

**Teresa Bielecka¹, Ewa Augustynowicz-Kopeć², Paweł Gonerko³, Paweł Gruszczyński⁴,
Maria Korzeniewska-Koseła⁵, Maria Krasieńska⁶, Katarzyna Krenke¹, Joanna Lange¹, Anna Pankowska⁷,
Marek Popielarz⁸, Andrzej Pustkowski⁹, Joanna Stryczyńska-Kazubska¹⁰, Zbigniew Doniec¹¹**

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Oddział I Pediatrii, Alergologii i Pulmonologii Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Zdroje” w Szczecinie

⁴Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

⁵Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁶I Oddział Chorób Płuc i Gruźlicy dla Dzieci Mazowieckiego Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku

⁷Oddział Chorób Układu Oddechowego dla Dzieci Wojewódzkiego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej, Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi

⁸Poradnia Pulmonologii Wieku Rozwojowego Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁹Oddział Alergologii i Chorób Płuc Szpitala Dziecięcego Polanki im. Macieja Płażyńskiego w Gdańsku

¹⁰Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹¹Klinika Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników w Rabce

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Lis, Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie; Oddział Pulmonologii, Alergologii i Dermatologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Wszyscy autorzy, z wyjątkiem pierwszego i ostatniego, zostali wymienieni w kolejności alfabetycznej.

Rekomendacje postępowania w gruźlicy u dzieci — KOMPAS TB. Część 1 — profilaktyka gruźlicy

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Bielecka T, Augustynowicz-Kopeć E, Gonerko P. et al. Recommendations for the management of tuberculosis in children — KOMPAS TB. Part 1: Tuberculosis prevention. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 149–157, doi: DOI: 10.5603/ARM.2018.0023

Streszczenie

Od drugiej połowy XX wieku obserwuje się w Polsce systematyczny spadek liczby zachorowań na gruźlicę. Mimo to aktualne wskaźniki epidemiologiczne uzasadniają kontynuację powszechnych szczepień BCG w naszym kraju w najbliższych latach. Poza ochroną przed ciężkimi, krwiopochodnymi postaciami gruźlicy, szczepienie to zmniejsza ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy. Przeciwwskazania do szczepienia BCG to między innymi pierwotne i nabyte niedobory odporności, w tym zaburzenia immunologiczne związane ze stosowanym leczeniem. Do najczęstszych niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG należą zmiany w miejscu szczepienia i zmiany odczynowe w lokalnych węzłach chłonnych, zazwyczaj niewymagające leczenia.

Metody zapobiegania gruźlicy, szczególnie zalecane w krajach o niskiej zapadalności na tę chorobę, to: diagnostyka osób stykających się z chorym na gruźlicę płuc oraz aktywne wykrywanie i leczenie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Utajone zakażenie prątkiem gruźlicy rozpoznaje się na podstawie dodatnich wyników odczynu tuberkulinowego (OT) lub testu wydzielania interferonu gamma, po wykluczeniu gruźlicy aktywnej. Stan ten wymaga leczenia profilaktycznego.

Słowa kluczowe: szczepienie BCG, diagnostyka osób po kontakcie z chorym na gruźlicę, utajone zakażenie prątkiem gruźlicy

Adres do korespondencji: Katarzyna Krenke, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM, tel./faks: 22 317 94 19, e-mail: katarzyna.krenke@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do redakcji: 12.03.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP

Rekomendacje zostały opracowane w imieniu Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Krajowego Konsultanta w dziedzinie chorób płuc dzieci przez zespół ekspertów ds. gruźlicy u dzieci.

Przewodniczący zespołu:
dr hab. n. med. Zbigniew Doniec
Koordynator zespołu:
dr n. med. Marek Popielarz

Wykaz skrótów:

AAP	(<i>American Academy of Pediatrics</i>) — Amerykańska Akademia Pediatrii
AFB	(<i>acid fast bacilli</i>) — prątki kwasooporne
BCG	(<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>) — pałeczka Calmette-Guerin
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EMB	— etambutol
HIV	(<i>human immunodeficiency virus</i>) — ludzki wirus niedoboru odporności
IGRA	(<i>interferon gamma release assay</i>) — test wydzielania interferonu gamma
INH	— izoniazyd
IUATLD	(<i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>) — Międzynarodowa Unia do Walki z Gruźlicą i Chorobami Płuc
LTBI	(<i>latent tuberculosis infection</i>) — utajone zakażenie prątkiem gruźlicy
PZA	— pyrazynamid
RMP	— ryfampicyna
TBnet	(<i>Tuberculosis Network European Trials Group</i>) — Europejskie Konsorcjum Badawcze d/s Gruźlicy
TNF- α	(<i>tumor necrosis factor alpha</i>) — czynnik martwicy nowotworu alfa
VAE	(<i>vaccine adverse event</i>) — niepożądany odczyn poszczepienny
WHO	(<i>World Health Organization</i>) — Światowa Organizacja Zdrowia

Od lat 50. XX wieku w Polsce obserwuje się systematyczny spadek zachorowań na gruźlicę [1]. Od 2010 roku Polska należy do krajów o niskiej zapadalności na tę chorobę, w których szczególnie podkreśla się rolę profilaktyki gruźlicy [2].

Do podstawowych metod profilaktyki gruźlicy należą:

- szczepienia BCG,
- wykrywanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy (leczenie profilaktyczne i prewencyjne w grupach ryzyka),
- aktywne wykrywanie gruźlicy w grupach ryzyka,
- izolacja chorych prątkujących i ich niezwłoczne leczenie [2].

