραση ή IGRA αποτελούν την αιτία για επιδημιολογική έρευνα στην κοινότητα. Στενές επαφές των παιδιών με θετική φυματινοαντίδραση ή IGRA θα πρέπει να ελεγχθούν με Mantoux ή IGRA και εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό ή έχουν συμπτώματα συμβατά με φυματιώδη νόσο θα ελεγχθούν περαιτέρω. Επειδή παιδιά με φυματίωση συνήθως δεν μεταδίδουν, εκτός εάν έχουν νόσο τύπου ενήλικα, οι επαφές τους δεν είναι πιθανόν να μολυνθούν εκτός εάν ήταν σε επαφή με την πηγή περίπτωσης ενήλικα. Εάν ανιχνευθεί η πηγή από την οποία μολύνθηκε το παιδί θα πρέπει να ανιχνευθούν και άλλες επαφές του ενήλικα.

Σε παιδιά και εφήβους που έχουν εκτεθεί σε μεταδοτική περίπτωση φυματίωσης θα πρέπει να γίνει μία Mantoux ή IGRA και εκτίμηση για νόσο (ακτινογραφία θώρακα και κλινική εξέταση).

Σε παιδιά με ανοσοκαταστολή και σε παιδιά ηλικίας < 4 ετών με φυματινοαντίδραση αρνητική, εφ' όσον έχει αποκλεισθεί νόσος, συνιστάται έναρξη αγωγής με ισονιαζίδη.

Άτομα που έχουν μολυνθεί μπορεί να έχουν αρνητική Mantoux ή IGRA διότι η κυτταρική ανοσολογική απάντηση δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί. Τα παιδιά με αρχικό αρνητικό αποτέλεσμα θα πρέπει να έχουν νέα φυματινοαντίδραση 8-10 εβδομάδες μετά την τελευταία επαφή με την πηγή της λοίμωξης. Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, σε ανοσοεπαρκή παιδιά η ισονιαζίδη διακόπτεται. Εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό, και δεν έχει σημεία ή συμπτώματα νόσου, χορηγείται αγωγή λανθάνουσας φυματιώδους λοίμωξης. Θεραπεία θα χορηγηθεί και σε παιδιά με αρνητικό αποτέλεσμα που είναι ανοσοκατασταλμένα και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η λανθάνουσα φυματιώδης λοίμωξη.<sup>1,2</sup>



Όσον αφορά την πρόληψη της φυματίωσης με το εμβόλιο BCG (ζων εμβόλιο που παρασκευάζεται από εξασθενημένα στελέχη του *M. bovis*) φαίνεται ότι παρέχει μία σχετικά υψηλή προστασία (περίπου 80%) από τις σοβαρές μορφές της νόσου, όπως η μηνιγγίτιδα και η κεγχροειδής φυματίωση, αλλά η αποτελεσματικότητά του στην πρόληψη της πνευμονικής φυματίωσης διαφέρει σημαντικά σε διάφορες μελέτες. Σε μία μετα-ανάλυση εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 50%.<sup>65,66</sup> Η διάρκεια της προστασίας από τον εμβολιασμό δεν είναι γνωστή. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η προστασία από τον εμβολιασμό διαρκεί λιγότερο από 10 έτη.<sup>67</sup> Πιο πρόσφατη όμως αναδρομική επιδημιολογική μελέτη υποστηρίζει ότι η ανοσία από τον εμβολιασμό μπορεί να διαρκέσει 50-60 έτη.<sup>67</sup>

Ο εμβολιασμός με BCG δεν έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από τη μετάδοση της λοίμωξης με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Πρόσφατες όμως μελέτες, που διεξήχθησαν μετά την εισαγωγή στην κλινική πράξη των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης-γ, έχουν δείξει ότι ενήλικοι και παιδιά που έχουν εμβολιασθεί με BCG προστατεύονται από τη λοίμωξη με το *M.tuberculosis*.<sup>69</sup>

Το εμβόλιο BCG δεν φαίνεται να έχει επηρεάσει την επιδημιολογία της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο και υπάρχει σήμερα μεγάλη ανάγκη ανάπτυξης ενός νέου πιο αποτελεσματικού εμβολίου.

**Επομένως για τον έλεγχο της φυματίωσης και εν αναμονή της ανάπτυξης νέων εμβολίων, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ανάπτυξη καλύτερων διαγνωστικών μεθόδων για διάγνωση τόσο της νόσου όσο και της λανθάνουσας φυματιώδους λοίμωξης.**

#### **4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

Η ανίχνευση και θεραπεία ατόμων με λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη είναι ιδιαίτερα σημαντική καθότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για εξέλιξη σε νόσο, συμβάλλοντας αποτελεσματικά στον έλεγχο της φυματίωσης, κυρίως σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, όπου η αναζωπύρωση ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων νόσου.

Δεν υπάρχει διαγνωστικό *gold standard* για τη λανθάνουσα φυματίωση, δεν μπορεί να γίνει βακτηριολογική επιβεβαίωση και οι υπάρχουσες δοκιμασίες βασίζονται στην ανοσιακή απάντηση (κυτταρική ανοσία) σε ευαισθητοποίηση του ξενιστή σε αντιγόνα του *M tuberculosis*.

Υπάρχουν δύο δοκιμασίες αποδεκτές, αλλά όχι επαρκείς, για διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Η φυματινοαντίδραση και οι νεότερες ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι που ανιχνεύουν την παραγωγή ιντερφερόνης γ (IGRAs). Βέβαια καμία από τις δοκιμασίες αυτές δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ λανθάνουσας φυματίωσης και ενεργού νόσου

#### 4.1 Η ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Για περισσότερα από 100 χρόνια η κύρια διαγνωστική δοκιμασία για λοίμωξη από *M. Tuberculosis* ήταν η φυματινοαντίδραση.

Το 1890 ο Robert Koch χορήγησε εκχύλισμα καλλιιεργειών *M. tuberculosis* σε άτομα με φυματίωση σαν μέσο θεραπείας.<sup>70</sup> Αυτό απέτυχε καθότι μία έντονη φλεγμονώδης αντίδραση αναπτύχθηκε που είχε ως αποτέλεσμα πολλούς θανάτους. Όμως από αυτήν την εμπειρία προέκυψε η δημιουργία μεθόδου για την ανίχνευση της λοίμωξης από *M. tuberculosis*. Το 1934, η Dr Florence Siebert από τις ΗΠΑ, ανέπτυξε μία μέθοδο κάθαρσης της φυματίνης και δημιούργησε ένα απλό πρωτεϊνικό ίζημα (*purified protein derivative-PPD*), ένα διάλυμα από αντιγόνα του *M. tuberculosis*.<sup>70</sup>

Η μέθοδος που συνιστάται για τη δερματική δοκιμασία φυματίνης είναι η τεχνική *Mantoux*,<sup>71,72</sup> ενώ η τεχνική πολλαπλών νυγμών δεν συνιστάται διότι δίνει συχνά ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα<sup>73</sup> και στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται.

Η μέθοδος *Mantoux* συνίσταται στην ενδοδερμική ένεση 5 μονάδων φυματίνης (TU) *PPD-S* (*purified protein derivative*) ή 2TU *PPD RT23*.<sup>74</sup>

Η φυματίνη περιέχει αντιγόνα που είναι κοινά σε *M. tuberculosis*, *M. bovis* (που περιέχεται στο BCG) καθώς και σε άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Η ένεση γίνεται στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου και κατά τον επιμήκη άξονα αυτού, με βελόνη 27-gauge. Η χρησιμοποίηση μικρότερης ή μεγαλύτερης βελόνης μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα.<sup>75</sup> Στο σημείο της

ένεσης δημιουργείται πομφός διαμέτρου 6-10 χιλιοστά. Σε άτομα που έχουν αναπτύξει κυτταρική ανοσία στα αντιγόνα της φυματίνης θα συμβεί μία αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

T-κύτταρα ευαισθητοποιημένα από προηγούμενη λοίμωξη συγκεντρώνονται στο δέρμα όπου παράγουν λεμφοκίνες που οδηγούν σε σκληρία μέσω τοπικής αγγειοδιαστολής, οιδήματος, εναπόθεσης ινικής και συγκέντρωσης άλλων φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή.<sup>76,77</sup>

Το μέγεθος της σκληρίας που δημιουργείται μετράται μετά από 48-72 ώρες. Μετράται η διάμετρος της διήθησης, και όχι της ερυθρότητας, κατά τον κάθετο άξονα της κατεύθυνσης που χορηγείται. Η καλύτερη μέθοδος προσδιορισμού του μεγέθους της διήθησης αποτελεί η οριοθέτηση με το δείκτη του χεριού (ψηλάφηση). Η μέθοδος διακοπής γραμμής με χρήση μολυβιού (ball-point) δεν είναι αξιόπιστη. Χρειάζεται εμπειρία και εκπαίδευση για ακριβή προσδιορισμό του αποτελέσματος. Εάν το ίδιο εξειδικευμένο άτομο διενεργήσει συγχρόνως δερμοαντιδράσεις Mantoux στα δύο αντιβράχια, το αποτέλεσμα κατά τη μέτρηση της διαμέτρου διαφέρει κατά 15% περίπου και εάν δύο εξειδικευμένα άτομα μετρήσουν την ίδια δερμοαντίδραση Mantoux υπάρχει παρέκκλιση περίπου 15%.<sup>78</sup> Για βελτίωση και ακρίβεια της ανάγνωσης του αποτελέσματος της δερμοαντίδρασης Mantoux, έχουν πρόσφατα μελετηθεί νέες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν μέτρηση με εικόνα Doppler, σπεκτροφωτομετρία, και υπερηχογράφημα.<sup>79</sup>

Η ευαισθησία στη φυματίνη αναπτύσσεται συνήθως σε 3-6 εβδομάδες, αλλά μπορεί και μέχρι 3 μήνες από την αρχική μόλυνση. Η διάρκεια της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας είναι μακρά, συχνά εφ' όρου ζωής, αν και είναι δυνατό να εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου.

Η εκτέλεση της δερμοαντίδρασης Mantoux ως εξέταση ρουτίνας θα πρέπει να αποθαρρύνεται σε παιδιά χαμηλού κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη, διότι υπάρχει κίνδυνος αυξημένου ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό της λοίμωξης από *M. tuberculosis*. Με δερμοαντίδραση Mantoux θα πρέπει να ελέγχονται τα παιδιά με παράγοντες κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη.<sup>2</sup>

Παράγοντες κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη είναι η επαφή με πάσχοντα από φυματίωση, η θετική φυματινοαντίδραση σε άλλο μέλος της οικογένειας, η καταγωγή από χώρες ενδημικές ή ταξίδι σε χώρες με ενδημική νόσο, η επαφή με ενήλικες αυξημένου κινδύνου για φυματίωση, η ύπαρξη κλινικών ή ακτινολογικών ευρημάτων συμβατών με φυματιώδη νόσο και ορισμένες ομάδες πληθυσμού (χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, άστεγοι, διαμένοντες σε άσυλα, φυλακές). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ανίχνευση παιδιών με λανθάνουσα φυματίωση που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου όπως παιδιά με ανοσοκαταστολή (συγγενή ή επίκτητη), με χρόνια νοσήματα (διαβήτης, ΧΝΑ), με υποθρεψία και παιδιά ηλικίας < 5 ετών.

Δερμοαντίδραση Mantoux θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής (κορτικοστεροειδή, TNF-α ανταγωνιστές ή άλλα).

Για την ερμηνεία της φυματινοαντίδρασης, εκτός του μεγέθους της διήθησης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη και άλλοι παράγοντες. Έτσι η ερμηνεία της φυματινοαντίδρασης θα πρέπει να βασίζεται στο μέγεθος της διήθησης (της πρόσφατης δοκιμασίας, καθώς και σε σχέση με προηγούμενη δοκιμασία, εάν υπάρχει), τον κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη και τον κίνδυνο για εξέλιξη σε νόσο.<sup>80</sup>

Ο ορισμός της θετικής φυματινοαντίδρασης, σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, φαίνεται στον **πίνακα 1**.<sup>2</sup>

Σε ορισμένες χώρες, όπως στο Ηνωμένο Βασίλειο, με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης, μία φυματινοαντίδραση θεωρείται θετική όταν η διήθηση είναι >5mm και δεν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με BCG και >15mm όταν έχει προηγηθεί εμβόλιο BCG. Σύμφωνα με τις οδηγίες του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (ΠΟΥ) μία φυματινοαντίδραση θεωρείται θετική όταν το μέγεθος της διήθησης είναι >10mm για αυτούς χωρίς προηγούμενο εμβολιασμό με BCG και > 15mm για αυτούς με ιστορικό BCG εμβολιασμού.<sup>81</sup>

Η δερμοαντίδραση Mantoux έχει αρκετούς περιορισμούς και μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά καθώς και ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η αρνητική φυματινοαντίδραση δεν αποκλείει πάντοτε τη φυματιώδη λοίμωξη. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορεί να επιδράσουν αρνητικά

στην έκφραση της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας και να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.<sup>74</sup>

Αίτια ψευδώς αρνητικής φυματινοαντίδρασης μπορεί να είναι τεχνικοί λόγοι που αφορούν τη φυματίνη (ποιότητα, συντήρηση), τη χορήγηση (μικρή ποσότητα ή μη ενδοδερμική χορήγηση ή χορήγηση σε περισσότερο από 20 λεπτά από την τοποθέτηση της στην σύριγγα) ή την ανάγνωση.

### **.Πίνακας 1. Θετική φυματινοαντίδραση<sup>2</sup>**

---

#### **Διήθηση $\geq 5$ mm**

στενή επαφή με πάσχοντα

κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση ανοσοκαταστολή (φάρμακα, νόσος)

#### **Διήθηση $\geq 10$ mm**

βρέφη και παιδιά < 4 ετών

χρόνια υποκείμενη νόσος που αυξάνει τον κίνδυνο

έκθεση σε άτομα υψηλού κινδύνου

γέννηση, μετανάστευση από ή ταξίδι σε χώρα με υψηλό επιπολασμό νόσου

#### **Διήθηση $\geq 15$ mm**

Παιδιά > 4 ετών, έφηβοι ή ενήλικοι χωρίς κανένα από τους ως άνω παράγοντες κινδύνου

---

Λοιμώξεις όπως HIV λοίμωξη (κυρίως εάν  $CD4 < 200$ ), άλλες ιογενείς λοιμώξεις (ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα, ανεμευλογιά, και άλλες), ή βακτηριακές (τυφοειδής, βρουκέλλα, κοκκύτης) μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ψευδώς αρνητική φυματινοαντίδραση.

10-20% παιδιών ανοσοεπαρκών με επιβεβαιωμένη φυματιώδη νόσο και μέχρι 50% με μηνιγγίτιδα ή κεγχροειδή φυματίωση έχουν αρνητική φυματινοαντίδραση.<sup>82</sup> Η ευαισθησία επανακτάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.<sup>83</sup>

Εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς μπορεί να καταστείλουν προσωρινά την ευαισθησία στη φυματίνη. Το εμβόλιο της ιλαράς μπορεί να

καταστείλει προσωρινά την ευαισθησία στη φυματίνη για 4-6 εβδομάδες. Η δερμοαντίδραση Mantoux μπορεί να γίνει την ίδια ημέρα με το εμβόλιο MMR ή διαφορετικά 4-6 εβδομάδες μετά το MMR.<sup>84</sup>

Η φυματινοαντίδραση μπορεί να είναι αρνητική σε άτομα με ανοσοκαταστολή από φάρμακα ή νόσο, με χρόνια νοσήματα, με υποθρεψία, σε πρώιμη λοίμωξη (<12εβδομάδες) και σε βρέφη<6μηνών

Υπάρχουν δύο σημαντικές αιτίες για ψευδώς θετική φυματινοαντίδραση, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια και ο προηγούμενος εμβολιασμός με BCG.<sup>85,86</sup>

Σε λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια το μέγεθος της φυματινοαντίδρασης είναι συνήθως <10-12mm, μπορεί όμως να υπάρχουν και μεγαλύτερες διηθήσεις. Η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια δεν είναι κλινικά σημαντική αιτία για ψευδώς θετική Mantoux, εκτός εάν πρόκειται για πληθυσμούς με αυξημένο επιπολασμό λοίμωξης από άτυπα και χαμηλό επιπολασμό φυματίωσης.

Η ερμηνεία της δερμοαντίδρασης Mantoux σε παιδιά που έχουν εμβολιασθεί με BCG συχνά είναι δύσκολη. Ο εμβολιασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δερμοαντίδρασης μεγέθους 3mm έως 19mm.

Η επίδραση του εμβολίου BCG στο αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux εξαρτάται από την ηλικία εμβολιασμού, την ποιότητα και το στέλεχος εμβολίου, τον αριθμό δόσεων εμβολίου, τη θρέψη και την ανοσολογική κατάσταση του εμβολιασμένου καθώς και το διάστημα μεταξύ BCG και Mantoux.<sup>2</sup> Εάν χορηγηθεί στη γέννηση ή στη βρεφική ηλικία η επίδραση στην ειδικότητα της φυματινοαντίδρασης είναι ελάχιστη και πρέπει να αγνοείται στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Περίπου μισά από τα βρέφη που εμβολιάστηκαν στη γέννηση ποτέ δεν έχουν θετική Mantoux και σε αυτά με θετική η θετικότητα εξασθενεί συνήθως σε 2-3 έτη, με την πλειοψηφία να έχει αρνητική Mantoux στα 5 έτη. Αντίθετα εάν το BCG έχει γίνει μετά τη βρεφική ηλικία (κατά την είσοδο στο σχολείο 5-6 ετών) και/ή έχουν χορηγηθεί πολλές δόσεις τότε η θετικότητα της Mantoux επηρεάζεται. Όταν ο εμβολιασμός γίνει σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, η θετικότητα της Mantoux διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αλλά τα περισσότερα έχουν χάσει την αντίδραση 10 χρόνια μετά.<sup>1</sup>

Επαναλαμβανόμενοι εμβολιασμοί με BCG διατηρούν την αντίδραση. Σε διάφορες χώρες υπάρχουν διαφορετικές πρακτικές για τον εμβολιασμό με BCG.<sup>87</sup> Ενώ στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες χορηγείται 1 δόση εμβολίου στη γέννηση, σε μερικές χώρες το εμβόλιο γίνεται αργότερα και επίσης χορηγούνται επιπλέον δόσεις.

Η πιθανότητα μία δερμοαντίδραση Mantoux να είναι θετική λόγω λοίμωξης από *M. tuberculosis* παρά λόγω εμβολιασμού με BCG αυξάνει όταν 1) το μέγεθος της διήθησης είναι αυξημένο >15mm, 2) υπάρχει επαφή με πάσχοντα από φυματίωση, 3) υπάρχει ιστορικό φυματίωσης στην οικογένεια ή προέρχεται από χώρα με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης και 4) το διάστημα μεταξύ BCG και δερμοαντίδρασης Mantoux αυξάνει (καθότι η φυματινοαντίδραση από το εμβόλιο εξασθενεί με τα χρόνια και είναι απίθανο να παραμένει για περισσότερα από 10 χρόνια ή 5 χρόνια όταν το εμβόλιο έχει γίνει στη γέννηση).<sup>2</sup>

Η ερμηνεία επαναλαμβανόμενων δερμοαντιδράσεων Mantoux εξαρτάται από την περίπτωση. Μπορεί να έχουμε το φαινόμενο ενίσχυσης (boosting), μετατροπή (conversions) λόγω νέας λοίμωξης και αναστροφή (reversion) (από θετικό αποτέλεσμα σε αρνητικό).<sup>88</sup>

Το φαινόμενο ενίσχυσης (boosting) είναι η αύξηση του μεγέθους της φυματινοαντίδρασης σε επαναλαμβανόμενες δερμοαντιδράσεις Mantoux λόγω ανοσολογικής ανάκλησης προυπάρχουσας υπερευαισθησίας σε μυκοβακτηριακά αντιγόνα (παλαιά λοίμωξη από *M. Tuberculosis*, άτυπα μυκοβακτηρίδια, BCG). Εμφανίζεται εάν η 2<sup>η</sup> φυματινοαντίδραση γίνει 1 – 5 εβδομάδες (1εβδ-1 έτος) μετά την 1<sup>η</sup> και η συχνότητα του φαινομένου αυξάνει με την ηλικία.

Η εκτίμηση της ικανότητας μιας θετικής δερμοαντίδρασης Mantoux να προβλέψει την ανάπτυξη ενεργού νόσου είναι δύσκολη και απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση. Βάσει ιστορικών μελετών υπάρχει μια μικρή θετική συσχέτιση μεταξύ θετικής δερμοαντίδρασης Mantoux και κινδύνου για ενεργό νόσο.<sup>89</sup> Όμως ένας μεγάλος αριθμός ατόμων με θετική φυματινοαντίδραση δεν θα αναπτύξει νόσο. Έτσι πολλά άτομα με θετική δερμοαντίδραση Mantoux χρειάζεται να θεραπευθούν προκειμένου να προληφθεί μία περίπτωση νόσου.<sup>90</sup>

Επομένως είναι σημαντικό η δερμοαντίδραση Mantoux να γίνεται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη.

## **4.2 ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΟΣΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ $\gamma$ (INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS, IGRAS)**

### **4.2.1 Η ανάπτυξη των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων (IGRAs)**

Η σύγχρονη έρευνα κατευθύνθηκε προς τη διερεύνηση ανοσιακών απαντήσεων που είναι πιο ειδικές για το *M. tuberculosis*.

Η αναγνώριση ότι η ιντερφερόνη  $\gamma$  παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανοσιακής απάντησης οδήγησε στην ανάπτυξη νεότερων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων που ανιχνεύουν την παραγωγή ιντερφερόνης  $\gamma$  *in vitro* από τα Τ λεμφοκύτταρα ( IGRAs) για τη διάγνωση της λοίμωξης από *M. tuberculosis*. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στην αρχή, ότι τα Τ λεμφοκύτταρα ατόμων που έχουν ευαισθητοποιηθεί στα αντιγόνα του *M. tuberculosis* παράγουν ιντερφερόνη  $\gamma$  *in vitro*, όταν διεγερθούν από αντιγόνα ειδικά του *M. tuberculosis*, όπως ESAT-6 (early secreted antigenic target-6) και CFP10 (culture filtrate protein 10). Αυτά τα αντιγόνα κωδικοποιούνται από γονίδια στην περιοχή RD1 (region of difference 1) του γονιδιώματος του *M. tuberculosis*.<sup>91,92</sup>

Αυτά είναι πιο ειδικά από τη PPD για το *M. tuberculosis*, επειδή δεν υπάρχουν στα περισσότερα άτυπα μυκοβακτηρίδια (εκτός από τα *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* και *M. flavescens*) ή στο *M. bovis* το οποίο χρησιμοποιείται στο εμβόλιο BCG.<sup>93</sup> Βέβαια τα αντιγόνα αυτά υπάρχουν στα στελέχη *M. bovis* τα οποία προκαλούν νόσο.

Πριν το 2001 η φυματινοαντίδραση ήταν η μόνη διαθέσιμη ανοσολογική δοκιμασία για τη λοίμωξη από *M. tuberculosis*. Το 2001 η QuantiFERON-TB (QFT) ήταν η πρώτη IGRA που εγκρίθηκε από το FDA (U.S. Food and Drug Administration) για διάγνωση της λοίμωξης από *M. tuberculosis*.<sup>94</sup> Στη συνέχεια, το 2005 εγκρίθηκε η δεύτερη IGRA δοκιμασία, η QuantiFERON-TB Gold (QFT-



G)<sup>95</sup> και το 2007 η τρίτη δοκιμασία IGRA, η QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT).<sup>96</sup> Το 2008 μία τέταρτη δοκιμασία εγκρίθηκε, η T.Spot.TB.<sup>97</sup>

Δύο εμπορικές IGRAs χρησιμοποιούνται σε πολλές χώρες: QuantiFERON - TB Gold In-Tube (QFT-GIT) δοκιμασία (Cellestis/ Qiagen, Carnegie, Australia) και T.SPOT.TB δοκιμασία ( Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom). Και οι δύο δοκιμασίες έχουν εγκριθεί από το FDA και CE (Conformite Europeenne) για χρήση στην Ευρώπη.

Μία περίοδος 2-12 εβδομάδες μετά την έκθεση σε Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι αναγκαία για θετικοποίηση της φυματινοαντίδρασης. Το ίδιο είναι πιθανό να ισχύει και για τις IGRAs.

Η δοκιμασία QFT-IT είναι μία μέθοδος ELISA, σε ολικό αίμα, που χρησιμοποιεί πεπτίδια από τα RD1 αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10, όπως και πεπτίδια από ένα επιπλέον αντιγόνο το TB7.7 (Rv2654c), που δεν είναι RD1 αντιγόνο. Αυτά επωάζονται στον ίδιο σωλήνα που έχει γίνει ή αιμοληψία. Το αποτέλεσμα αναφέρεται ως η συγκέντρωση της IFN-γ σε IU(international units)/ml. Ένα άτομο θεωρείται θετικό για λοίμωξη από *M. tuberculosis* εάν η απάντηση στα αντιγόνα είναι πάνω από το όριο(cutoff).

Η T.SPOT.TB δοκιμασία είναι μία μέθοδος ELISpot που απαιτεί διαχωρισμό των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος του ασθενούς, που επωάζονται με ESAT-6 και CFP-10 πεπτίδια.. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής ερμηνεύεται με την εμφάνιση ορατών κηλίδων, η κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί σε ένα T κύτταρο που έχει απαντήσει στο αντιγόνο και παράγει IFN-γ. Ένα άτομο θεωρείται θετικό για λοίμωξη από *M. tuberculosis* εάν ο αριθμός των κηλίδων στην πλάκα με το αντιγόνο υπερβαίνει ένα συγκεκριμένο αριθμό σχετικά με το αρνητικό control.

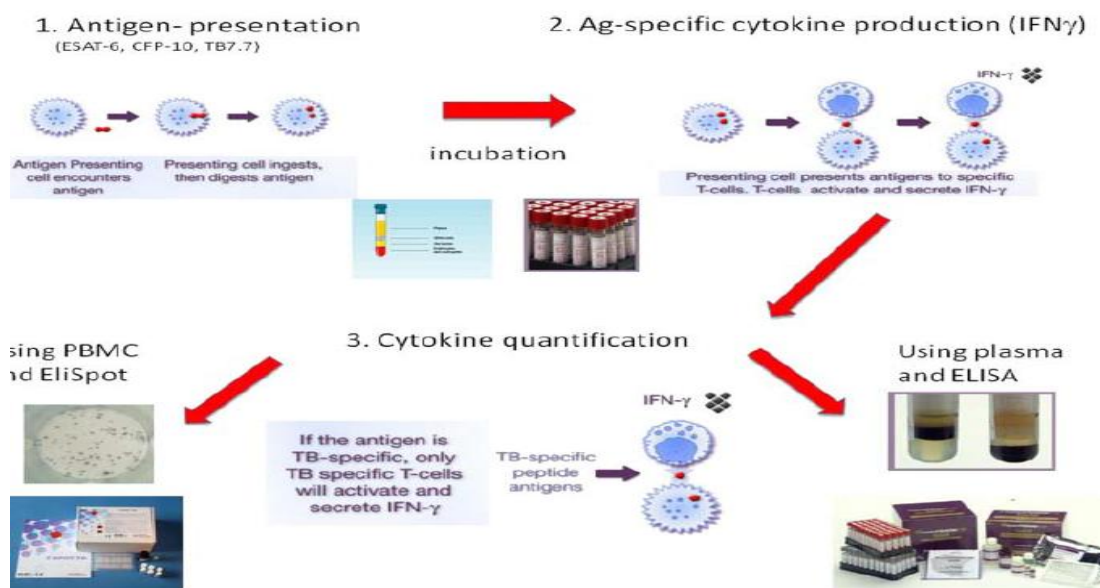
#### **4.2.2 Τεχνική των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων IGRAs**

Η ανοσολογική βάση των IGRAs φαίνεται στην εικόνα 4.<sup>98</sup>

Για τη δοκιμασία QFT-GIT απαιτούνται 3ml φλεβικού αίματος και τοποθετείται από 1ml σε 3 σωληνάρια από τα οποία το ένα δεν περιέχει αντιγόνο(αρνητικό δείγμα αναφοράς), το δεύτερο περιέχει τα ειδικά αντιγόνα και το τρίτο περιέχει φυτοαιμοσυγκολλητίνη (θετικό δείγμα αναφοράς). Προσεκτική

μείξη με αναστροφή μέχρι 10 φορές συνιστάται. Περισσότερο ή λιγότερο αίμα ή δυνατή ανακίνηση των σωληναρίων μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Τα σωληνάρια πρέπει να σταλούν στο εργαστήριο εντός 12 ωρών, το συντομότερο είναι καλύτερα.

