

Gruźlica u dzieci

Andrea T. Cruz, MD,
Jeffrey R. Starke, MD

Department of Pediatrics,
Section of Infectious Diseases,
Baylor College of Medicine,
Houston, Tex.

Cele

Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Omówić ryzyko zachorowania, obraz kliniczny i chorobowość gruźlicy w zależności od wieku i stanu immunologicznego.
2. Podać epidemiologiczne czynniki ryzyka zakażenia gruźliczego, następowego rozwoju choroby u niektórych dzieci oraz ryzyko gruźlicy wielolekoopornej.
3. Opisać objawy gruźlicy u dzieci.
4. Rozpoznać pozapłucną postać gruźlicy i podać, które dzieci są na nią narażone.
5. Wyjaśnić przydatność tuberkulinowego testu skórniego, przyczyny wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych oraz wpływ szczepionki BCG na interpretację wyniku testu.
6. Omówić test uwalniania interferonu gamma i jego ograniczenia.
7. Podać podstawowe odchylenia w badaniu radiologicznym klatki piersiowej u dziecka z płucną postacią gruźlicy.
8. Zaplanować postępowanie terapeutyczne u dzieci z ekspozycji, z zakażeniem gruźliczym i jawną klinicznie chorobą.
9. Opisać środki, które należy podjąć, aby zapobiec rozwojowi choroby i ograniczyć rozprzestrzenianie zakażenia w środowisku oraz placówkach ochrony zdrowia.

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wprowadzenie

Gruźlica (tuberculosis, TB) jest bardzo starą chorobą. Dowody na gruźlicę kości znaleziono w szkieletach pochodzących ze Starego i Nowego Świata. Czynnikiem etiologicznym jest *Mycobacterium tuberculosis*, tlenowy prątek kwasooporny (PK), trudny do wyhodowania. W ciągu ostatnich 25 lat na całym świecie w związku z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) liczba dzieci i dorosłych chorych na gruźlicę znacznie wzrosła. Kontrola gruźlicy u dzieci jest często lekceważona, ponieważ dzieci nie są źródłem zakażenia (nie prątkują) i często nie poświęca się im uwagi w programach kontrolnych. Wiele zachorowań, a także zgonów, na gruźlicę obserwuje się wśród dzieci, a zakażenie nabyte w dzieciństwie stanowi rezerwuuar przypadków w przyszłości. Obciążenia związane z gruźlicą u dzieci można zmniejszyć przez badania przesiewowe w grupach ryzyka, właściwe stosowanie chemioprofylaktyki i wysoki stopień podejrzliwości ze strony klinicystów.

Skróty

BCG – prątek Camille’a-Guérina
HIV – ludzki wirus niedoboru odporności
IGRA – test uwalniania interferonu γ
INH – izoniazyd
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PK – prątki kwasooporne
PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy
PZA – pirazynamid
TB – gruźlica
TK – tomografia komputerowa
TST – tuberkulinowy test skórny

Definicje

Osoby, które miały kontakt ze źródłem TB, dzieli się na trzy zasadnicze grupy (tab. 1). Pierwsza obejmuje osoby, które miały kontakt z kimś chorym na gruźlicę, u kogo status choroby jest niejasny, często z powodu zbyt krótkiego czasu, aby można było polegać na wyniku tuberkulinowego testu skórniego (tuberkulin skin testing, TST), czyli próby Mantoux. Leczenie dzieci z ekspozycji na TB zależy od ich wieku i stanu immunologicznego. Drugą grupę stanowią osoby z latentnym zakażeniem TB. Wynik TST jest dodatni, ale nie występują objawy, odchylenia w badaniu przedmiotowym ani nieprawidłowości w badaniu radiologicznym klatki piersiowej,

TABELA 1. Klasyfikacja gruźlicy (TB) i wstępne leczenie

Klasyfikacja	Początkowe leczenie	Czas leczenia	Uwagi
Ekspozycja na TB, wiek ≥ 4 lat, bez niedoboru odporności	Bez leczenia	Nie dotyczy	Powtórzyć TST 2-3 miesiące po ustaniu ekspozycji na TB, jeśli drugi wynik TST jest dodatni, patrz „Latene zakażenie TB”
Ekspozycja na TB, wiek < 4 lat lub niedobór odporności	INH Lek drugiego rzutu: ryfampicyna	2 do 3 miesiące	Powtórzyć TST 2-3 miesiące po ustaniu ekspozycji na TB, jeśli drugi wynik TST jest dodatni, patrz „Latene zakażenie TB”
Ekspozycja na TB, niemowlę	INH Lek drugiego rzutu: ryfampicyna	Co najmniej 2-3 miesiące	Ponieważ TST jest u niemowląt mniej wiarygodny niż u starszych dzieci, przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu chemioprophylaktyki powinno się uwzględnić wynik TST u innych dzieci w rodzinie, wskazana konsultacja specjalisty
Zakażenie TB	INH	9 miesięcy	Podawanie leków 2 razy w tygodniu powinno odbywać się wyłącznie z zastosowaniem strategii DOT
	Lek drugiego rzutu: ryfampicyna	6 miesięcy	
TB jawna klinicznie	Terapia wielolekowa (tab. 6)	6 miesięcy w przypadku postaci płucnej i większości pozapłucnych	Leki powinny być podawane z zastosowaniem strategii DOT
		9-12 miesięcy w przypadku gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, rozsianej choroby lub utrzymywania się dodatniego wyniku badania płwociny mimo właściwej terapii	Patrz „wskazania do steroidoterapii” w tekście

*Leczenie powinno być zmodyfikowane na podstawie lekowrażliwości prątków u osoby będącej źródłem zakażenia lub w danym środowisku. INH – izoniazyd, TST – tuberkulinowy test skórny, DOT – bezpośrednia obserwacja

charakterystyczne dla TB. U większości dzieci z latentnym zakażeniem TB zaleca się leczenie, aby zapobiec rozwojowi choroby w przyszłości. Do ostatniej grupy należą osoby z klinicznymi lub radiologicznymi objawami TB. Tacy chorzy leczeni są wieloma lekami.

Epidemiologia

Każdy dorosły chory na płucną postać TB zaraża średnio 8-15 osób, zanim dojdzie do rozpoznania choroby. Niektórzy chorzy są bardzo zakaźni, a inni wcale. Spośród osób z nieleczonym latentnym zakażeniem TB ostatecznie

TABELA 2. Ryzyko progresji gruźlicy (TB) od zakażenia do choroby

Wiek w momencie pierwotnego zakażenia (lata)	Bez choroby (%)	Postać płucna (%)	TB prosówkowa lub ośrodkowego układu nerwowego (%)
<1	50	30-40	10-20
1-2	75-80	10-20	2,5
2-5	95	5	0,5
5-10	98	2	<0,5
>10	80-90	10-20	<0,5

*Zaadoptowano z Marais et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Resp Crit Care Med. 2006;173:1078-1090.

u 5-10% rozwinię się jawną klinicznie choroba. Ten wskaźnik jest wyższy wśród dzieci oraz osób z niedoborem odporności (tab. 2). Zakażenie latentne dotyczy blisko jednej trzeciej populacji świata, rocznie występuje około 9 milionów nowych przypadków TB i 2 miliony zgonów, z tego ponad 90% w krajach rozwijających się.