W niniejszym artykule przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące szczepień BCG, postępowania po kontakcie z chorym na gruźlicę oraz diagnostyki i leczenia profilaktycznego osób z utajonym zakażeniem prątkiem gruźlicy.

Szczepienie BCG

Szczepionka BCG zawiera żywy, atenuowany szczep prątka bydlęcego (*M. bovis*), nazwany od nazwisk twórców Alberta Calmette i Camille Guerin — *M. bovis* BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). Wprowadzenie szczepienia BCG w latach 20. XX wieku istotnie zmniejszyło zapadalność niemowląt i małych dzieci na ciężkie, krwiopochodne postaci gruźlicy (prosówkę i gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) oraz zredukowało liczbę zgonów z powodu gruźlicy [2, 3]. Według aktualnych badań szczepienie BCG zmniejsza również ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy o około 19%, a ryzyko rozwoju aktywnej gruźlicy o 71% [4–7].

Zgodnie z zaleceniami *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* (IUATLD) [8] powszechne szczepienie BCG jest zalecane w krajach, w których zapadalność na gruźlicę płuc z dodatnim rozmazem płwociny przekracza 5/100 000 przez ostatnie 3 lata. W Polsce, pomimo poprawiającej się systematycznie sytuacji epidemiologicznej, wskaźnik ten wynosił w latach 2014–2016 odpowiednio: 7,3–7,1–6,8/100 000/rok [1].

Realizacja szczepienia BCG, podobnie jak innych szczepień obowiązkowych, jest obowiązkiem prawnym, a odmowę jego wykonania należy zgłosić pisemnie powiatowemu inspektorowi sanitarnemu [9].

Do przeciwwskazań do szczepienia BCG (poza ogólnie przyjętymi dla wszystkich szczepień ochronnych) należą [10, 11]:

- masa ciała mniejsza lub równa 2000 g,
- wrodzone zaburzenia odporności komórkowej lub ich podejrzenie,
- zaburzenia odporności komórkowej w rodzinie, do czasu wykluczenia ich u dziecka,
- zakażenie HIV (dzieci matek zakażonych HIV można szczepić po wykluczeniu zakażenia u dziecka),
- immunosupresja (np. steroidoterapia, leki cytostatyczne, leczenie antagonistami TNF- α , radioterapia),
- leczenie immunosupresyjne matki w ostatnim trymestrze ciąży (szczepienie należy odroczyć). W przypadku antagonistów TNF- α podawanych w 3. trymestrze ciąży leki były wykrywane we krwi niemowląt najczęściej do 6., wyjątkowo nawet do 12. mż. [12, 13],

- białaczki, chłoniaki, rozsiane procesy nowotworowe,
- uogólnione zakażenia skóry (do czasu ustąpienia zmian),
- ciąża,
- przebyta gruźlica lub zakażenie prątkiem gruźlicy,
- stosowane (np. prewencyjnie) leczenie przeciwprątkowe.

Realizacja szczepień BCG

I. Zasady ogólne:

1. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*World Health Organization*), w krajach, w których sytuacja epidemiologiczna wymaga prowadzenia szczepień, rekomenduje się szczepienie BCG raz w życiu, jak najszybciej po urodzeniu [14].
2. Zgodnie z polskim Programem Szczepień Ochronnych, jeśli dziecko nie było zaszczepione po urodzeniu, obowiązuje wykonanie szczepienia do ukończenia 15. rż. [15].
3. W związku z udokumentowaniem braku skuteczności rewakcytacji odstąpiono od jej wykonywania [16].

II. Zasady szczegółowe:

1. Szczepienie noworodków
 - szczepienie może odbyć się po zebraniu wywiadu w kierunku rodzinnie występujących wrodzonych zaburzeń odporności;
 - w przypadku szczepień dzieci matek zakażonych HIV szczepienie należy odroczyć do czasu wykluczenia zakażenia u dziecka;
 - szczepienie wykonuje się za zgodą oraz w obecności rodzica lub opiekuna prawnego;
2. Szczepienie po okresie noworodkowym

Przed szczepieniem należy:

 - zebrać wywiad w kierunku rodzinnie występujących wrodzonych zaburzeń odporności;
 - na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego ustalić, czy u dziecka występują typowe objawy zaburzeń odporności (m. in. niedobór masy ciała i wzrostu, nawracające ciężkie infekcje, przewlekła biegunka, nawracające bakteryjne lub grzybicze infekcje skóry i błon śluzowych, ropnie skórne lub narządowe) [17];
 - na podstawie wywiadu oszacować ryzyko zakażenia *M. tuberculosis* i ustalić, czy dziecko było lub jest nadal narażo-

ne na bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę lub ma bliski kontakt z osobą przewlekle kaszlącą, dotychczas niediagnozowaną;

- przy dodatnim wywiadzie w kierunku kontaktu z osobą chorą należy przeprowadzić badania zgodne z przedstawionymi w dalszej części artykułu zaleceniami diagnostyki dzieci po kontakcie z chorym na gruźlicę;
- w przypadku osoby przewlekle kaszającej w środowisku domowym, dotychczas niediagnozowanej, należy u niej wykonać zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej. Jeśli wyniki przeprowadzonych badań nie wskazują na gruźlicę, dziecko należy zaszczepić. Gdy nie ma możliwości diagnostyki osoby chorej w środowisku wskazana jest diagnostyka dziecka obejmująca wykonanie OT i/ lub IGRA;
- jeśli są wątpliwości co do istnienia narażenia na zakażenie *M. tuberculosis* (np. w środowisku szkolnym), należy poinformować rodziców i pacjenta o możliwości wykonania badań diagnostycznych (OT i/lub IGRA) przed szczepieniem BCG oraz o ryzyku wystąpienia przyspieszonego odczynu poszczepiennego u osób zakażonych prątkiem gruźlicy [18];
- szczepienie powinno być przeprowadzone po uzyskaniu zgody rodzica lub opiekuna faktycznego;
- do 6. roku życia szczepienie odbywa się w obecności rodzica, opiekuna prawnego lub opiekuna faktycznego.