#### Εικόνα 4. Ανοσολογική βάση των IGRAs

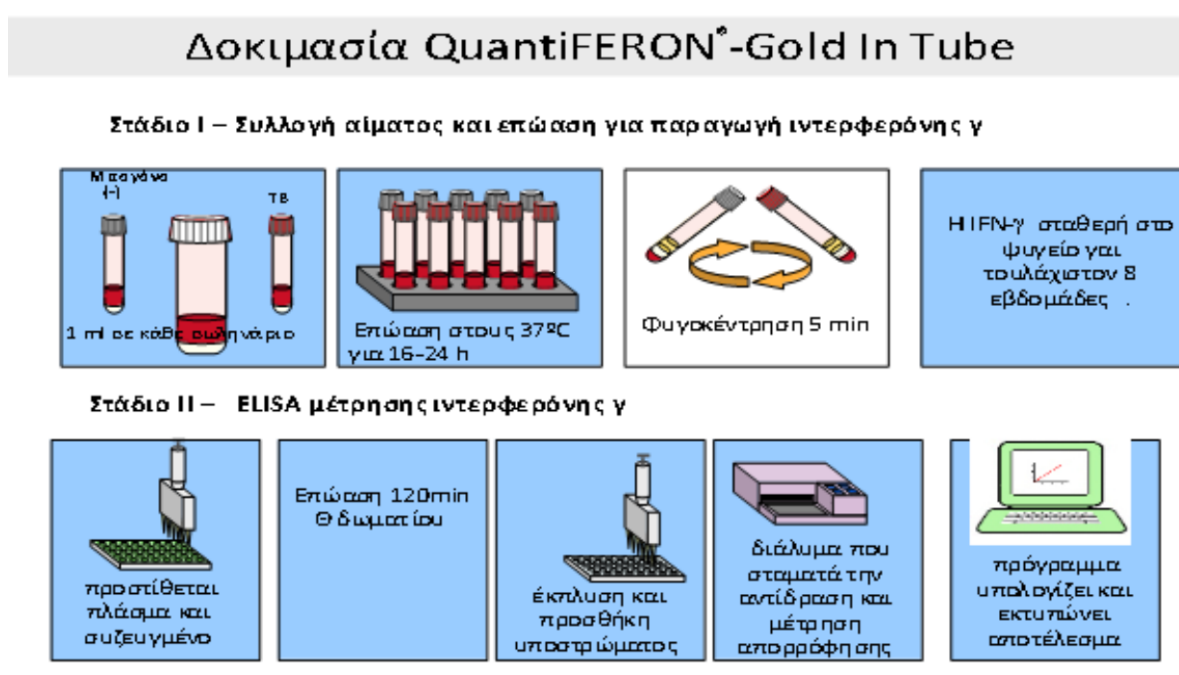


Στο εργαστήριο τα δείγματα επωάζονται στους 37°C για 16-24 ώρες. Το πλάσμα έπειτα διαχωρίζεται με φυγοκέντρηση. Το πλάσμα μπορεί να αναλυθεί άμεσα ή να καταψυχθεί για συγκεκριμένο χρόνο. Εάν ο ασθενής έχει μολυνθεί από το *M. tuberculosis* τα κύτταρά του αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και παράγουν ιντερφερόνη- γ. Το αρχικό σωληνάριο φυγοκεντρείται και το πλάσμα μεταφέρεται σε μία πλάκα με 96 βοθρία. Η ιντερφερόνη- γ συνδέεται με ειδικά αντισώματα που βρίσκονται στον πυθμένα του κάθε βοθρίου. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της ιντερφερόνης γ διαπιστώνεται με ένα δεύτερο αντίσωμα συζευγμένο με ένζυμο που καταλύει μια χρωματομετρική αντίδραση. Η οπτική πυκνότητα στο κάθε βοθρίο μετριέται και η συγκέντρωση της ιντερφερόνης γ προσδιορίζεται με τη χρήση μιας καμπύλης (εικόνα 5).

Η συγκέντρωση της ιντερφερόνης γ στο πλάσμα από το αίμα που έχει επωασθεί με αντιγόνο υπολογίζεται μετά από αφαίρεση της συγκέντρωσης της ιντερφερόνης-γ στο πλάσμα από το αίμα που έχει επωασθεί χωρίς αντιγόνο. Η συγκέντρωση της INF-γ στο πλάσμα από αίμα που περιέχει μιτογόνο

υπολογίζεται μετά από αφαίρεση της συγκέντρωσης *IFN-γ* στο πλάσμα από το αίμα που έχει επωασθεί χωρίς αντιγόνο. Το αποτέλεσμα αναφέρεται ως θετικό, αρνητικό ή απροσδιόριστο (πίνακας 2).<sup>99</sup>

Εικόνα 5



Η μέθοδος *T.SPOT.TB* απαιτεί 5ml φλεβικού αίματος που συλλέγεται σε ένα σωληνάριο. Το δείγμα πρέπει να φτάσει το συντομότερο δυνατό. Γίνεται διαχωρισμός των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος του ασθενούς μετά την αιμοληψία με φυγοκέντρωση και στη συνέχεια έκπλυση, καταμέτρηση και επώαση αυτών με τα αντιγόνα *ESAT-6* και *CFP-10* σε μία πλάκα με 96 βοθρία για 16-20 ώρες. Υπάρχει το αρνητικό δείγμα αναφοράς (σε πλάκα που δεν περιέχει αντιγόνο) και το θετικό δείγμα αναφοράς (σε πλάκα που περιέχει φυτοαιμοσυγκολλητίνη).

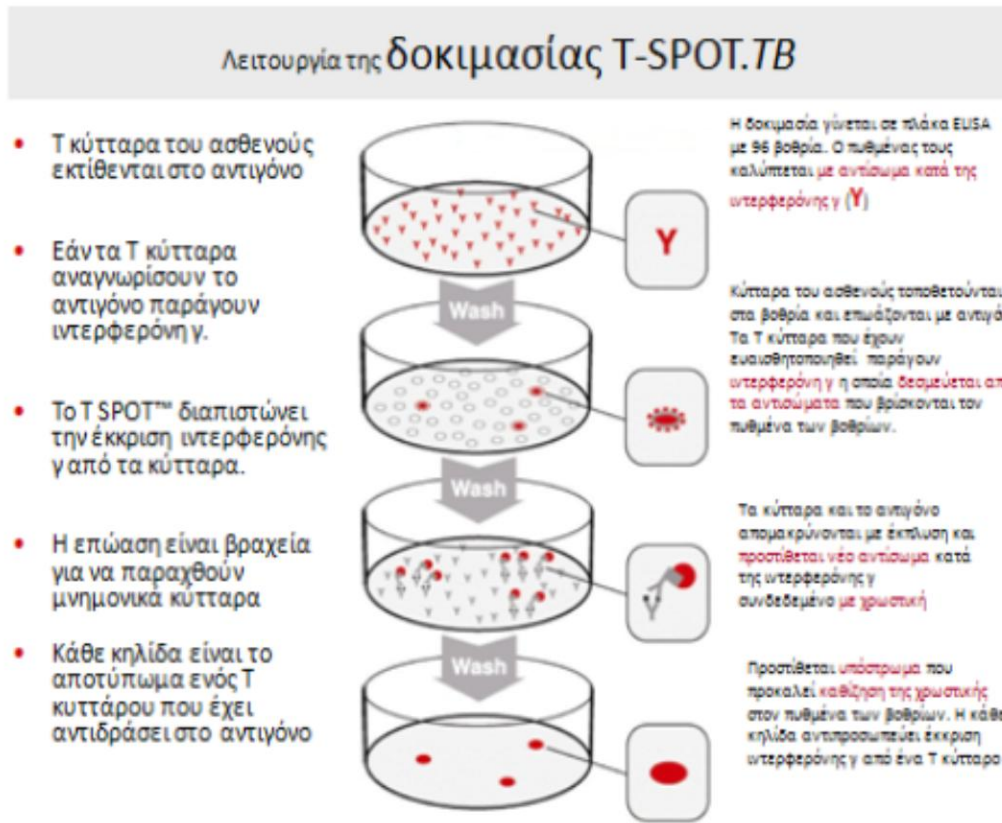
**Πίνακας 2. Κριτήρια ερμηνείας για το QFT-GIT**

Ερμηνεία	INF-γ στο αρνητικό δείγμα αναφοράς	INF-γ στο δείγμα με τα αντιγόνα	INF-γ στο θετικό δείγμα αναφοράς
θετικό	≤8.0	≥0.35IU/ml και ≥25% του αρνητικού δείγματος	οποιαδήποτε
αρνητικό	≤8.0	<0.35IU/ml ή <25% του αρνητικού δείγματος	≥0.5
απροσδιόριστο	≤8.0  >8.0	<0.35IU/ml ή <25% του αρνητικού δείγματος  οποιαδήποτε	<0.5  οποιαδήποτε

Based on Cellestis Limited. QuantiFERON-TB Gold In Tube (Package insert).  
<http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/QuantiFERON%20US%20VerG--Jan2010%20NO%20TRIMS.pdf>

Εάν ο ασθενής έχει μολυνθεί με το *M. tuberculosis* τα κύτταρά του αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και παράγουν ιντερφερόνη γ, η οποία συνδέεται με ειδικά αντισώματα που βρίσκονται στον πυθμένα του κάθε βοθρίου. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της ιντερφερόνης διαπιστώνεται με ένα δεύτερο αντίσωμα συζευγμένο με ένζυμο που καταλύει μια χρωματομετρική αντίδραση (εικόνα 6). Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η εμφάνιση ορατών κηλίδων (εικόνα 7). Η κάθε μια από τις κηλίδες αντιστοιχεί σε ένα T κύτταρο που έχει απαντήσει στο αντιγόνο. Τα κύτταρα μετρώνται σε σύγκριση με το αρνητικό και θετικό control. Το αποτέλεσμα αναφέρεται ως θετικό, οριακό, αρνητικό ή απροσδιόριστο(πίνακας3).<sup>100</sup>

Εικόνα 6

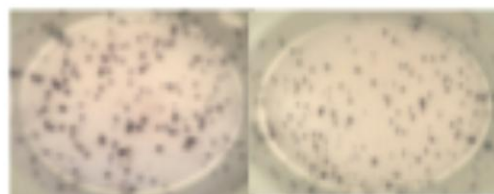


Εικόνα 7

Σχηματισμός κηλίδων στα T-SPOT.TB



αρνητικά



θετικά

**Πίνακας 3. Κριτήρια ερμηνείας για T-SPOT.TB**

Ερμηνεία	Αρνητικό δείγμα αναφοράς	Δείγμα με τα αντιγόνα	Θετικό δείγμα αναφοράς
θετικό	≤ 10 κηλίδες	≥ 8 κηλίδες	οποιαδήποτε
οριακό	≤ 10 κηλίδες	5,6 ή 7 κηλίδες	οποιαδήποτε
αρνητικό	≤ 10 κηλίδες	≤ 4 κηλίδες	
Απροσδιόριστο	>10 κηλίδες ≤ 10 κηλίδες	οποιαδήποτε < 5 κηλίδες	οποιαδήποτε < 20 κηλίδες

Based on Oxford Immunotec Limited. T-Spot.TB(Package insert).  
<http://www.oxfordimmunotec.com/USpageInsert>.

Απροσδιόριστα αποτελέσματα μπορεί να υπάρχουν οφειλόμενα σε μειωμένη απάντηση στο θετικό δείγμα αναφοράς ή σε αυξημένη απάντηση στο αρνητικό δείγμα αναφοράς.

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των IGRAs.<sup>101</sup> Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι κατασκευαστικά ελλείμματα,<sup>102,103</sup> προαναλυτικά, αναλυτικά και ανοσολογικά αίτια.

Προαναλυτικά αίτια μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των IGRAs, όπως το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του αίματος και της επώασης. Σύμφωνα με τις οδηγίες για τη δοκιμασία QFT επιτρέπεται ένα εύρος 0-16 ώρες πριν την επώαση. Όμως φαίνεται ότι παρατηρείται σημαντική μείωση στην απάντηση στο δείγμα με τα αντιγόνα με καθυστέρηση της επώασης μέσα στο συνιστώμενο χρόνο . Συγκρινόμενη με την άμεση επώαση, 6 και 12 ώρες καθυστέρηση είχε ως αποτέλεσμα ποσοστό αναστροφής από θετικό σε αρνητικό 19% και 22% αντίστοιχα σε άτομα υψηλού κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση.<sup>104</sup> Η καθυστέρηση στην επώαση μπορεί επίσης να έχει αρνητικό αποτέλεσμα στην δοκιμασία QFT μειώνοντας την απάντηση στο μιτογόνο και αυξάνοντας το ποσοστό των απροσδιόριστων αποτελεσμάτων<sup>105,106</sup>

Άλλα προαναλυτικά αίτια που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα είναι ο όγκος του αίματος και ο τρόπος ανακίνησης του δείγματος.<sup>107</sup>

Όσον αφορά το χρόνο επώασης, μία μελέτη έδειξε ότι 24 ώρες επώαση είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη συγκέντρωση IFN - $\gamma$  στο δείγμα με τα αντιγόνα από αυτή με 16 ώρες επώαση.<sup>108</sup>

Λάθη κατά την ανάλυση αποτελούν αίτιο διαφορετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας QFT.<sup>109,110</sup>

Ανοσολογικά αίτια που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των IGRAs είναι η ανοσοδιέγερση μέσω μικροβιακών προϊόντων, γνωστών ως PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), όπως πολυσακχαρίδη και πεπτιδογλυκάνη<sup>111,112</sup> και το φαινόμενο ανοσολογικής ενίσχυσης (boosting). Μία σημαντική αύξηση στην απάντηση μπορεί να συμβεί όταν οι IGRAs γίνονται μετά από 3 ημέρες από την φυματινοαντίδραση, μέσω ανοσολογικής ανάκλησης προυπαρχόντων μνημονικών T-κυττάρων σε αντιγόνα του *M. Tuberculosis*,<sup>113-115</sup> ενώ δεν είναι σαφής η διάρκεια του φαινομένου IGRA boosting.

#### 4.2.3 Ευαισθησία και ειδικότητα των IGRAs στους ενήλικες

Σε μελέτες σε ενήλικες φαίνεται ότι οι IGRAs έχουν παρόμοια ευαισθησία και υψηλότερη ειδικότητα σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux (πίνακας 4,5).

Σύμφωνα με δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις η ειδικότητα των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης φαίνεται να είναι >95% σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση της νόσου και η ειδικότητα τους δεν επηρεάζεται από το εμβόλιο BCG. Η ειδικότητα της δερμοαντίδρασης Mantoux είναι επίσης υψηλή σε πληθυσμούς που δεν εμβολιάστηκαν με BCG (97%). Σε πληθυσμούς που το BCG έχει χορηγηθεί, η ειδικότητα είναι πολύ χαμηλότερη (περίπου 60%) και ποικίλει ανάλογα με το πότε και πόσο συχνά έχει γίνει το BCG.

Η ευαισθησία για τη δοκιμασία T-SPOT.TB βρέθηκε να είναι υψηλότερη από αυτή της δοκιμασίας QFT ή της δερμοαντίδρασης Mantoux (περίπου 90%, 80%, 80%, αντίστοιχα).<sup>116-121</sup>

Η ευαισθησία των IGRAs είναι μειωμένη σε άτομα με HIV λοίμωξη.<sup>122</sup> Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι IGRAs έχουν παρόμοια εφαρμογή με τη δερμοαντίδραση Mantoux στην ανίχνευση ατόμων με HIV λοίμωξη με πιθανή λανθάνουσα φυματίωση.

Τόσο οι IGRAs όσο και η δερμοαντίδραση Mantoux δεν έχουν την επιθυμητή ευαισθησία για τη διάγνωση της ενεργού νόσου και είναι σημαντική η εφαρμογή και των δύο δοκιμασιών, ιδιαίτερα σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένα άτομα.<sup>101</sup> Όσον αφορά την εφαρμογή των IGRAs στη διάγνωση της ενεργού νόσου τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ενεργός νόσος δεν μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με τις νεότερες ανοσοδιαγνωστικές μεθόδους.<sup>120,121,123</sup>

Επειδή οι IGRAs, όπως και η δερμοαντίδραση Mantoux δεν έχουν την επιθυμητή ευαισθησία για τη διάγνωση της ενεργού νόσου, κυρίως σε άτομα με λοίμωξη HIV, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλείσει τη νόσο.

Οι IGRAs δεν δύνανται επίσης να διακρίνουν μεταξύ ενεργού και λανθάνουσας φυματίωσης και η ειδικότητα τους στη διάγνωση της φυματίωσης είναι πτωχή σε χώρες με υψηλό επιπολασμό της νόσου. Βάσει αυτών των μελετών ο Π.Ο.Υ. δεν συνιστά τη χρήση τόσο των IGRAs όσο και της δερμοαντίδρασης Mantoux στη διάγνωση της ενεργού νόσου σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα.<sup>118,122,123</sup>

Ως προς την προγνωστική αξία των IGRAs για εξέλιξη από λανθάνουσα φυματίωση σε ενεργό νόσο, τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα δείχνουν ότι είναι χαμηλή και λίγο αλλά όχι σημαντικά υψηλότερη από αυτή της δερμοαντίδρασης Mantoux. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η πλειοψηφία (>95%) των ατόμων με θετική IGRA ή δερμοαντίδραση Mantoux δεν εξελίσσεται σε νόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τόσο η δερμοαντίδραση Mantoux όσο και οι IGRAs δεν δύνανται να βοηθήσουν στην επιλογή των ατόμων που είναι περισσότερο πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης.<sup>101</sup>

Διάφορες μελέτες που έγιναν για τη χρήση των IGRAs στην εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία της φυματίωσης αναφέρουν αντιφατικά αποτελέσματα, που ως επί το πλείστον δεν υποστηρίζουν την εφαρμογή τους στον έλεγχο της θεραπείας. Το ίδιο αντιφατικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μελέτες για τη χρήση των IGRAs στον έλεγχο της επιτυχίας της θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης.<sup>101</sup>



Σε μια μελέτη, σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση χορηγήθηκε ισονιαζίδη ή placebo και μετρήθηκε η απάντηση στα αντιγόνα CFP-10, ESAT-6 με ELISPOT δοκιμασία στην έναρξη της θεραπείας και μετά από 1,3 και 6 μήνες. Ενώ παρατηρήθηκε μείωση των απαντήσεων μέσα στο χρόνο, οι μειώσεις ήταν ίδιες και στις δύο ομάδες.<sup>126</sup> Σε συστηματική ανασκόπηση των στοιχείων για τη χρήση των IGRAs στον έλεγχο της θεραπείας τόσο της ενεργού όσο και της λανθάνουσας φυματίωσης το συμπέρασμα είναι ότι ο έλεγχος των αλλαγών των IGRAs μέσα στο χρόνο έχει μόνο θεωρητική αξία.<sup>127</sup>

**Πίνακας 4. Ευαισθησία των IGRAS και της δερμοαντίδρασης Mantoux σε ενήλικες**

<b>Mantoux</b>	<b>QFT-GIT</b>	<b>T-SPOT.TB</b>	<b>Αριθμός μελετών</b>	<b>Συγγραφέας / έτος</b>
0.70 (95% ΔΕ 0.67-0.72)	0.81 (95% ΔΕ 0.78-0.89)	0.84 (95% ΔΕ 0.81-0.87)	124	Diel, 2010
0.77 (95% ΔΕ 0.71-0.82)	0.78 (95% ΔΕ 0.73-0.82)	0.90 (95% ΔΕ 0.86-0.93)	20	Pai, 2008
	0.80 (95% ΔΕ 0.75-0.91)	0.81 (95% ΔΕ 0.78-0.84)	27	Sester, 2010

**Πίνακας 5. Ειδικότητα των IGRAS και της δερμοαντίδρασης Mantoux σε ενήλικες**

<b>Mantoux</b>	<b>QFT-GIT</b>	<b>T-SPOT.TB</b>	<b>Αριθμός μελετών</b>	<b>Συγγραφέας/ έτος</b>
	0.99 (95% ΔΕ 0.98-1.00)	0.86 (95% ΔΕ 0.81-0.90)	124	Diel, 2010
0.59 (95% ΔΕ 0.46-0.73)	0.96 (95% ΔΕ 0.94-0.98)	0.93 (95% ΔΕ 0.86-1.00)	20	Pai, 2008
	0.82 (95% ΔΕ 0.70-0.91)	0.82 (95% ΔΕ 0.78-0.86)	27	Sester, 2010

#### 4.2.4 Ευαισθησία και ειδικότητα των IGRAs στα παιδιά

Στα παιδιά η εφαρμογή των IGRAs βρίσκεται υπό συζήτηση και συνιστάται προσοχή στη χρήση και ερμηνεία τους.

Σε μετα-αναλύσεις που εκτιμήθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα των IGRAs στα παιδιά, τα αποτελέσματα διαφέρουν (πίνακας 6,7).<sup>128,129,130,131,132</sup>

**Πίνακας 6. Ευαισθησία των IGRAs και της δερμοαντίδρασης Mantoux σε παιδιά**

Mantoux	QFT-GIT	T-SPOT.TB	Αριθμός μελετών	Συγγραφέας, έτος
0.80 (95% ΔΕ 0.70-0.90)	0.83 (95% ΔΕ 0.75-0.92)	0.84 (95% ΔΕ 0.63-1.00)	32	Mandalakas, 2011
0.71 (95% ΔΕ 0.67-0.75)	0.70 (95% ΔΕ 0.65-0.75)	0.62 (95% ΔΕ 0.57-0.67)	16	Sun, 2011
0.82 (95% ΔΕ 0.72-0.93)	0.79 (95% ΔΕ 0.70-0.89)	0.74 (95% ΔΕ 0.59-0.90)	11	Chiappini, 2012
	0.66 (95% ΔΕ 0.53-0.78)		6	Machingaidze, 2011
0.78 (95% ΔΕ 0.74-0.82) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.67 (95% ΔΕ 0.64-0.70) Σε χαμηλού	0.79 (95% ΔΕ 0.75-0.82) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.57 (95% ΔΕ 0.52-0.61) Σε χαμηλού	0.67 (95% ΔΕ 0.62-0.73) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.61 (95% ΔΕ 0.57-0.65) Σε χαμηλού	37	Sollai, 2014

εισοδήματος χώρες	εισοδήματος χώρες	εισοδήματος χώρες		
----------------------	----------------------	----------------------	--	--

**Πίνακας 7. Ειδικότητα των IGRAs  
και της δερμοαντίδρασης Mantoux σε παιδιά**

<b>Mantoux</b>	<b>QFT-GIT</b>	<b>T-SPOT.TB</b>	<b>Αριθμός μελετών</b>	<b>Συγγραφέας, έτος</b>
0.85 (95% ΔΕ 0.69- 1.00)	0.91 (95% ΔΕ 0.78- 1.00)	0.94 (95% ΔΕ 0.87- 1.00)	32	Mandalakas,2011
0.56 (95% ΔΕ 0.50- 0.61)	1.00 (95% ΔΕ 0.84- 1.00)	0.90 (95% ΔΕ 0.86- 0.93)	16	Sun, 2011
0.83 (95% ΔΕ 0.74- 0.92)	0.95 (95% ΔΕ 0.93- 0.97)	0.96 (95% ΔΕ 0.95- 1.00)	8	Chiappini, 2012
0.92 (95% ΔΕ 0.89- 0.93) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.90 (95% ΔΕ 0.87- 0.92) Σε χαμηλού εισοδήματος χώρες	0.97 (95% ΔΕ 0.96- 0.98) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.85 (95% ΔΕ 0.82- 0.88) Σε χαμηλού εισοδήματος χώρες	0,98 (95% ΔΕ 0.96- 0.99) Σε υψηλού εισοδήματος χώρες 0.93 (95% ΔΕ 0.87- 0.96) Σε χαμηλού εισοδήματος χώρες	37	Sollai, 2014

Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικά κριτήρια συμμετοχής / αποκλεισμού με αποτέλεσμα διαφορετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (ποσοστό ανοσοκατασταλμένων, παιδιών με HIV λοίμωξη και/ή μικρών παιδιών που συμμετέχουν). Η εφαρμογή των IGRAs επηρεάζεται από την ανοσολογική κατάσταση του παιδιού, που μπορεί να μειώνεται από παράγοντες που είναι συχνοί σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, όπως υποσιτισμός, HIV λοίμωξη και ελμινθίαση.

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση περιελήφθησαν 37 μελέτες.<sup>132</sup> στις οποίες εκτιμήθηκε η δοκιμασία QTF-GIT και/ή T-SPOT TB σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux.

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης υψηλότερες ευαισθησίες της δοκιμασίας QTF-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux παρατηρήθηκαν σε υψηλού από ότι χαμηλού εισοδήματος χώρες, χωρίς διαφορά μεταξύ τους, ενώ η ευαισθησία της δοκιμασίας T-SPOT TB ήταν ιδιαίτερα χαμηλή και στις δύο περιπτώσεις, 0.67 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης - ΔΕ 0.62-0.73) σε υψηλού εισοδήματος χώρες και 0.61 (95% ΔΕ 0.57-0.65) σε χαμηλού εισοδήματος χώρες. Ειδικότερα, η ευαισθησία της δοκιμασίας QTF-GIT ήταν 0.79 (95% ΔΕ 0.75-0.82) και της δερμοαντίδρασης Mantoux 0.78 (95% ΔΕ 0.74-0.82) σε υψηλού εισοδήματος χώρες, ενώ ήταν 0.57 (95% ΔΕ 0.52-0.61) και 0.67 (95% ΔΕ 0.64-0.70) αντίστοιχα σε χαμηλού εισοδήματος χώρες.

Σε ανάλυση όσον αφορά την ευαισθησία των IGRAs σε βακτηριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις φυματίωσης η ευαισθησία και των τριών δοκιμασιών ήταν παρόμοια, 0.81 (95% ΔΕ 0.76-0.85) για τη δοκιμασία QTF-GIT, 0.80 (95% ΔΕ 0.74-0.84) για τη δοκιμασία T-SPOT TB και 0.79 (95% ΔΕ 0.75-0.83) για τη δερμοαντίδραση Mantoux. Σε υψηλού εισοδήματος χώρες η ευαισθησία των τριών δοκιμασιών ήταν ισοδύναμη, αλλά η ευαισθησία των IGRAs ήταν χαμηλότερη σε χαμηλού εισοδήματος χώρες. Η ευαισθησία της δοκιμασίας QTF-GIT ήταν 0.86(95% ΔΕ 0.81-0.90), της δοκιμασίας T-SPOT TB 0.79 (95% ΔΕ 0.69-0.87) και της δερμοαντίδρασης Mantoux 0.86 (95% ΔΕ 0.79-0.91) σε υψηλού εισοδήματος χώρες και 0.66 (95% ΔΕ 0.55-0.76), 0.80 (95% ΔΕ 0.73-0.86) και 0.74 (95% ΔΕ 0.68-0.80) αντίστοιχα σε χαμηλού εισοδήματος χώρες.

Η ειδικότητα των τριών δοκιμασιών ήταν παρόμοια σε χαμηλού εισοδήματος χώρες, ενώ η δοκιμασία QTF-GIT και T-SPOT TB είχαν υψηλότερη ειδικότητα από τη δερμοαντίδραση Mantoux σε υψηλού εισοδήματος χώρες. Ειδικότερα η ειδικότητα της δοκιμασίας QTF-GIT ήταν 0.97 (95% ΔΕ 0.96-0.98), της δοκιμασίας T-SPOT TB 0.98 (95% ΔΕ 0.96-0.99) και της δερμοαντίδρασης Mantoux 0.92 (95% ΔΕ 0.89-0.93) σε υψηλού εισοδήματος χώρες και 0.85 (95%

ΔΕ 0.82-0.88), 0.93 (95% ΔΕ 0.87-0.96) και 0.90 (95% ΔΕ 0.87-0.92) αντίστοιχα σε χαμηλού εισοδήματος χώρες.

Σε εκτίμηση και των τριών δοκιμασιών συγχρόνως στα ίδια παιδιά, σε υψηλού εισοδήματος χώρες, η ευαισθησία ήταν 0.78 (95% ΔΕ 0.70-0.84) για τη δοκιμασία QTF-GIT, 0.76 (95% ΔΕ 0.68-0.83) για τη δοκιμασία T-SPOT TB και 0.85 (95% ΔΕ 0.78-0.91) για τη δερμοαντίδραση Mantoux, ενώ η ειδικότητα ήταν 0.97 (95% ΔΕ 0.93-0.99), 0.97 (95% ΔΕ 0.93-0.99) και 0.84 (95% ΔΕ 0.79-0.89) αντίστοιχα.

Πολύ χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα βρέθηκε σε ανάλυση που αφορούσε μελέτες σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Η ευαισθησία ήταν μόνο 0.54 για τη δερμοαντίδραση Mantoux και 0.47 για τη δοκιμασία QTF-GIT.<sup>132</sup> Επειδή παρατηρείται υψηλός αριθμός διαφορετικών και απροσδιόριστων αποτελεσμάτων των IGRAs σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, όλες οι μελέτες καταλήγουν στο ότι θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και φαίνεται ότι παρέχουν μικρή βοήθεια στη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά τόσο σε υψηλού όσο και σε χαμηλού επιπολασμού χώρες.<sup>133-136</sup>

Όσον αφορά την εφαρμογή των IGRAs σε παιδιά κάτω των 5 ετών υπάρχουν ορισμένες μελέτες που δείχνουν ευαισθησία ισοδύναμη με τη δερμοαντίδραση Mantoux και αυξημένη ειδικότητα στη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης,<sup>137-139</sup> ενώ σε άλλες παρατηρείται σημαντική ασυμφωνία μεταξύ των IGRAs και της δερμοαντίδρασης Mantoux.<sup>140,141</sup> Ο Sollai και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι ενώ γενικά τα αποτελέσματα της εφαρμογής των IGRAs στα μικρά παιδιά είναι ενθαρρυντικά, μία ειδική μετα-ανάλυση δεν θα μπορούσε να γίνει, διότι στις περισσότερες μελέτες τα στοιχεία δεν είναι πλήρη.<sup>132</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη του Ιατρείου Φυματίωσης της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής διαπιστώθηκε ότι τα μικρής ηλικίας παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση παράγουν επαρκή ποσότητα ιντερφερόνης γ που μάλιστα συσχετιζόταν αρνητικά με την ηλικία.<sup>142</sup> Στην ίδια μελέτη η συμφωνία μεταξύ της δοκιμασίας QFT-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ μικρότερων και μεγαλύτερων παιδιών. Σε μια άλλη μελέτη στην Ουγκάντα σε ενδοοικογενειακή επαφή με ενήλικα με θετική καλλιέργεια για *M. tuberculosis* φάνηκε ότι στα μικρά

παιδιά παρατηρείται ισχυρή απάντηση ιντερφερόνης γ που είναι συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων.<sup>143</sup>

Η συχνότητα απροσδιόριστων αποτελεσμάτων στα παιδιά έχει αναφερθεί να κυμαίνεται από 0%-17%.<sup>45,144</sup> Σε μία συστηματική ανασκόπηση των IGRAs στα παιδιά αναφέρθηκε μέση συχνότητα απροσδιόριστων αποτελεσμάτων σε όλες τις μελέτες 6.5% για τη δοκιμασία QFT-GIT και 3.5% για τη δοκιμασία T-SPOT.TB.<sup>128</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι η συχνότητα ανεύρεσης απροσδιόριστου αποτελέσματος είναι υψηλότερη σε παιδιά μικρότερης ηλικίας.