W Stanach Zjednoczonych w 2007 roku rozpoznano około 13 tysięcy nowych przypadków TB, w tym blisko 820 u dzieci w wieku do 15 lat. Obowiązek zgłaszania dotyczy chorych na klinicznie jawną TB, nie obejmuje natomiast osób z ekspozycji i z zakażeniem latentnym. W 2007 roku 60% przypadków wystąpiło w 7 stanach (Kalifornia, Floryda, Georgia, Illinois, New Jersey, New York, Teksas). Gruźlica występuje 9,5 razy częściej wśród mieszkańców urodzonych poza granicami niż wśród urodzonych w Stanach Zjednoczonych, najczęściej wśród imigrantów z Meksyku, Filipin, Wietnamu, Chin oraz Indii.

Do innych czynników ryzyka rozwoju klinicznie jawnej TB w Stanach Zjednoczonych należą: nieleczone zakażenie HIV (rocznie ryzyko 10% progresji zakażenia latentnego do choroby czynnej) oraz inne stany niedoboru odporności, niedawno nabyte zakażenie latentne, stosowanie dożylnych środków odurzających, niektóre choroby, np. cukrzyca, niewydolność nerek. W Stanach Zjednoczonych prawie 9% dorosłych chorych na TB jest zakażonych HIV.

Gruźlicę lekooporną powinno się podejrzewać w przypadku pewnych epidemiologicznych czynników ryzyka: TB lekooporna u osoby będącej źródłem zakażenia, wy-

wiad obciążony niepowodzeniem leczenia lub nawrotem u danego chorego lub osoby będącej źródłem zakażenia, pobyt w regionie o dużej częstości występowania TB lekoopornej, dodatni wynik posiewu po 2 miesiącach stosowania rutynowego leczenia przeciwprątkowego. Lekooporność zależy od regionu geograficznego. Wielolekooporność definiuje się jako oporność na przynajmniej 2 leki pierwszego rzutu: izoniazyd i ryfampicynę. W Stanach Zjednoczonych mniej niż 1% przypadków TB jest wielolekoopornych, w Kazachstanie – do 15%. Szacuje się, że w 2007 roku na świecie wystąpiło 500 000 przypadków TB wielolekoopornej. Ostatnio opisano przypadki rozszerzonej oporności wielolekowej, zdefiniowanej jako oporność na izoniazyd, ryfampicynę, jeden z fluorochinolonów i jeden z leków drugiego rzutu podawanych pozajelitowo (z wyjątkiem streptomycyny). W Stanach Zjednoczonych takie przypadki spotykane są niezwykle rzadko.

Patogeneza

Gruźlica przenosi się zwykle drogą kropelkową. *M. tuberculosis* często wywołuje zakażenie węzłów chłonnych. W przebiegu zakażenia dochodzi do powiększenia węzłów z lub bez wyraźnych cech zapalenia. Inhalacja prątka do końcowych odcinków dróg oddechowych może spowodować powstanie zmiany zwanej zespołem Ghona, składającej się z pierwotnego ogniska zakażenia, naczyń chłonnych i powiększonych regionalnych węzłów chłonnych.

TABELA 3. Objawy podmiotowe i przedmiotowe postaci płucnej gruźlicy

Objawy kliniczne lub postać choroby	Niemowlęta	Dzieci	Nastolatki
Objawy podmiotowe			
Gorączka	Często	Nieczęsto	Często
Nocne poty	Rzadko	Rzadko	Nieczęsto
Kaszel	Często	Często	Często
Wilgotny kaszel	Rzadko	Rzadko	Często
Krwioplucie	Nigdy	Rzadko	Rzadko
Duszność	Często	Rzadko	Rzadko
Objawy przedmiotowe			
Rzężenia	Często	Nieczęsto	Rzadko
Świsty	Często	Nieczęsto	Nieczęsto
Oslabiony szmer oddechowy pęcherzykowy	Często	Rzadko	Nieczęsto
Lokalizacja choroby			
Płucna	Często	Często	Często
Płucna + pozapłucna	Często	Nieczęsto	Nieczęsto

Po tym stadium zakażenie może zostać zahamowane, rozprzestrzenić się szybko lub reaktywować w przyszłości. Różne postaci TB u dzieci mają różny okres wylegania. Prosówka czy rozsiana choroba zwykle występują po 2-6 miesiącach od zakażenia, TB nerek po 5 latach, TB kości po 1-2 latach, TB płucna lub węzłowa – po 4-12 miesiącach. Większość postaci klinicznych rozwija się w ciągu 1-2 lat od pierwotnego zakażenia.

Postacie kliniczne

Tylko u 5-10% dzieci w wieku powyżej 3 lat z nieleczoneym latentnym zakażeniem TB rozwija się klinicznie jawna choroba, w większości przypadków w ciągu 1-2 lat od pierwotnego zakażenia. Najczęściej miejscem zakażenia są płuca, postać płucna stanowi do 80% przypadków choroby. Najczęstszą postacią pozapłucną jest gruźlica obwodowych węzłów chłonnych (67%), następnymi w kolejności są: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (13%, najczęściej u niemowląt i małych dzieci), gruźlica opłucnej (6%), prosówkowa (5%) i kości (4%). U nastolatków najczęściej zajęte są węzły chłonne, opłucna i kości. Największe ryzyko rozwoju postaci pozapłucnej dotyczy dzieci z niedoborem odporności, niemowląt i nastolatków. Najlepiej przebadaną grupą chorych z niedoborem odporności są zakażeni HIV, chociaż dzieci z inną dysfunkcją limfocytów T i niedożywione także są bardziej narażone na progresję od zakażenia latentnego do czynnego.

POSTAĆ PŁUCNA

Płucna TB obejmuje limfadenopatię oraz zmiany śródmiąższowe. Zajęcie płuc można podzielić na trzy etapy czasowe: zmiany pierwotne śródmiąższowe, pierwotne postępujące i reaktywację choroby. Zmiany pierwotne śródmiąższowe są najczęstszym objawem choroby. Występowanie objawów jest bardziej prawdopodobne u niemowląt i nastolatków niż u dzieci w wieku 5-10 lat (tab. 3). Zmiany radiologiczne są różnorodne, najczęściej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych wneki lub śródpiersia (ryc. 1). Objawy pojawiają się wtedy, kiedy powiększające się węzły chłonne uciskają przyległe struktury. Zapadnięcie oskrzela końcowego z powodu ucisku z zewnątrz prowadzi do obrazu zapadnięcia się płuca z obecnością zagęszczeń, stwierdzanego u młodszych dzieci. Do najczęstszych objawów należą: kaszel, niewysoka gorączka i rzadko spadek masy ciała.