Diagnostyka dzieci podejrzanych o kontakt z chorym na gruźlicę płuc przed szczepieniem BCG nie jest podyktowana bezpieczeństwem szczepienia, ale względami epidemiologicznymi i ma na celu wczesną identyfikację osób zakażonych. Brakuje danych o zwiększonym ryzyku poważnych odczynów poszczepiennych przy zaszczepieniu pacjenta zakażonego prątkiem gruźlicy. Zwiększone jest ryzyko fenomenu Kocha, czyli przyspieszonego miejscowego odczynu poszczepiennego [18].

3. Szczepienia dzieci i młodzieży bez dokumentacji szczepień (np. imigranci, uchodźcy)

W przypadku braku dokumentacji szczepień, dzieci do 15. rż. podlegają szczepieniu BCG po wcześniejszym wykluczeniu zakażenia zgodnie z wymienionymi zasadami.

Prawidłowy odczyn miejscowy po szczepieniu BCG

W przebiegu naturalnej, prawidłowej reakcji miejscowej po szczepieniu BCG po 2–3 tygodniach od podania szczepienia pojawia się zaczerwienienie, po kilku następnych tygodniach grudka ewoluująca do ropnej krosty, która następnie pęka, tworząc niewielkie owrzodzenie, gojące się pod strupem. Po 8–10 tygodniach strup odpada, zazwyczaj pozostawiając niewielką bliznę o średnicy 6–8 mm [10]. Średnica krosty ropnej i owrzodzenia nie powinna przekraczać 10 mm u dzieci szczepionych w 1. roku życia i 20 mm u dzieci szczepionych > 1. roku życia. Owrzodzenia o większych wymiarach zaliczane są do niepożądanych odczynów poszczepiennych (VAE, *vaccine adverse event*). Całkowity czas gojenia odczynu w miejscu szczepienia nie przekracza zwykle 3 miesięcy [10]. Zmianom skórnym w miejscu iniekcji BCG zazwyczaj towarzyszy nieznaczne powiększenie (do 15 mm średnicy) lokalnych węzłów chłonnych (pachowych, nadobojczykowych, podobojczykowych) [10].

Niepożądane odczyny po szczepieniu BCG

Ryzyko VAE jest związane z dawką szczepionki, podszczepem (reaktogennością) bakterii zawartych w szczepionce i sposobem jej podania [5]. Różnice pomiędzy poszczególnymi podszczepami powstały wskutek wieloletnich pasażów w odmiennych warunkach laboratoryjnych [19]. Podszczepy duński i francuski Pasteur wywołują więcej niepożądanych odczynów poszczepiennych niż podszczepy Tokyo, Glaxo i powszechnie stosowany w Polsce podszczep brazylijski Moreau [5].

Wśród VAE po BCG wyróżnia się odczyny miejscowe, węzłowe (zazwyczaj o łagodnym przebiegu) oraz odczyny odległe i uogólnione. Najpoważniejsze z odczynów poszczepiennych (odczyny odległe i rozsiane zakażenie *M. bovis* BCG) występują przede wszystkim u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności.

Postępowanie w przypadku VAE po BCG:

1. Zmiany miejscowe:

- owrzodzenia i ropnie o średnicy > 10 mm (u szczepionych BCG w 1. rż.) lub > 20 mm (u szczepionych > 1. rż.) mają najczęściej charakter samoograniczający się [5, 20]. Zaleca się ich obserwację i ochronę przed nadkażeniami;
- przyspieszony odczyn poszczepienny (fenomen Kocha) jest reakcją zapalną (zaczerwienienie, grudka i owrzodzenie) pojawiającą się przed upływem 6 dób od szczepienia,

najczęściej po 24–48 godz. Występuje u osób zakażonych prątkiem gruźlicy [5], w związku z czym konieczna jest diagnostyka potwierdzająca zakażenie (test IGRA);

- keloid (bliznowiec) — wyniosła ponad powierzchnię skóry guzowata zmiana o nieregularnym kształcie w miejscu iniekcji BCG jest związana z patologicznym gojeniem się miejsca szczepienia. Zaleca się konsultację dermatologa lub specjalisty chirurgii plastycznej [21].
2. Zmiany węzłowe: powiększone (> 15 mm) lokalne (pachowe, nadobojczykowe, podobojczykowe) węzły chłonne znajdujące się po stronie szczepienia. Symptomy obserwuje się od tygodnia do kilku, a nawet kilkunastu miesięcy po szczepieniu. W przypadku powiększenia węzłów chłonnych bez zmian ropnych wystarczy obserwacja. Przy powiększeniu węzłów chłonnych z obecnością zmian ropnych zaleca się:
- przy niewielkich zmianach — wyłącznie obserwację;
 - gdy objawy wskazują na możliwość wytworzenia przetoki (objaw chełbotania treści ropnej, ściętnienie skóry nad zmienionym węzłem) punkcję aspiracyjną z pobraniem materiału do badania bakteriologicznego w kierunku współistniejącego zakażenia. Punkcja skraca czas trwania odczynu, zmniejsza ryzyko samoistnej perforacji oraz wytworzenia szpecącej blizny [22–24]. Usunięcie węzła chłonnego nie jest zalecane (w przypadku masywnego, przewlekającego się ropnego stanu zapalnego jest to metoda ostateczna).
3. Zmiany odległe:
- zmiany skórne (wrzodziejące, liszajowate, guzkowe) poza miejscem szczepienia, rumień guzowaty,
 - zapalenie tęczówki, spojówki, nerwu wzrokowego,
 - zapalenie kości i szpiku kostnego [5],
 - rozsiana postać gruźlicy.