Το αυξημένο ποσοστό απροσδιόριστων αποτελεσμάτων στις μικρότερες ηλικίες φαίνεται να οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης γ σε απάντηση στο μιτογόνο (φυτοαιμοσυγκολλητίνη) στα μικρότερα παιδιά σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα.<sup>142,145-149</sup>

Τίθενται έτσι υπό αμφισβήτηση τα σημερινά όρια (cut-offs) που χρησιμοποιούνται στην παιδική ηλικία.

Όσον αφορά τη συμφωνία μεταξύ της δοκιμασίας QFT-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux φαίνεται ότι ο βαθμός της συμφωνίας μεταξύ των δοκιμασιών διαφέρει ανάλογα με τον παιδιατρικό πληθυσμό.<sup>131</sup> Η δοκιμασία kappa (κ) κυμαίνεται από 0.50-0.86 με ορισμένες μελέτες να δείχνουν πτωχή συμφωνία ενώ άλλες άριστη (πίνακας 8)<sup>144,147,150-160</sup>

Η ευαισθησία των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί δεδομένου ότι δεν υπάρχει ιδανική μέθοδος αναφοράς (gold standard).

Για να εκτιμηθεί η ευαισθησία των IGRAs στη λανθάνουσα φυματίωση έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο (surrogate marker) η μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη ενεργός νόσος. Παρόλα αυτά, δεν είναι καθόλου βέβαιο ότι τα ευρήματα της ενεργού νόσου μπορούν να μεταφερθούν στη λανθάνουσα φυματίωση αφού οι δύο κλινικές οντότητες διαφέρουν από επιδημιολογική, ανοσολογική και κλινική σκοπιά.<sup>98</sup>

**Πίνακας 8. Συμφωνία δοκιμασίας QFT-GIT και δερμοαντίδρασης Mantoux στα παιδιά**

Συγγραφέας έτος	Αριθμός παιδιών	Ηλικία (έτη)	Επίπτωση φυματίωσης	Όριο Mantoux (mm)	Συνολική συμφωνία μεταξύ QFT-GIT και Mantoux (κ)
<i>Nakaoka et al/2006</i>	207	<5	υψηλή	10	0.50
<i>Dogra et al/2006</i>	105	1-12	υψηλή	10	0.73
<i>Tsiouris et al/2006</i>	184	5-15	υψηλή	10	0.56
<i>Dominguez et al/2007</i>	134	<18	χαμηλή	5	0.71
<i>Bianchi et al/2009</i>	336	<16	χαμηλή	10	0.53
<i>Haustein et al/2009</i>	237	<16	χαμηλή	6	0.71
<i>Connel et al/2008</i>	96	<19	χαμηλή	10	0.75
<i>Tavast et al/2009</i>	99	<18	χαμηλή	10	0.86
<i>Chun et al/2008</i>	227	<15	χαμηλή	5	0.53
<i>Bramford et al/2009</i>	339	<16	χαμηλή	15	0.54
<i>Kampmann et al/2009</i>	209	<16	χαμηλή	15	0.57
<i>Lighter et al/2009</i>	207	<18	χαμηλή	10	0.17
<i>Gomez et al/2011</i>	166	<15	χαμηλή	5 σε επαφή 10 στα άλλα	0.208± 0.111





Άλλες μελέτες συγκρίνουν τις IGRAs με τη δερμοαντίδραση Mantoux. Αυτές οι μελέτες παρέχουν χρήσιμη πληροφορία ως προς τη συμφωνία των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων, αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της διαγνωστικής ευαισθησίας, διότι καμία από τις μεθόδους δεν αποτελεί gold standard για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης.

Σε μια προσπάθεια να εκτιμηθεί η ευαισθησία των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης έχει εξεταστεί σε κάποιες μελέτες η συσχέτιση του θετικού αποτελέσματος με το βαθμό έκθεσης σε πάσχοντα ενήλικα με ενεργό πνευμονική φυματίωση. Αν και σε ορισμένες μελέτες το αποτέλεσμα των IGRAs συσχετίζεται καλύτερα με το βαθμό έκθεσης σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση εδείχθη ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών. Στην ίδια μετα-ανάλυση όταν έγινε σύγκριση μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε φυματίωση παιδιών εδείχθη ότι η πιθανότητα θετικού αποτελέσματος (Προσαρμοσμένος Σχετικός Λόγος - ΠΣ) ήταν υψηλότερη για τη δοκιμασία QFT (ΠΣ 3.51 95% ΔΕ 1.85-6.66) σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ) (ΠΣ 1.93 95% ΔΕ 0.98-3.77) ή τη δοκιμασία T.SPOT. TB (ΠΣ 1.31 95% ΔΕ 0.76-2.77). Λόγω της σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των διαφόρων μεθόδων και της μεγάλης διακύμανσης των διαστημάτων αξιοπιστίας δεν είναι δυνατό να αποδειχθεί ανωτερότητα κάποιας από τις τρεις δοκιμασίες.<sup>128</sup>

Μια τρίτη προσέγγιση της εκτίμησης της ευαισθησίας των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης θα μπορούσε να είναι η εκτίμηση του ποσοστού των ατόμων με θετική ή αρνητική IGRA που θα αναπτύξει ενεργό νόσο μέσα στο χρόνο. Η ύπαρξη μιας δοκιμασίας ικανής να ανιχνεύσει τα άτομα που έχουν το μέγιστο κίνδυνο να εκδηλώσουν φυματίωση μεταξύ αυτών που έχουν μολυνθεί, θα επέτρεπε την πιο επιλεκτική χορήγηση θεραπείας σε αυτούς που πρόκειται να έχουν το μέγιστο όφελος. Για το λόγο αυτό μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης για την ανάπτυξη ενεργού νόσου ατόμων που έχουν εκτεθεί παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Δύο τέτοιες μελέτες σε παιδιά, οι οποίες έχουν διεξαχθεί στην Ιαπωνία<sup>161</sup> και τη Γερμανία<sup>162</sup> έχουν αναφέρει χαμηλή θετική προγνωστική αξία 0% (95% ΔΕ 0-35) και 43% (95% ΔΕ 16-75)

αλλά υψηλή αρνητική προγνωστική αξία 100% (95% ΔΕ 0-1.5) και 100% (95% ΔΕ 0-3) αντίστοιχα.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ώστε να μπορεί να δοθεί μία σαφής εικόνα της ευαισθησίας των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματιώδους λοίμωξης.

Η εκτίμηση της ειδικότητας των IGRAs στην ανίχνευση παιδιών με λανθάνουσα φυματίωση είναι επίσης προβληματική. Μελέτες σε υγιή άτομα χαμηλού κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό της νόσου χρησιμοποιούνται για εκτίμηση της ειδικότητας. Από διάφορες μελέτες αναφέρεται ότι η ειδικότητα των IGRAs είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux.<sup>163</sup>

**Συμπερασματικά**, φαίνεται ότι οι IGRAs έχουν συγκρίσιμη ευαισθησία με τη δερμοαντίδραση Mantoux, αλλά υψηλότερη ειδικότητα, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι IGRAs είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στις χώρες αυτές για την εκτίμηση ατόμων που έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το εμβόλιο BCG ή έχουν λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες οι IGRAs δεν φαίνεται να πλεονεκτούν σε σύγκριση με τη Mantoux, ενώ επιπλέον έχουν αυξημένο κόστος και η χρήση τους απαιτεί οργανωμένο εργαστήριο. Για τους λόγους αυτούς η χρήση των IGRAs δεν συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στις περιοχές αυτές του κόσμου.

Οι IGRAs δεν είναι τόσο ευαίσθητες, ώστε ένα αρνητικό αποτέλεσμα να αποκλείει τη φυματιώδη λοίμωξη, ούτε τόσο ειδικές ώστε ένα θετικό αποτέλεσμα να την επιβεβαιώνει.

Είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για νέες δοκιμασίες με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της ενεργού και της λανθάνουσας φυματίωσης της παιδικής ηλικίας.

#### **4.2.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στη χρήση των IGRAs στα παιδιά**

Τα πλεονεκτήματα των IGRAs σε σύγκριση με τη δοκιμασία Mantoux είναι ότι η ερμηνεία τους είναι πιο αντικειμενική, δεν παρατηρούνται ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω εμβολιασμού με BCG ή ευαισθητοποίησης από άτυπα

μυκοβακτηρίδια, δεν απαιτείται 2<sup>η</sup> επίσκεψη για ολοκλήρωση της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι διαθέσιμο εντός 24-48 ωρών και δεν παρατηρείται το φαινόμενο *boosting*.<sup>98,101,164</sup>

Τα μειονεκτήματα των IGRAs σε σύγκριση με τη δοκιμασία *Mantoux* είναι η ανάγκη λήψης αίματος, απαιτείται εργαστήριο και εμπειρία στην εκτέλεση της δοκιμασίας, το κόστος είναι υψηλότερο, τα στοιχεία εφαρμογής σε παιδιά < 5 ετών είναι ανεπαρκή, ενώ παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα απροσδιόριστων αποτελεσμάτων σε μικρά παιδιά.

#### **4.2.6 Χρήση των νέων ανοσοδιαγνωστικών μεθόδων στην κλινική πράξη στα παιδιά**

Οι μέθοδοι αυτές έχουν εισαχθεί τα τελευταία χρόνια στην κλινική πράξη και έχουν δημοσιευτεί συστάσεις για τη χρήση τους σε διάφορες εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από οργανισμούς όπως το *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* στις Η.Π.Α.,<sup>165</sup> το *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* στο Ηνωμένο Βασίλειο,<sup>166</sup> το *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)*<sup>167</sup>

Τόσο η δοκιμασία *Mantoux* όσο και οι IGRAs είναι μέθοδοι που έχουν περιορισμούς.

Επομένως θα πρέπει να εξετάζονται με οποιαδήποτε μέθοδο μόνο παιδιά με παράγοντα κινδύνου για φυματίωση, παιδιά με νόσο ή κατάσταση που μπορεί να απαιτεί σημαντική θεραπευτική ανοσοκαταστολή ή παιδιά με υποψία νόσου.

Στην απόφαση επιλογής της δοκιμασίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η ευαισθησία και η ειδικότητα. Σε περιπτώσεις που είναι επιθυμητή υψηλή ειδικότητα (ιστορικό *BCG* εμβολιασμού), μια IGRA προτιμάται. Μπορεί να χρησιμοποιείται μόνη ή για επιβεβαίωση ή όχι προηγούμενου αποτελέσματος της δερμοαντίδρασης *Mantoux*. Σε περιπτώσεις στις οποίες υψηλή ευαισθησία απαιτείται (ενδεχόμενη φυματιώδης νόσος ή χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας), *Mantoux* ή IGRA (ή και οι δύο δοκιμασίες) μπορεί να γίνουν. Κάθε θετικό αποτέλεσμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα της IGRA δεν αποκλείει φυματιώδη λοίμωξη και θα πρέπει να ερμηνεύεται σε συνδυασμό με άλλα στοιχεία.

Σε περίπτωση που η IGRA είναι απροσδιόριστη ή οριακή ή αναξιόπιστη πρέπει να γίνει επανάληψη της δοκιμασίας ή της δερμοαντίδρασης Mantoux.

Οι IGRAs δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ ενεργού και λανθάνουσας φυματίωσης και δεν έχουν θέση στη μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη νόσο.

Οι IGRAs θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά.

Η χρήση των IGRAs δεν συνιστάται από τον Π.Ο.Υ σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για χρήση των IGRAs σε παιδιά <5 ετών για διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης. Μερικοί υποστηρίζουν τη χρήση τους σε παιδιά 2-4 ετών, κυρίως εάν υπάρχει ιστορικό εμβολιασμού με BCG.<sup>142,168-172</sup>

Οι περισσότεροι δεν υποστηρίζουν τη χρήση των IGRAs σε παιδιά < 2 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων και η δερμοαντίδραση Mantoux προτιμάται.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του NICE 2011 για διάγνωση λανθάνουσας φυματίωσης σε παιδιά >5 ετών γίνεται δερμοαντίδραση Mantoux και εάν είναι θετική εξετάζεται η διενέργεια IGRA. Σε παιδιά < 5 ετών με ιστορικό επαφής με πάσχοντα γίνεται δερμοαντίδραση Mantoux. Εάν είναι θετική, αποκλεισμός ενεργού νόσου και θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης, εάν η δερμοαντίδραση Mantoux είναι αρνητική γίνεται IGRA 6 εβδομάδες μετά και επανάληψη της δερμοαντίδρασης Mantoux.

Οι συστάσεις της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας για τη χρήση της δερμοαντίδρασης Mantoux και των IGRAs στα παιδιά φαίνονται στον **πίνακα 9**.<sup>2,173</sup>

## Πίνακας 9. Συστάσεις για χρήση της Mantoux και IGRA στα παιδιά

### **Mantoux προτιμάται, IGRA αποδεκτό**

- *παιδιά < 5ετών*

### **IGRA προτιμάται, Mantoux αποδεκτό**

- *παιδιά ≥5ετών που έχουν εμβολιασθεί με BCG ή*
- *παιδιά ≥5ετών που είναι απίθανο να επιστρέψουν για εκτίμηση της Mantoux*

### **Και οι δύο δοκιμασίες Mantoux και IGRA μπορεί να εξετάζονται όταν:**

- *το αρχικό και επαναλαμβανόμενο IGRA αποτέλεσμα είναι απροσδιόριστο*
- *το αποτέλεσμα της αρχικής δοκιμασίας (Mantoux ή IGRA) είναι αρνητικό και:*
  - *υπάρχει κλινική υποψία για νόσο*
  - *υπάρχει παράγοντας κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη και ο κίνδυνος για εξέλιξη και κακή έκβαση είναι υψηλός*
- *η Mantoux είναι θετική και*
  - *το παιδί είναι ≥5 ετών και έχει ιστορικό εμβολιασμού με BCG*
  - *επιπλέον απόδειξη χρειάζεται για συμμόρφωση στη θεραπεία*

### **III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα συγχρονική μελέτη συγκρίθηκε η διαγνωστική αξία της δοκιμασίας QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFR-GIT) με εκείνη της δερμοαντίδρασης Mantoux σε παιδιά με ενεργό φυματίωση ή πιθανή λανθάνουσα φυματίωση σε μια περιοχή χαμηλής ενδημικότητας. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η επίδραση του εμβολιασμού με BCG στο αποτέλεσμα των ως άνω δοκιμασιών.

## 6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την αξιολόγηση των σκοπών της μελέτης εφαρμόσθηκε μια συγχρονική μελέτη σε παιδιά που ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη και εξετάσθηκαν γι αυτό το λόγο στο Ιατρείο Φυματίωσης του Νοσοκομείου Παίδων «Π. και Α. Κυριακού» κατά τη διετία από 1/1/2007 έως 31/12/2008.

Το Ιατρείο Φυματίωσης μαζί με την Μονάδα Λοιμώξεων της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών αποτελεί κέντρο αναφοράς για ασθενείς, που διαμένουν στη κεντρική και νότια Ελλάδα, με πιθανή φυματιώδη λοίμωξη ή νόσο. Περίπου το ήμισυ του συνόλου των περιπτώσεων ενεργού νόσου στα παιδιά που αναφέρονται εθνικά κάθε χρόνο αντιμετωπίζονται σ' αυτή την κλινική.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Π. και Α. Κυριακού». Συναίνεση για συμμετοχή μετά από ενημέρωση ζητήθηκε από τους γονείς όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 295 παιδιά και έφηβοι ηλικίας  $\leq 15$  ετών.

Για όλους τους συμμετέχοντες κατεγράφησαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα κοινωνικοοικονομικά δεδομένα καθώς και πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό σχετικά με πιθανή έκθεση στη φυματίωση.

Σε ασθενείς με ενεργό νόσο έγινε επίσης λεπτομερής καταγραφή των κλινικών εκδηλώσεων, καθώς και των μικροβιολογικών και απεικονιστικών ευρημάτων.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε κλινική εκτίμηση και διενεργήθηκε έλεγχος με δερμοαντίδραση Mantoux και δοκιμασία QFT-GIT.

Η διενέργεια της δοκιμασίας QFT-GIT δεν ήταν εφικτή σε 4 (1,40%) συμμετέχοντες λόγω άρνησης αιμοληψίας ( $n=2$ ), απώλειας δείγματος ( $n=1$ ) και



καθυστέρησης στην επεξεργασία του δείγματος ( $n=1$ ). Τα παιδιά αυτά αποκλείστηκαν από όλες τις στατιστικές αναλύσεις.

Μεταξύ των υπολοίπων συμμετεχόντων ( $n=291$ ) υπήρξε ολοκληρωμένη εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένου και του ιστορικού προηγούμενου εμβολιασμού με BCG, σε 286 (98,30%) παιδιά, τα οποία απετέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης.

## 6.1 Ορισμοί

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν ως ακολούθως:

- 1) παιδιά με ενεργό φυματίωση: επιβεβαιωμένη, ενδεχόμενη ή πιθανή νόσο,
- 2) παιδιά σε αυξημένο κίνδυνο για λανθάνουσα φυματίωση λόγω ιστορικού επαφής (γνωστός χρόνος έκθεσης) με ενήλικα που είχε ενεργό μεταδοτική νόσο και
- 3) άλλα παιδιά σε αυξημένο κίνδυνο για λανθάνουσα φυματίωση λόγω προέλευσης από χώρα υψηλού επιπολασμού της νόσου ή ανεύρεσης θετικής φυματινοαντίδρασης σε άλλα μέλη της οικογένειας.

Η ενεργός φυματίωση ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του CDC.<sup>174</sup>

Η διάγνωση της φυματίωσης θεωρήθηκε επιβεβαιωμένη εάν: α) το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης απομονώθηκε σε καλλιέργεια από δείγμα του ασθενούς, β) DNA του μυκοβακτηριδίου ανιχνεύτηκε και/ή το άμεσο παρασκεύασμα ήταν θετικό για οξεάντοχα βακτήρια.

Όταν η εργαστηριακή επιβεβαίωση δεν ήταν δυνατή, η κλινική διάγνωση της ενδεχόμενης φυματίωσης γινόταν με βάση τη δερμοαντίδραση Mantoux και τα κλινικά ευρήματα.

Περιπτώσεις που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια για ενδεχόμενη νόσο και που είχαν επίσης θετικό ιστορικό επαφής θεωρήθηκαν ότι έχουν πιθανή φυματίωση.

Η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης τέθηκε σε παιδιά τα οποία δεν παρουσίαζαν συμπτώματα ή κλινικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση και είχαν θετική δερμοαντίδραση Mantoux και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Παιδιά στα οποία διαπιστώθηκε η παρουσία περιορισμένης έκτασης ινωδών στοιχείων

ή αποπιτανώσεων στην ακτινογραφία θώρακος θεωρήθηκε ότι επίσης πάσχουν από λανθάνουσα φυματίωση.

Οι συμμετέχοντες με πρόσφατο (<1 χρόνο) θετικό ιστορικό επαφής ταξινομήθηκαν περαιτέρω ανάλογα με τη συχνότητα της επαφής με τον πάσχοντα ενήλικα σε τρεις κατηγορίες:

1) ενδοοικογενειακή επαφή, η οποία περιελάμβανε όλα τα παιδιά που διέμεναν στο ίδιο σπίτι με ενήλικα πάσχοντα από πνευμονική φυματίωση,

2) μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή, η οποία περιελάμβανε παιδιά που είχαν συχνή επαφή και

3) μη ενδοοικογενειακή περιστασιακή επαφή, η οποία περιελάμβανε παιδιά που είχαν περιστασιακή επαφή με πάσχοντα ενήλικα.

Οι συμμετέχοντες με ιστορικό επαφής οι οποίοι μετά την αρχική εκτίμηση διαπιστώθηκε ότι πάσχουν από ενεργό νόσο ταξινομήθηκαν στην ομάδα της ενεργού νόσου.

## 6.2 Δερμοαντίδραση Mantoux

Η δερμοαντίδραση Mantoux έγινε και εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις δημοσιευμένες οδηγίες.<sup>71,72</sup> Χρησιμοποιήθηκε η φυματίνη (purified protein derivative, PPD) RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) η οποία χορηγείται με ενδοδερμική ένεση 0.1 ml ή 2 tuberculin units στο αντιβράχιο.

Ένα εκπαιδευμένο μέλος του ιατρείου εκτιμούσε την εγκάρσια διάμετρο της διήθησης 48-72 ώρες μετά την εκτέλεση με τη μέθοδο της ψηλάφησης.

Άτομα με κλινικά συμπτώματα ή σημεία συμβατά με ενεργό νόσο και/ή θετικό ιστορικό επαφής θεωρήθηκαν ότι έχουν θετική φυματινοαντίδραση εάν η διήθηση ήταν  $\geq 5\text{mm}$ . Το όριο της δερμοαντίδρασης Mantoux για τα άλλα υψηλού κινδύνου παιδιά ήταν  $\geq 10\text{mm}$  ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού με BCG.<sup>175</sup>

Σε έναν αριθμό παιδιών που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου με αρνητικό ιστορικό επαφής, η δερμοαντίδραση Mantoux έγινε σε ανιχνευτικό έλεγχο στην κοινότητα και στη συνέχεια εκτιμήθηκαν στο ιατρείο φυματίωσης.

### 6.3 Δοκιμασία QFT-GIT

Η δοκιμασία QFT-GIT έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή.<sup>99</sup> Ένα κυβικό εκατοστό (ml) ολικού αίματος τοποθετούνταν σε κάθε ένα από τα τρία διαφορετικά σωληνάρια. Το πρώτο σωληνάριο περιείχε ηπαρίνη (αρνητικό δείγμα αναφοράς), το δεύτερο φυτοαιμοσυγκολλητίνη ως μιτογόνο (θετικό δείγμα αναφοράς) και το τρίτο αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης ESAT-6, CFP-10 και TB7.7. Κάθε σωληνάριο ανακινούνταν μέχρι δέκα φορές και εντός 2 ωρών επωαζόταν στους 37° C για 24 ώρες. Ακολουθούσε φυγοκέντρηση και το υπερκείμενο φυλασσόταν στους -70° C.

Η παραγόμενη ποσότητα ιντερφερόνης γ μετρήθηκε με τη μέθοδο ELISA. Η ποσότητα της ιντερφερόνης γ που παραγόταν μετά από διέγερση με τα αντιγόνα υπολογιζόταν μετά από αφαίρεση της παραγόμενης ποσότητας στο σωληνάριο του αρνητικού δείγματος αναφοράς.

Το όριο για ένα θετικό αποτέλεσμα ήταν  $\geq 0.35 \text{ IU/ml}$ . Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρήθηκε απροσδιόριστο εάν η συγκέντρωση της ιντερφερόνης γ στο σωληνάριο με τα αντιγόνα ήταν  $< 0.35 \text{ IU/ml}$  και ταυτόχρονα τα επίπεδα της INF-γ στο σωληνάριο με μιτογόνο μείον την αντίστοιχη στο αρνητικό δείγμα αναφοράς ήταν  $< 0.5 \text{ IU/ml}$  ή η συγκέντρωση στο αρνητικό δείγμα αναφοράς ήταν  $> 8.0 \text{ IU/ml}$ .<sup>95</sup>

### 6.4 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με SAS version 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC) Το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως  $P \leq 0,05$ . Οι ποσοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με την δοκιμασία Student's T- test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με την δοκιμασία  $\chi^2$ . Η δοκιμασία Kappa( $\kappa$ ) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συμφωνίας μεταξύ της φυματινοαντίδρασης και της δοκιμασίας QFT-GIT σε κάθε ομάδα ασθενών, διαστρωματοποιημένα ανάλογα με το ιστορικό προηγούμενου εμβολιασμού με BCG. Η συμφωνία μεταξύ της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT θεωρήθηκε πτωχή εάν  $\kappa \leq 0.2$ , ασθενής εάν  $0.21 \leq \kappa \leq 0.40$ , μέτρια εάν  $0.41 \leq \kappa \leq 0.60$ , καλή εάν  $0.61 \leq \kappa \leq 0.80$ , και άριστη εάν  $0.81 \leq \kappa \leq 1.00$ .

Όλες οι περιπτώσεις με απροσδιόριστο αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT εξαιρέθηκαν από όλες τις αναλύσεις.

Η πολυπαραγοντική λογαριθμική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης θετικών αποτελεσμάτων βάσει των δοκιμασιών Mantoux και QFT-GIT.

Οι ανεξάρτητες μεταβλητές περιλάμβαναν προηγούμενο BCG εμβολιασμό, ηλικία και προέλευση από χώρα υψηλής ενδημικότητας. Τιμές >10IU/ml καταγράφηκαν ως 10IU/ml σε όλες τις αναλύσεις.

## 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Από το σύνολο των παιδιών της μελέτης ( $n=286$ ), τα 37 (12,90%) είχαν ενεργό φυματίωση, τα 99 (34,60%) πρόσφατη επαφή με ενήλικα πάσχοντα από ενεργό μεταδοτική νόσο και τα 150 (52,40%) ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για λανθάνουσα φυματίωση για άλλους λόγους.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη περιγράφονται στον **πίνακα 10**. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη μέση ηλικία μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Με βάση την ηλικία τα παιδιά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες <5 ετών και >5 ετών. Αυτές οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το φύλο και τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά.

Συνολικά η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 125(43,70%) ενώ η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 220 (76,90%) συμμετέχοντες. Απροσδιόριστα αποτελέσματα της δοκιμασίας QFT-GIT παρατηρήθηκαν σε 9 (3,10%) παιδιά. Η μέση ηλικία παιδιών με θετικό ( $7,40\pm 4,20$  έτη) και απροσδιόριστο αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT ( $5,50\pm 4,30$  έτη) δεν διέφερε σημαντικά ( $P=0.69$ ).

**Πίνακας 10. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά  
του πληθυσμού της μελέτης**

	<b>Ενεργός φυματίωση n=37(%)</b>	<b>Ιστορικό επαφής με ενήλικα πάσχοντα από φυματίωση n=99 (%)</b>	<b>Αυξημένου* κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη n=150 (%)</b>
<b>Φύλο</b>			
<i>Αρρεν/θήλυ</i>	0,90	1,36	1,08
<b>Ηλικία</b>			
<i>Μέση ± ΣΑ(έτη)</i>	6,50 ± 4,40	8,00 ± 4,70	8,00 ± 4,10
<i>&lt; 5 ετών</i>	17(46,00)	31(31,30)	35(23,30)
<i>≥5 - &lt;10 ετών</i>	11(29,70)	27(27,30)	62(41,30)
<i>≥10 - &lt;15 ετών</i>	9(24,30)	41(41,40)	53(35,30)
<b>Χώρα γέννησης παιδιού</b>			
<i>Ελλάδα</i>	29 (78,30)	90 (90,90)	80 (53,30)
<i>Άλλη χαμηλής επίπτωσης χώρα</i>	3 (8,10)	4 (4,00)	11 (7,30)
<i>Υψηλής επίπτωσης χώρα</i>	5(13,50)	5(5,00)	59(39,30)
<b>Χώρα γέννησης γονέων</b>			
<i>Ελλάδα</i>	12 (32,40)	70 (70,70)	23 (15,30)
<i>Άλλη χαμηλής επίπτωσης χώρα</i>	5 (13,50)	11 (11,10)	14 (9,30)
<i>Υψηλής επίπτωσης χώρα</i>	20 (54,00)	18 (18,20)	113 (75,30)
<b>Μέγεθος Mantoux</b>			
<i>&lt;5mm</i>	2 (5,40)	44(44,40)	8(5,30)
<i>5-9mm</i>	1 (2,70)	0(0,00)	12(8,00)
<i>10-15mm</i>	13(35,10)	33(33,30)	74(49,30)
<i>&gt;15mm</i>	21(56,80)	22(22,20)	56(37,30)
<b>Εμβολιασμός με BCG</b>			
<i>Όχι</i>	28 (75,70)	53 (53,50)	63 (42,00)
<i>Ναι</i>	9 (24,30)	46 (46,50)	87 (58,00)

\* Αυξημένου κινδύνου λόγω καταγωγής από χώρα με υψηλό επιπολασμό της νόσου ή άλλων μελών στην οικογένεια με θετική δερμοαντίδραση Mantoux

## **7.2 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε ασθενείς με ενεργό νόσο**

Μεταξύ των ασθενών με ενεργό νόσο ( $n=37$ ), 35,10%( $n=13$ ) είχαν επιβεβαιωμένη νόσο, 32,40%( $n=12$ ) είχαν πιθανή και 32,40%( $n=12$ ) είχαν ενδεχόμενη νόσο ( πίνακας 11).