Postępujące zmiany pierwotne są wynikiem słabego ograniczania zakażenia pierwotnego i może im towarzyszyć destrukcja tkanki płucnej oraz powstanie jamy (ryc. 2). Gruźlica jamista u dzieci rozwija się w trzech sytuacjach: u małego niemowlęcia lub dziecka z niedoborem odporności, na skutek aspiracji prątków po perforacji węzła chłonnego do dróg oddechowych (u dziecka w wieku przedszkolnym), w przypadku rozwoju zmian jamistych typu dorosłych (zwykle u dzieci w wieku powyżej 10 lat). Skutkiem bezpośredniego szerzenia się choroby na ot-



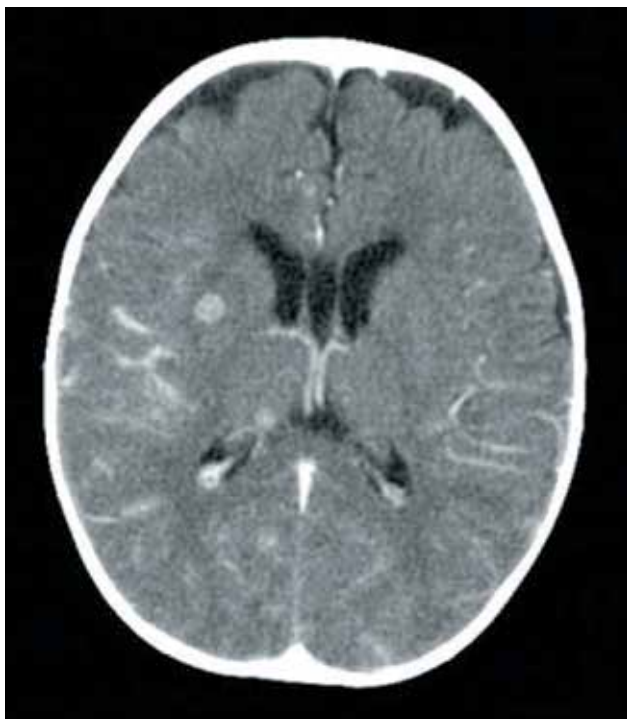
RYCINA 1. Gruźlica węzłów chłonnych prawej wneki u 2-letniego dziecka z hepatoblastomą. Gruźlicę rozpoznano w trakcie kursu chemioterapii. W lewej ścianie klatki piersiowej widoczny jest cewnik i port naczyniowy.

czające struktury może być zajęcie osierdza czy opłucnej lub powstanie przetok oskrzelowo-opłucnowych. Dzieci z takimi zmianami zwykle sprawiają wrażenie bardziej chorych, mają bardziej nasilony kaszel, stany gorączkowe, czasem nocne poty i tracą masę ciała.

Reaktywacja choroby zdarza się częściej u nastolatków, zwłaszcza w regionach, w których występuje wysoki wskaźnik współistniejącego zakażenia HIV. Chorzy zgłaszają takie objawy, jak: gorączka, spadek masy ciała, nocne poty i osłabienie, natomiast odchylenia w badaniu przedmiotowym są nieznaczne. Często występuje kaszel,



RYCINA 2. Jama w górnym płacie prawego płuca stwierdzona u ojca dziecka z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Jamie nie towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych wneki ani śródpiersia.



RYCINA 3. Gruźliczaki ośrodkowego układu nerwowego zlokalizowane w prawym wzgórzu i zwojach podstawnych u 7-miesięcznego dziecka z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i gruźlicą prosówkową. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej tego dziecka przedstawia rycina 5.



RYCINA 4. Gruźlica opłucnej u 17-letniego chłopca z obustronnymi wysiękami opłucnej (więcej po prawej stronie) z zajęciem obustronnie przestrzeni podstawnych i języczka po lewej stronie. U tego chorego występowało również gruźlicze zapalenie otrzewnej.

może się zdarzyć krwioplucie. U dorosłych reaktywacja choroby dotyczy częściej szczytów płuc, a postać pierwotna – podstawy płuc. U dzieci nie stwierdza się tej prawidłowości i zmiany radiologiczne w przebiegu reaktywacji choroby nakładają się na zmiany spowodowane pierwotną gruźlicą śródmiąższową i postępującą płucną.

GRUŹLICA WĘZŁOWA

Najczęstszą postacią pozapłucną TB jest zapalenie węzłów chłonnych obwodowych. Zakażenie zazwyczaj szerzy się drogą krwiopochodną. Dzieci z gruźliczym zapaleniem węzłów chłonnych są zwykle starsze od dzieci z niegruźliczym mykobakteryjnym zapaleniem węzłów chłonnych. Najczęściej zajęte są węzły chłonne szyjne przednie, następnie w kolejności są węzły tylnego trójkąta szyi, podżuchwowe i nadobojczykowe. Zwykle węzły powiększone są do 2-4 cm i nie wykazują klasycznych cech zapalenia, takich jak w przypadku ropnego zapalenia węzłów chłonnych. Skóra nad zajętymi węzłami może mieć barwę fioletową. Objawy ogólne występują u około 50% dzieci, zmiany radiologiczne w płucach u prawie 33%, a dodatni wynik TST – w większości przypadków. Nielezione węzły chłonne mogą ulec martwicy serowatej, z szerzeniem się zakażenia na otaczające struktury, co może prowadzić do powstania nieestetycznych przetok. Chirurgiczne usunięcie węzłów nie działa leczniczo, ale może być konieczne do ustalenia rozpoznania. Większość dzieci dobrze odpowiada na 6-miesięczną terapię wielolekową, sporadycznie leczenie musi być przedłużone, w zależności od odpowiedzi klinicznej, do 9 miesięcy.

GRUŹLICA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występuje rzadko, stanowi mniej niż 2% przypadków TB. Gruźlica OUN rozwija się zwykle w ciągu miesięcy od zakażenia; 50% pacjentów jest w wieku poniżej 2 lat. W wielu krajach rozwijających się TB jest najczęstszą przyczyną podostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a gruźliczaki są częstą przyczyną zmian w OUN powodujących efekt masy.

Opisywane są trzy stadia kliniczne gruźlicy OUN. W stadium I występują nieswoiste objawy ogólne i bóle głowy, następnie w stadium II pojawiają się porażenia nerwów czaszkowych i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W stadium III, ostatnim, występują głębokie zaburzenia świadomości w wyniku wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i zapalenia naczyń. Najczęściej w badaniu obrazowym widoczne jest wodogłowie i wzmocnienie podstawne. Często są również zmiany naczyniowe obejmujące zwoje podstawne i śródmózgowie, dlatego w przypadku udaru u dziecka należy brać pod uwagę gruźlicę.

Gruźliczaki, występujące u 5% dzieci z gruźlicą OUN, uwidaczniają się jako zmiany z pojedynczą wzmocnioną obwódka (ryc. 3). W gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) typowo wykazuje limfocytozę z małym stężeniem

glukozy i dużym białka. Wynik STS jest dodatni tylko u 33% dzieci. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazuje zmiany u prawie 90% chorych i mogą to być zmiany prosówkowe. Dodatni wynik posiewu PMR na obecność PK jest mało prawdopodobny, chyba że posiano dużą objętość PMR. Popłuczyny żołądkowe są dodatnie u niewielu chorych. Dzieci chore na gruźlicę OUN leczy się przynajmniej przez 9 miesięcy. Konieczne może być założenie zastawki komorowo-otrzewnowej, aby zmniejszyć ciśnienie wewnątrzczaszkowe i zapobiec wgłobieniu. Tę postacią TB charakteryzuje największa chorobowość i śmiertelność.