Zapalenie kości i szpiku

W Polsce zapalenie kości i szpiku występuje najczęściej u osób z zaburzeniami odporności komórkowej. W krajach, w których stosowane są bardziej reaktogenne podszczepy BCG (Pasteur i duński), [5] powikłanie to obserwuje się również u osób immunokompetentnych [25]. Objawia się ono ubytkiem w kości, obrzękiem tkanek miękkich, bolesnością, ograniczeniem ruchomości i oszczędzaniem chorej okolicy [25].

W przypadku wystąpienia tego powikłania obowiązuje diagnostyka w kierunku zaburzeń odporności (zaburzenia odporności komórkowej, ciężkie złożone zaburzenia odporności, zakażenie HIV) oraz potwierdzenie etiologii zakażenia (badania bakteriologiczne w Referencyjnym Laboratorium Prątka ukierunkowane na *M. bovis* BCG). Leczenie obejmuje skojarzone leczenie przeciwprątkowe z wyłączeniem pyrazinamidu (PZA), gdyż *M. bovis* BCG jest naturalnie odporny na ten lek. W niektórych przypadkach może być konieczna interwencja chirurgiczna.

W przypadku stwierdzenia mnogich zmian należy wdrożyć diagnostykę w kierunku uogólnionego rozsiewu BCG.

Rozsiana oraz układowa postać gruźlicy (BCG-itis)

Choroba ta występuje bardzo rzadko, najczęściej u osób z nasilonymi komórkowymi zaburzeniami odporności [26–28].

W przebiegu BCG-itis występują objawy ogólne: gorączka lub stany podgorączkowe, zaburzenia przyrostu lub utrata masy ciała oraz odległe od miejsca szczepienia zmiany gruźlicze (w skórze, węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, śledzionie, kościach, tkankach miękkich) [28]. Przy podejrzeniu BCG-itis lub pojawieniu się odległych od miejsca szczepienia powikłań po BCG obowiązuje pilna diagnostyka i leczenie w ośrodku specjalistycznym mogącym zapewnić diagnostykę w kierunku zaburzeń odporności (zaburzenia odporności komórkowej, ciężkie złożone zaburzenia odporności) oraz potwierdzenie etiologii zakażenia. W leczeniu stosuje się leki przeciwprątkowe I rzutu z wyłączeniem PZA: izoniazyd (INH), ryfampicynę (RMP) i etambutol (EMB). Przy uzasadnionym podejrzeniu BCG-itis należy niezwłocznie włączyć leczenie, przed uzyskaniem potwierdzenia bakteriologicznego. Rokowanie jest bardzo poważne.

Zalecenia ogólne w przypadku VAE po BCG

U wszystkich dzieci z rozpoznaniem VAE po BCG obowiązują:

- wywiad w kierunku zaburzeń odporności w rodzinie;
- wywiad dotyczący następujących objawów: stany podgorączkowe, zaburzenia łaknienia i przyrostu masy ciała, apatia;
- badanie przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na: obecność zmian skórnych, obwodowe węzły chłonne, zmiany osłuchowe nad polami płuc, wielkość wątroby, śledziony;

- ocena morfologii (ze zwróceniem uwagi na bezwzględną liczbę limfocytów);
- zgłoszenie VAE do Powiatowego Inspektora Sanitarnego.

Miejscowe i dotyczące lokalnych węzłów chłonnych powikłania po BCG nie stanowią przeciwwskazania do kontynuacji pozostałych szczepień zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych.

Diagnostyka w kierunku utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy

Utajone zakażenie prątkiem gruźlicy (LTBI, *latent tuberculosis infection*) jest rozpoznawane na podstawie dodatnich wyników badań immunologicznych: odczynu tuberkulinowego i/lub testu IGRA, przy braku objawów klinicznych i radiologicznych gruźlicy.

Zgodnie z wytycznymi WHO z 2015 roku w krajach, w których roczna zapadalność na gruźlicę jest mniejsza niż 100/100 tys. i w przypadku dobrej sytuacji ekonomicznej, systematyczne badanie w kierunku LTBI oraz odpowiednie leczenie należy przeprowadzać u:

- osób zakażonych HIV;
- dzieci i dorosłych, którzy mieli styczność z chorymi na gruźlicę płuc;
- chorych, u których planowane jest rozpoczęcie leczenia antagonistami TNF- α ;
- biorców przeszczepów narządów lub szpiku kostnego;
- chorych dializowanych;
- chorych na pylicę krzemową.

Badania w kierunku LTBI należy rozważyć u:

- imigrantów lub uchodźców z krajów o dużym rozpowszechnieniu gruźlicy;
- osób uzależnionych od narkotyków;
- osób bezdomnych;
- więźniów;
- pracowników ochrony zdrowia [29].

W cytowanych wytycznych WHO nie wskazuje się na konieczność badania w kierunku LTBI przed włączeniem długotrwałego leczenia immunosupresyjnego (za wyjątkiem wymienionych powyżej biorców przeszczepów narządów lub szpiku i osób przed leczeniem antagonistami TNF- α). Inne jest stanowisko ekspertów *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) opublikowane w 2014 roku. Według jego autorów planowane długotrwałe leczenie steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku LTBI [30]. Zarówno steroidoterapia, jak i inne leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko zachorowania na gruźlicę, ale w stopniu mniejszym niż antagoniści TNF- α .