Είκοσι εννέα ( $n=29$ ) ασθενείς είχαν πνευμονική νόσο, ενώ οι υπόλοιποι είχαν εξωπνευμονική νόσο, περιλαμβανομένης της λεμφαδενοπάθειας ( $n=3$ ), κεγχροειδούς φυματίωσης ( $n=1$ ), μηνιγγίτιδας ( $n=2$ ), φυματιώδους σπονδυλίτιδας ( $n=1$ ) και οδοντικού αποστήματος ( $n=1$ ).

Στο σύνολο των ασθενών με ενεργό νόσο, η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 35 (94,60%) ασθενείς και αρνητική σε 2(5,40%)παιδιά που είχαν επιβεβαιωμένη βακτηριολογικά νόσο. Η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 31 (83,80%), αρνητική σε 3 (8,10%) και απροσδιόριστη σε 3 (8,10%) ασθενείς (πίνακας 11).

Τουλάχιστον μία από τις δύο δοκιμασίες ή και οι δύο ήταν θετικές σε 36/37(97,30%) ασθενείς.

**Στους ασθενείς με ενεργό νόσο η συμφωνία μεταξύ της δερμοαντίδρασης Mantoux και της QFT-GIT ήταν 88,20%. (Πίνακας 12).**

Μεταξύ των μη εμβολιασμένων με BCG παιδιών με ενεργό νόσο η συμφωνία ήταν 100%.

**Μεταξύ των εμβολιασμένων με BCG παιδιών η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών περιοριζόταν σε 62,50% μολονότι ο συνολικός αριθμός ήταν μικρός (πίνακας 12).**

Μεταξύ των παιδιών με επιβεβαιωμένη νόσο( $n=13$ ), η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 11(84,60%) παιδιά και αρνητική σε 2(15,40%) ασθενείς. Η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 11(84,60%) και απροσδιόριστη σε 2(15,40%) ασθενείς με κεγχροειδή φυματίωση (Mantoux αρνητική) και φυματιώδη σπονδυλίτιδα (Mantoux θετική) (πίνακας11). **Η συμφωνία μεταξύ της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT σε αυτή την ομάδα ασθενών ήταν 90,90%(10/11) (πίνακας 12).**

Η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 11/12(91,70%) παιδιά με πιθανή νόσο και σε 9/12(75,00%) με ενδεχόμενη νόσο, ενώ η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε όλα τα παιδιά αυτών των υποομάδων (πίνακας 11).

**Σε παιδιά με πιθανή ή ενδεχόμενη νόσο η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ήταν 91,70%(11/12) και 81,80%(9/11) αντίστοιχα και ήταν άριστη ( $\kappa=1$ ) σε παιδιά που δεν είχαν ιστορικό εμβολιασμού με BCG (πίνακας 12,13).**

**Αντίθετα σε παιδιά με πιθανή ή ενδεχόμενη νόσο και θετικό ιστορικό εμβολιασμού με BCG, η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών περιοριζόταν στο 50% και 60% αντίστοιχα (πίνακας 13).**

### **7.3 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε παιδιά με ιστορικό επαφής με ενήλικα πάσχοντα από μεταδοτική φυματίωση**

Συνολικά, η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 55/99 (55,60%) των παιδιών με θετικό ιστορικό επαφής, ενώ η QFT-GIT ήταν θετική μόνο σε 32/99(32,30%) (πίνακας 11).

Η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 22/60 (36,70%) παιδιά με ενδοοικογενειακή επαφή, σε 9/28(32,10%) αυτών με μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή και σε 1/11(9,10%) παιδιών με περιστασιακή επαφή με ενήλικα με φυματίωση (πίνακας 11).

Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 30/60(50%), 18/28 (67,90%) και 7/11 (63,60%) των παιδιών αυτών των υποομάδων αντίστοιχα.

**Μεταξύ των παιδιών με θετικό ιστορικό επαφής η συνολική συμφωνία μεταξύ δερμοαντίδρασης Mantoux και δοκιμασίας QFT-GIT ήταν 71,60% (68/95) και κρίθηκε ως μέτρια ( $\kappa=0,46$ ) (πίνακας 12).**

**Στις διάφορες υποομάδες η συμφωνία μεταξύ της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT ήταν 82,40% (47/57) στα παιδιά με ενδοοικογενειακή επαφή, 59,20% (16/27) σε εκείνα με μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή και 45,40%**

**(5/11) στα παιδιά με περιστασιακή επαφή με ενήλικα με φυματίωση και η συμβατότητα των δοκιμασιών ήταν καλή (κ=0,65), ασθενής (κ=0,27) και πτωχή (κ=0,11) αντίστοιχα (πίνακας 12).**

*Παρόμοια με τα προηγούμενα ευρήματα σε ενεργό φυματίωση, ασυμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών παρατηρήθηκε ανάλογα με το ιστορικό εμβολιασμού με BCG (σχήμα 8).*

**Ειδικότερα, σε μη εμβολιασμένα με BCG παιδιά που είχαν επαφή με ενήλικα με φυματίωση και η συμφωνία (96,20%) και η συμβατότητα των δοκιμασιών(κ=0,91) ήταν άριστη (πίνακας 13).**

**Η συμφωνία ήταν υψηλότερη σε παιδιά με ιστορικό ενδοοικογενειακής επαφής(κ=1,00), ενώ ήταν μέτρια (κ=0,57) σε παιδιά με λιγότερο συχνή, μη ενδοοικογενειακή επαφή. Η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ήταν ασθενής προς πτωχή στις υποομάδες των εμβολιασμένων με BCG παιδιών (πίνακας 13).**

#### **7.4 Αποτελέσματα των δοκιμασιών σε άλλα παιδιά αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη**

*Στα παιδιά υψηλού κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη αλλά χωρίς γνωστό ιστορικό επαφής με ενήλικα πάσχοντα (n=150), η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν θετική σε 86,70% (n=130), ενώ η QFT-GIT ήταν θετική μόνο σε 41,30% (n=62) (πίνακας 11). Η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ήταν πτωχή (κ=0,10) (πίνακας 12).*

**Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες ομάδες, η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ήταν ασθενής (κ=0,34) ακόμα και στα μη εμβολιασμένα παιδιά, ενώ η συμφωνία ήταν πτωχή (κ=0,02) σε εμβολιασμένα παιδιά (πίνακας 13, σχήμα 8).**



**Ασύμφωνα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε 17/62(27,40%) μη εμβολιασμένα υψηλού κινδύνου παιδιά από τα οποία 15 είχαν Mantoux(+)/QFT-GIT(-) και 2 είχαν Mantoux(-)/QFT-GIT(+).**

Το μέγεθος της δερμοαντίδρασης Mantoux στα παιδιά με Mantoux(+)/QFT-GIT(-) κυμαινόταν μεταξύ 10mm και 14mm σε 11 συμμετέχοντες και από 15mm έως 18mm σε 4.

**Ασύμφωνα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν συχνότερα σε εμβολιασμένα με BCG παιδιά (57/86,66,30%),** συγκρινόμενα με μη εμβολιασμένα παιδιά(17/62,27,40%) και στις περισσότερες περιπτώσεις(55/57) ήταν Mantoux(+)/QFT-GIT(-). Στις τελευταίες περιπτώσεις, η δερμοαντίδραση Mantoux κυμαινόταν μεταξύ 15mm και 19mm σε 26/55 (47,30%) και ήταν  $\geq 20\text{mm}$  σε 9/55(16,40%).

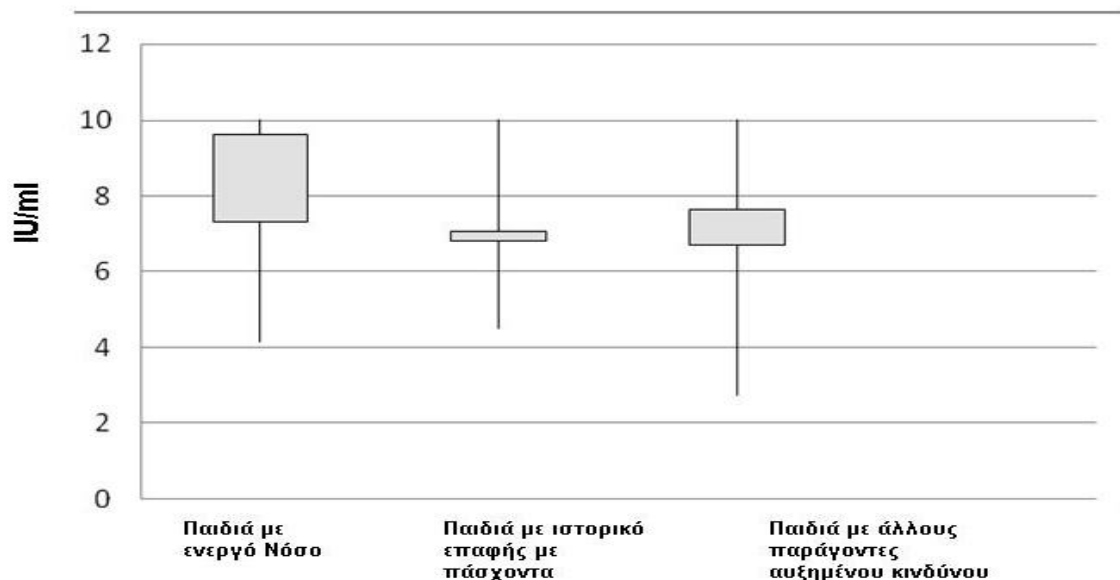
#### **7.5 Ποσοτικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT**

Η μέση τιμή ( $\pm \Sigma A$ ) της συγκέντρωσης της ιντερφερόνης  $\gamma$  στη δοκιμασία QFT-GIT σε παιδιά με ενεργό φυματίωση ( $7,32 \pm 3,37 \text{ IU/ml}$ ) ήταν υψηλότερη σε σχέση με εκείνα με λανθάνουσα φυματίωση λόγω πρόσφατης επαφής ( $6,80 \pm 3,25 \text{ IU/ml}$ ,  $P < 0.0001$ ) ή εκείνα με άλλους παράγοντες κινδύνου ( $6,71 \pm 7,59 \text{ IU/ml}$ ,  $P < 0.0001$ ).

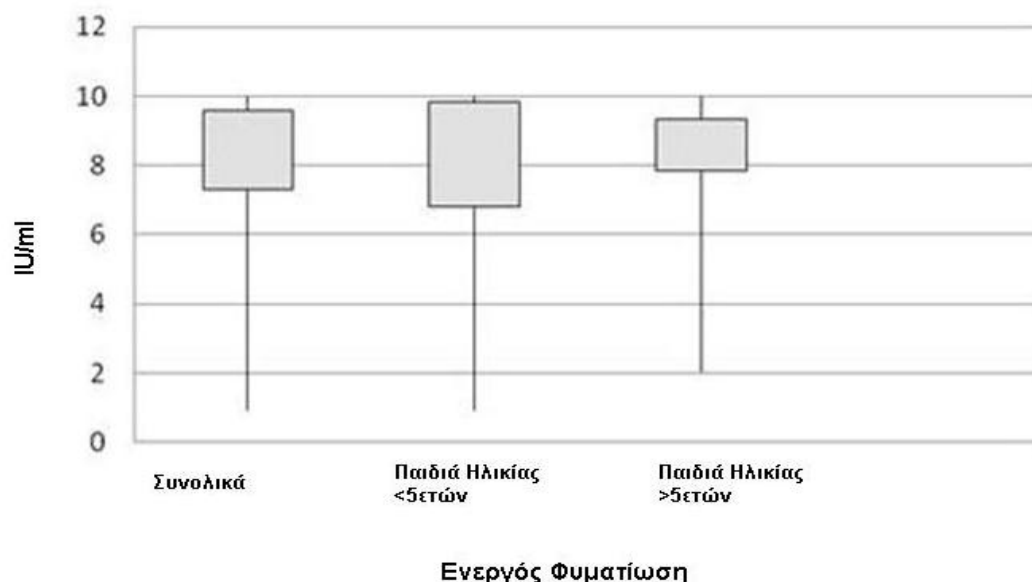
Οι μέσες ποσοτικές τιμές της δοκιμασίας QFT-GIT σε παιδιά με ενεργό νόσο διέφεραν σημαντικά από αυτές των παιδιών με λανθάνουσα φυματίωση λόγω πρόσφατης επαφής ( $t\text{-test: } 11.63$ ,  $p\text{-value} < 0.0001$ ) ή άλλων παραγόντων κινδύνου ( $t\text{-test: } 15,26$ ,  $p\text{-value} < 0.0001$ ). Οι μέσες ποσοτικές τιμές της δοκιμασίας QFT-GIT δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ της δεύτερης και τρίτης ομάδας (σχήμα 7α).

Οι μέσες ποσοτικές τιμές της δοκιμασίας QFT-GIT δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ νεότερων (<5 ετών) και μεγαλύτερων (>5 ετών) παιδιών με ενεργό (μικρότερα παιδιά:  $6,80 \pm 3,92$ , μεγαλύτερα παιδιά:  $7,84 \pm 2,76$ ,  $P = 0.3952$ ) ή λανθάνουσα φυματίωση (μικρότερα παιδιά:  $6,82 \pm 3,81$ , μεγαλύτερα παιδιά:  $6,79 \pm 3,20$ ,  $P = 0.9838$ ), (σχήμα 7β, 7γ).

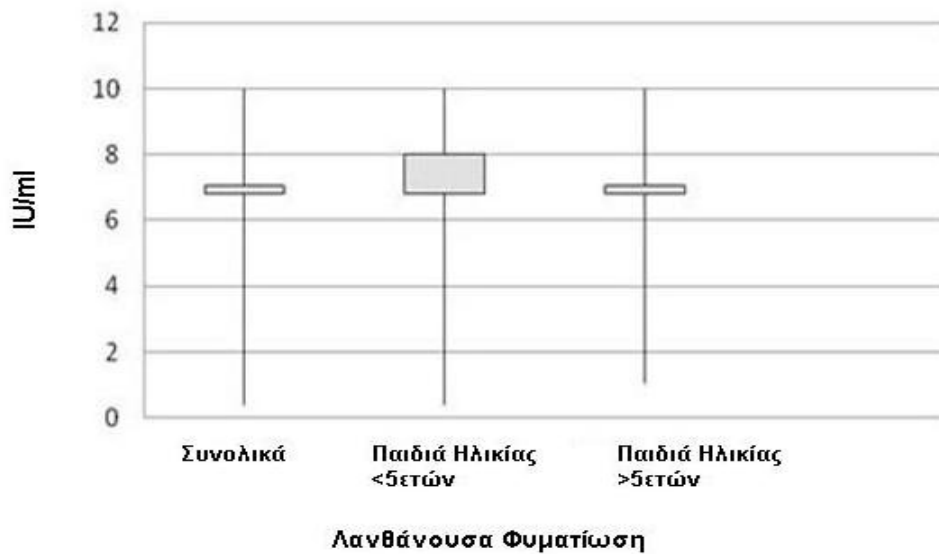
**Σχήμα7α. Ποσοτικές τιμές IFN-γ σε παιδιά με ενεργό νόσο και λανθάνουσα φυματίωση που ελέγχθηκαν λόγω πρόσφατης επαφής με πάσχοντα ή άλλων παραγόντων αυξημένου κινδύνου**



**Σχήμα7β. Μέσες ποσοτικές τιμές IFN-γ σε παιδιά με ενεργό νόσο ανάλογα με την ηλικία**



**Σχήμα7γ. Μέσες ποσοτικές τιμές IFN-γ σε παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση ανάλογα με την ηλικία**



#### **7.6 Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT**

Όσον αφορά το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι προηγούμενος εμβολιασμός με BCG ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που σχετιζόταν σημαντικά με το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux ( ΠΣ:20,34, 95% ΔΕ:5,60-73,89).

Όσον αφορά το αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η καταγωγή από χώρα με υψηλό επιπολασμό της φυματίωσης (ΠΣ:3,32,95% ΔΕ:1,07-10,35) και η ηλικία των παιδιών (ΠΣ:1,14, 95% ΔΕ:1,00-1,29) σχετιζόταν με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT. Προηγούμενος εμβολιασμός με BCG ήταν σημαντικά αντιστρόφως σχετιζόμενος με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT (ΠΣ:0,19, 95% ΔΕ:0,06-0,60).

**Πίνακας 11. Αποτελέσματα της Mantoux  
και δοκιμασίας QFT-IT ανάλογα με την ομάδα των ασθενών**

Ομάδα ασθενών	N	Mantoux *				Δοκιμασία QFT-IT		
		>15mm v (%)	10-15mm v (%)	5-9mm v (%)	<5mm v (%)	θετική v (%)	αρνητική v (%)	Απροσδ. v (%)
Όλα τα παιδιά	286	99 (34,60)	120 (42,00)	13 (4,50)	54 (18,90)	125 (43,70)	152 (53,10)	9 (3,10)
Ενεργός φυματίωση	37	21 (56,80)	13 (35,10)	1 (2,70)	2 (5,40)	31 (83,80)	3 (8,10)	3 (8,10)
Επιβεβαιωμένη Πιθανή	13	6 (46,20)	4 (30,80)	1 (7,70)	2 (15,40)	11 (84,60)	0 (0,00)	2 (15,40)
Ενδεχόμενη	12	8 (66,70)	4 (33,30)	0 (0,00)	0 (0,00)	11 (91,70)	1 (8,30)	0 (0,00)
Επαφή με ενήλικα πάσχοντα από φυματίωση	12	7 (58,30)	5 (41,70)	0 (0,00)	0 (0,00)	9 (75,00)	2 (16,70)	1 (8,30)
Επαφή με ενήλικα πάσχοντα από φυματίωση	99	22 (22,20)	33 (33,30)	0 (0,00)	44 (44,40)	32 (32,30)	63 (63,60)	4 (4,00)
Ενδοοικογενειακή επαφή	60	12 (20,00)	18 (30,00)	0 (0,00)	30 (50,00)	22 (36,70)	35 (58,30)	3 (5,00)
Μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή	28	7 (25,00)	11 (39,30)	0 (0,0)	10 (35,7)	9 (32,10)	18 (64,30)	1 (3,6)
Περιστασιακή επαφή	11	3 (27,30)	4 (36,40)	0 (0,00)	4 (36,40)	1 (9,10)	10 (90,90)	0 (0,00)
Αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη	150	56 (37,30)	74 (49,30)	12 (8,00)	8 (5,30)	62 (41,30)	86 (57,30)	2 (1,30)

\* Mantoux όρια: παιδιά με συμπτώματα ή σημεία συμβατά με ενεργό νόσο και/ή θετικό ιστορικό επαφής  $\geq 5\text{mm}$ , άλλα υψηλού κινδύνου  $\geq 10\text{mm}$ , QFT-IT, QuantiFERON-TB Gold In-tube

**Πίνακας 12. Συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών Mantoux και QFT-GIT και δοκιμασία kappa (κ) μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών**

Ομάδα ασθενών	Δοκιμασία QFT-GIT			Συμφωνία (%)	κ (ΣΛ)
	Θετικό ν (%)	αρνητικό ν (%)	απροσδιόριστο ν (%)		
<i>Ενεργός φυματίωση(ν=37)</i>				88,20	MY
<i>Mantoux θετική</i>	30 (81,10)	3 (8,10)	2 (5,40)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	1 (2,70)	0 (0,00)	1 (2,70)		
<i>Επιβεβαιωμένη (ν=13)</i>				90,90	MY
<i>Mantoux θετική</i>	10 (76,90)	0 (0,00)	1 (7,70)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	1(7,70)	0 (0,00)	1 (7,70)		
<i>Πιθανή (ν=12)</i>				91,70	MY
<i>Mantoux θετική</i>	11 (91,70)	1 (8,30)	0 (0,00)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)		
<i>Ενδεχόμενη (ν=12)</i>				81,80	MY
<i>Mantoux θετική</i>	9 (75,00)	2 (16,70)	1 (8,30)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)		
<i>Επαφή με ενήλικα πάσχοντα (ν=99)</i>				71,60	0,46 (0,08)
<i>Mantoux θετική</i>	29 (29,30)	24 (24,20)	2 (2,00)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	3 (3,00)	39 (39,40)	2 (2,00)		
<i>Ενδοοικογενειακή επαφή (ν=60)</i>				82,40	0,65 (0,10)
<i>Mantoux θετική</i>	20 (33,30)	8 (13,30)	2 (3,30)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	2 (3,30)	27 (45,00)	1 (1,70)		
<i>Μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή (ν=28)</i>				59,20	0,27 (0,14)
<i>Mantoux θετική</i>	8 (28,60)	10 (35,70)	0 (0,00)		
<i>Mantoux αρνητική</i>	1 (3,60)	8 (28,60)	1 (3,60)		
<i>Περιστασιακή επαφή (ν=11)</i>				45,40	0,11 (0,11)

<i>Mantoux</i> θετική	1 (9,10)	6 (54,50)	0 (0,00)		
<i>Mantoux</i> αρνητική	0 (0,00)	4 (36,40)	0 (0,00)		
Άλλα παιδιά αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη (n=150)				50,00	0,10 (0,05)
<i>Mantoux</i> θετική	58 (38,70)	70 (46,70)	2(1,30)		
<i>Mantoux</i> αρνητική	4 (2,70%)	16 (10,70)	0 (0,00)		

\* Απροσδιόριστα αποτελέσματα αποκλείστηκαν από τον υπολογισμό της συμφωνίας μεταξύ *Mantoux* και QFT-GIT, ΜΥ,μη υπολογίσιμο, ΣΛ, σταθερό λάθος.

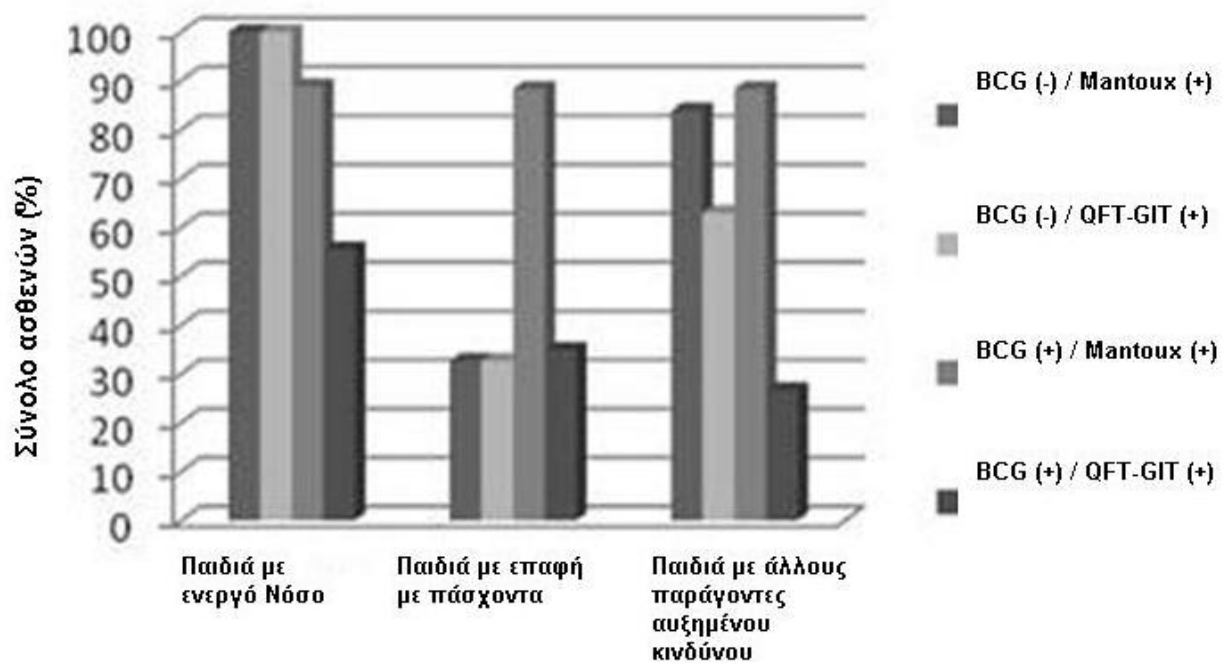
**Πίνακας 13. Συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών Mantoux και QFT-GIT και δοκιμασία kappa (κ) μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών ανάλογα με το ιστορικό BCG εμβολιασμού**

Ομάδα ασθενών*	Ιστορικό BCG εμβολιασμού		Όχι ιστορικό BCG εμβολιασμού	
	Συμφωνία	κ (ΣΛ)	Συμφωνία	κ (ΣΛ)
Ενεργός φυματίωση (n=34)	62,50% (5/8)	MY	100,00% (26/26)	1,00 (-)
Επιβεβαιωμένη (n=11)	100,00% (1/1)	1,00 (-)	100,00% (10/10)	1,00 (-)
Πιθανή (n=12)	50,00% (1/2)	MY	100,00% (10/10)	1,00 (-)
Ενδεχόμενη (n=11)	60,00% (3/5)	MY	100,00% (6/6)	1,00 (-)
Επαφή με ενήλικα πάσχοντα από φυματίωση (n=95)	46,50% (20/43)	0,13 (0,06)	96,20% (50/52)	0,91 (0,06)
Ενδοοικογενειακή επαφή (n=57)	60,00% (12/20)	0,28 (0,14)	100,00% (37/37)	1,00 (0,00)
Μη ενδοοικογενειακή συστηματική επαφή (n=27)	44,40% (8/18)	0,07 (0,07)	88,90% (8/9)	0,61 (0,34)
Περιστασιακή επαφή (n=11)	0,00% (0/5)	MY	83,30% (5/6)	0,57 (0,35)
Άλλα παιδιά αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη (n=148)	33,70% (29/86)	0,02 (0,04)	72,60% (45/62)	0,34 (0,11)

\*Συμμετέχοντες με απροσδιόριστο αποτέλεσμα QFT-IT αποκλείστηκαν από τον υπολογισμό της συμφωνίας μεταξύ της Mantoux και QFT-GIT, MY, μη υπολογίσιμο, ΣΛ, σταθερό λάθος.



**Σχήμα8. Αποτελέσματα δερμοαντίδρασης Mantoux και δοκιμασίας QFT-GIT μεταξύ των εξεταζόμενων σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες σύμφωνα με το ιστορικό εμβολιασμού με BCG**



## 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν την συγχρονική μελέτη, ένας σημαντικός αριθμός παιδιών και εφήβων με πιθανή ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση εξετάσθηκε και αντιμετωπίσθηκε στη Β΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών που είναι κέντρο αναφοράς της παιδικής φυματίωσης με μεγάλη δραστηριότητα. Κάθε παιδί που συμμετείχε στη μελέτη εκτιμήθηκε με τη δερμοαντίδραση Mantoux και τη δοκιμασία QFT-GIT προκειμένου να αξιολογηθεί η εφαρμογή της νέας αυτής ανοσοδιαγνωστικής μεθόδου συγκριτικά με τη δερμοαντίδραση Mantoux στην κλινική πράξη σε μια περιοχή χαμηλής ενδημικότητας, όπως είναι η χώρα μας.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τον διαφορετικό κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη και νόσο και σύμφωνα με το ιστορικό εμβολιασμού τους με BCG. Η δοκιμασία QFT-GIT εξετάσθηκε διότι είναι ευχερώς εφαρμόσιμη και δεν απαιτεί πολύπλοκες εργαστηριακές μεθόδους.

Διαπιστώθηκε ότι η συμφωνία μεταξύ των δύο δοκιμασιών ήταν άριστη στα μη εμβολιασμένα με BCG παιδιά με τον υψηλότερο κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη, ενώ ασύμφωνα αποτελέσματα ήταν πιο συχνά στα εμβολιασμένα παιδιά, κυρίως σε αυτά με την μικρότερη πιθανότητα για λοίμωξη. Σε προηγούμενες μελέτες έχει επίσης δειχθεί ότι ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της δοκιμασίας QFT-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux διαφέρει ανάλογα με τον παιδιατρικό πληθυσμό, κυμαίνεται από πτωχή έως άριστη και είναι καλύτερη σε μη εμβολιασμένους με BCG ασθενείς.<sup>144, 147, 150-160, 176, 177</sup>

Τα ευρήματα της μελέτης, ιδιαίτερα όσον αφορά την ενεργό νόσο, δείχνουν ότι η δοκιμασία QFT-GIT έχει ισοδύναμη ευαισθησία αλλά υψηλότερη ειδικότητα συγκρινόμενη με τη δερμοαντίδραση Mantoux. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών.<sup>128 -132</sup>

Η εφαρμογή της μεθόδου QFT-GIT στην κλινική πράξη μπορεί ως εκ τούτου να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης της φυματιώδους λοίμωξης, κυρίως σε εμβολιασμένα με BCG παιδιά.