GRUŹLICA OPŁUCNEJ

Gruźlica opłucnej jest zwykle chorobą dzieci starszych i nastolatków, może wystąpić jako postać izolowana lub łącznie z postacią płucną śródmiąższową (ryc. 4). Do objawów należą: ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, duszność oraz jadłowstręt. Objawy osłuchowe naśladują bakteryjne zapalenie płuc. U większości dzieci wynik TST jest dodatni. Wysiłek występuje częściej po prawej stronie, rzadko obustronnie. Płyn opłucnowy ma charakter wysięku, z limfocytami, dużym stężeniem białka, małym glukozy i zwiększoną aktywnością dezaminazy adenozy. Posiew płynu opłucnowego na obecność PK jest dodatni u prawie 33% chorych. Biopiat opłucnej jest znacznie wydajniejszym materiałem do posiewu, a badanie histopatologiczne często wykazuje obecność serowaciejącego ziarniniakowego zapalenia opłucnej. Zalecane jest leczenie 6-miesięczne.

GRUŹLICA PROSÓWKOWA

Gruźlica prosówkowa w wyniku limfo- i krwiopochodnego rozsiewu jest chorobą dzieci młodszych lub osób z niedoborem odporności (ryc. 5). Prosówka może objawić się w krótkim czasie po zakażeniu, zwykle dochodzi do zajęcia wielu narządów. U większości dzieci występuje gorączka i inne objawy ogólne, w badaniu przedmiotowym zwykle stwierdza się powiększenie wątroby i śledziony. U około 20% dzieci zajęty jest OUN, dlatego małe dziecko z gruźlicą prosówkową zawsze należy zbadać w kierunku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Wynik TST jest u tych chorych ujemny, ponieważ rozsiana choroba może wywołać anergię na tuberkulinę. Posiew popłuczyn żołądkowych na obecność PK jest dodatni w około 50% przypadków. Chorzy z rozsianą chorobą powinni być leczeni dłużej (9-12 miesięcy).

GRUŹLICA KOŚCI

Gruźlica kości jest chorobą dzieci starszych, w większości są to osoby w drugiej dekadzie życia. Wyjątkiem jest zajęcie kręgosłupa (choroba Potta), które może dotyczyć nawet małych dzieci (ryc. 6). Zmiany w kośćcu mogą rozwinąć się ponad 10 lat po pierwotnym zakażeniu. Pojedyncze zmiany w szkielecie osiowym typowo występują u poza tym zdrowych osób, natomiast liczne zmiany z objawami ogólnymi są częstsze u dzieci z niedoborem odporności.



RYCINA 5. Gruźlica prosówkowa u 7-miesięcznego chłopca z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych – obecny naciek w górnym płacie lewego płuca i powietrzny bronchogram. Powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia trudne do oceny ze względu na obecność grascy.

Dominują miejscowe objawy zapalenia, objawy ogólne występują jedynie u 33% dzieci.

Najczęstszymi postaciami gruźlicy kości są: zapalenie kręgosłupa, zapalenie stawów oraz zapalenie szpiku. Najczęściej występuje zapalenie kręgosłupa, zazwyczaj w obrębie kręgów w odcinkach piersiowym i lędźwiowym (choroba Potta). Zapalenie palców najczęściej zdarza się u niemowląt i małych dzieci. Badaniem obrazowym z wyboru jest rezonans magnetyczny, ponieważ może wykryć



RYCINA 6. Choroba Potta z niemal całkowitą destrukcją trzonu kręgu L4, przemieszczeniem do tyłu trzonu kręgu L3 i następującą kifozą.

zmiany kilka miesięcy wcześniej niż zwykle badanie radiologiczne. Zmiany radiologiczne w klatce piersiowej występują u 50% dzieci z TB kości, a wynik TST jest dodatni u większości. Posiew materiału pobranego z kości w kierunku PK jest dodatni w 75% przypadków, również badanie histopatologiczne jest często diagnostyczne.

GRUŹLICA WRODZONA

W Stanach Zjednoczonych wrodzona TB spotykana jest rzadko. Występuje u niemowląt urodzonych przez matki z rozsianą chorobą lub zajęciem endometrium i przebiega z objawami ogólnymi, trudnościami w oddychaniu oraz zaburzeniami rozwoju w pierwszych 3 miesiącach życia. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić powiększenie wątroby, objawy wyczerpania oddechowego i limfadenopatię obwodową. Zajęcie OUN występuje u około 20% dzieci. W tej grupie wiekowej wynik TST rzadko jest dodatni. Badanie radiologiczne klatki piersiowej ukazuje zmiany niemal u wszystkich dzieci. U większości niemowląt posiewy popłuczyn żołądkowych lub tchawicznych oraz biopatów wątroby są dodatnie.

INNE POSTACI

Do rzadziej spotykanych postaci gruźlicy należą: brzuszna, nerkowa i skórna. Są one zwykle trudniejsze do rozpoznania, ponieważ często ujawniają się późno, niełatwo ustalić związek epidemiologiczny, posiewy w kierunku PK są dodatnie rzadziej niż u dzieci z postacią płucną, a odchylenia w badaniu przedmiotowym pokrywają się ze stwierdzanymi w przebiegu innych procesów chorobowych. Rozpoznanie może ułatwić wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej i TST.

Dzieci ze współistniejącymi zakażeniami HIV i TB wykazują podobne objawy, jak dzieci z TB niezakażone HIV. U tych pierwszych rozpoznanie różnicowe jest jednak znacznie szersze, a objawy kliniczne mogą się pokrywać z innymi zakażeniami oportunistycznymi. U dzieci zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi bardziej prawdopodobne są odchylenia w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, nacieki śródmiąższowe lub zmiany jamiste. U dzieci zakażonych HIV częściej występują postaci pozapłucne, rozpoznanie jest trudne bez badania tkanek i posiewów.

Rozpoznanie

Gruźlica jest zwykle rozpoznawana na podstawie dodatniego wyniku TST, wywiadu epidemiologicznego (kontakt z znanym źródłem zakażenia) oraz odpowiadających chorobie objawów klinicznych i zmian radiologicznych. U dzieci objawy często są wywołane silną odpowiedzią immunologiczną na stosunkową niewielką ilość mikroorganizmów, która ogranicza przydatność posiewu jako jedynej metody diagnostycznej. Tylko u 30-40% dzieci z klinicznym podejrzeniem TB płucnej posiewy są dodatnie. Do posiewu mogą być użyte kolejno pobierane próbki płwociny lub, u młodszych dzieci,

pobrane wcześniej rano popłuczyny żołądkowe. Przydatność posiewu jest największa u niemowląt (do 70%), u nastolatków z postacią jamistą oraz u dzieci z gruźliczym zapaleniem węzłów chłonnych, u których wykonano biopsję węzła lub aspirację treści. Wzrost prątków jest powolny, zwykle trwa 6-8 tygodni na podłożu Lowensteina-Jensena i 2-3 tygodnie na podłożu płynnym. Stosuje się barwienie metodą Kinyouna, Truanta (auraminą-rodaminą) i Ziehla-Neelsena. Najczulsza jest metoda Truanta. Ostatnio opracowano metody mikroskopowej obserwacji wrażliwości na leki w celu szybkiej identyfikacji szczepów opornych. Pozwalają one jednocześnie ocenić lekowrażliwość i wykryć wzrost prątków na podłożu płynnym, nie są jednak na razie szeroko dostępne.