[31, 32]. Wydaje się słuszne, aby przeprowadzić diagnostykę w kierunku LTBI przed włączeniem u dzieci długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, a szczególnie w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia prątkiem gruźlicy (dodatni wywiad w kierunku gruźlicy w rodzinie, pochodzenie z kraju o wysokiej zapadalności na gruźlicę);
- gdy rozważane jest w dalszej kolejności włączenie leczenia antagonistami TNF- α (z uwagi na brak możliwości uzyskania wiarygodnych wyników OT i IGRA po włączeniu steroidów czy innych leków immunomodulujących).

Przed wykonaniem badań diagnostycznych w kierunku utajonego zakażenia *M. tuberculosis* należy wykluczyć obecność objawów typowych dla gruźlicy aktywnej (takich jak: przewlekający się kaszel, stany podgorączkowe, zaburzenia przyrostu masy ciała, nocne poty, osłabienie, ból w klatce piersiowej, krwioplucie). Przy podejrzeniu gruźlicy aktywnej obowiązuje pogłębienie diagnostyki, między innymi wykonanie zdjęcia prześwietlenia klatki piersiowej oraz badań bakteriologicznych w kierunku gruźlicy.

W celu rozpoznania zakażenia *M. tuberculosis*, zgodnie z wytycznymi WHO, należy wykonać OT lub test IGRA.

Według zaleceń *Tuberculosis Network European Trials Group* (TBnet) zastosowanie jednocześnie obydwu testów zaleca się u dzieci przed przeszczepieniem narządów litych i szpiku oraz przed włączeniem leczenia antagonistami TNF- α [33, 34].

Ponadto, ze względu na większą czułość diagnostyczną uzyskaną przy przeprowadzeniu obu testów, należy rozważyć ich jednoczesne wykonanie u pozostałych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na gruźlicę (tab. 1).

U dzieci obarczonych małym ryzykiem rozwoju gruźlicy w diagnostyce zakażenia *M. tuberculosis* wystarczy wykonanie jednego, dowolnie wybranego testu (OT lub IGRA).

Tabela 1. Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju gruźlicy po zakażeniu *M. tuberculosis* [35]

Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju gruźlicy aktywnej po zakażeniu:
Wiek < 5. rz.
Zakażenie HIV lub inne wrodzone bądź nabyte zaburzenia odporności
Zaburzenia osi IFN- γ -IL-12
Cukrzyca
Przedłużona steroidoterapia (> 4 tyg., 1 mg/kg mc./d. lub > 15 mg prednizonu/d.)

Objaśnienia skrótów w tekście

W przypadku dodatniego wyniku dowolnego z wymienionych powyżej badań, należy wykonać zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej. Obecność nieprawidłowości mogących odpowiadać gruźlicy obliguje do poszerzenia diagnostyki (m.in. badań bakteriologicznych w kierunku gruźlicy). Obecność dodatniego wyniku OT lub IGRA, po wykluczeniu gruźlicy aktywnej, upoważnia do rozpoznania LTBI i włączenia leczenia. Celem leczenia LTBI jest zmniejszenie ryzyka progresji zakażenia do choroby gruźliczej. Poniżej przedstawiono proponowane przez WHO schematy leczenia LTBI:

- INH 1 raz dziennie 6 do 9 miesięcy;
- INH + RMP 1 raz dziennie przez 3–4 miesiące;
- RMP 1 raz dziennie przez 3–4 miesiące;
- INH + rifapentyna (lek nie zarejestrowany w Polsce) raz w tygodniu przez 3 miesiące.

Nie ma badań wykazujących przewagę leczenia INH przez 6 lub 9 miesięcy. Światowa Organizacja Zdrowia wskazuje na równorzędność obu metod. Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP, *American Academy of Pediatrics*) rekomenduje 9 miesięcy terapii, natomiast w Polsce zaleca się schemat sześciomiesięczny.

W terapii LTBI dawki leków odpowiadają tym stosowanym w leczeniu gruźlicy aktywnej:

- INH u dzieci: 10 mg/kg (7–15 mg/kg), u dorosłych: 5 mg/kg. Maksymalna dawka dobowo 300 mg.
- RMP u dzieci: 10 mg/kg, u dorosłych: 10 mg/kg (10–20 mg/kg) Maksymalna dawka dobowo 600 mg) [14, 29].

Należy pamiętać, że w Polsce jedynie INH jest zarejestrowany do leczenia profilaktycznego. W przypadku stosowania RMP należy uzyskać zgodę rodzica na zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Przed włączeniem leczenia wyjściowe badania transaminaz, bilirubiny, powinny być wykonane u:

- pacjentów, u których uprzednio wystąpiła lub jest aktywna choroba wątroby;
- nadużywających alkohol;
- zakażonych HIV;
- kobiet w ciąży lub w pierwszych 3 miesiącach po porodzie.

Przy nieprawidłowych wynikach badań wątrobowych należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia profilaktycznego.

W przypadku nieznacznie podwyższonych wyjściowych wyników transaminaz (< 100 U/L) konieczna jest ich systematyczna kontrola w trakcie leczenia.

Pozostali pacjenci leczeni z powodu LTBI powinni być regularnie kontrolowani przez leka-

rza (ocena kliniczna, motywacja do kontynuacji leczenia, kontrola pod kątem objawów niepożądanych). Pacjenci i ich rodzice powinni znać objawy niepożądane leczenia, aby w razie ich pojawienia mogli się zgłosić pilnie do lekarza. Najczęściej są to: utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, osłabienie, ciemny mocz, odbarwione stolce, żółtaczka. W razie wystąpienia takich objawów i braku możliwości konsultacji lekarskiej, należy wstrzymać leczenie.