Η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 83,80% των ασθενών με ενεργό νόσο. Αυτό το ποσοστό ήταν υψηλότερο σε παιδιά με επιβεβαιωμένη (84,60%) ή πιθανή νόσο(91,70%). Όταν και οι δύο δοκιμασίες συνδυάσθηκαν, ένα

υψηλότερο ποσοστό (92,30%) ασθενών με επιβεβαιωμένη νόσο βρέθηκε από ότι με κάθε δοκιμασία χωριστά. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με εκείνα που έχουν αναφερθεί προηγουμένως δείχνοντας ότι η ευαισθησία των IGRAs στα παιδιά με βακτηριολογικά επιβεβαιωμένη νόσο μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 80% και 93% και είναι χαμηλότερη σε περιπτώσεις με πιθανή ή ύποπτη νόσο.<sup>132,137,153,158,178,179</sup>

Χαμηλότερη ευαισθησία της T-SPOT.TB έχει αναφερθεί σε μελέτες.<sup>153,156</sup>

Υψηλή συμφωνία μεταξύ του αποτελέσματος της δερμοαντίδρασης Mantoux και της δοκιμασίας QFT-GIT παρατηρήθηκε σε παιδιά χωρίς προηγούμενο BCG εμβολιασμό, ενώ ασυμφωνία αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε σε εμβολιασμένα παιδιά με ύποπτη νόσο, στα οποία η διάγνωση ήταν λιγότερο βέβαιη βασιζόμενη στη δερμοαντίδραση Mantoux και στα κλινικά/απεικονιστικά ευρήματα. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι οι δύο δοκιμασίες ανιχνεύουν το ίδιο ποσοστό ασθενών με ενεργό νόσο, αλλά η μέθοδος QFT-GIT είναι πιο ειδική.

Θα πρέπει να σημειωθεί, βέβαια, ότι όπως και με τη δερμοαντίδραση Mantoux, το αρνητικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλείσει την ενεργό φυματίωση και καμία από τις δύο δοκιμασίες δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ ενεργού και λανθάνουσας φυματίωσης.

Δύο από τα τρία απροσδιόριστα αποτελέσματα της δοκιμασίας QFT-GIT παρατηρήθηκαν σε επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σοβαρής εξωπνευμονικής νόσου, κεγχροειδή και σκελετική φυματίωση. Περισσότερη έρευνα απαιτείται για τη μελέτη της αξιοπιστίας των IGRAs σε παιδιά με εξωπνευμονική φυματίωση.<sup>153,180</sup>

Στους συμμετέχοντες με ιστορικό πρόσφατης επαφής με ενήλικα πάσχοντα από μεταδοτική φυματίωση, τα ποσοστά θετικότητας ήταν υψηλότερα σε παιδιά με την πιο συχνή και εγγύτερη επαφή. Και οι δύο δοκιμασίες QFT-GIT και Mantoux ήταν θετικές στο ίδιο ποσοστό σε μη εμβολιασμένα με BCG παιδιά με θετικό ιστορικό επαφής και η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ήταν άριστη ( $\kappa=1.00$ ) σε εκείνα με την στενότερη έκθεση (ενδοοικογενειακή επαφή). Ασύμφωνα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε εμβολιασμένα με BCG παιδιά, κυρίως σε αυτά με τη λιγότερο συχνή επαφή με πάσχοντα. Παρόμοια

αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες όπου έλεγχος επαφών έγινε με IGRAs, καθώς και σε επιδημικές εξάρσεις σε σχολεία.<sup>181-184</sup>

Επομένως η μέθοδος QFT-GIT μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την εκτίμηση εμβολιασμένων με BCG παιδιών που έχουν πρόσφατα εκτεθεί σε πάσχοντες. Βάσει μόνο των ευρημάτων της δερμοαντίδρασης Mantoux, η πλειονότητα των εμβολιασμένων παιδιών θα ελάμβανε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση, ενώ λιγότεροι από τους μισούς από αυτούς (40%) είχαν θετική δοκιμασία QFT-GIT. Βέβαια η σημασία και η εφαρμογή στη δημόσια υγεία της χρήσης της δοκιμασίας QFT-GIT για τον έλεγχο των επαφών δεν μπορεί να υπερεκτιμηθεί. Αν και σε ορισμένες μελέτες το αποτέλεσμα των IGRAs συσχετίζεται καλύτερα με το βαθμό έκθεσης σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux, σε μια μετα-ανάλυση εδείχθη ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων δοκιμασιών. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση όταν έγινε σύγκριση μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε φυματίωση παιδιών εδείχθη ότι η πιθανότητα θετικού αποτελέσματος (odds ratio) ήταν υψηλότερη για τη δοκιμασία QFT σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ) ή τη δοκιμασία T.SPOT.TB. Λόγω όμως της σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των διαφόρων μεθόδων και της μεγάλης διακύμανσης των διαστημάτων αξιοπιστίας δεν ήταν δυνατό να αποδειχθεί ανωτερότητα κάποιας από τις τρεις δοκιμασίες.<sup>128</sup>

Στα άλλα παιδιά αυξημένου κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη, αλλά με αρνητικό ιστορικό επαφής, η συμφωνία μεταξύ της δοκιμασίας QFT-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux ήταν πτωχή και ήταν ασθενής μόνο σε μη εμβολιασμένα με BCG παιδιά.

Το BCG μπορεί να ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος των παρατηρούμενων ασύμφωνων αποτελεσμάτων σε εμβολιασμένα παιδιά και η συσχέτιση προηγούμενου εμβολιασμού με το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux υποστηρίχθηκε με την πολυπαραγοντική ανάλυση της μελέτης. Το ποσοστό των ασύμφωνων Mantoux(+)/QFT-GIT(-) περιπτώσεων ήταν σημαντικά υψηλότερο σε παιδιά εμβολιασμένα με BCG σε αυτή την ομάδα. Διηθήσεις Mantoux 15mm-19mm έχουν αναφερθεί μετά από εμβολιασμό με BCG, κυρίως σε παιδιά εμβολιασμένα σε μεγαλύτερη ηλικία.<sup>185</sup>

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο εμβολιασμός με BCG αποτελεί αίτιο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δερμοαντίδρασης Mantoux.<sup>186</sup> Όμως μια ανάλυση από δημοσιευμένα στοιχεία, που συμπεριελάμβανε περισσότερα από 240.000 άτομα που εμβολιάστηκαν με BCG στη γέννηση, έδειξε ότι συνολικά μόνο 8,50% είχε θετική Mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ) μετά τον εμβολιασμό, ενώ μόνο 1% είχε θετική Mantoux 10 χρόνια ή περισσότερα μετά τον εμβολιασμό.<sup>86</sup> Επομένως μόνο ο εμβολιασμός με BCG δεν μπορεί να ευθύνεται για το μεγάλο ποσοστό παιδιών με Mantoux(+)/QFT-GIT(-), που αναφέρονται σε πολλές παιδιατρικές μελέτες.  
144,146,156,187,188

Ασύμφωνα αποτελέσματα μεταξύ των δύο ανοσοδιαγνωστικών δοκιμασιών μπορεί να οφείλονται σε λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Όμως, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι σπάνια και οι περισσότερες δημοσιεύσεις εκτιμούν ότι η επίπτωση στα παιδιά είναι λιγότερο από 10 ανά 100.000 παιδιά ανά έτος.<sup>189</sup> Έτσι, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια δεν μπορεί επίσης να ευθύνεται για το σημαντικό ποσοστό ασύμφωνων αποτελεσμάτων Mantoux(+)/QFT-GIT(-) στις παιδιατρικές μελέτες. Ενώ τα άτυπα μυκοβακτηρίδια βρίσκονται παντού και ο βαθμός απομόνωσής τους από το περιβάλλον είναι ίδιος παγκόσμια, εν τούτοις η πλειονότητα των ατόμων που ζουν σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης έχουν Mantoux αρνητική.<sup>190</sup> Επομένως η έκθεση σε άτυπα μυκοβακτηρίδια από μόνη της φαίνεται να έχει περιορισμένη επίδραση στο αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux. Το μέγεθος της δερμοαντίδρασης Mantoux είναι συνήθως  $< 15\text{mm}$  σε λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια, έχουν όμως αναφερθεί διηθήσεις μέχρι και  $33\text{mm}$ .<sup>191,192</sup>

Οι περισσότεροι μη εμβολιασμένοι με BCG ασθενείς Mantoux(+)/QFT-GIT(-) είχαν διηθήσεις Mantoux  $\leq 15\text{mm}$  και μόνο 4 είχαν μεγαλύτερες διηθήσεις που ήταν  $\leq 19\text{mm}$ .

Είναι πιθανό ότι ένα ποσοστό ασύμφωνων Mantoux(+)/QFT-GIT(-) αποτελεσμάτων μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ευαισθησία της δοκιμασίας QFT-GIT ιδίως σε παιδιά με άγνωστο χρόνο έκθεσης, που μπορεί να έχουν παλιά λοίμωξη.<sup>147,193</sup> Είναι πιθανό, ότι όσο αυξάνεται ο χρόνος από την αρχική λοίμωξη, τόσο η ευαισθησία των IGRAs μειώνεται. Οι IGRAs που χρησιμοποιούν βραχύ χρόνο επώασης μπορεί να ανιχνεύουν κυρίως

απαντήσεις από ενεργοποιημένα (effector) T κύτταρα, ενώ η δερμοαντίδραση Mantoux με μεγαλύτερο χρόνο επώασης επιτρέπει τη συγκέντρωση στο δέρμα τόσο κυττάρων ενεργοποιημένων όσο και κυττάρων μνήμης. Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι παράταση του χρόνου επώασης αυξάνει την ευαισθησία των IGRAs.<sup>194,195</sup>

Η σωστή ερμηνεία τέτοιων ασύμφωνων αποτελεσμάτων είναι προς το παρόν αβέβαιη.

Λόγω αυτής της αβεβαιότητας η πιθανότητα της λανθάνουσας φυματίωσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε ένα παιδί με Mantoux(+)/QFT-GIT(-). Πιθανώς στο μέλλον να είναι διαθέσιμες καλύτερες ανοσοδιαγνωστικές δοκιμασίες, που θα μπορούν να αποκλείουν με ακρίβεια την φυματιώδη λοίμωξη.<sup>196</sup>

Όσον αφορά την προγνωστική αξία των IGRAs για εξέλιξη από λανθάνουσα φυματίωση σε ενεργό νόσο, τα ευρήματα που υπάρχουν έως σήμερα δείχνουν ότι είναι χαμηλή και λίγο αλλά όχι σημαντικά υψηλότερη από αυτή της δερμοαντίδρασης Mantoux. Αντίθετα η αρνητική προγνωστική αξία των IGRAs είναι υψηλή.<sup>101,162, 197</sup> Σε μία πρόσφατη μελέτη η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της δοκιμασίας QFT-GIT ήταν 1,9%(95%ΔΕ, 1,1-3,0) και 99,9% (95% ΔΕ, 99,7-100) αντίστοιχα.<sup>197</sup> Εάν αυτά τα ευρήματα επιβεβαιωθούν, ο αριθμός των παιδιών που θα λαμβάνει χημειοπροφύλαξη θα μειωθεί σημαντικά.

Απροσδιόριστο αποτέλεσμα στη δοκιμασία QFT-GIT παρατηρήθηκε σε 9(3.1%) παιδιά και δύο από αυτά είχαν ενεργό νόσο. Η συχνότητα απροσδιόριστου αποτελέσματος στα παιδιά έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 0%-17%.<sup>45</sup> Σε μία συστηματική ανασκόπηση των IGRAs στα παιδιά αναφέρθηκε μέση συχνότητα απροσδιόριστου αποτελέσματος σε όλες τις μελέτες 6.5% για τη μέθοδο QFT-GIT.<sup>128</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι η συχνότητα ανεύρεσης απροσδιόριστου αποτελέσματος είναι υψηλότερη σε παιδιά μικρότερης ηλικίας. Το αυξημένο ποσοστό απροσδιόριστου αποτελέσματος στις μικρότερες ηλικίες φαίνεται να οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης γ σε απάντηση στο μιτογόνο (φυτοαιμοσυγκολλητίνη) στα μικρότερα παιδιά σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα.<sup>140,145-149</sup>

Ένας σημαντικός αριθμός παιδιών < 5 ετών συμμετείχε σε αυτή τη μελέτη και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της συγκέντρωσης

ιντερφερόνης γ μεταξύ μικρότερων (<5 έτη) και μεγαλύτερων (>5 έτη) παιδιών ή στη μέση ηλικία των παιδιών με θετικό αποτέλεσμα συγκρινόμενο με εκείνα με απροσδιόριστο αποτέλεσμα. Όσον αφορά την εφαρμογή των IGRAs σε παιδιά κάτω των 5 ετών υπάρχουν ορισμένες μελέτες που δείχνουν ευαισθησία ισοδύναμη με τη δερμοαντίδραση Mantoux και αυξημένη ειδικότητα στη διάγνωση της φυματιώδους λοίμωξης,<sup>137-139, 198</sup> ενώ σε άλλες παρατηρείται σημαντική ασυμφωνία μεταξύ IGRAs και δερμοαντίδρασης Mantoux.<sup>140,141,178</sup> Ο Sollai και συνεργάτες αναφέρουν ότι γενικά τα αποτελέσματα της εφαρμογής των IGRAs στα μικρά παιδιά είναι ενθαρρυντικά.<sup>132</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι τα μικρής ηλικίας παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση παράγουν επαρκή ποσότητα ιντερφερόνης γ.<sup>142,143</sup>

Η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη και αυτό μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση της ηλικίας με το θετικό αποτέλεσμα, που διαπιστώθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Στη μελέτη μας προηγούμενος εμβολιασμός με BCG ήταν σημαντικά αντιστρόφως σχετιζόμενος με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT. Αυτό μπορεί να οφείλεται πιθανώς στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου BCG στην πρόληψη της λανθάνουσας φυματίωσης, όπως έχει υποστηριχθεί σε μελέτες.<sup>69,199,200</sup>

Η μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Ένα population bias μπορεί να υπάρχει διότι ένας αριθμός παιδιών υψηλού κινδύνου με αρνητικό ιστορικό έκθεσης στη νόσο εκτιμήθηκαν στο ιατρείο μετά από ένα θετικό ή αμφίβολο αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης Mantoux κατά τη διάρκεια ανιχνευτικού προγράμματος. Επομένως ενδέχεται να έχει γίνει υπερεκτίμηση του θετικού αποτελέσματος της δερμοαντίδρασης Mantoux και των ασύμφωνων Mantoux(+)/QFT-GIT(-) περιπτώσεων σε αυτήν την ομάδα. Δεύτερο, είναι πιθανό η διενέργεια της δερμοαντίδρασης Mantoux που προηγήθηκε σε αρκετούς ασθενείς να έχει δράσει ενισχυτικά (“booster”) στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT-GIT στους ασθενείς αυτούς, αν και σε τέτοια περίπτωση ένας μεγαλύτερος αριθμός θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας QFT-GIT θα υπήρχε.

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι μεταξύ παιδιών με αρνητικό ιστορικό εμβολιασμού με BCG η συμφωνία μεταξύ της δοκιμασίας QFT-GIT και της δερμοαντίδρασης Mantoux ήταν άριστη σε αυτά με τον υψηλότερο κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη.

Ασύμφωνα αποτελέσματα μεταξύ των δοκιμασιών ήταν πιο συχνά σε παιδιά με ιστορικό εμβολιασμού με BCG, κυρίως σε όσα είχαν την μικρότερη πιθανότητα να έχουν μολυνθεί από το Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Η δοκιμασία QFT-GIT είναι συγκρίσιμη με τη δερμοαντίδραση Mantoux στη διάγνωση τόσο της ενεργού φυματίωσης όσο και της λανθάνουσας φυματίωσης σε παιδιά με ιστορικό επαφής, αλλά έχει υψηλότερη ειδικότητα.

Η εφαρμογή της μεθόδου QFT-GIT μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης της ενεργού και της λανθάνουσας φυματίωσης, ειδικά σε παιδιά εμβολιασμένα με BCG.

Επιπλέον τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι σε εμβολιασμένα με BCG παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για φυματιώδη λοίμωξη, η χρήση της δοκιμασίας QFT-GIT μπορεί να συνεισφέρει στην αποφυγή χορήγησης μη αναγκαίας θεραπείας.

Περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη ώστε να προσδιοριστεί ο πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού νόσου στα παιδιά με ασύμφωνα αποτελέσματα Mantoux (+)/ QFT-GIT(-) και επομένως η αναγκαιότητα χορήγησης σ' αυτά χημειοπροφύλαξης.



## IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**«Διάγνωση της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με τη μέθοδο της ανίχνευσης της ιντερφερόνης-γ στα παιδιά».**

Νέες ανοσοδιαγνωστικές μέθοδοι ανίχνευσης της ιντερφερόνης-γ (*Interferon-gamma release assays - IGRAs*) έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση της φυματίωσης, αλλά σχετικά στοιχεία σε παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι περιορισμένα.

### **Σκοπός της μελέτης**

Η σύγκριση της διαγνωστικής αξίας της μεθόδου *IGRA QuantiFERON-TB Gold- In- Tube (QFT-GIT)* με τη δερμοαντίδραση *Mantoux* για τη διάγνωση της φυματίωσης σε παιδιά και εφήβους.

### **Μέθοδοι**

Εφαρμόσθηκε συγχρονική μελέτη σε όλους τους εξωτερικούς παιδιατρικούς ασθενείς ( $n = 286$ ) που εκτιμήθηκαν στο Ιατρείο Φυματίωσης του Νοσοκομείου Παιδων “Π. & Α. Κυριακού”, περιλαμβάνοντας παιδιά με ενεργό νόσο ( $n=37$ ), με επαφή με ενήλικα πάσχοντα από πνευμονική φυματίωση ( $n=99$ ) και άλλα παιδιά υψηλού κινδύνου για φυματιώδη λοίμωξη ( $n=150$ ). Οι συμμετέχοντες εξετάσθηκαν με δερμοαντίδραση *Mantoux* και δοκιμασία *QFT-GIT*.

Η σύγκριση των δύο δοκιμασιών μεταξύ των ομάδων ασθενών έγινε με την δοκιμασία *karra* (κ). Επιπλέον, εφαρμόσθηκε πολυπαραγοντική λογαριθμική ανάλυση για τον καθορισμό των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης θετικών αποτελεσμάτων βάσει των δοκιμασιών *Mantoux* και *QFT-GIT*.

### **Αποτελέσματα**

Στον τελικό πληθυσμό της μελέτης ( $n=286$ ), ανευρέθηκε ότι 43,70% ( $125/286$ ) του πληθυσμού είχε θετικό αποτέλεσμα βάσει της δοκιμασίας *QFT-GIT*, ενώ 76,90% ( $220/286$ ) είχε θετικό αποτέλεσμα βάσει της δερμοαντίδρασης *Mantoux*.

Μεταξύ των BCG (-) παιδιών, η συμφωνία των δύο δοκιμασιών ήταν άριστη ( $\kappa=1,00$ ) σε αυτά με ενεργό νόσο καθώς και σε αυτά με επαφή με πάσχοντα ( $\kappa=0,91$ ). Σε ασθενείς BCG(+) η συμφωνία των δοκιμασιών ήταν χαμηλή σε αυτούς με ενεργό νόσο ( $\kappa=0,27$ ) και πτωχή σε εκείνους με ιστορικό επαφής. Σε υψηλού κινδύνου παιδιά με αρνητικό ιστορικό επαφής η δοκιμασία QFT-GIT ήταν θετική σε 45% αυτών με Mantoux θετική. Οι περισσότερες (78,60%) περιπτώσεις Mantoux (+)/QFT-GIT(-) αφορούσαν παιδιά εμβολιασμένα με BCG. Προηγούμενος εμβολιασμός με BCG συσχετιζόταν σημαντικά με το αποτέλεσμα της Mantoux (Προσαρμοσμένος σχετικός λόγος:20,34, 95% διάστημα εμπιστοσύνης:5,60-73,89).

### **Συμπέρασμα**

Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η δοκιμασία QFT-GIT είναι συγκρίσιμη με τη δοκιμασία Mantoux στη διάγνωση της ενεργού νόσου και της λανθάνουσας φυματίωσης σε παιδιά με επαφή με πάσχοντα, αλλά με υψηλότερη ειδικότητα. Η χρήση της νέας ανοσοδιαγνωστικής μεθόδου μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης της φυματίωσης, κυρίως σε παιδιά εμβολιασμένα με BCG.

## V. SUMMARY

**«Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of tuberculosis infection in children».**

**Background:** *Interferon-gamma release assays have been developed for the diagnosis of tuberculosis (TB) but data among children are limited.*

**Objective:** *To compare the performance of QuantiFERON-TB Gold-In Tube (QFT-IT) assay with the tuberculin skin test (TST) for the diagnosis of TB in children.*

**Methods:** *Cross-sectional study of all children (n=286) referred to our Tuberculosis Clinic, including patients with active TB disease (n=37), TB contacts (n=99) and other high risk children (n=150), Participants were tested with both TST and QFT-IT. Comparison of tests within groups was conducted with the  $k$  statistic. Multivariate logistic regression was used to model TST and QFT-IT outcome separately.*

**Results:** *QFT-IT was positive in 125/286 (43.7%) and TST in 220/286 (76.9%) participants. Among BCG (-) children agreement between tests was excellent ( $k=1$ ) in those with active TB disease as well as in TB contacts ( $k=0.91$ ). Agreement was fair in BCG(+) patients with active disease ( $k=0.27$ ) and poor in TB contacts. Among high-risk children with negative contact history QFT-IT was positive in 45% TST (+) patients and most (78.6%) of TST(+)/QFT-IT(-) cases occurred in vaccinated children. Previous BCG immunization was significantly associated with TST outcome (Adjusted odds ratio: 20.34; 95% Confidence interval: 5.60- 73.89).*

**Conclusion:** *The study findings suggest that QFT-IT compares with the TST in the diagnosis of active TB disease and LTBI in TB contacts in children but it has higher specificity. This assay use may improve the accuracy of TB diagnosis, particularly among BCG- vaccinated children.*

## VI ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Jeffrey R. Starke and Kimberly C. Smith. *Tuberculosis. Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 2004;1337-1379.
- 2 American Academy of Pediatrics. *Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book 2012. Tuberculosis*. 736-759
- 3 Lönnroth K, Raviglione M. *Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:481
- 4 World Health Organization. *Global Tuberculosis report 2014*. Available at: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809-eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809-eng).
- 5 UPTODATE. 2014. *Epidemiology of tuberculosis*
- 6 Health Protection Agency. *Tuberculosis in the UK: annual report on tuberculosis surveillance in the UK, 2012*. London: Health Protection Agency, 2012
- 7 Perez- Velez M. Carlos and Marais J. Ben. *Tuberculosis in Children. N. Engl J Med* 2012; 367:348-61
- 8 Nelson LJ, Wells CD. *Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
- 9 Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. *Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. Lancet GlobHealth*. 2014;2:e453-459
- 10 Marais BJ, Gie RP, et al. *The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:278.
- 11 *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012, ECDC* <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
- 12 ΚΕΕΛΠΝΟ. Γραφείο Νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω αναπνευστικού. *Επιδημιολογικά δεδομένα φυματίωσης στην Ελλάδα, 2004-2010*. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=643>

- 13 Jelastopulu E, Alexopoulos EC, Venieri D et al. Substantial underreporting of tuberculosis in West Greece: implications for local and national surveillance. *Euro Surveill* 2009; 14(11).
- 14 Lytras T, Spala G, Bonovas S, Panagiotopoulos T. Evaluation of tuberculosis underreporting in Greece through comparison with anti-tuberculosis drug consumption. *PLoS One*. 2012;7(11):e50033
- 15 Papaventsis D, Nikolaou S, Karabela S, et al. Tuberculosis in Greece: bacteriologically confirmed cases and anti-tuberculosis drug resistance, 1995-2009. *Euro Surveill*. 2010;15(28):pii=19614 Available from <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19614>
- 16 Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Intern J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(6):749–755).
- 17 Sandgren A, Hollo V, et al. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2011; 16(12). pii 19825
- 18 Spyridis P, Tsolia M, et al. The impact of Greece's childhood tuberculosis screening programme on the epidemiological indexes in the greater Athens area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:248-253.
- 19 Παναγιωτόπουλος Τ, Γεωργακοπούλου Θ, Σταύρου Δ, και συν. Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού και συχνότητας φυματικής λοίμωξης στα παιδιά, 2006. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, Απρίλιος 2009. [http://www.nsph.gr/files/011\\_Ygeias\\_Paidiou/Ereunes/emvolia\\_tblimoxi\\_2006\\_ekthesi.pdf](http://www.nsph.gr/files/011_Ygeias_Paidiou/Ereunes/emvolia_tblimoxi_2006_ekthesi.pdf)
- 20 Rallis D, Spoulou V, Theodoridou M, et al. Current epidemiology of childhood tuberculous meningitis in Greece: a 10-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jun;17(6):847-
- 21 Hsu KH. Contact investigation: a practical approach to tuberculosis eradication. *Am J Public Health Nations Health* 1963;53:176198
- 22 Jennifer Lighter, MD, and Mona Rigaud. Diagnosing Childhood Tuberculosis: Traditional and Innovative Modalities *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009;39:61-88

- 23 Murray HW. Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge. *Ann Intern Med* 1988;108(4):595-608.
- 24 Sanchez FO, Rodriguez JI, Agudelo G, Garcia LF. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. *Infect Immun* 1994;62(12):5673-8)
- 25 Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997;131(1 Pt. 1):16-26
- 26 Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, et al. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993;178(6):2249-54
- 27 Kaufmann SH, Ladel CH. Role of T cell subsets in immunity against intracellular bacteria: experimental infections of knock-out mice with *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium bovis* BCG. *Immunobiology* 1994;191(4-5):509-19
- 28 Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):658-74.
- 29 van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(2):294-309
- 30 Lagrange PH, Wagnier A. Immunological aspects of pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1995;11:20-2.
- 31 Klein RB, Fischer TJ, Gard SE, et al. Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants, and young children. *Pediatrics* 1977;60(4):467-72)
- 32 Hunt DW, Huppertz HI, Jiang HJ, Petty RE. Studies of human cord blood dendritic cells: evidence for functional immaturity. *Blood* 1994;84(12):4333-43.
- 33 Upham JW, Lee PT, Holt BJ, et al. Development of interleukin-12-producing capacity throughout childhood. *Infect Immun* 2002;70:6583-88

- 34 Santra M Newton, Andrew J Brent, Suzanne Anderson, et al. *PAEDIATRIC TUBERCULOSIS. Lancet Infect Dis 2008; 8: 498-510*
- 35 Taylor S, Bryson YJ. *Impaired production of gamma-interferon by newborn cells in vitro is due to a functionally immature macrophage. J Immunol 1985;134(3):1493-7*
- 36 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. *The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of the pre-chemotherapy literature. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8:392-404).*
- 37 Jacobs RF, Starke JR. *Tuberculosis in children. Med Clin North Am 1993;77(6):1335-51*
- 38 Mandalakas AM, Starke JR. *Current concepts of childhood tuberculosis. Semin Paediatr Infect Dis 2005;16:93)*
- 39 Hesselink AC, Schaaf HS, Gie RP, et al. *A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:1038-45*
- 40 Edwards DJ, Kitebele F, van Rie A. *Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis in the HIV era. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:263-9*
- 41 Andronikou S, van Hoenacker FM, de Backer AI. *Advances in imaging chest tuberculosis: blurring-of-differences-between-children-and-adults. Clin Chest Med 2009;30:717-44*
- 42 Andronikou S, Joseph E, Lucas S, et al. *CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. Pediatr Radiol.2004; 34:232-236*
- 43 Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. *MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. Childs Nerv Syst 2009; 25:941-7*
- 44 De Backer A, Mortelet K, Vanhoenacker F, et al. *Imaging of extraspinal musculoskeletal tuberculosis. Eur J Radiol. 2006;57:119-130.*
- 45 Ling I.Daphne , Zwerling A. Alice, et al. *Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? Paediatric Respiratory Reviews 2011;12:9-15.*

- 46 Nakamura R, Einck L, Velmonte M, et al. Detection of active tuberculosis by an MPB-64 transdermal patch: a field study. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:405-407
- 47 Vallejo J, Ong L, Starke J. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994;94:1-7
- 48 Zar H, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365:130-134
- 49 Mark P, Nicol, Heather J Zar. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Reviews*. 2011;32:16-21.
- 50 Franchi L, Cama R, Gilman R, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet*. 1998;352:1681-1682/
- 51 Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92:693-6
- 52 Vargas D, Garcia L, Gilman R et al. Diagnosis of sputum-scarce HIV-associated pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *Lancet*. 2005;365:150-152.
- 53 Chow F, Espiritu N, Gilman R, et al. La cuerda dulce—a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2006;6:67
- 54 Wright C, Hesselning AC, Bamford C, et al. Fine needle aspiration biopsy: a first-line diagnostic procedure in paediatric tuberculosis suspects with peripheral tuberculosis suspects with peripheral lymphadenopathy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13:1373-1379).
- 55 Lima JF, Montenegro LM, Montenegro RA, et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients. *J Bras Pneumol* 2009;35:690-7
- 56 Wolf H, Mendez M, Gilman RH, et al. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:893-8



- 57 Green C, Huggett JF, Talbot E, et al. Rapid diagnosis of acid amplification methods. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:505-11)
- 58 Steingart K, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:570-581
- 59 Marais B, Brittle W, Painczyk K, et al. Use of light-emitting diode fluorescence microscopy to detect acid-fast bacilli in sputum. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:203-207
- 60 Cruciani M, Scarparo C, Malena M, et al. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2321-2325
- 61 Ha DT, Lan NT, Wolbers M, et al. Microscopic observation drug susceptibility assay (MODS) for early diagnosis of tuberculosis in children. *PloS One* 2009; 4:e8341
- 62 Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006; 61:783-90.
- 63 Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010; 48:229-37.
- 64 Delane Shingadia and Irja Lutsar. The diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:302-305).
- 65 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
- 66 Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
- 67 Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:200-07