TST zawiera antygeny (oczyszczone białka), z których nie wszystkie są swoiste dla *M. tuberculosis*. Antygeny wywołują opóźnioną reakcję nadwrażliwości u osób, które miały kontakt z prątkami. Wynikiem TST jest wymiar nacieku (nie rumienia) w milimetrach, mierzony po 48-72 h od wykonania testu. Jeśli dziecko przychodzi na odczyt po 72 h i naciek spełnia kryteria wyniku dodatniego (tab. 4), test wymaga interpretacji. Wynik TST staje się dodatni zwykle po 3 tygodniach do 3 miesięcy po zakażeniu i powinien być dodatni przez całe życie lub do momentu wystąpienia dysfunkcji układu odporności lub starzenia. Szacuje się, że czułość i swoistość testu wynosi około 95%. Jeśli wynik TST jest dodatni, należy unikać ponownego jego wykonywania, ponieważ nie jest on już przydatny w diagnostyce, a kolejne testy mogą powodować powstawanie blizn. Określenie wyniku TST jako dodatniego zależy od wielu zmiennych, w tym wieku chorego, statusu immunologicznego, klinicznego prawdopodobieństwa TB, ryzyka ekspozycji (tab. 4). Nie zaleca się wykonywania innych testów skórnych (z *Candida*, toksoidem tężcowym), kiedy wykonany jest TST.

Wyniki TST mogą być zarówno fałszywie ujemne, jak i fałszywie dodatnie. Ujemny wynik nigdy nie wyklucza TB, ponieważ wiele rozsianych postaci choroby, w tym prosówka i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, może powodować anergię na tuberkulinę. Do 15% dzieci z kliniczną TB ma ujemny wynik TST. Fałszywie ujemny wynik może być związany z niedawno przebytą odra, leczeniem dużymi dawkami kortykosteroidów, napromienieniem, innym leczeniem immunosupresyjnym czy stanami chorobowymi przebiegającymi z immunosupresją. Wyniki fałszywie dodatnie występują głównie u dzieci po kontakcie (środowiskowym) z prątkami niegruźliczymi i ostatnio szczepionych BCG. U niektórych wrażliwych osób, u których wielokrotnie wykonywano TST, obserwuje się zjawisko „boostingu”, które sprawia, że wynik jest dodatni, zwykle fałszywie. Nie można odróżnić takich wyników dodatnich od prawdziwie dodatnich. Dlatego zaleca się, aby skrining ekspozycji na TB rozpoczynać od wywiadu, a TST stosować tylko u dzieci z epidemiologicznymi czynnikami ryzyka (tab. 4 i 5).

Jest kilka błędnych opinii dotyczących przydatności TST u dzieci szczepionych BCG. Dobrze zaplanowane badania wykazały, że u dziecka po szczepieniu pojedynczą

dawką BCG we wczesnym dzieciństwie wynik TST może być interpretowany normalnie. Szczepienie BCG w okresie niemowlęcym nie wyjaśnia dodatniego wyniku testu skórniego w późniejszym życiu. Pogląd, że szczepienie BCG jest przyczyną dodatniego wyniku TST, wynika z przeoczenia faktu, że BCG jest stosowana głównie w tych regionach świata, gdzie zapadalność na gruźlicę jest duża. W konsekwencji ten pogląd może prowadzić do zaniechania terapii dzieci z grupy dużego ryzyka, które potencjalnie odniosłyby korzyść z leczenia latentnej postaci gruźlicy.

Przez dekady TST był jedynym testem dostępnym w diagnostyce latentnej TB. Ostatnio wprowadzono nowe metody rozpoznawania zakażenia latentnego – testy uwalniania interferonu γ (interferon-gamma release assay, IGRA). Tymi testami mierzy się zdolność wytwarzania interferonu γ przez limfocyty pacjenta po stymulacji 2 lub 3 antygenami *M. tuberculosis*. Jednym z testów mierzy się ilość

TABELA 4. Odczyt skórniego testu z tuberkuliną interpretowany jako wynik dodatni

Wymiar nacieku	Czynniki ryzyka
≥5 mm	Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności Zmiany radiologiczne odpowiadające gruźlicy Kontakt z gruźlicą
≥10 mm	Wiek <4 lat Urodzenie lub pobyt w kraju o dużej zapadalności na gruźlicę Przebywanie w placówce leczniczej lub długoterminowej opieki Pewne stany chorobowe (np. cukrzyca, niewydolność nerek, krzemica) Pracownicy ochrony zdrowia mający kontakt z chorymi na gruźlicę Każde dziecko z bliskiego kontaktu z dorosłym z wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka
≥15 mm	Bez czynników ryzyka

TABELA 5. Kwestionariusz dotyczący czynników ryzyka ekspozycji na gruźlicę

- Czy dziecko było szczepione BCG?
- Czy dziecko urodziło się poza Stanami Zjednoczonymi?
- Czy dziecko przebywało poza Stanami Zjednoczonymi?
- Czy któryś z domowników przebył gruźlicę?
- Czy dziecko jest pochodzenia latynoskiego lub azjatyckiego?

Odpowiedź „tak” na jedno z pytań ma czułość 83% i swoistość 48% wykrycia latentnego zakażenia gruźliczego. Wraz ze wzrostem liczby odpowiedzi „tak” na podane pytania swoistość rośnie, ale czułość maleje. Na podstawie Frochlich et al. Targeted testing of children for tuberculosis: validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics*. 2001;107:e54.

interferonu γ w pełnej krwi, innym – liczbę limfocytów, które wytwarzają interferon γ .

Te testy mają kilka zalet. Konieczna jest tylko jedna wizyta (w porównaniu z dwiema – na wykonanie i odczyt TST), nie ma ryzyka, że wystąpi zjawisko boostingu, są bardziej swoiste dla latentnej TB, ponieważ użyte antygeny nie są częste dla prątków niegruźliczych i nie ma ich w BCG, gdyż prątek szczepionkowy pochodzi od *M. bovis*. Podobnie jak TST, nie pozwalają odróżnić zakażenia latentnego TB od czynnej choroby. Główną ich wadą jest to, że były oceniane przede wszystkim u dorosłych i niewiele jest danych pochodzących od małych dzieci. Największą korzyścią IGRA może być możliwość określenia, czy dodatni wynik TST u dziecka szczepionego BCG jest wynikiem szczepienia (ujemny wynik IGRA), czy latentnego zakażenia TB (dodatni wynik IGRA).

U dzieci badanych w kierunku TB i u każdego dziecka z dodatnim wynikiem TST lub IGRA rutynowo powinno być wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej. U dzieci z latentną TB zwykle nie stwierdza się zmian radiologicznych. Izolowana zmiana w postaci zwapnienia u dziecka z dodatnim wynikiem TST może być leczona tak, jak zakażenie latentne. Najczęstszą nieprawidłowością w badaniu radiologicznym jest powiększenie węzłów chłonnych we wnękach lub śródpiersiu. Inne zmiany to: nacieki, niedodma, wysięk opłucnowy, jamy, zmiany prosówkowe. Badanie radiologiczne często wykazuje cięższą chorobę niż można by podejrzewać na podstawie badania przedmiotowego. W większości badań dotyczących radiologicznego rozpoznania TB standardowo wykorzystywano badanie radiologiczne klatki piersiowej. Tomografia komputerowa (TK) jest czulszym badaniem wykrywającym obszary niedodmy i powiększenie węzłów chłonnych, ale znaczenie kliniczne zmian wykrytych w tomografii, a niewidocznych w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, pozostaje niejasne. Nie zaleca się rutynowego wykonywania TK przy ocenie dziecka z dodatnim wynikiem TST lub podejrzeniem choroby.