Postępowanie po kontakcie z chorym na gruźlicę

Osoby narażone na kontakt z chorym na gruźlicę zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi podlegają nadzorowi epidemiologicznemu, badaniu klinicznemu, badaniom diagnostycznym, a także w razie potrzeby, profilaktycznemu stosowaniu leków [9].

Kontaktem z chorym na gruźlicę (obligującym do podjęcia badań diagnostycznych) określa się:

- przebywanie we wspólnym pomieszczeniu z osobą chorą z dodatnim wynikiem rozmazu płwociny (*acid fast bacilli+*, AFB+) przez łącznie 8 godzin, do 3 miesięcy przed ustaleniem rozpoznania;
- przebywanie z osobą chorą z ujemnym wynikiem rozmazu (AFB-), ale z dodatnim posiewem płwociny łącznie 40 godzin, do miesiąca przed ustaleniem rozpoznania;

— krótkotrwałą intensywną styczność „twarzą w twarz” (np. badanie lekarskie laryngologiczne, zabieg stomatologiczny) z chorym na gruźlicę płuc [32].

UWAGA: Obecność kaszlu lub jamy w RTG klatki piersiowej zwiększa stopień zakaźności.

Po włączeniu leczenia przeciwprątkowego chory na gruźlicę przestaje być zakaźny po około 2 tygodniach (przy założeniu lub potwierdzeniu wrażliwości prątków na stosowane leczenie i obserwowanej poprawie klinicznej).

Badaniom diagnostycznym powinny zostać poddane osoby narażone na kontakt z chorym na gruźlicę płuc potwierdzoną bakteriologicznie, tzn. u którego stwierdzono dodatni wynik posiewu wydzieliny z dróg oddechowych lub dodatni wynik rozmazu płwociny (po wykazaniu badaniem molekularnym, że prątki należą do *M. tuberculosis complex*). W przypadku kontaktu osoby o bardzo wysokim ryzyku zachorowania (np. pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, noworodki) z chorym na gruźlicę niepotwierdzoną bakteriologicznie można indywidualnie rozważyć wskazania do diagnostyki.

Według konsensusu europejskiego przy podejrzeniu gruźlicy z ujemnym rozmazem płwociny (gdy posiew jest jeszcze w trakcie opracowania) obecność jamy w RTG klatki piersiowej upoważnia do podjęcia badań osób z kontaktu z osobą chorą (zwłaszcza dzieci < 5. rż. lub innych pacjentów z czynnikami zwię-

Tabela 2. Terminy i rodzaje badań diagnostycznych u osób po kontakcie z chorym na gruźlicę

	Termin badania osób z kontaktu	
	Tryb pilny: < 1 tygodnia od ustalenia rozpoznania lub jak najszybciej możliwe	Po 8 tygodniach od ostatniego kontaktu z osobą chorą na gruźlicę w okresie zakaźności
Dzieci z bliskiego kontaktu ¹ o wysokim ryzyku zachorowania ² lub z objawami klinicznymi gruźlicy	OT, IGRA i RTG klatki piersiowej	OT, IGRA i RTG klatki piersiowej
Pozostałe dzieci z bliskiego kontaktu	OT lub IGRA ³	OT lub IGRA
Dzieci z kontaktu okolicznościowego ⁴ o wysokim ryzyku zachorowania	OT, IGRA i RTG klatki piersiowej	OT i IGRA
Pozostałe dzieci z kontaktu okolicznościowego	–	Jeśli udowodniono transmisję zakażenia w grupie dzieci z bliskiego kontaktu: OT lub IGRA
Dzieci z kontaktu sporadycznego ⁵	–	Jeśli udowodniono znaczącą transmisję zakażenia ⁶ w grupie dzieci z kontaktu okolicznościowego: OT i/ lub IGRA

¹Bliski kontakt: kontakt domowy lub wielogodzinny, w zamkniętym pomieszczeniu lub bliski kontakt twarzą w twarz, jak podczas procedur medycznych (np. leczenie stomatologiczne)

²Wysokie ryzyko zachorowania na gruźlicę; patrz tabela 1

³Badania w trybie pilnym są wskazane tylko wtedy, jeśli udokumentowano już transmisję zakażenia wśród dzieci o wysokim ryzyku zachorowania

⁴Kontakt okolicznościowy — częsty kontakt, np. osoby często odwiedzające dom, koledzy z klasy, lub spędzający razem czas wolny

⁵Kontakt sporadyczny — np. na terenie szkoły, klubu sportowego

⁶Znacząca transmisja zakażenia: gdy udokumentowano zakażenie u więcej niż jednej osoby z kontaktu okolicznościowego

Objaśnienia skrótów w tekście

szzonego ryzyka zachorowania, wymienionymi w tabeli 1).

Zasady organizacji badań osób z kontaktu z chorym na gruźlicę przedstawiono w tabeli 2.

Badania w „trybie pilnym”

W pierwszej kolejności, możliwie najszybciej, należy badać dzieci z kontaktu narażone na zwiększone ryzyko zachorowania (tab. 1).

W tej grupie pacjentów preferuje się wykonanie jednocześnie OT i IGRA (o ile są dostępne) oraz RTG klatki piersiowej. U dzieci z objawami klinicznymi lub radiologicznymi mogącymi odpowiadać gruźlicy obowiązuje wykonanie badań bakteriologicznych.

Wykonując OT, należy pamiętać, aby w dokumentacji pacjenta zaznaczyć miejsce iniekcji tuberkuliny (pierwszy OT powinien być wykonany w środkowej części wyprostnej powierzchni lewego przedramienia, jest to tzw. pierwsza pole).