- 68 Aronson NE, Santosham M, Comstock CW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives:a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004; 291:2086-91
- 69 Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact:a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366:1443
- 70 Edwards PQ, Edwards LB. Story of the tuberculin test from an epidemiologic viewpoint. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:1-47.
- 71 Deck F, Guld J. 1964. The WHO tuberculin test. *Bull. Int. Union Tuberc.* 34:53-70.
- 72 Menzies D, Doherty TM. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Reichman and Hershfield's *Tuberculosis, a comprehensive international approach*, Raviglione MC (Ed), Informa Healthcare USA, New York 2006. p.215
- 73 Robin E. Huebner, Maybelle F. Schein, and John B. Bass,Jr. The Tuberculin Skin Test. *Clinical Infectious Diseases* 1993;17:968-75
- 74 Menzies RI. 2000. Tuberculin skin testing, p 279–322. In Reichman LB,Hershfield ES (ed), *Tuberculosis: a comprehensive international approach*.Marcel Dekker, New York, NY
- 75 Flynn P, Shenep J, Mao L, Crawford R, Williams B. Influence of needle gauge in Mantoux skin testing. *Chest* 1994;106:1463-1465
- 76 Beck J, Morley S, Gibbs J, Potts R, Ilias M, Kardjito T, Grange J, Stanford J, Brown R. The cellular responses of tuberculosis and leprosy patients and a healthy controls in skin tests to new tuberculin and health subjects. *Clin Exp Immunol* 1986;64:484-494.
- 77 Beck J. Skin changes in the tuberculin test. *Tubercle* 1991;72:81-87./ Beck J, Gibbs J, Potts R. The relation between cutaneous blood flow and cell content in the tuberculin reaction. *Scand J Immunol* 1989;291:33-39
- 78 Howard T, Solomon D. Reading the tuberculin skin test. Who,when and how? *Arch Intern Med* 1988;148:2457-2459

- 79 Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin -past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66:273-280.
- 80 Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. 2008. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12:498–505.
- 81 Delane Shingadia and Irja Lutsar. The diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:302-305.
- 82 Starke J, Taylor- Watts K. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics.* 1989;84:28-35
- 83 Rooney JJ Jr, Crocco JA, Kramer S, Lyons HA. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am J Med* 1976;60:517-22)
- 84 Centers for Disease Control and Prevention. Guide to Vaccine Contraindications and Precautions. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications-guide-508.pdf>
- 85 Larsson L, Bentzon M, Lind A, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish Children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:371-376 .
- 86 Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. 2006. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and nontuberculous mycobacteria? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 10:1192–1204)
- 87 Zwerling A, Behr M, Varma A, et al. 2011. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.* 8:e1001012 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001012>.
- 88 Menzies D. 1999. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:15–21. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9801120>
- 89 Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. 2000. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4:895–903
- 90 Landry J, Menzies D. 2008. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12:1352–1364

- 91 Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. 1996. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.* 178:1274–1282.
- 92 Sorensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. 1995. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 63:1710–1717
- 93 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. 2000. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 356:1099–1104. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02742-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02742-2)
- 94 Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2003;52(No. PR-2):15-18
- 95 CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005;54(No. PR-15):49-55
- 96 Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB Gold In-Tube P010033/S011. Available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm106548.htm>. Accessed June 16, 2010
- 97 Food and Drug Administration. TSPOTTBP070006. Available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm102794.htm>. Accessed June 16, 2010
- 98 Louisa Pollock, Robindra Basu Roy, Beate Kampmann. How to use: interferon  $\gamma$  release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:99-105)
- 99 QuantiFERON TB Gold In Tube (Package insert). <http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/QuantiFERON%20US%20VerG-Jan2010%20NO%20TRIMS.pdf>.
- 100 TSpot. TB (Package insert). [http://www.oxfordimmunotec.com/\\_USpageInsert](http://www.oxfordimmunotec.com/_USpageInsert)

- 101 Manhukar Pai, Claudia M. Denkinger, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014.V 27;1:3-20).
- 102 Slater M, Parsonnet J, Banaei N. 2012. Investigation of false-positive results given by the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay. *J. Clin. Microbiol.*50:3105–3107. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00730-12>.
- 103 Cellestis-Qiagen Inc. 2012. Notification of market withdrawal of QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)TB-Antigen blood collection tubes—lot # A111103N and lot # A111103M (high altitude). <http://public.health.oregon.gov/LaboratoryServices/Documents/qft-notice.pdf>. Accessed 7August 2013
- 104 Doberne D, Gaur RL, Banaei N. 2011. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J. Clin. Microbiol.* 49:3061–3064. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01136-11> Shanaube K, De Haas P, Schaap A, Moyo M, Kosloff B, Devendra A,
- 105 Raby E, Godfrey-Faussett P, Ayles H. 2010. Intra-assay reliability and robustness of QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube test in Zambia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 14:828–833.
- 106 Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. 2011. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin. Infect. Dis.* 52:1031–1037. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir068>).
- 107 Gaur R, Pai M, Banaei N. 2013. Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In- Tube assay. *J. Clin. Microbiol.* 51:3521–3526. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01627-13>.
- 108 Whitworth WC, Mazurek GH, Goodwin DJ. 2012. Assay parameters affecting variability of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay results, p A4728, C61. In *Immunodiagnosics for latent tuberculosis infection and tuberculosis*. American Thoracic Society, New York, NY.

- 109 Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, et al. 2013. Test variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187:206–211. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0430OC>.
- 110 Whitworth WC, Hamilton LR, Goodwin DJ, et al. 2012. Within-subject interlaboratory variability of QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests. *PLoS One* 7:e43790. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043790>.
- 111 Mogensen TH. 2009. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 22:240273. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00046-08>.
- 112 Gaur RL, Suhosk MM, Banaei N. 2012. In vitro immunomodulation of a whole blood IFN-gamma release assay enhances T cell responses in subjects with latent tuberculosis infection. *PLoS One* 7:e48027. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048027>.
- 113 van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al. 2009. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180:49–58. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200811-1704OC>.
- 114 Vilaplana C, Ruiz-Manzano J, Gil O, et al. 2008. The tuberculin skin test increases the responses measured by T cell interferon-gamma release assays. *Scand. J. Immunol.* 67:610–617. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02103.x>.
- 115 Naseer A, Naqvi S, Kampmann B. 2007. Evidence for boosting *Mycobacterium tuberculosis*-specific IFN-gamma responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. *Eur. Respir. J.* 29:1282–1283. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00017807>.
- 116 Menzies D, Madhukar P, Comstock G, et al: Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007, 146:340-354
- 117 Pai M, Zewerling A, Menzies D: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008, 149:177-184.

- 118 Dheda K, van Zyl Smith R, Badri M, Pai M: T-cell interferon- $\gamma$  release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009, 15:188-200.
- 119 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis- a meta-analysis. *Chest* 2010, 137:952-968.
- 120 Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al: Interferon-(gamma) release assays for the diagnosis of active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011, 37:100-111.)
- 121 Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. 2011. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 204(Suppl 4):S1120-S1129.
- 122 Santin M, Munoz L, Rigau D. 2012. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV –infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7:e32482
- 123 Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. 2012. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 65:456-466
- 124 Pai M, Menzies D. 2007. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin. Infect. Dis.* 44:74-77.
- 125 World Health Organization. 2011. Policy statement: use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low –and middle-income countries. World Health Organization, Geneva, Switzerland).
- 126 Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, et al. 2013. Interferon-gamma ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187:439-445.
- 127 Chiappini E, Fossi F, Bonsignori F, et al. 2012. Utility of interferon-gamma release assay results to monitor antitubercular treatment in adults and children. *Clin. Ther.* 34:1041-1048).

- 128 Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Dis* 2011, 15:1018-1032.
- 129 Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon-gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011, 63:165-173.
- 130 Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012, 25:557-564.
- 131 Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, et al. The utility of an Interferon Gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:694-700.
- 132 Sollai S, Galli L, DeMartino M, Chiappini E: Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a 2013 update. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14(suppl 1)S6.
- 133 Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, et al: Gamma interferon release assays for detection of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. *J Clin Microbiol* 2009, 47:2355-2357.
- 134 Stephan DC, Dippenaar A, Detjen AK, et al: Interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with cancer. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14:689-694.
- 135 Mandalakas AM, van Wyk S, Kirchner HL, et al. Detecting tuberculosis infection in HIV-infected children: a study of diagnostic accuracy, confounding and interaction. *Pediatr Infect Dis J* 2013, 32:e111-8.
- 136 Carvalho AC, Schumacher RF, Bigoni S, et al. Contact investigation based on serial interferon-gamma release assays (IGRA) in children from the hematology-oncology ward after exposure to a patient with pulmonary tuberculosis. *Infection*. 2013; 41(4):827-831.



- 137 Detjen AK, Keil T, Roll S, et al: Interferon- $\gamma$  release assay improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007, 45:322-328.
- 138 Okada K, Mao TE, Mori T, et al: Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect* 2008, 136:1179-1187
- 139 Tsolia MN, Mavrikou M, Critselis E, et al: Whole blood interferon- $\gamma$  release assay is a useful tool for the diagnosis of tuberculosis infection particularly among Bacille Calmette Guerin-vaccinated children. *Paediatr Infect Dis J* 2010, 29:1137-1140.
- 140 Pavic I, Zrinski Topic R, Raos M, Aberle N, Dodig S: Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of latent tuberculosis in children younger than 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:866-870.
- 141 Nkurunungi G, Lutangira JE, Lule SA, et al: Determining Mycobacterium tuberculosis infection among BCG-immunised Ugandan children by T-SPOT.TB and tuberculin skin testing. *PloS One* 2012, 10:e47340.
- 142 Critselis E, Amanatidou V, G Syridou G, Spyridis N, Mavrikou M, Papadopoulos N, and Tsolia M. The Effect of Age on Whole Blood Interferon-Gamma Release Assay Response among Children Investigated for Latent Tuberculosis Infection. *J pediatr* 2012 Oct; 161(4):632-638.
- 143 Lewinsohn DA, Zalwango S, Strain CM, et al. Whole blood interferon-gamma response to Mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *Plos One* 2008; 3:e3407.
- 144 Hausteil T, Ridout DA, Hartley JC, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(8):669-673.
- 145 Kampmann B, Tena-Coki G, Anderson S. Blood tests for diagnosis of tuberculosis [letter]. *Lancet*. 2006; 368:282-283.

- 146 Connell T, Curtis N, Ranganathan S, et al. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*. 2006;61:616–620.
- 147 Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, et al. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB gold in-tube test. *Pediatrics* 2009;123:30-7.
- 148 Bergamini BM, Lois M, Valenti F, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123:e419-24.
- 149 Connell T, Tebruegge M, Ritz N, Bryant P. Indeterminate interferon  $\gamma$  release assay results in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:285-6.
- 150 Dogra S, Narang P, Mendiratta D, et al. Comparison of a whole blood interferon assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*. 2007;54:267–276.
- 151 Nakaoka H, Lawson L, Bertel Squire S, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1383–1388.
- 152 Tsiouris S, Austin J, Toro P, et al. Results of a tuberculosis-specific IFN- $\gamma$  assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:939–941.
- 153 Kampmann B, Whittaker E, Williams S, et al. Interferon release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J*. 2009;33:1374–1382.
- 154 Bramford A, Crook A, Clark J, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK—a paediatric TB network study. *PloS One*. 2009;4:e4130.
- 155 Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vacc Immunol*. 2008;15:168–171.

- 156 Connell T, Ritz N, Paxton G, et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT. TB in children. *PLoS One*. 2008;3:e2624.
- 157 Tavast E, Salo E, Seppala I, et al. IGRA tests perform similarly to TST but cause no adverse reactions: pediatric experience in Finland. *BMC Res Notes*. 2009;2:9.
- 158 Bianchi L, Galli L, Moriondo M, et al. Interferon- $\gamma$  release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:510–514.
- 159 Chun J, Kim C, Kim H, et al. The role of a whole blood interferon- $\gamma$  assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guérin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:389–394.
- 160 Gómez NA, Galvão MDS, Latorre I et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2011;37:1166-1174.
- 161 Higuchi K, Kondo S, Wada M, et al. Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect* 2009;58:352-7.
- 162 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164-70.
- 163 Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:88-99).
- 164 Madhukar Pai, MD, PhD Dick Menzies, MD, MSc. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection. UPDATE 2015).
- 165 Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1.
- 166 National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 17. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and

measures for its prevention and control. London: NICE, 2011.<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53642/53642.pdf>.

- 167 European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm, 2011.[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103\\_GUI\\_IGRA.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf))
- 168 Starke JR. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis infection in children. *J Pediatr* 2012; 161:581.
- 169 Chiappini E, Bonsignori F, Mazzantini R, et al. Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1291.
- 170 Debord C, De Lauzanne A, Gourguillon N, et al. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:995.
- 171 Moyo S, Isaacs F, Gelderbloem S, et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON® assay in young children investigated for tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:1176.
- 172 Howley MM, Painter JA, Katz DJ, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and Tuberculin Skin Tests Among Immigrant Children Being Screened for Latent Tuberculosis Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:35.
- 173 Starke JR, Committee On Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014; 134:e1763.
- 174 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. *MMWR* 1990;39(EE-13):40).
- 175 American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1376-1395).
- 176 Méndez-Echevarria A, Contélez-Muñor M, Mellado M, et al. Spanish Collaborative Group for Study of QFT GOLD Test in Children. Interferon- $\gamma$

release assay for the diagnosis of tuberculosis in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 514-516.

- 177 Meredith M. Howley, John . Painter, Dolores J. Katz, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In- Tube and Tuberculin Skin Tests Among Immigrant Children Being Screened for Latent Tuberculosis Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:35-39.
- 178 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364: 2196-203.
- 179 Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1302-8.
- 180 Chiappini E, Bonsignori F, Mazzantini R, et al. Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries. *Ped. Infect. Dis*. 2014;Vol 33, N 12; 1291-1293.
- 181 Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003; 361:1168-73
- 182 Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-69.
- 183 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135:1010-8.
- 184 Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T cell - based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:288-295.

- 185 Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-975.
- 186 Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of BCG vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57:804-809.
- 187 Tebruegge M, Connell T, Ritz N, et al. Discordance between TSTs and IFN-gamma release assays: the role of NTM and the relevance of mycobacterial sensitins. *Eur Respir J*. 2010;36:214-215
- 188 Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, et al. Comparing the tuberculin skin test and T-SPOT.TB blood test in children. *Pediatrics*. 2011;127:e31-38.
- 189 Blyth CC, Best EJ, Jones CA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:801-805.
190. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: A study of school children in an inland rural area. *Tuber Lung Dis*. 1993;74:371-376.
- 191 Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 1999;18:968-70.
- 192 Haimi-Cohen Y, Zeharia A, Mimouni M, et al. indurations in response to tuberculin testing in patients with nontuberculous mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:1786-8).
- 193 Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al. Tcell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis* 2007;7:428-438.
- 194 Cehovin A,Cliff JM, Hill PC, et al.Extended culture enhances sensitivity of  $\gamma$  interferon assay for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(6):796-798.
- 195 Leyten EM. Arend SM, Prins C,et al. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon- $\gamma$  release assays using short versus prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(7):880-885

- 196 Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, and Shingalia D. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis. Past Imperfect, Present Tense and Future Perfect?. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1014-1019.
- 197 Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- $\gamma$  Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 May 15; 191(10):1176-84.
- 198 Ge L, Ma JC, Han M, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium Tuberculosis* infection in children younger than 5 years: a meta-analysis. *Cin Pediatr (Phila)*. 2014 Nov, 53(13):1255-63.
- 199 Eisenhut M, Paranjothy S, Abubaker I, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with *M. Tuberculosis* as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine*. 2009; 27: 6116-6120.
- 200 Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium Tuberculosis* Infection in Children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g4643

## VII. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<b>Όνοματεπώνυμο:</b>	<i>Μερσύνη Μαυρίκου</i>
<b>Έτος - τόπος γέννησης:</b>	<i>1959 - Σκύρος Ευβοίας</i>
<b>Οικογενειακή κατάσταση:</b>	<i>Έγγαμη, μητέρα ενός παιδιού</i>
<b>Πανεπιστημιακές σπουδές:</b>	<i>Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών 1976-1982</i>
<b>Πτυχίο:</b>	<i>1982 Λίαν Καλώς</i>

### **Μεταπτυχιακές σπουδές:**

- *Άσκηση στην Κλινική Πνευμονολογία στη Grenoble Γαλλίας, Ιούλιο και Αύγουστο 1983.*
- *Άσκηση στην Κλινική Λοιμωδών Νόσων, Παιδιατρική Μονάδα στο Νοσοκομείο CROIX ROUSSE της Λυών από 1-10-1983 έως 31-5-1984.*

**Τίτλος της «assistant etranger» του Πανεπιστημίου Claude Bernard της Λυών Γαλλίας, 1984.**

**Υπηρεσία υπαίθρου:** *Αγροτικό ιατρείο Ν. Φυγαλείας, Ν. Ηλείας από 3-8-1984 έως 15-10-1986.*

### **Ειδικότητα:**

*Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Πατρών από 1986-1990.*

*Από 10-12-1990 και μέχρι σήμερα εργάζομαι στο Νοσοκομείο Παίδων «Π. Και Αγλ. Κυριακού», στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική αρχικά ως Επιμελήτρια Β, από 11-5-1999 προαγωγή στο βαθμό του Επιμελητή Α, από 4-4-2006 προαγωγή στο βαθμό του αναπληρωτή διευθυντή και από 22-9-2010 στο βαθμό του διευθυντή.*

**Ξένες γλώσσες:** *1. Γαλλικά, 2. Αγγλικά.*



## **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων.
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της υγείας.
- Μέλος της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας.
- Μέλος της *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*.
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων.

## **ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΕΡΓΟ - ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ**

### **ΣΕ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΑΠΟΣΤΟΛΕΣ**

Συμμετοχή στο κλιμάκιο παιδιάτρων που επισκέφθηκε και εξέτασε τον παιδικό πληθυσμό της νήσου Σκύρου, 12-14 Οκτωβρίου 2000.

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Διδακτορική διατριβή με θέμα: *Μελέτη της διάγνωσης της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με τη μέθοδο της ανίχνευσης της ιντερφερόνης-γ στα παιδιά .*

## **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

Κατά τη διάρκεια της θητείας μου ως Επιμελήτριας εκπαιδεύτηκα στο τμήμα Ανοσολογίας- Ιστοσυμβατότητας του Νοσοκ. Παίδων « Αγία Σοφία» από 1-6-1999 μέχρι 31-12-1999.

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- Συμμετοχή στην εκπαίδευση και κλινική άσκηση των ειδικευομένων ιατρών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκ. Παίδων «Π. Και Α. Κυριακού».
- Συμμετοχή στην κλινική άσκηση των φοιτητών του Νοσηλευτικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Συμμετοχή στην κλινική άσκηση φοιτητών της Οδοντιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

- Συμμετοχή στην κλινική άσκηση φοιτητών της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.
- **Διδασκαλία του μαθήματος της Παιδιατρικής στις νοσηλεύτριες του Ερυθρού Σταυρού κατά τα εκπαιδευτικά έτη 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008, 2008-2009, 2009-2010.**
- Συμμετοχή σε μαθήματα προγραμμάτων Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης.

### ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

Ελληνικά: 142 Διεθνή: 19

#### ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ- ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ (ως ομιλήτρια)

- **Μ. Μαυρίκου:** «Οι υδατάνθρακες στη διατροφή του βρέφους και του παιδιού». 3<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας παιδιατρικής Έρευνας. Α΄ Παιδ. Κλιν. Νοσοκ. Παίδων Π. και Α. Κυριακού. 30 Νοεμβρίου 1991. Αθήνα.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο της ομάδας Α». 5<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Έρευνας. Α΄ Παιδ. Κλιν. Νοσοκ. Παίδων Π. και Α. Κυριακού. 15 Οκτωβρίου 1994. Αθήνα.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Κεφαλοσπορίνες: ορθολογική χρήση στην παιδιατρική πράξη». Παιδιατρικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Κλινικής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 5 Απριλίου 1997. Βόλος.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Προφύλαξη μετά έκθεση σε ιογενείς λοιμογόνους παράγοντες». Παιδιατρικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Κλινικής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 24 Οκτωβρίου 1998. Αθήνα.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Προφύλαξη μετά έκθεση σε λοιμώξεις». 13<sup>ο</sup> Συνέδριο Πανελλήνιο της Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας. Πάτρα. Μάιο 2001.
- **Μ. Μαυρίκου.** «Εμβολιασμοί στην εφηβική ηλικία». Επιστημονική Ημερίδα Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου Παίδων «Π. και Α.Κυριακού». Αθήνα, Οκτώβριος 2007.

- **Μ. Μαυρίκου.** «Εμβόλια και μικρός ταξιδιώτης». 8<sup>η</sup> Νοσηλευτική Ημερίδα, Αθήνα, Δεκέμβριος 2007.
- **Μ. Μαυρίκου.** «Η ωτίτιδα στην παιδική ηλικία». Επιστημονική ημερίδα Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου «Π. και Α. Κυριακού». Αθήνα, Οκτώβριος 2008.
- **Μ. Μαυρίκου.** «Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια στα παιδιά». Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο Παιδικής Φυματίωσης. Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Λοιμώξεων- Ιατρείο Φυματίωσης. Αθήνα, Μάρτιος 2010.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια». Επιστημονική ημερίδα Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου «Π. και Α. Κυριακού». Αθήνα, Οκτώβριος 2010.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Η διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά σήμερα». Επιστημονική ημερίδα Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου «Π. και Α. Κυριακού». Αθήνα, Σεπτέμβριος 2012.

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ

- Στο 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας. Πάτρα. Μάιο 2001.
- Στις Επιστημονικές ημερίδες Α Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου «Π. και Α. Κυριακού», με θέμα Επίκαιρα θέματα και αντιγνώμεις στην παιδιατρική, τον Οκτώβριο 2010, Οκτώβριο 2011, Σεπτέμβριο 2012, Οκτώβριο 2013 και Οκτώβριο 2014.

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΜΕΛΟΣ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- Στο ESPGHAN NUTRITION SUMMER SCHOOL 2005 “Research Challenges In Clinical Nutrition”. 4-9 September 2005, Athens Greece.
- Στις Επιστημονικές Ημερίδες της Α Παιδιατρικής Κλινικής 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014.

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

- **Μ. Μαυρίκου:** «Οι υδατάνθρακες στη διατροφή του βρέφους και του παιδιού». «Η διατροφή του βρέφους και του παιδιού». Α΄ Παιδιατρική Κλινική. Εκδόσεις Ζερπίνη. Σελ. 49-59. 1991.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο της ομάδας Α». «Το μεταβαλλόμενο φάσμα των λοιμώξεων στο κατώφλι του 2000» Α΄ Παιδ. Κλιν. Εκδόσεις Ζερπίνη. Σελ. 77-98. 1995.
- **Μ. Μαυρίκου:** «Προφύλαξη μετά έκθεση σε ιογενείς παράγοντες». «Παραλείψεις και υπερβολές στην Παιδιατρική». Α΄ Παιδ. Κλιν. Εκδόσεις ΖΗΤΑ. Σελ. 45-61. 1999.
- **Μ. Μαυρίκου.** «Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια στα παιδιά». Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδικής Φυματίωσης. Σελ.73-83. 2010

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Έχω λάβει μέρος στα εξής ερευνητικά προγράμματα:

- *Burden of Respiratory Syncytial Viral Infections on Paediatric Hospitals: A two-year Prospective Epidemiological Study.* ( έχει δημοσιευθεί στο *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* ( 2002 ) 21: 102-107 ).
- Μελέτη Επιδημιολογίας της γρίππης σε νοσηλευόμενα παιδιά.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### Α. ΕΛΛΗΝΙΚΑ

1. Γ.Συρογιαννόπουλος, **Μ.Μαυρίκου**, Ε.Αναστασίου. «Αποτελέσματα καλλιιεργειών ούρων Παιδιατρικής Κλινικής κατά την τριετία 1984-1986», 25ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1987 Πάτρα.
2. Χ.Κότσαλης, **Μ.Μαυρίκου**, Κ.Βλόντζου, Π.Μαυρομμάτης. «Ταχεία βελτίωση της κλινικής εικόνας σε σύνδρομο Guillain Barre μετά χορήγηση γ-σφαιρίνης», 30ό Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1992 Λεμεσός.

3. Φ.Καραχάλιου, Ι.Πολυχρόνη, **Μ.Μαυρίκου**, Κ.Κασσιού, Χ.Μπαρτσόκας. «Βαθμός αντίληψης υπογλυκαιμίας σε παιδιά με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη», 32ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1994 Κέρκυρα.
4. Κ.Σιαφάς, **Μ.Μαυρίκου**, Α.Παπαδοπούλου, Χ.Μπαρτσόκας. «Χρόνος διάβασης του εντερικού περιεχομένου στη βρεφική και παιδική ηλικία», 32ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1994 Κέρκυρα.
5. **Μ.Μαυρίκου**, Ε.Μιχελακάκη, Π.Χρυσομάλλου, Χ.Κότσαλης, Χ.Μπαρτσόκας. «γλουταρική οξεουρία τύπου Ι», 32ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 1994 Κέρκυρα.
6. Κ.Κονιδάρης, **Μ.Μαυρίκου**, Ε.Γιουρέλλη, Χ.Μπαρτσόκας, Γ.Παπαδόπουλος. «Ανίχνευση αυτοαντιγόνων από ορούς νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών ατόμων σε κύτταρα της β-νησιδοκυτταρικής σειράς INS-Ι», 4ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο. 1995 Αθήνα.
7. Δ.Δελής, Ν.Στασινοπούλου, Π.Χρυσομάλλου, Κ.Σιαφάς, **Μ.Μαυρίκου**, Π.Καλαμπαλίκης, Χ.Μπαρτσόκας: «Πόσο ακίνδυνη είναι η λοιμώδης μονοπυρήνωση». 33ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1995 Λήμνος.
8. **Μ.Μαυρίκου**, Δ.Καφετζής, Κ.Σιαφάς, Δ.Δελής, Χ.Μπαρτσόκας. «Σύγκριση της ισεπαμυκίνης και αμικασίνης στην αντιμετώπιση της οξείας πυελονεφρίτιδας – κινητική μελέτη των αντιβιοτικών». 33ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1995 Λήμνος.
9. Α.Παπαδοπούλου, **Μ.Μαυρίκου**, Μ.Γιαννακούλη, Π.Νέου, Χ.Μπαρτσόκας. «Σύνδρομο Menetrier σε νήπιο από λοίμωξη από CMV». Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. 1996 Αθήνα.
10. Κ.Σιαφάς, **Μ.Μαυρίκου**, Α.Στενού, Δ.Δελής, Δ.Καφετζής, Χ.Μπαρτσόκας. «Μειωμένη διάρκεια νοσηλείας σε παιδιά με έγκαιρη αντικατάσταση της παρεντερικής με από το στόμα θεραπεία». 35ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1997 Κρήτη.
11. Η.Αντωνίου, **Μ.Μαυρίκου**, Χ.Παπαγεωργίου, Ν.Καρλή, Κ.Σιαφάς, Χ.Μπαρτσόκας. «Ο ρόλος του γαλακτοβάκιλλου-GG στη θεραπεία της οξείας γαστρεντερίτιδας». 36ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1998 Πάφος.

12. **M.Μαυρίκου**, Α.Μητσιώνη, Ι.Κλεφτόγιαννη, Π.Νέου, Κ.Σιαφάς, Χ.Μπαρτσόκας. «Νόσος Λεπτής Βασικής μεμβράνης – Περιγραφή Περίπτωσης». 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1999 Θεσσαλονίκη.
13. Η.Αντωνίου, **M.Μαυρίκου**, Χ.Σαλάκος, Α.Μητσιώνη, Ν.Καρλή, Χ.Μπαρτσόκας. «Ενδονεφρικό απόστημα – Περιγραφή Περίπτωσης». 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 1999 Θεσσαλονίκη.
14. Ε.Μαλτέζου, Α.Ζαφειροπούλου, **M.Μαυρίκου**, Α.Αττιλάκος, Δ.Δογάνης, Μ.Φουστούκου, Δ.Καραλής. «Οξεία γαστρεντερίτιδα σε παιδιά, που αντιμετωπίζονται εξωνοσοκομειακά στην περιοχή των Αθηνών». 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κως.
15. Δ.Σμπώκου, Ε.Σερέτη, Ι.Βαρλακάκος, **M.Μαυρίκου**, Μ.Γιαννάκη, Π.Χρηστίδης, Γ.Κανελλοπούλου, Ε.Παπαβασιλείου, Ζ.Καρακατσάνη. «Κυτταρομεγαλιόος στα Ελληνόπουλα. Σύγκριση μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων». 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κως.
16. Δ.Δελής, **M.Μαυρίκου**, Ν.Φιολιτάκης, Θ.Τσιλιγιάννης, Κ.Σιαφάς. «Πρωτοπαθές πνευμονικό απόστημα με ήπια κλινική προβολή». 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κως.
17. Ε.Μαλτέζου,, Κ.Σιαφάς, **M.Μαυρίκου**, Π.Σπυρίδης, Χ.Σταυρινάδης, Θ.Καρπάθιος, Δ.Καφετζής. «Η επιδημιολογία της σπλαγχνικής Λείσμανίασης σε παιδιά στη Νότια Ελλάδα», 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κως.
18. Δ.Δογάνης, Α.Βαζαίου, **M.Μαυρίκου**, Φ.Κακαβά, Κ.Στεφανίδης, Κ.Σιαφάς: «Σπογγώδης νεφρός σε βρέφος. Η συμβολή της πυελογραφίας». 5η επιστημονική Συνάντηση Παιδιάτρων Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης. Σεπτέμβριος 2000 Σάμος.
19. Κ.Σιαφάς, **M.Μαυρίκου**, Δ.Δογάνης, Ν.Φιολιτάκης, Κ.Παπανδρέου, Π.Μουζάκη. «Η κατάσταση της υγείας των παιδιών της Σκύρου και η παιδιατρική τους κάλυψη». 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας. Μάιος 2001 Πάτρα.
20. Δ.Δογάνης, **M.Μαυρίκου**, Ν.Καρλή, Π.Δημητρίου, Μ.Σκλάβος, Κ.Σιαφάς. «Οσχεοεπιιδυμίτις σε νεογνό κατά τη διάρκεια ουρολοίμωξης». 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2001 Κρήτη.