Leczenie

Decyzja, jakie leki zlecić dziecku z podejrzeniem zakażenia TB lub czynnej choroby, zależy od wielu czynników: klasyfikacji choroby (ekspozycja, zakażenie latentne *vs* choroba), anatomicznej lokalizacji choroby, drogi podawania leków, potencjalnych działań niepożądanych oraz interakcji między lekami i lekowrażliwości szczepu (w przypadku dostępności danych).

EKSPOZYCJA NA TB

Ekspozycja na TB jest kategorią do określenia dzieci bez objawów, które miały kontakt z osobą podejrzaną o TB, a u których wyniki TST i badania radiologicznego klatki piersiowej są prawidłowe. Dzieci w wieku poniżej 4 lat oraz z niedoborem odporności powinny rozpocząć leczenie, zwykle izoniazidem (INH), do czasu uzyskania wyniku

powtórnego testu z tuberkuliną, ponieważ u takich dzieci istnieje duże ryzyko szybkiej progresji do klinicznie jawnej choroby. Jeśli wynik powtórnego TST jest ujemny, leczenie może być przerwane. Dzieci po ekspozycji na TB w wieku powyżej 3 lat i dzieci bez niedoboru odporności mogą być obserwowane (bez leków) do czasu powtórzenia TST.

LATENTNE ZAKAŻENIE TB

Dziecko z dodatnim wynikiem TST powinno być leczone, aby zmniejszyć ryzyko progresji zakażenia latentnego do choroby w późniejszym życiu. Stosuje się INH przez 9 miesięcy. U chorych z nietolerancją INH alternatywą jest ryfampicyna, podawana przez 6 miesięcy. Leki mogą być podawane codziennie, samodzielnie lub z przerwami (dwa lub trzy razy w tygodniu), pod kontrolą (jako terapia bezpośrednio kontrolowana, DOT). Chorzy nigdy nie powinni sami stosować leczenia przerywanego, ponieważ pomijanie dawek w tym schemacie zwiększa ryzyko niepowodzenia. Dzieci, dla których źródłem zakażenia są osoby zakażone prątkiem opornym na INH, ale wrażliwym na ryfampicynę, mogą być leczone samą ryfampicyną. Dzieci z kontaktu lub zakażone przez osoby z gruźlicą lekooporną powinny być leczone we współpracy ze specjalistą ftyzjatrą, który spróbuje znaleźć jeden lub kilka leków doustnych, na które prątek jest wrażliwy.

JAWNA GRUŻLICA

Dzieci z klinicznie jawną gruźlicą są zakażone większą liczbą prątków z większym prawdopodobieństwem zakażenia prątkiem lekoopornym. W konsekwencji leczenie każdego dziecka z podejrzeniem gruźlicy powinno rozpoczynać się od włączenia kilku leków. We wszystkich przypadkach należy stosować terapię bezpośrednio kontrolowaną, w ramach której pracownik ochrony zdrowia nadzoruje podawanie leków. Wykazano, że taki sposób prowadzenia leczenia poprawia stosowanie się do zaleceń i zmniejsza częstość pojawiania się prątków opornych.

Standardowo wstępny schemat leczenia obejmuje cztery leki najczęściej stosowane w leczeniu TB: INH, ryfampicynę, pyrazynamid (PZA) i etambutol. INH, ryfampicyna i etambutol podaje się przez 6 miesięcy, PZA odstawia się po pierwszych dwóch miesiącach. Jeżeli wiadomo, że prątek izolowany od osoby będącej źródłem zakażenia jest wrażliwy na pozostałe trzy leki, etambutol nie musi być podawany. Wymienione leki są skuteczne, dostępne w postaci doustnej i dzieci dobrze je tolerują. Dawki, interakcje, działania niepożądane, parametry monitorowania tych leków, a także leków drugiego rzutu, podano w tabeli 6. Przyczyny, dla których leki uważa się za leki drugiego rzutu, obejmują: drogę podawania (pozajelitową), toksyczność, koszt, dostępność, ograniczone doświadczenia stosowania u dzieci.

Zwykle leki podaje się codziennie przez pierwsze 2-4 tygodnie, następnie mogą być podawane dwa razy w tygodniu. U niemowląt i małych dzieci zmiana trybu podawania z codziennego na dwa lub trzy razy w tygodniu

wymaga zwiększenia objętości leku, co może powodować nietolerancję lub wymioty. Dlatego u małych dzieci może być uzasadnione kontynuowanie codziennego schematu przez dłuższy czas. Innym problemem leczenia małego dziecka jest zawartość sorbitolu w zawieszynie INH, który może wywoływać zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U dziecka przyjmującego pokarmy stałe można rozważyć zmianę zawiesziny INH na tabletki, które dają się pokruszyć i mieszać z pokarmami półpłynnymi.

Gruźlica wielolekooporna, definiowana jako oporność przynajmniej na INH i ryfampicynę, jest dużym wyzwaniem dla klinicysty. Nie było dużych badań oceniających skuteczność swoistych sposobów leczenia u dzieci i dorosłych. W większości przypadków terapia musi być zindywidualizowana i oparta na wiedzy o oporności. Zawsze należy się skonsultować ze specjalistą.

Leczenie płucnej i większości pozapłucnych postaci TB trwa zwykle 6 miesięcy w przypadku prątków wrażliwych na wszystkie leki pierwszego rzutu. Wyjątek stanowią dzieci z chorobą rozsianą oraz gruźlicą OUN, leczone często przez 9-12 miesięcy oraz dzieci z TB wielolekooporną, leczone przez 12-18 miesięcy i chorzy z postacią jamistą i utrzymującym się dodatnim wynikiem posiewu płwociny mimo właściwego leczenia, u których zaleca się przedłużenie terapii do 9 miesięcy. Jeśli leczenie zostanie przerwane na ponad 14 dni, terapię należy zacząć od początku. Badania radiologiczne klatki piersiowej wykonane po zakończeniu leczenia wykazują nieprawidłowości, ale z poprawą. u większości dzieci z powiększeniem węzłów chłonnych. Stwierdzenie tych zmian nie stanowi wskazania do przedłużania terapii do momentu ich ustąpienia.

Dzieci ze współistniejącym zakażeniem TB i HIV stanowią wyzwanie terapeutyczne ze względu na większą śmiertelność, większe prawdopodobieństwo złego wchłaniania leków, interakcje między ryfampicyną i wieloma lekami antyretrowirusowymi (inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy), paradoksalne pogorszenie objawów TB po włączeniu leczenia przeciwprątkowego, zespół rekonstrukcji immunologicznej. Dlatego w Stanach Zjednoczonych Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zaleca leczenie dzieci zakażonych HIV z TB przez 9 miesięcy. Leczenie wstępne, jeśli to możliwe, powinno składać się z 4 leków. Leczenie dzieci zakażonych HIV z TB powinien prowadzić specjalista z doświadczeniem w zakresie obu chorób.