W sytuacji dodatnich wyników OT lub IGRA, braku objawów klinicznych i radiologicznych należy rozpoznać LTBI i włączyć leczenie profilaktyczne.

Wskazania do wykonania zdjęcia przeglądowego klatki piersiowej u osób badanych po kontakcie z chorym na gruźlicę zebrano w tabeli 3.

W przypadku wątpliwości co do prawidłowości RTG klatki piersiowej (np. podejrzenie poszerzenia wnęk płucnych) należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej z podaniem kontrastu.

Przy ujemnych wynikach OT i IGRA oraz braku objawów klinicznych i radiologicznych w grupie dzieci o podwyższonym ryzyku zachorowania (< 5. roku życia, zakażone HIV, leczone immunosupresyjnie) należy włączyć leczenie prewencyjne INH.

Pozostałe dzieci z bliskiego kontaktu można opcjonalnie również badać w „trybie pilnym”. Jest to bardziej uzasadnione, jeśli zostanie udo-

wodniona transmisja zakażenia wśród badanych w pierwszej kolejności dzieci o wysokim ryzyku zachorowania. U dzieci > 5. rż., bez zaburzeń odporności nie stosuje się leczenia prewencyjnego.

Badania po upływie 8 tygodni

Po upływie 8 tygodni od ostatniego kontaktu z chorym zakaźnym, należy ponownie skontrolować dzieci badane już w „trybie pilnym” oraz zbadać wszystkie pozostałe dzieci z kontaktu.

U dzieci narażonych na zwiększone ryzyko zachorowania wykonuje się ponownie OT i IGRA oraz RTG klatki piersiowej.

Wykonując powtórnie w krótkim czasie próbę tuberkulinową należy pamiętać o konieczności zmiany miejsca iniekcji tuberkuliny (drugie pole: środkowa część powierzchni wyprostnej prawego przedramienia), co zmniejsza ryzyko „efektu wzmocnienia”, skutkującego zwiększoną reakcją skórą. W przypadku nieprawidłowości radiologicznych lub objawów klinicznych należy wykonać badania bakteriologiczne.

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którym włączono leczenie prewencyjne INH, przy uzyskaniu kolejnych wyników ujemnych OT i IGRA i braku objawów klinicznych/radiologicznych choroby, można zakończyć leczenie prewencyjne.

U dzieci < 6. mż., u dzieci zakażonych HIV lub z ciężkimi zaburzeniami odporności, nawet przy uzyskaniu ujemnych wyników OT i IGRA należy kontynuować leczenie prewencyjne INH do 6 miesięcy.

U dzieci > 5. rż., bez dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na gruźlicę wykonuje się obowiązkowo OT lub IGRA, opcjonalnie RTG klatki piersiowej. W przypadku nieprawidłowości radiologicznych lub objawów klinicznych należy wykonać badania bakteriologiczne.

W sytuacji dodatnich wyników OT lub IGRA, braku objawów klinicznych i radiologicznych gruźlicy należy rozpoznać LTBI i włączyć leczenie profilaktyczne (schematy lecznicze przedstawiono powyżej).

Sugerowane przez europejski konsensus kryteria interpretacji dodatniego wyniku OT u osób diagnozowanych po kontakcie z chorym na gruźlicę płuc zawarto w tabeli 4.

W przypadku kontaktu z chorym na gruźlicę płuc w szkole należy podjąć badania, rozpoczynając od osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na gruźlicę, oraz u tych, które miały najbliższy i najdłuższy trwający kontakt (np. koledzy z jednej

Tabela 3. Wskazania do wykonania RTG klatki piersiowej u osób badanych po kontakcie z chorym na gruźlicę

Objawy kliniczne odpowiadające objawom gruźlicy: przewlekająco się kaszel, poty nocne, brak przyrostu lub utrata masy ciała, stany podgorączkowe, zmiany osłuchowe nad polami płuc

Zakażenie HIV, zaburzenia odporności wrodzone lub związane ze stosowanym leczeniem

Wiek < 5. roku życia

Dodatni wynik OT lub IGRA

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 4. Kryteria interpretacji dodatniego wyniku odczynu tuberkulinowego (OT) u osób diagnozowanych po kontakcie z chorym na gruźlicę (wg europejskiego konsensusu)

Ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy	Czynniki mające wpływ na ryzyko rozwoju gruźlicy	Brak szczepienia BCG lub szczepienie BCG w 1. rz.	Szczepienie BCG powyżej 1. rz.
Wysokie (bliska styczność z chorym na gruźlicę płuc z dodatnim rozmazem płwociny)	Prawidłowa odporność	≥ 10 mm	≥ 15 mm
	Zaburzenia odporności:		
	Zakażenie HIV	Ujemny OT nie wyklucza infekcji	Ujemny OT nie wyklucza infekcji
Niskie (dalszy kontakt z chorym na gruźlicę)	Inne czynniki wysokiego ryzyka rozwoju gruźlicy	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Prawidłowa odporność	≥ 15 mm	OT niezalecany
	Zaburzenia odporności:		
	Zakażenie HIV	Ujemny OT nie wyklucza infekcji	Ujemny OT nie wyklucza infekcji
	Inne czynniki zwiększające ryzyko rozwoju gruźlicy	≥ 10 mm	≥ 10 mm

klasy — tzw. „pierwszy krąg”). W sytuacji potwierdzenia transmisji zakażenia w „pierwszym kręgu”, należy objąć badaniami diagnostycznymi osoby, które miały rzadszy, tak zwany okolicznościowy kontakt z chorym („drugi krąg”).