21. **Μ.Μαυρίκου**, Δ.Δογάνης, Κ.Σιαφάς, Ν.Καρλή, Ε.Μπόνου, Χ.Μπαρτσόκας. «Δερματική λείσμανίαση μετά από *Kala-Azar*». 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κρήτη.
22. Ν.Φιολιτάκης, **Μ.Μαυρίκου**, Α.Βαζαίου, Δ.Δελής, Κ.Σιαφάς,, Χ.Μπαρτσόκας. «Σύνδρομο Υπερινσουλιτισμού-Υπεραμμωνιαιμίας». 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2000 Κρήτη.
23. Ο.Γκρούση, **Μ.Μαυρίκου**, Ε.Πατεράκη, Κ.Μαραγιάννης, Ι.Γαρδέλης, Κ.Μαραβέλιας, Λ.Σταμογιάννου, Α.Κουτσελίνης. «Συσχέτιση ψευδαργύρου και φερριτίνης με το ρυθμό αύξησης σε υγιή παιδιά». 40ό Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002 Θεσσαλονίκη.
24. Ι.Γαρδέλης, **Μ.Μαυρίκου**, Κ.Μαραγιάννης, Λ.Σταμογιάννου. «Δύναται να συσχετισθεί ο ρυθμός ανάπτυξης υγιών παιδιών με τα επίπεδα ψευδαργύρου και φερριτίνης στον ορό ;». 7ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο «ενδοκρινολογικά προβλήματα του παιδιού και του εφήβου». Δεκέμβριος 2002 Αθήνα.
25. Ι.Γαρδέλης, Δ.Δελής, Ζ.Καρατάσιου, Γ.Αντωνάκη, **Μ.Μαυρίκου**, Ν.Καλλέργη, Λ.Σταμογιάννου. «Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της βρογχιολίτιδας από RSV». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
26. Δ.Δογάνης, **Μ.Μαυρίκου**, Μ.Λαρίου, Χ.Κουμανέλη, Ρ.Σεχάντες, Κ.Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης.«Χρόνος έναρξης Αντιβιοτικής Αγωγής και εμφάνιση πνευμονοφριτιδικών αλλοιώσεων». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
27. Δ.Δογάνης,**Μ.Μαυρίκου**,Γ.Ίσαρης,Μ.Λύρα,Λ.Σταμογιάννου,Κ. Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης. «Το υπερηχογράφημα στη διάγνωση της κυστεοουρηθρικήςσπαλινδρόμησης στα βρέφη». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
28. **Μ.Μαυρίκου**, Δ.Δογάνης, Σ.Βαβουλέα, Μ.Λύρα, Λ.Σταμογιάννου, Κ.Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης. «Αναγκαιότητα πλήρους απεικονιστικού ελέγχου βρεφών με ουρολοιμώση». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
29. Δ.Δογάνης, **Μ.Μαυρίκου**, Α.Μαρτιρόσοβα, Μ.Λαρίου, Λ.Σταμογιάννου, Κ.Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης. «Το DMSA ως προγνωστικός παράγοντας

- ύπαρξης κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης – Διαφορές μεταξύ αριστερού-δεξιού νεφρού». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
30. Σ. Τόγκα, **Μ.Μαυρίκου**, Π.Νέου, Λ.Σταμογιάννου. «Περιγραφή περίπτωσης Συνδρόμου Rubinstein-Taybi». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
31. Δ.Δογάνης, **Μ.Μαυρίκου**, Ρ.Σεχάντε, Α.Μαρτιρόσοβα, Σ.Βαβουλέα, Κ.Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης. «Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μετά οξεία πυελονεφρίτιδα σε βρέφη χωρίς κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
32. Δ.Δογάνης, **Μ.Μαυρίκου**, Χ.Κουμανέλη, Κ.Γκάρας, Ι.Ίσαρης, Κ.Σιαφάς, Κ.Σινανιώτης. «Συμβολή Κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων στη διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας στη βρεφική ηλικία». 41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003 Ρόδος.
33. Μ. Τσολιά, Ι. Λογοθέτη, Ν. Παπαδόπουλος, **Μ. Μαυρίκου**, Ν. Σπυρίδης, Π. Δροσάτου, Α. Κωνσταντόπουλος. «Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης σε παιδιά που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.
34. Δ. Δογάνης, **Μ. Μαυρίκου**, Γ. Ισαρης, Χ. Κουμαντζέλη, Μ-Σ. Λαρίου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Προγνωστικοί παράγοντες σχηματισμού νεφρικών ουλών σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.
35. Ι. Γαρδέλης, **Μ. Μαυρίκου**, Χ. Κοτσώνης, Δ. Δελής, Σ. Τόγκα, Γ. Γουργιώτη, Λ.Σταμογιάννου. «Κίνδυνος σοβαρής μικροβιακής λοίμωξης στα μικρότερα των 3 μηνών βρέφη με βρογχιολίτιδα και πυρετό». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.
36. Δ. Δογάνης, **Μ. Μαυρίκου**, Γ. Ίσαρης, Χ. Κουμαντζέλη, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Οξεία πυελονεφρίτιδα. Διαφορές ως προς την εντόπιση μεταξύ δεξιού και αριστερού νεφρού». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.
37. Σ. Τόγκα, Δ. Δελής, Α. Βιλλιώτης, **Μ. Μαυρίκου**, Π. Μπόκα, Γ. Γουργιώτη, Λ. Σταμογιάννου. «Χαρακτηριστικά των νοσηλευόμενων παιδιών με πλευρίτιδα». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.



38. Π. Μπόκα, Α. Βιλλιώτης, **Μ. Μαυρίκου**, Δ. Δελής, Σ. Τόγκα, Λ. Σταμογιάννου. «Χρήση αντιβιοτικών στα νοσηλευόμενα παιδιά με πνευμονία». 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004 Κρήτη.
39. Δ. Δογάνης, **Μ. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Γ. Περπερίδης, Μ. Λύρα, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ως παράγοντας κινδύνου οξείας πυελονεφρίτιδας και μόνιμης νεφρικής βλάβης σε βρέφη με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης». 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005 Κως.
40. Μ. Τσολιά, Ν. Παπαδόπουλος, Φ. Στριπέλη, Ε. Κυράνα, **Μ. Μαυρίκου**, Π. Δροσάτου, Α. Θεοδωρίδου, Ε. Κόκορη, Α. Τζαβαντιάν, Α. Κωνσταντόπουλος. «Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης σε νοσηλευόμενα παιδιά». 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005 Κως.
41. Δ. Δογάνης, **Μ. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Γ. Περπερίδης, Ρ. Σεχάντε, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Παράγοντες που σχετίζονται με παθολογικό σπινθηρογράφημα νεφρών με 99 MTC-DMSA κατά το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης σε βρέφη». 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005 Κως.
42. **Μ. Μαυρίκου**, Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, Ρ. Σεχάντε, Μ. Λύρα, Σ. Βαβαλέα, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Σκοπιμότητα του ελέγχου της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005 Κως.
43. Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, **Μ. Μαυρίκου**, Μ. Λύρα, Ρ. Σεχάντε, Σ. Βαβαλέα, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Συμβολή της εξέτασης ούρων από υπερηβική παρακέντηση στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης στη βρεφική ηλικία». 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005 Κως.
44. Δ. Δογάνης, **Μ. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Γ. Περπερίδης, Μ. Λύρα, Σ. Βαβαλέα, Ρ. Σεχάντε, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Είναι απαραίτητος ο πλήρης απεικονιστικός έλεγχος σε βρέφη με ουρολοίμωξη;». 44<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2006 Ρόδος.
45. Α. Στενού, Μ. Τσακανίκος, **Μ. Μαυρίκου**, Δ. Τσούσης, Γ. Περπερίδης, Λ. Σταμογιάννου, Ν. Αποστολόπουλος. «Τεράτωμα σε βρέφος εκδηλούμενο με

επεισόδιο απώλειας συνείδησης». 44<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2006 Ρόδος.

46. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Δ. Δελής, γ. Περπερίδης, Ρ. Σεχάντε, Σ. Βαβαλέα, Μ. Λύρα, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Ο ρόλος της ηλικίας και του φύλου στα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου των βρεφών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης». 44<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2006 Ρόδος.
47. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Δ. Δελής, Ρ. Σεχάντε, Σ. Βαβαλέα, Μ. Λύρα, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 44<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2006 Ρόδος.
48. Λ. Δημητρίου, Π. Νικολαΐδης, **M. Μαυρίκου**, Α. Βαζαίου, Α. Πουπάτου, Α. Τσιώτου, Μ. Παπαγεωργίου, Ε. Ανδρουλακάκης. «Το διπλό ατύχημα. Ξένο σώμα στομάχου και δηλητηρίαση με Pb». 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων. Κεφαλονιά 2007.
49. Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, **M. Μαυρίκου**, Μ. Λύρα, Ρ. Σεχάντε, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. « Η χρησιμότητα του υπερηχογραφήματος στον καθορισμό του επιπέδου της ουρολοίμωξης στα βρέφη». 45<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2007 Χαλκιδική.
50. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Σ. Βαβαλέα, Μ. Λύρα, Γ. Περπερίδης, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. « Η αξία του υπερηχογραφήματος για τη διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 45<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2007 Χαλκιδική.
51. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Σ. Βαβαλέα, Δ. Δελής, Ρ. Σεχάντε, Γ. Περπερίδης, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Το είδος του μικροβίου ως προγνωστικός παράγοντας παρουσίας κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και νεφρικής βλάβης σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 45<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2007 Χαλκιδική.
52. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Λ. Πετρίκκος, Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Βακτηριαίμια σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.

53. Μ. Χατσηψάλτη, Α. Στενού, **Μ. Μαυρίκου**, Χ. Μαραγκού, Ε. Σκληρού, Λ. Σταμογιάννου, Μ. Βάλαρη. « Σπάνια κλινική εκδήλωση στη νόσο Kawasaki». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.
54. Μ. Καλλιώρα, **Μ. Μαυρίκου**, Μ. Χατσηψάλτη, Λ. Σταμογιάννου. « Καλοήθης παροδική υπερφωσφατασαιμία μετά από λοίμωξη από Epstein- Barr. Περιγραφή περίπτωσης». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.
55. Σ. Γκουλιακούδη, Χ. Μαραγκού, Δ. Δελής, **Μ. Μαυρίκου**, Λ. Σταμογιάννου. «Η επίδραση του εμβολιασμού του παιδικού πληθυσμού στην ηλικία εκδήλωσης της ανεμευλογιάς». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.
56. Ε. Σκληρού, **Μ. Μαυρίκου**, Λ. Πετρίκκος, Κ. Βούδρης, Λ. Σταμογιάννου. « Αμφοτερόπλευρο άλγος κροταφογναθικών αρθρώσεων ως πρωταρχική εκδήλωση συνδρόμου Guillain- Barre». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.
57. Α. Γαλάνη, **Μ. Μαυρίκου**, Χ. Μαραγκού, Μ. Παπαδάκη, Λ. Σταμογιάννου. « Αποτελεσματική αντιμετώπιση νεφρικού αποστήματος με συντηρητική αγωγή». 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2008 Κέρκυρα.
58. Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, **Μ. Μαυρίκου**, Δ. Δελής, Στ. Βαβαλέα, Μ. Λύρα, Π. Σεχάντε, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Επίδραση της θερμοκρασίας σώματος στη συχνότητα ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Χανιά 2009.
59. Ν. Λαιζηνού, Α. Τριανταφυλλίδου, Μ. Κανάριου, Δ. Δελής, **Μ. Μαυρίκου**, Κ. Πριφτης, Λ. Σταμογιάννου. «Περιγραφή περίπτωσης νηπίου με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο». 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Χανιά 2009.
60. Δ. Δογάνης, Γ. Ίσσαρης, **Μ. Μαυρίκου**, Δ. Δελής, Στ Βαβαλέα, Μ. Λύρα, Ρ. Σεχάντε, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Παράγοντες που συνδέονται με την έκταση της οξείας νεφρικής βλάβης σε βρέφη με ουρολοίμωξη και συσχέτιση αυτής με την ανάπτυξη μόνιμης νεφρικής βλάβης». 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Χανιά 2009.

61. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Α. Μαρτιρόσοβα, Στ Βαβαλέα, Ρ. Σεχάντε, Μ. Λύρα, Δ. Δελής, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς. «Είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση κυστεοουρηθρογραφίας σε βρέφη με ουρολοίμωξη και φυσιολογικό σπινθηρογράφημα;». 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Χανιά 2009.
62. Δ. Δογάνης, **M. Μαυρίκου**, Γ. Ίσσαρης, Δ. Δελής, Στ. Βαβαλέα, Ρ. Σεχάντε, Μ. Λύρα, Λ. Σταμογιάννου, Κ. Σιαφάς, Κ. Σινανιώτης. «Μητρικός θηλασμός και ανάπτυξη νεφρικής βλάβης σε βρέφη με ουρολοίμωξη». 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Χανιά 2009.
63. Β. Παναγιώτου, Α. Τριανταφυλλίδου, Σπ. Νικορέλου, Κ. Μπαμπανέλου, Μ. Γρηγοράκου, Λ. Φώτης, **M. Μαυρίκου**, Δ. Δελής, Λ. Σταμογιάννου. «Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόθεση εμβολιασμού για τη γρίππη Η1Ν1». 48<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2010
64. Ε. Ελευθερίου, **M. Μαυρίκου**, Θ. Μπαχού, Γ. Γρηγοριάδου, Λ. Σταμογιάννου. «Αρρυθμία σε παιδί κατά τη χορήγηση λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β λόγω σπλαγχνικής λεισμανίασης- περιγραφή περίπτωσης». 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Αλεξανδρούπολη 2013.
65. Ε. Θεοδωρακοπούλου, **M. Μαυρίκου**, Ε. Ελευθερίου, Μ. Βακάκη, Θ. Μπαχού, Λ. Σταμογιάννου. «Υπερηχογραφικά ευρήματα ήπατος σε παιδί με τοξοκαρίαση – περιγραφή περίπτωσης». 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Αλεξανδρούπολη 2013.

## **B. ΔΙΕΘΝΗ**

1. Karachaliou F. Stamoyannou L. **Mavrikou M.** Maravelias K. Pistevos G. Bartsokas, C. Koutselinis A. "Insulin-like Growth1 Concentrations and Specific Binding to erythrocyte receptors in children with bone fractures." 16<sup>th</sup> International Symposium on Growth and Growth disorders . 1993. Lisbon. b) International Symposium on Insulin like Growth Factors. Sydney. Australia. Febr. 1994.

2. Sifas K, **Mavrikou M**, Spyridis P, Sinaniotis C. "Visceral leishmaniasis in Greece." *Second World Congress of Ped. Inf. Dis.* 1999. Manila, Philippines.
3. Maltezou H, Zafiropoulou A, **Mavrikou M**, Stavrinadis C, Foustoukou M, Kafetzis DA. "Acute Gastroenteritis among Hospitalized Children in Athens, Greece." *18<sup>th</sup> Annual Meeting of Espid 2000.* Crete, Greece.
4. Maltezou HC, Sifas C, **Mavrikou M**, Spyridis P, Stavrinadis C, Karpathios TH, Kafetzis DA. "The epidemiology of Visceral Leishmaniasis in Children in Southern Greece." *18<sup>th</sup> Annual Meeting of Espid 2000.* Crete, Greece.
5. Touloupi E, Thimelli I, Lariou M, **Mavrikou M**, Margetakis I, Stamoyiannou L. "Final Height of patients treated for isolated GH-deficiency." *41st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology.* Madrid, Spain, Sept, 2002.
6. Groutsi O, **Mavrikou M**, Pateraki E, Marayannis K, Maravelias, Stamoyiannou L, Koutselinis A. "Zinc Status and growth in healthy Children." *41st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE).* Madrid, Spain, Sept, 2002.
7. Pateraki E, **Mavrikou M**, Groutsi O, Gardelis I, Marayannis K, Stamoyiannou L. "Ferritin Status and growth in healthy Children." *41st Annual Meeting of the ESPE.* Madrid, Spain, Sept, 2002.
8. Marayannis K, Gardelis I, Groutsi O, Pateraki E, **Mavrikou M**, Maravelias, Stamoyiannou L, Koutselinis A. "IGF-1 Status and growth in healthy Children." *41st Annual Meeting of the ESPE.* Madrid, Spain, Sept, 2002.
9. Doganis D, **Mavrikou M**, Sifas K, Martirosova A, Lariou M, Sinaniotis K. "Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography in infants with urinary infection." *21<sup>st</sup> Annual Meeting of the ESPID.* Sicily, April, 2003.
10. Doganis D, Sifas K, **Mavrikou M**, Lariou M, Martirosova A, Sinaniotis K. "Selective or complete urological imaging of children after urinary tract infection?" *21<sup>st</sup> Annual Meeting of the ESPID.* Sicily, April, 2003.
11. Doganis D, **Mavrikou M**, Martirosova A, Lariou M, Stamoyiannou L, Sifas K, Sinaniotis K. "Predictive factors associated with the site of urinary tract infection in infants." *21<sup>st</sup> Annual Meeting of the ESPID.* Sicily, April, 2003.

12. Doganis D, **Mavrikou M**, Lariou M, Koumanzeli H, Stamoyiannou L, Sifas K, Sinaniotis K. "DMSA as predictive factor for vesicouteral reflux in infants. Differences between left and right kidney." 28<sup>th</sup> Congress UMEMPS. Marrakech, Morocco, Sept. 2003.
13. **Mavrikou M**, Doganis D, Issaris G, Martirosova A, Lariou M, Sifas K, Sinaniotis K. "Does early administration of antibiotics in infants with urinary tract infection prevent renal damage?" 28<sup>th</sup> Congress UMEMPS, Marrakech, Morocco, Sept. 2003.
14. Delis D, Lariou M, Marias V, Kotsonis Ch, Togka St, Gourgioti G, **Mavrikou M**, Stamoyannou L. "Viral upper respiratory tract infections and asthma exacerbations in hospitalized children." *Europaediatrics*, Prague, Octob, 2003.
15. Delis D, Marias V, Lariou M, Gardelis I, **Mavrikou M**, Kallergi D, Stamoyannou L. "Clinical and Epidemiological aspects of Respiratory Syncytial Virus (RSV) bronchiolitis in infants." *Europaediatrics*, Prague, Octob, 2003.
16. Delis D, Lariou M, Marias V, Kotsonis C, Togka S, Gourgioti G, **Mavrikou M**, Stamoyannou L. "Bronchial asthma and viral infections in childhood." 6<sup>th</sup> International Symposium on Basic Approach to Allergic Rhinitis, Belgium, Nov. 2003.
17. Delis D, Lariou M, Marias V, Gardelis I, **Mavrikou M**, Kallergi D, Stamoyannou L. "The clinical spectrum of bronchiolitis in children." 6<sup>th</sup> International Symposium on Basic Approach to Allergic Rhinitis, Belgium, Nov. 2003.
18. **Mavrikou M**, Doganis D, Karli N, Bonou Ir, Delis D, Sifas K. "A case of post- kala azar dermal leishmaniasis in Greece." 22<sup>nd</sup> annual meeting of the ESPID. Tampere, Finland, May 2004.
19. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Koumantzeli H, Stamoyiannou L, Sifas K, Sinaniotis K. "Does early administration of antibiotics in infants with urinary tract infection prevent renal damage?" 22<sup>nd</sup> annual meeting of the ESPID. Tampere, Finland, May 2004.

20. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Koumanzeli H, Lira M, Siafas K, Sinaniotis K. "Long- term antibiotics in infants with acute pyelonephritis and renal involvement in the absence of reflux." 22<sup>nd</sup> annual meeting of the ESPID. Tampere, Finland, May 2004.
21. Chantzi F. M, Grigoriadou G, Liapi G, Vougiouka O, **Mavrikou M**, Delis D, Kafetzis D.A. "Incidence of acute rheumatic fever in the area of Athens, Greece." 22<sup>nd</sup> annual meeting of the ESPID. Tampere, Finland, May 2004.
22. Tsolia M.N, Logotheti I, Papadopoulos N.G, **Mavrikou M**, Spyridis N.P, Drossatou P, Constantopoulos A. "Influenza infection in children examined as outpatients." 22<sup>nd</sup> annual meeting of the ESPID. Tampere, Finland, May 2004.
23. Xatzipsalti M, Kyrana E, **Mavrikou M**, Bournoussouzis N, Tsolia M, Constantopoulos A, Papadopoulos N.G. "Increased prevalence of rhinoviremia in acute asthma exacerbations." XXIII EAACI Congress. Amsterdam, June 2004.
24. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. "Risk factors for permanent kidney damage in infants after first urinary tract infection." 23<sup>rd</sup> annual meeting of the ESPID. Valencia, Spain, May 2005.
25. Kotsonis C, **Mavrikou M**, Delis D, Toga S, Gardelis J, Stamoyannou L. "Severe bacterial infections in infants aged <3 months with bronchiolitis and fever." 23<sup>rd</sup> annual meeting of the ESPID. Valencia, Spain, May 2005.
26. Tsolia M.N, Papadopoulos N.G, Stripeli F, Kyrana S, **Mavrikou M**, Drossatou P, Theodoridou A, Kokori H, Javadyan A, Konstantopoulos A. "Influenza infection in hospitalized children." 23<sup>rd</sup> annual meeting of the ESPID. Valencia, Spain, May 2005.
27. Doganis D, Drakatos A, **Mavrikou M**, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, Stamoyannou L, Siafas K, Paraskaki I, Sinaniotis K. "Urinary proteins as markers of pyelonephritis and vesicoureteral reflux in infants with urinary infection." 24<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 2006.

28. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Delis D, Vavalea S, Lyra M, Sehante R, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. "Timing of voiding cystography in infants with first time urinary infection." 24<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 2006.
29. Doganis D, **Marikou M**, Issaris G, Perperidis G, Sehante R, Lyra M, Vavalea S, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K." Is complete urological imaging of infants after first urinary tract infection warranted?" 24<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 2006.
30. Doganis D, Sehante R, Lyra M, Issaris G, Vavalea S, **Mavrikou M**, Siafas K, Sinaniotis K. "Factors related to the severity of pneumonia in children." 24<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 2006.
31. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Martirosova, L. Stamoyannou, C. Stavrinadis, K. Siafas, K. Sinaniotis. "Risk factors for recurrent urinary tract in infants." 25<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Porto, Portugal, May 2007.
32. Doganis D, Issaris G, **Mavrikou M**, Vavalea S, Lyra M, Sehante R, Siafas K, Sinaniotis K. "Age and gender as predictive factors of imaging results in infants with first episode of urinary tract infection." 25<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Porto, Portugal, May 2007.
33. Doganis D, **Mavrikou M**, Delis D, Perperidis G, Stamoyannou L, Stavrinadis C, Siafas K, Sinaniotis K. "Relationship among non- E. coli pathogens, vesicoureteral reflux and acute pyelonephritis in infants with urinary tract infection." 25<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Porto, Portugal, May 2007.
34. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Sehante R, Lyra M, Vavalea S, Siafas K, Sinaniotis K. "Ultrasonography in the diagnosis of acute pyelonephritis in infants." 25<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Porto, Portugal, May 2007.
35. Christodoulou I, Tsofia M, Kouloufakou-Gratsia K.M, Georgiou V, Sakou Z, **Mavrikou M**, Niotakis G, Stripeli F, Drosatou P, Chatzipsalti M, Papadopoulos N. G. "High disease burden and propensity for asthma in rhinovirus-associated infections in hospitalized children." Comparison with influenza. 26<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Graz, Austria, May 2008.



36. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Sehante R, Lyra M, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. "Repeat urine cultures in infants with first time urinary tract infections." 26<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Graz, Austria, May 2008.
37. Doganis D, **Mavrikou M**, Issaris G, Vavalea S, Martirosova A, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. "Bacteremia among infants with first episode of urinary tract infection." 26<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID Graz, Austria, May 2008.
38. M. Xatzipsalti, A. Stenou, **M. Mavrikou**, C. Maragou, L. Stamogianou, M. Valari. "Beau's lines in a child with kawasaki disease." 9<sup>th</sup> Congress European Society for Pediatric Dermatology Athens, May 2008.
39. E. Critselis, N. Spyridis, **M. Mavrikou**, K. Benetatou, K. Karavanaki, C. Bakoula, M. Tsolia. "Determinants for tuberculosis infection among children investigated with IGRAs and having contact with adult tuberculosis cases". 31<sup>st</sup> annual meeting of the ESPID, Milan, Italy, May 28- June 1, 2013.
40. **M. Mavrikou**, E Critselis, N. Spyridis, K. Benetatou, M. Tsagaraki, A. Soldatou, C. Bakoula, M. Tsolia. "Three-way comparison of the performance of the tuberculosis skin test and IGRAs for detecting tuberculosis infection among children". 31<sup>st</sup> annual meeting of the ESPID, Milan, Italy, May 28- June 1, 2013.
41. **M. Mavrikou**, I. Eleftheriou, T. Bachou, E. Michail, L. Stamogiannou. "Case report: Arrhythmia in a child treated with liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis". 31<sup>st</sup> annual meeting of the ESPID, Milan, Italy, May 28- June 1, 2013.

Όλες οι αναφερόμενες Ανακοινώσεις έχουν δημοσιευθεί στους τόμους πρακτικών των Συνεδρίων.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. D. Peyramond, **M. Mavrikou**, G. Ziros, S. Tigaut. "L' amoxicilline, dix ans après. Interet et limites d' utilization dans les infections du tractus respiratoire superier". *Infectiologie*, n 2, 12-17, 1984.
2. A. Παπαδοπούλου, **M. Μαυρίκου**, M. Γιαννακούλη, Π.Νέου, Χ. Μπαρτσόκας: «Σύνδρομο Menetrier σε νήπιο από λοίμωξη από CMV». *Ελληνική Γαστρεντερολογία*. 2 ( suppl.). 20, 1996. (υπό μορφή περίληψης).
3. Maltezu HC, Siafas C, **Mavrikou M**, Spyridis P, Stavrinadis C, Karpathios T, Kafetzis DA. "Visceral leishmaniasis during childhood in Southern Greece" *Clin. Infect. Dis.* 2000 Nov ;31(5):1139-43.
4. Kafetzis DA, Maltezu HC, **Mavrikou M**, Siafas C, Paraskaki I, Delis D, Bartsokas C. "Isepamicin versus amikacin for the treatment of acute pyelonephritis in children". *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 Feb; 14(1): 51-55.
5. Maltezu HC, Zafiropoulou A, **Mavrikou M**, Boravoutoglou E, Liapi G, Foustoukou M, Kafetzis DA. "Acute diarrhoea in children treated in an outpatient setting in Athens, Greece. *J. Infect.* 2001 Aug; 43 (2): 122-127.
6. Stamogiannou L, Karachaliou F, **Mavrikou M**, Maravelias K, Pistevos G, Bartsokas C, Koutselinis A. Insulin-like growth factor 1 concentration and specific binding to erythrocyte receptors in children with bone fractures. *Growth Regulation*, ( S 1) NP83, 1994 (abstract).
7. E. Touloupi, I. Thimelli, M. Lariou, **M. Mavrikou**, A. Margetakis, L. Stamoyiannou. Final height of patients treated for isolated GH –deficiency. *Hormone Research* 2002; 58 suppl. 2: 57. (abstract).
8. Pateraki, **M. Mavrikou**, O. Groutsi, I. Gardelis, K. Marayannis, L. Stamoyiannou. Ferritin status and growth in healthy children. *Hormone Research* 2002; 58 suppl. 2:163 (abstract ).
9. K. Marayannis, I. Gardelis, O. Groutsi, I. Pateraki, **M. Mavrikou**, K. Maravelias, L. Stamoyiannou, A. Koutselinis. IGF1 Status and growth in healthy children. *Hormone Research* 2002; 58 suppl. 2: 163 (absract).