W pewnych postaciach TB w leczeniu stosuje się dodatkowo kortykosteroidy w celu zmniejszenia uszkodzenia spowodowanego nasiloną odpowiedzią zapalną. Wskazania do kortykoterapii obejmują: zajęcie OUN, zapalenie osierdzia, prosówkę i chorobę opłucnej, wewnątrzoskrzelową TB, postać brzuszna TB. Zwykle stosuje się prednizon lub prednizolon w dawce 2 mg/kg/24 h (maksymalnie 60 mg/24 h) przez 4-6 tygodni, następnie powoli redukuje dawkę.

Sytuacje kliniczne, które są wyzwaniem dla pediatry, to rodzina, w której jest osoba dorosła chora na TB oraz

TABELA 6. Leki stosowane w leczeniu gruźlicy u dzieci i dorosłych

Lek	Dawka dobową		Dawka 2 razy w tyg.		Interakcje z lekami ¹
	Dzieci (mg/kg/24 h)	Maksymalna	Dzieci (mg/kg/24 h)	Maksymalna	
Leki I rzutu					
Izoniazyd ³	10-15	300 mg	20-30	900 mg	+
Ryfampicyna	10-20	600 mg	10-20	600 mg	++
Pyrazynamid	30-40	2 g	50	2 g	-
Etambutol	20	2,5 g	50	2,5 g	-
TB lekooporna					
Amikacyna	15-30	1 g	Mało danych na temat skuteczności tych leków podawanych 2 razy w tyg.	-	Nefrotoksyczność, ototoksyczność
Kapreomycyna	15-30	1 g		-	Nefrotoksyczność, ototoksyczność
Kanamycyna	15-30	1 g		-	Nefrotoksyczność, ototoksyczność
Streptomycyna	20-40	1 g		-	Nefrotoksyczność, ototoksyczność
Etionamid	15-20	1 g		-	Hepatotoksyczność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości, hipotyreoza, neuropatia obwodowa, zapalenie nerwu wzrokowego
Lewofloksacyna	7,5-10 [†]	1 g [†]		++	Bóle stawów, stymulacja OUN
Cyprofloksacyna	20-30 [†]	1,5 g [†]		++	Bóle stawów, stymulacja OUN
Cykloseryna	10-20	1 g		-	Wysypki, drgawki, psychoza
Kwas para-aminosalicylowy	200 do 300	10 g		+	Hepatotoksyczność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości, hipotyreoza

¹Interakcje z lekami: - = minimalne, + = niewielkie, ++ = liczne

²Odsetek stężenia w surowicy osiągany w płynie mózgowo-rdzeniowym

³Metabolizm izoniazydu jest różny i zależy od szybkości acetytacji leku, ale nie zaleca się badania, czy dziecko szybko, czy wolno acetyluje i, opierając się na tym, modyfikacji dawki

niemowlę matki z aktywną TB. Sytuacja spotykana najczęściej to dorosły prątkujący domownik. U wszystkich dzieci z takiego środowiska domowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej i TST. U dzieci w wieku poniżej 4 lat należy włączyć leczenie empiryczne INH do czasu powtórzenia TST po 2-3 miesiącach. Jeśli wynik powtórnego TST jest ujemny, a u dziecka nie występuje niedobór odporności, można odstawić INH. Jeśli wynik powtórnego TST jest dodatni lub u dziecka stwierdzono niedobór odporności, należy kontynuować leczenie INH do 9 miesięcy.

Leczenie niemowlęcia matki chorej na gruźlicę jest trudniejsze, ponieważ u niemowląt istnieje większe ryzyko szybkiej progresji do choroby płucnej lub pozapłucnej, a wynik TST jest pomocny tylko wtedy, gdy jest dodatni, co zdarza się rzadko. Jeśli u matki wynik TST jest dodatni, a badanie radiologiczne klatki piersiowej nie wykazuje zmian (latentna TB), dziecko nie wymaga diagnostyki. Jeśli u matki wynik TST jest dodatni, a zmiany radiologiczne nie odpowiadają TB, należy u niej wykonać badanie płwociny. Jeśli w rozmazie płwociny nie stwierdza się PK, dziecko nie musi być odizolowane od matki i nie wymaga włą-

Toksyczność	Penetracja do OUN ²	Parametry monitorowania	Konieczność modyfikacji dawki w chorobie nerek lub wątroby
Zapalenie wątroby, neuropatia obwodowa	100%	+	*
Zapalenie wątroby	10-20%	+	*
Dna, wysypki	100%	+	*Choroba nerek
Zapalenie nerwu wzrokowego	Minimalna [‡]	+	*Choroba nerek
Mała	Przed leczeniem i raz w miesiącu stężenie kreatyniny i leku, badanie słuchu	Choroba nerek	
Minimalna [‡]	Przed leczeniem i raz w miesiącu stężenie kreatyniny i leku, badanie słuchu	Choroba nerek	
Mała	Przed leczeniem i raz w miesiącu stężenie kreatyniny i leku, badanie słuchu	Choroba nerek	
Minimalna	Przed leczeniem i raz w miesiącu stężenie kreatyniny i leku, badanie słuchu	Choroba nerek	
100%	Ewentualnie przed leczeniem AIAT i TSH	*Choroba nerek	
16-20%		Choroba nerek	
10%		Choroba nerek	
100%	Raz w miesiącu ocena neuropsychiatryczna, możliwe oznaczanie stężenia leku	Choroba nerek	
10-50% [‡]	Przed leczeniem AIAT, TSH, raz w miesiącu kontrola, jeśli leczenie >3 mies.	Choroba nerek	

[‡]Rutynowe wykonywanie badań laboratoryjnych przed leczeniem nie jest konieczne, chyba że dziecko ma chorą wątrobę

*Może być stosowany, ale dziecko z chorobą wątroby należy częściej monitorować

[‡]Jedynie śladowa skuteczność w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych

AIAT – aminotransferaza alaninowa, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, TSH – hormon tyreotropowy.

czenia INH, natomiast u matki należy leczyć latentną TB. Jeśli zmiany radiologiczne u matki odpowiadają gruźlicy, dziecko wymaga diagnostyki w kierunku wrodzonej TB. Jeśli dziecko nie ma wrodzonej TB (brak odchyłań w badaniach przedmiotowym i radiologicznym klatki piersiowej), powinno być odizolowane od matki dopóty, dopóki nie otrzyma INH (i pirydoksyny, jeśli matka karmi piersią), a matka nie rozpocznie właściwego leczenia kilkoma lekami. Kiedy dziecko ma włączony INH, izolacja nie jest konieczna, powinno się też zachęcić matkę do karmienia piersią, chyba że podejrzewa się oporność na INH.

U pracowników ochrony zdrowia z dodatnim wynikiem TST należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeśli nie stwierdza się zmian radiologicznych, po rozważeniu ryzyka i korzyści stosowania INH u dorosłych, można zaoferować leczenie latentnej TB. Jeśli występują zmiany radiologiczne, konieczna jest dalsza diagnostyka. Badanie osób z kontaktu powinno być prowadzone przez placówkę zdrowia metodą koncentrycznych kół. Pierwszą grupą (kołem) badanych są osoby z najbliższego otoczenia pracownika – rodzina i przyjaciele. Koncentryczne koła służą do oceny osób z różnego stopnia kontaktu z zakażonym,

a badania skринingowe kończy się wtedy, kiedy w danej grupie nie stwierdza się konwersji TST.