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica w Polsce w 2016 r. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2017.
- Diel R, Nienhaus A. Prevention of TB in areas of low incidence. *Tuberculosis*. 2012; 72–83, doi: [10.1183/1025448x.10022811](https://doi.org/10.1183/1025448x.10022811).
- Dara M, Acosta CD, Rusovich V, et al. WHO EURO Childhood Task Force members. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J*. 2014; 43(1): 24–35, doi: [10.1183/09031936.00113413](https://doi.org/10.1183/09031936.00113413), indexed in Pubmed: [24381321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381321/).
- Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006; 367(9517): 1173–1180, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3), indexed in Pubmed: [16616560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616560/).
- http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994; 271(9): 698–702, doi: [10.1001/jama.1994.03510330076038](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510330076038), indexed in Pubmed: [8309034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8309034/).
- 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, doi: [10.1136/bmj.g4643](https://doi.org/10.1136/bmj.g4643), indexed in Pubmed: [25097193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097193/).
- Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75(3): 179–180, doi: [10.1016/0962-8479\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90003-5), indexed in Pubmed: [7919307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7919307/).
- Dziennik Ustaw 2008 nr 234 poz. 1570. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20082341570>.
- <https://baza-lekow.com.pl/szczepionka-przeciwgruzlicza-bcg-10/#CHAR>.
- <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc21971/bcg-szczepionka-ssi-dokument.pdf>.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(5): 603–605, doi: [10.1016/j.crohns.2010.05.001](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.001), indexed in Pubmed: [21122568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122568/).
- Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017; 8: 1123, doi: [10.3389/fimmu.2017.01123](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01123), indexed in Pubmed: [28983301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983301/).
- WHO, Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children Second Edition. http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
- https://gis.gov.pl/images/pso_2018_r_.pdf.
- Roth AE, Benn CS, Ravn H, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2010; 340: c671, doi: [10.1136/bmj.c671](https://doi.org/10.1136/bmj.c671), indexed in Pubmed: [20231251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231251/).
- Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Kludel-Dreszler M, et al. Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej — niedobory przeciwciał i niedobory komórkowe (część I). *Pediatrics Polska*. 2011; 86(5): 548–558, doi: [10.1016/s0031-3939\(11\)70532-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3939(11)70532-7).
- Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, et al. Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet). Tuberculous dactylitis—an easily missed diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(11): 1303–1310, doi: [10.1007/s10096-011-1239-5](https://doi.org/10.1007/s10096-011-1239-5), indexed in Pubmed: [21491177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21491177/).
- Oettinger T, Jørgensen M, Ladefoged A, et al. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis*. 1999; 79(4): 243–250, doi: [10.1054/tuld.1999.0206](https://doi.org/10.1054/tuld.1999.0206), indexed in Pubmed: [10692993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692993/).
- Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine*. 2015; 33(41): 5470–5474, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.07.103](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103), indexed in Pubmed: [26275478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275478/).
- Sanders R, Dickson MG. BCG vaccination scars: an avoidable problem? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6356): 1679–1680, indexed in Pubmed: [6816328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6816328/).
- Cuello-García CA, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1): CD008300, doi: [10.1002/14651858.CD008300.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008300.pub2), indexed in Pubmed: [23440826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440826/).
- Pal S, Chakarabarti S, Phukan JP, et al. Role of needle aspiration in diagnosis and management of suppurative bacille calmette-guerin adenitis: an institutional study of 30 cases. *J Lab Physicians*. 2015; 7(1): 21–25, doi: [10.4103/0974-2727.154782](https://doi.org/10.4103/0974-2727.154782), indexed in Pubmed: [25949055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25949055/).

24. Hang WM, Kwan YW, Leung CW. Management of Bacillus Calmette-Guérin Lymphadenitis. *HK J Paediatr*. 2011; 16: 85–94, doi: [10.1007/springerreference_37813](https://doi.org/10.1007/springerreference_37813).
25. Lin WL, Chiu NC, Lee PH, et al. Management of Bacillus Calmette-Guérin osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children-A systematic review. *Vaccine*. 2015; 33(36): 4391–4397, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.07.039](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.039), indexed in Pubmed: [26212004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212004/).
26. Al-Mousa H. An infant with disseminated bacillus Calmette-Guerin infection (BCGitis). *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2014; 1(2): 89–92, doi: [10.1016/j.ijpam.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2014.11.005).
27. Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, et al. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18(3): 205–209, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.018003205.x>, indexed in Pubmed: [11437999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11437999/).
28. Bernatowska E, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, et al. Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute in Warsaw between 1980-2006. *CentrEur J Immunol*. 2007; 32: 221–225.
29. WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. http://www.who.int/tb/publications/ltni_document_page/en/.
30. <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/default.htm>.
31. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Tuberculosis. Elk Grove Village 2015: 805–831.
32. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4): 929–936, doi: [10.1053/j.gastro.2008.01.012](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.012), indexed in Pubmed: [18294633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294633/).
33. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010; 36(4): 925–949, doi: [10.1183/09031936.00201609](https://doi.org/10.1183/09031936.00201609), indexed in Pubmed: [20889463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889463/).
34. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012; 40(4): 990–1013, doi: [10.1183/09031936.00000712](https://doi.org/10.1183/09031936.00000712), indexed in Pubmed: [22496318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22496318/).
35. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010; 36(5): 1185–1206, doi: [10.1183/09031936.00028510](https://doi.org/10.1183/09031936.00028510), indexed in Pubmed: [20530046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530046/).
36. Lancellata L, Vecchio A, Chiappini E, et al. How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2015; 1: 1–12, doi: [10.1016/j.jc-tube.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jc-tube.2015.07.002).