10. **M. Μαυρίκου.** Ατυχήματα από χρησιμοποιημένες σύριγγες άγνωστης προέλευσης. Παιδί+ λοίμωξη ( ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων). Μάρτιος 2004, 4, σελ. 3
11. *D.A. Kafetzis, I.M. Velissariou, S. Stabouli, M. Mavrikou, D. Delis, G. Liapi. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? International journal of Antimicrobial Agents. 2005 Jan;25(1): 26-30.*
12. **M. Μαυρίκου.** Στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα. Φάσμα διακύμανσης του αποτελέσματος της μεθόδου ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου ομάδας Α στα παιδιά. (μετάφραση-σχόλιο). Παιδί+ λοίμωξη (ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων). Ιανουάριος 2005, 8, σελ.9-10.
13. **Σ. Τόγκα, Μ. Μαυρίκου, Π. Νέου, Λ. Σταμογιάννου.** Σύνδρομο Rubinstein-Taybi. Παιδιατρική. Τόμος 69, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος- Οκτώβριος 2006.
14. *M.N. Tsolia, I. Logotheti, N.G. Papadopoulos, M. Mavrikou, N.P. Spyridis, P. Drossatou, D, Kafetzis, A. Konstantopoulos. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients -and their families. Vaccine 2006 Aug 14; 24(33-34): 5970-5976.*
15. *D. Doganis, K. Sifas, M. Mavrikou, G. Issaris, A. Martirosova, G. Perperidis, A. Konstantopoulos, K. Sinaniotis. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics. 2007 Oct; 120(4): e922-8.*
16. *Μ. Τσολιά, Ι. Λογοθέτη, Ν. Παπαδόπουλος, Μ. Μαυρίκου, Ν. Σπυρίδης, Π, Δροσάτου, Δ. Καφετζής, Α. Κωνσταντόπουλος και η ομάδα μελέτης της γρίπης στην κοινότητα. Οι συνέπειες της γρίπης στα παιδιά στην κοινότητα. Παιδιατρική. Τόμος 71, Τεύχος 1. Ιανουάριος- Φεβρουάριος 2008, 55-61.*
17. *Μ. Καλλιώρα, Μ. Μαυρίκου. Κλινικό κούιζ. Καλοήθης παροδική υπερφωσφατασαιμία. Παιδιατρική. Τόμος 71, Τεύχος 6. Νοέμβριος- Δεκέμβριος 2008.*
18. *D. Doganis, M. Mavrikou et al. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. Ped Nephrol, 2009 Feb ;24(2): 319-22.*

19. Sklirou E, **Mavrikou M**, Voudris KA, Stamoyannou L. A girl with bilateral temporomandibular joint pain, generalized arthralgias, and inability to walk. *Clin. Pediatr.(Phila)*, 2010 Apr;49 (4):400-3.
20. Tsolia MN, **Mavrikou M**, Critselis E, Papadopoulos NG, Makrinioti H, Spyridis NP, Metsou F, Tsagaraki M, Koulouri M, Kafetzis DA. Whole blood interferon –gamma release assay is a useful tool for the diagnosis of tuberculosis infection particularly among bacille Calmette Guerin-vaccinated children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010 Dec; 29(12):1137-40. - Sakkou Z, Stripeli F, Papadopoulos NG, Critselis E, Georgiou V,
21. **Mavrikou M**, Drossatou P, Constantopoulos A, Kafetzis D, Tsolia M. Impact of influenza infection on children's hospital admissions during two seasons in Athens, Greece. *Vaccine*. 2011 Feb 1; 29(6):1167-72.
22. Maggina P, **Mavrikou M**, Karagianni S, Skevaki CL, Triantafyllidou A, Voudris C, Katsarou E, Stamogiannou L, Mastrogianni S. Anti-N methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with acute psychosis in a preteenage girl: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Jul 30; 6:224.
23. Critselis E, Amanatidou V, Syridou G, Spyridis NP, **Mavrikou M**, Papadopoulos NG, Tsolia MN. The effect of age on whole blood interferon-gamma release assay response among children investigated for latent tuberculosis infection. *J Pediatr*. 2012 Oct;161(4):632-8
24. Syridou G, **Mavrikou M**, Amanatidou V, Spyridis N, Prasad P, Papaventsis D, Kanavaki S, Zaoutis T, Tsolia MN. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jun;16(6):749-55.
25. Amanatidou V, Syridou G, **Mavrikou M**, Tsolia MN. Latent tuberculosis infection in children: diagnostic approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jul;31(7):1185-94.
26. Doganis D, **Mavrikou M**, Tsolia M. Post kala Azar dermal leishmaniasis in a 15- month old Greek boy. *Hippocratic* 2015, 19, 1: 93.

**VIII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ  
ΣΧΕΤΙΚΕΣ  
ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

## **WHOLE BLOOD INTERFERON- $\gamma$ RELEASE ASSAY IS A USEFUL TOOL FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION PARTICULARLY AMONG BACILLE CALMETTE GUE`RIN VACCINATED CHILDREN**

*Maria N. Tsolia, MD, PhD, Mersini Mavrikou, MD, Elena Critselis, MPH, Nikolaos G. Papadopoulos, MD, PhD, Haidoniki Makrinioti, MD, Nikolaos P. Spyridis, MD, PhD, Flora Metsou, RN, Maria Tsagaraki, MD, Maria Koulouri, MD, PhD, and Dimitrios A. Kafetzis, MD, PhD*

*The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 12, December 2010. 1137-1140. QuantiFERON and TB Diagnosis in Children*

**ABSTRACT:** *The performance of QuantiFERON-tuberculosis (TB) Gold-In-Tube assay was compared with the tuberculin skin test for the diagnosis of TB among children. It was shown that among non-Bacille Calmette Gue`rin immunized children, agreement between tests was excellent both in those with TB disease and in TB contacts. Among Bacille Calmette Gue`rin immunized children, agreement was fair in those with active disease and poor among TB contacts. It is concluded that QuantiFERON-TB Gold-In-Tube compares with the tuberculin skin test in the diagnosis of TB disease and latent tuberculosis infection in TB contacts among children and has enhanced specificity.*

**KEY WORDS:** *quantiferon, interferon gamma release assay, tuberculosis, children, diagnosis*

*The identification of Mycobacterium tuberculosis-specific antigens has led to the development of new commercial immunodiagnostic tests that are able to distinguish the production of interferon  $\gamma$  in response to M. tuberculosis infection from that induced by either the Bacille Calmette Gue`rin (BCG) vaccine or environmental mycobacteria.<sup>1</sup>*

*Although numerous studies have evaluated these new interferon  $\gamma$  release assays (IGRAs) among adults, such studies are limited among children.<sup>2-8</sup> The aim of this cross-sectional study was to evaluate and compare the performance of the Quantiferontuberculosis (TB) Gold In-Tube (QFT-IT) assay (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) and the tuberculin skin test (TST) among children with active TB or possible latent TB infection (LTBI) in a low endemicity setting.*

## **MATERIALS AND METHODS**

*The study population consisted of all children at risk for TB infection referred to our Tuberculosis clinic between January 1, 2007 and December 31, 2008. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the "P. & A. Kyriakou" Children's Hospital and informed consent was requested from all study participants' legal guardians.*

*The source population consisted of 295 children and adolescents aged  $\leq 15$  years. All patients underwent clinical evaluation and were tested with the TST and QFT-IT. The QFT-IT assay could not be undertaken in 4 (1.4%) eligible participants due to refusal ( $n = 2$ ), lost specimen ( $n = 1$ ), and sample processing delay ( $n = 1$ ). Among the remaining eligible population, complete assessment was achieved for 286 (98.3%) children.*

*Study participants were categorized as follows: (1) children with confirmed, probable, or possible active TB; (2) children with a history of contact with an adult infectious case; and (3) other children at high risk for LTBI. Active TB was defined according to the CDC criteria.<sup>9</sup> In all patients with confirmed disease *M. tuberculosis* was isolated in cultures. The diagnosis of possible TB was based on a positive TST and clinical criteria.<sup>9</sup> Those who additionally had a positive contact history were considered to have probable TB regardless of TST results. LTBI was diagnosed according to published criteria.<sup>10</sup> Participants with a positive contact history were further categorized as having (1) household contact; (2) nonhousehold regular contact; and (3) nonhousehold occasional only contact. Other high-risk children were those referred to our clinic due to*

*either their origin from a high TB prevalence country, or TST positive finding in a first degree relative.*

*The TST was applied and interpreted according to published guidelines by the same member of the TB Clinic staff who was blinded to the patient's history.<sup>10</sup>*

*The purified protein derivative (PPD) RT 23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) was used. The TST cutoff was  $\geq 10$  mm for BCG immunized children.*

*For non-BCG immunized children, TST cut-offs were (1) active disease or positive contact history:  $\geq 5$  mm; and (2) other high-risk children:  $\geq 10$  mm.<sup>10</sup> In a number of children in the high risk group, the TST was performed at a TB screening community center and they were referred to our TB Clinic for evaluation. The QFT-IT was undertaken according to manufacturer's instructions.<sup>11</sup> Values  $> 10$  IU/mL were treated as 10 IU/mL in all analyses.*

*Statistical analyses were undertaken with SAS version 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC). A P value of  $\leq 0.05$  was considered as significant. Continuous variables were compared with the student t test and categorical variables with the chi-square test. Kappa ( $\kappa$ ) agreement analyses were used to assess agreement between TST and QFT-IT among each patient group, stratified according to prior BCG immunization. Indeterminate QFT-IT assay results were excluded from all analyses. Multivariate logistic regression was used to model TST and QFT-IT outcomes, where independent variables included prior BCG immunization, age, and origin from a TB endemic country.*

## **RESULTS**

*Among the study population ( $n = 286$ ), 37 (12.9%) participants were diagnosed with active TB, 99 (34.6%) reported recent contact with an adult TB case, and 150 (52.4%) were at high risk for TB infection (Table, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A535>). The QFT-IT assay mean ( $\pm$ SD) quantitative value among children with active disease ( $7.32 \pm 3.37$  IU/mL) was higher than those with LTBI due to recent contact ( $6.80 \pm 3.25$  IU/mL,  $P < 0.0001$ ) or those with other risk factors ( $6.71 \pm 7.59$  IU/mL,  $P < 0.0001$ ). Mean QFT-IT values did not differ significantly between younger ( $< 5$  years) and older*



(>5 years) children overall or within each patient subgroup (data not shown). The median ages of children with positive (7.4 ±4.2 years) and indeterminate QFT-IT result (5.5 ± 4.3 years) did not differ significantly (P = 0.69)

**TABLE 1.** Concordance Between TST and QFT-IT Tests (%) and Kappa Coefficients ( $\kappa$ ) Among Children in Different Patient Groups

Patient Category	QFT-IT			Concordance* %	$\kappa^*$ (SE)
	Positive N (%)	Negative N (%)	Indeterminate N (%)		
Active TB (n = 37)				88.2 (30/34)	NC
TST positive <sup>†</sup>	30 (81.1)	3 (8.1)	2 (5.4)		
TST negative	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)		
Confirmed (n = 13)				90.9 (10/11)	NC
TST positive	10 (76.9)	0 (0.0)	1 (7.7)		
TST negative	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)		
Probable (n = 12)				91.7 (10/11)	NC
TST positive	11 (91.7)	1 (8.3)	0 (0.0)		
TST negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Possible (n = 12)				81.8 (9/11)	NC
TST positive	9 (75.0)	2 (16.7)	1 (8.3)		
TST negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Contact with an adult TB case (n = 99)				71.6 (68/95)	0.46 (0.08)
TST positive	29 (29.3)	24 (24.2)	2 (2.0)		
TST negative	3 (3.0)	39 (39.4)	2 (2.0)		
Household contact (n = 60)				82.4 (47/57)	0.65 (0.10)
TST positive	20 (33.3)	8 (13.3)	2 (3.3)		
TST negative	2 (3.3)	27 (45.0)	1 (1.7)		
Non-household regular contact (n = 28)				59.2 (16/27)	0.27 (0.14)
TST positive	8 (28.6)	10 (35.7)	0 (0.0)		
TST negative	1 (3.6)	8 (28.6)	1 (3.6)		
Non-household occasional contact (n = 11)				45.4 (5/11)	0.11 (0.11)
TST positive	1 (9.1)	6 (54.5)	0 (0.0)		
TST negative	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)		
Other children at high risk for TB infection (n = 150)				50.0 (74/148)	0.10 (0.05)
TST positive	58 (38.7)	70 (46.7)	2 (1.3)		
TST negative	4 (2.7)	16 (10.7)	0 (0.0)		

\*Indeterminate results were excluded from the assessment of agreement.

<sup>†</sup>TST cut offs as defined in the Methods section.

NC indicates not computable; SE, standard error; TST, tuberculin skin test; QFT-IT, Quantiferon-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis.

**TABLE 2.** Concordance Between TST and QFT-IT Tests (%) and Kappa Coefficients ( $\kappa$ ) Among Children According to Prior BCG Immunization

Patient Category*	BCG Immunized Children		Non-BCG Immunized Children	
	Concordance %	$\kappa$ (SE)	Concordance %	$\kappa$ (SE)
Active TB (n = 34)	62.5 (5/8)	NC	100.0 (26/26)	1.00 (—)
Confirmed (n = 11)	100.0 (1/1)	1.00 (—)	100.0 (10/10)	1.00 (—)
Probable (n = 12)	50.0 (1/2)	NC	100.0 (10/10)	1.00 (—)
Possible (n = 11)	60.0 (3/5)	NC	100.0 (6/6)	1.00 (—)
Contact with an adult TB case (n = 95)	46.5 (20/43)	0.13 (0.06)	96.2 (50/52)	0.91 (0.06)
Household contact (n = 57)	60.0 (12/20)	0.28 (0.14)	100.0 (37/37)	1.00 (0.00)
Nonhousehold regular contact (n = 27)	44.4 (8/18)	0.07 (0.07)	88.9 (8/9)	0.61 (0.34)
Nonhousehold irregular contact (n = 11)	0.0 (0/5)	NC	83.3 (5/6)	0.57 (0.35)
Other at high risk for TB infection (n = 148)	33.7 (29/86)	0.02 (0.04)	72.6 (45/62)	0.34 (0.11)

\*Participants with QFT-IT indeterminate results were not included in the assessment of agreement (concordance and kappa statistic) between TST and QFT-IT tests. NC indicates not computable; SE, standard error; TST, tuberculin skin test; QFT-IT, Quantiferon-TB Gold In-Tube; TB, tuberculosis; BCG, Bacille Calmette Gueřin.

Among children with active disease (n = 37) the agreement between TST and QFT-IT was 88.2% (Table 1). While the concordance between tests was 100.0% among non-BCG immunized children, it was limited to 62.5% among BCG immunized children (Fig., Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A536>).

*Among children with confirmed TB, TST was positive in 11 (84.6%) and negative in 2*

*(15.4%) patients who presented with meningitis (QFT-IT positive) and miliary TB (QFT-IT indeterminate). The concordance between tests among this patient group was 90.9%. Furthermore, among children with probable or possible disease, agreement between tests was excellent among non-BCG immunized children.*

*However, concordance was limited to 60.0% among BCG immunized children with possible TB (Table 2).*

*Among children with a positive contact history (n = 99) the overall concordance between TST and QFT-IT was 71.6%, and the agreement between tests was moderate (Table 1). A discrepancy between test agreements was observed according to patients' history of BCG immunization (Fig., Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A536>), since among non-BCG immunized patients agreement was excellent, while among BCG immunized children it was fair to poor (Table 2). Agreement was highest among children with regular household contact, while moderate among those with infrequent contact.*

*Among children at high risk for TB infection but with no known exposure to an adult case (n = 150), agreement between TST and QFT-IT was poor (Table 1). Moreover, agreement between tests was fair even among non-BCG immunized children (Table 2).*

*Multivariate regression analysis showed that prior BCG immunization was the single predictor of TST outcome (adjusted odds ratio [AOR]: 20.34; 95% confidence interval [CI]: 5.60–73.89). In contrast, parents' place of birth in a high risk country (AOR: 3.32; 95% CI: 1.07–10.35), children's age (AOR: 1.14; 95% CI: 1.00–1.29), and prior BCG immunization (AOR: 0.19; 95% CI: 0.06–0.60) were significantly associated with QFT-IT outcome.*

## **DISCUSSION**

*A considerable number of patients with active TB as well as with TB contact were included in this study and were stratified according to the differential risk of TB infection and BCG immunization history. It was shown that the agreement*

*between TST and QFT-IT was excellent among non-BCG immunized children with the highest risk of TB infection and discordant results were most frequent among BCG immunized participants, particularly among those with the least likelihood of infection.*

*A positive result was obtained with QFT-IT in 83.8% of patients with active disease and when the 2 tests were combined, a higher percentage of patients with confirmed TB disease were identified than with each test alone. These findings concur with those indicating that the sensitivity of IGRAs among children with bacteriologically confirmed disease may range between 80% and 93% and is lower among cases with probable or possible disease.<sup>2-4,7,8</sup> Highly concordant results between tests were obtained among non-BCG immunized children, whereas discordant results were observed among BCG immunized patients. These findings suggest that the performance of the 2 tests in TB disease is comparable but QFT-IT is more specific.*

*Among participants with a positive contact history, QFT-IT positivity rates were highest in children with the most frequent and proximal contact. Agreement between tests was excellent among non-BCG immunized children with the most proximal exposure. Similar results have been reported in previous studies where in contact investigation was performed with the IGRAs and in school outbreaks.<sup>5,12</sup> Hence, the QFT-IT may be particularly useful for the evaluation of recently exposed BCG immunized children.*

*Among children at high risk for TB infection but with negative exposure history, agreement between QFT-IT and TST was fair even among non-BCG immunized participants. BCG may account for the observed discordant results in vaccinated children, as also shown by the multivariate regression analysis.*

*Discordant TST(+)/QFT-IT(-) results may also be attributed to nontuberculous mycobacterial infections, or diminished QFT-IT sensitivity, particularly among children with remote infection.<sup>13</sup> The correct interpretation of such discordant results is currently uncertain.*

*Recent findings suggest that the positive predictive value of IGRAs may exceed that of the TST.<sup>14,15</sup> If these preliminary findings are confirmed, the number of children receiving chemoprophylaxis may be reduced substantially.*

*A population bias may have been introduced since a number of high risk children with negative exposure history were referred to our clinic following a positive or questionable TST finding during routine screening. Thus, an overestimation of TST positivity rates and discordant TST(+)/QFT-IT(-) results, potentially secondary to prior BCG immunization or to infection with nontuberculous mycobacteria, may have occurred. This bias may also account for the inverse association found between BCG immunization and QFT-IT test result.*

*No significant difference was found regarding the quantitative QFT-IT results between younger and older participants. Older age is a risk factor for TB infection and may explain the association between age and a positive test result shown in the multiple regression analysis.*

*In conclusion, the present study results suggest that the application of QFT-IT may enhance the accuracy of diagnosing both active TB and LTBI, particularly among BCG immunized children, and contribute to the diminishment of the administration of unnecessary treatment.*

## REFERENCES

1. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon- $\gamma$  assays for the diagnosis of tuberculosis: review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:761–776.
2. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*. 2004;364:2196–2203.
3. Detjen AK, Keil T, Roll S, et al. Interferon- $\gamma$  release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:322–328.
4. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1302–1308.
5. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003;361:1168–1173.
6. Lighter J, Riguid M, Eduardo R, et al. Latent tuberculosis diagnosis in children using QuantiFERON-TB Gold In-tube test. *Pediatrics*. 2009;123:30–37.
7. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon- $\gamma$  release assays do not identify more children with active TB than TST. *Eur Respir J*. 2009;33:1374–1382.
8. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:510–514.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39(EE-13):40.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:1175–1201.

11. *QuantiFERON-TB Gold (In-Tube method) package insert*. Carnegie, Victoria, Australia: Cellestis. Available at: [http://www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID\\_1170](http://www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID_1170). Doc. No.CA05990301A. Accessed April 26, 2010.
12. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, Quantiferon-TB-Gold in tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009;135:1010–1018.
13. Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al. T cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:428–438.
14. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN $\gamma$  assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1164–1170.
15. Bakir M, Millington KA, Soysal A, et al. Prognostic value of a T-cellbased, interferon  $\gamma$  biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*. 2008;149:777–787.

## **LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN: DIAGNOSTIC APPROACHES**

*Amanatidou V<sup>1</sup>, Syridou G, Mavrikou M, Tsofia MN.*

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul;31(7):1285-94. doi: 10.1007/s10096-011-1524-3. Epub 2012 Jan 4.*

### **ABSTRACT**

*Tuberculosis (TB) remains an important public health problem and a leading infectious cause of death. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) is important for TB control and elimination. Nevertheless, the diagnosis of LTBI in both adults and children remains complex, since there is no gold standard. The development of interferon gamma release assays was a major breakthrough in the diagnosis of LTBI. The evaluation of IGRAs in the diagnosis of LTBI in children is proven to be difficult since childhood TB differs from adults as immune responses vary with age. Separate studies assessing IGRAs performance in children are still limited, and only a few of them divide results by narrow age groups. Nevertheless, new approaches are being exploited by the ongoing research for the development of more efficient diagnostic tools. It is likely that many changes in both the diagnosis and management of LTBI will occur in the near future. We believe that better understanding of the immunopathology of latency can ultimately lead to the development of more effective strategies in TB control. In the present review we summarize current data on diagnosis of LTBI in children, underscoring the existing challenges and limitations.*

# THE EFFECT OF AGE ON WHOLE BLOOD INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY RESPONSE AMONG CHILDREN INVESTIGATED FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION.

Critselis E<sup>1</sup>, Amanatidou V, Syridou G, Spyridis NP, Mavrikou M, Papadopoulos NG, Tsolia MN.

*J Pediatr.* 2012 Oct;161(4):632-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.007. Epub 2012 May 24.

## Abstract

### **OBJECTIVE:**

*To evaluate the effect of age upon QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT-IT) assay outcome among children examined for latent tuberculosis infection (LTBI).*

### **STUDY DESIGN:**

*A cross-sectional study was conducted among 761 children (mean age  $\pm$  SD: 7.84  $\pm$  4.68 years) evaluated for LTBI. Participants were examined with both tuberculin skin test and QFT-IT (Cellestis, Australia) and categorized into 4 age groups. Multivariate logistic and linear regressions were used to evaluate the association between selected demographic and patient characteristics upon the qualitative and quantitative QFT-IT outcomes. Agreement between the tuberculin skin test and QFT-IT within groups was evaluated with the  $\kappa$  statistic.*

### **RESULTS:**

*QFT-IT indeterminate results occurred more frequently among young children (8.1%;  $P < .0001$ ) and children (2.7%;  $P = .025$ ) than adolescents (0.7%). Among QFT-IT positive patients, infants had higher mean ( $\pm$  SD) interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) concentration than adolescents. QFT-IT positive (vs negative)*



outcome was associated with origin from a high tuberculosis endemicity setting (AOR = 4.54; 95% CI, 3.22-6.25) and lack of previous Bacille Calmette Guerin immunization (AOR = 2.70; 95% CI, 1.89-3.85), but not patient age (AOR = 0.96; 95% CI, 0.92-0.99). However, among QFT-IT positive patients, the IFN $\gamma$  concentration was inversely associated with patient age ( $P = .009$ ) and positively with mitogen response ( $P = .0002$ ). Agreement between tests was not significantly different between younger and older children in the different risk groups.

### **CONCLUSIONS:**

Qualitative QFT-IT assay results are not affected by patient age. However, indeterminate results occur more frequently among younger children. Among patients with LTBI the quantitative QFT-IT result (ie, IFN $\gamma$ ) is inversely associated with patient age.

Copyright © 2012 Mosby, Inc. All rights reserved.

## TRENDS IN THE EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS IN GREECE

Syridou G<sup>1</sup>, Mavrikou M, Amanatidou V, Spyridis N, Prasad P, Papaventsis D, Kanavaki S, Zaoutis T, Tsolia MN.

*Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Jun;16(6):749-55. doi: 10.5588/ijtld.10.0717. Epub 2012 Apr 9.

### Abstract

#### **SETTING:**

*A hospital referral center for childhood tuberculosis (TB).*

#### **OBJECTIVE:**

*To evaluate the epidemiological and clinical features of childhood TB in the Greater Athens area in the last decade.*

#### **DESIGN:**

*We retrospectively reviewed the medical records of patients aged <14 years treated for active TB between January 2000 and December 2009 at our pediatric TB clinic and compared the results with the patient turnover during the previous decade (1990-1999). Data concerning demographic and clinical characteristics were analyzed.*

#### **RESULTS:**

*A total of 321 children (median age 5.57 years, 157 males) with active TB were identified. About one third originated from areas where TB was previously recognized to be highly endemic. Twenty-three children (7%) had extra-pulmonary TB, and 61% of them originated from TB-endemic areas.*

*Bacteriological confirmation was obtained in 40% of patients from whom specimens were obtained: 1 of 26 (3.8%) strains was multidrug-resistant. Most cases with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis were noted among immigrant children. The average annual TB incidence was estimated at 5.37 per 100 000 for children aged <14 years in the Greater Athens area. Time trend analysis for the 20-year period revealed a significant reduction in the total number of TB cases ( $P = 0.002$ ) and in TB among children from low-incidence countries ( $P < 0.0001$ ).*

### **CONCLUSIONS:**

*In our settings, active TB is decreasing among children of Greek origin; disease epidemiology and drug resistance is influenced by the increasing influx of immigrants from areas where the disease is highly prevalent.*

## DETERMINANTS FOR TUBERCULOSIS INFECTION AMONG CHILDREN INVESTIGATED WITH INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS AND HAVING CONTACT WITH ADULT TUBERCULOSIS CASES

*E. Critselis<sup>1</sup>, N.P. Spyridis<sup>2</sup>, M. Mavrikou<sup>2</sup>, K. Benetatou<sup>2</sup>, K. Karavanaki<sup>2</sup>, C. Bakoula<sup>2</sup>, M.N. Tsolia<sup>2</sup>*

*1Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research, First and Second Departments of Pediatrics, University of Athens School of Medicine,*

*2Second University Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece*

*ESPID 2013*

**Background and aims:** *The predictive factors of latent tuberculosis infection (LTBI) among children remain irrelative. The study evaluated the determinants associated with LTBI among children having contact with adult index cases.*

**Methods:** *A cross-sectional study was conducted among 223 children (mean age±SD:7.8±4.7 years) evaluated for LTBI. Participants were assessed concomitantly with the tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT-IT) assay. Children with indeterminate QFT-IT findings were excluded. LTBI was defined among children with positive QFT-IT.*

**Results:** *Among the study sample (n=223), QFT-IT results were negative in 59.6% (n=133), positive in 37.7% (n=84), and indeterminate in 2.7% (n=6) children. Children with LTBI did not differ from their noninfected counterparts with respect to age (p=0.147), gender (p=0.850), or ethnicity (p=0.220). The proportion of adult cases among whom the laboratory isolation of *M. tuberculosis* was confirmed was similar between groups (p=0.320). LTBI children did not differ from their non-infected counterparts with respect to living conditions and/or socioeconomic indicators. Following controlling for confounding factors, the multivariate regression analysis indicated that LTBI*

was independently associated with lack of prior BCG immunization (adjusted odds ratio, AOR:4.17; 95% CI:1.33-12.55), patient age (AOR:1.23; 95% CI: 1.09-1.39), and origin from a TB endemic country (AOR:3.33; 95% CI:1.45-7.69).

**Conclusions:** *Lack of prior BCG immunization was proximally associated with LTBI among children having contact with adult cases. Additional determinants included greater age and origin from a TB endemic country. Public health interventions aimed at deterring LTBI among children should account for the identified risk factors for TB infection.*

## THREE-WAY COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF THE TUBERCULOSIS SKIN TEST AND INTERFERON-GAMMA ASSAYS FOR DETECTING TUBERCULOSIS INFECTION AMONG CHILDREN

M. Mavrikou<sup>1</sup>, E. Critselis<sup>2</sup>, N. Spyridis<sup>1</sup>, K. Benetatou<sup>1</sup>, M. Tsagaraki<sup>3</sup>, A. Soldatou<sup>1</sup>, C. Bakoula<sup>1</sup>, M.N. Tsolia<sup>1</sup>

*1Second University Department of Pediatrics, 'P. & A. Kyriakou' Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine,*

*2Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research, First and Second Departments of Pediatrics, University of Athens School of Medicine, 3Department of Allergy and Immunology, Second University Department of Pediatrics, 'P. & A. Kyriakou' Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece*

*ESPID 2013*

**Background and aims:** *Limited evidence exists regarding the comparative performance of interferon gamma release assays (IGRAs) for detecting TB infection in children. We compared the performance of the tuberculosis skin test (TST) with the QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT-IT) and TSPOT-TB assays for detecting TB infection in children.*

**Methods:** *A cross-sectional study was conducted among 153 children evaluated for active TB disease (n=63) and for latent tuberculosis infection (LTBI; n=90) (mean age±SD:7.8±4.7 years). Participants were assessed with the TST, QFT-IT and TSPOT-TB concomitantly. Comparisons of tests were evaluated with the kappa statistic.*

**Results:** *Among children with active TB disease, TST was positive in 95.2% (n=60), while QFT-IT and TSPOT-TB were positive in 84.1% (n=53) and 74.6% (n=47), respectively. The concordance between tests was highest between TST and QFT-IT (82.5%) and lowest between TST and TSPOT-TB (73.0%). Moreover, the concordance between QFT-IT and TSPOT-TB was 77.8% (κ=0.33). In contrast, in children evaluated for LTBI, TST was positive in 64.4%*

(n=58) while QFT-IT and TSPOT-TB were positive among 51.1% (n=46) and 45.6% (n=41), respectively. In this group the agreement between QFT-IT and TSPOT-TB was good ( $\kappa=0.62$ ; concordance:81.1%), while it was limited to moderate between TST and TSPOT-TB ( $\kappa=0.50$ ; concordance:74.4%).

**Conclusions:** A lower proportion of positive results were obtained with IGRAs as compared to TST in children with either active TB or LTBI. Agreement between the TST and QFT-IT exceeds that with TSPOTTB among children with active TB disease. In contrast, good agreement between the QFT-IT and TSPOTTB.