Dalsza obserwacja

Dzieci z TB powinny zgłaszać się w trakcie terapii raz w miesiącu, aby udokumentować przestrzeganie i tolerancję leczenia, przyrost masy ciała, osiągnięcie umiejętności z zakresu kolejnych kamieni milowych rozwoju (zwłaszcza w przypadku gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) i aby upewnić się, że choroba się nie rozprzestrzenia. U dzieci z postacią płucną co 1-2 miesiące podczas leczenia należy powtarzać badanie radiologiczne. Po leczeniu badania nie są już zwykle konieczne, z wyjątkiem dzieci z masywnym zajęciem płuc. Dzieci chore na gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych często wymagają kolejnych badań obrazowych OUN (TK lub rezonans magnetyczny).

Zapobieganie

Profilaktyka TB może być rozumiana przynajmniej na trzy sposoby. Po pierwsze, chemioprolaktyka u dzieci po ekspozycji i dzieci z latentną TB ma zapobiec przypadkom choroby w przyszłości, jak to omówiono wcześniej. Po drugie, kontrola zakażeń i badanie osób z kontaktu ograniczają rozprzestrzenianie się choroby w różnych grupach. Po trzecie, szczepienie BCG może być stosowane, aby zapobiec chorobie u niemowląt i, w pewnych sytuacjach, u starszych dzieci.

Izolacja w szpitalu jest niepotrzebna w większości przypadków TB u dzieci, ponieważ młodsze dzieci rzadko kaszlą wystarczająco efektywnie lub w ich drogach oddechowych

nie występują na tyle liczne prątki, aby były zakaźne. Te same osoby, które zwróciły uwagę lekarzy na dzieci, często same są chore i to one zarażyły dzieci. W konsekwencji wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej u opiekunów jest jedną z metod szybkiej identyfikacji potencjalnego źródła zakażenia (wyższe prawdopodobieństwo dodatniego wyniku posiewu) i ograniczenia transmisji zakażeń w placówce ochrony zdrowia. Izolatki z ujemnym ciśnieniem i maski N95 dla personelu medycznego należy wprowadzić wtedy, gdy hospitalizowane jest dziecko z jamistą lub zaawansowaną postacią płucną, TB z obecnością PK w rozmazie, TB krtani oraz w trakcie procedur związanych z dużym ryzykiem kontaktu z prątkami (np. bronchoskopii). Ci chorzy powinni być izolowani do czasu rozpoczęcia skutecznego leczenia, zmniejszenia się nasilenia kaszlu i uzyskania ujemnego wyniku z rozmazu płwociny w kierunku PK.

Szczepionka BCG jest rutynowo stosowana w większości krajów, wyjątkiem są Stany Zjednoczone i Holandia. Wykazano, że szczepienie zmniejsza ryzyko zagrażających życiu postaci TB, głównie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i prosówki, u niemowląt. Nie dowiedziono skuteczności szczepionki BCG poza tą grupą wiekową. W Stanach Zjednoczonych szczepienie powinno być wykonane u niemowląt i dzieci niezakażonych HIV z ujemnym wynikiem TST, które są stale ekspozowane na wielolekooporną TB oraz u dzieci ze stałego kontaktu z dorosłymi z zakaźną TB, które nie mogą być od nich oddzielone lub długotrwale stosują chemioprolaktykę.

Rokowanie

Leczenie latentnej TB jest niemal w 100% skuteczne w zapobieganiu przyszłej chorobie pod warunkiem dobrej adherencji. Wskaźnik wyleczonych dzieci z lekowrażliwą TB sięga 95-100%. W przeciwieństwie do tego kliniczne wyleczenie osiąga się tylko u 50-70% dorosłych chorych na wielolekooporną TB. Średni wskaźnik śmiertelności w przypadku dziecięcej TB jest niski. Najwyższe na świecie wskaźniki śmiertelności i długotrwałych powikłań dotyczą dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, do 33% z nich umiera i niemal u 50% z tych, które przeżyją, występują deficyty neurologiczne. Skuteczne leczenie latentnej TB i właściwe rozpoznawanie jawnej klinicznie TB mogą zmniejszyć chorobowość i śmiertelność z powodu TB u dzieci.

Podsumowanie

- Gruźlica u dzieci, w znakomitej większości przypadków, jest chorobą, której można zapobiegać i którą można wyleczyć.
- Ryzyko zakażenia gruźliczego nie jest jednakowe w całej populacji, większe jest wśród imigrantów i w grupach mniejszościowych. Ryzyko progresji od zakażenia do jawnej klinicznie choroby oraz objawy kliniczne TB zależą od wieku dziecka i jego stanu immunologicznego.
- Najczęstszą formą choroby u dzieci jest płucna TB, zapalenie węzłów chłonnych obwodowych i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Ponieważ prawdopodobieństwo dodatniego wyniku posiewu jest małe, TB często rozpoznawana jest na podstawie dodatniego wyniku TST lub IGRA i charakterystycznych zmian radiologicznych. Z różnych przyczyn zdarzają się wyniki TST fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne, dlatego bardzo ważna dla klinicysty jest umiejętność korzystania z TST.
- Właściwe rozpoznanie i włączenie odpowiedniego leczenia ułatwia zachowanie podejrzliwości, korzystanie ze środków zdrowia publicznego i znajomości epidemiologii TB w środowisku.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 31, No. 1, January 2010, p. 13: *Pediatric Tuberculosis*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LJ, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009:680–701
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:1376–1395
- Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. Lancet. 2006;368: 2142–2154

- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2003;52:RR-11
- Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet. 2006;367:938–940
- Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA. Targeted testing of children for tuberculosis: validation of a risk assessment questionnaire. Pediatrics. 2001;107:e54
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Resp Crit Care Med. 2006; 173:1078–1090
- Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:941–942

Komentarz



Dr hab. n. med. Jerzy Ziołkowski, Klinika Pneumonologii i Alergologii Młodszych Dzieci, I Katedra Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Gruźlica dziecięca – gruźlica pierwotna – obecnie nie występuje tak często, jak np. w latach 50.-70. XX wieku.

Jest to jednak choroba istniejąca i nie można powiedzieć o niej, że będzie chorobą przeszłości.

W pracy autorzy piszą przede wszystkim o gruźlicy dziecięcej w Stanach Zjednoczonych, ale wiele poruszanych przez nich problemów jest aktualnych w Polsce.

Rozpoznanie gruźlicy dziecięcej jest bardzo trudne. W ciągu ostatnich 15-20 lat zmienił się obraz kliniczny, często jest skąpoobjawowy. Bywa, że objawy są takie, jak w innych schorzeniach układu oddechowego. Osłabienie, stany podgorączkowe, nocne poty obecnie obserwowane są bardzo rzadko.

Autorzy zwracają uwagę, że w ciągu ostatnich 25 lat na całym świecie w związku z narastającym problemem zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) liczba dzieci i dorosłych chorych na gruźlicę znacznie wzrosła.

Jakie postępowanie zastosować u dziecka z ekspozycji na TB. Zależy to od wieku dziecka i jego stanu immunologicznego. Poza dyskusją jest kwestia chemioprophylaktyki u dzieci z rozpoznaną gruźlicą latentną. U dziecka z rozpoznaną chorobą gruźliczą należy zastosować pełne leczenie przeciwprątkowe.

U dzieci w Polsce rzadko rozpoznajemy gruźlicę lekooporną, ale w Stanach Zjednoczonych ta forma gruźlicy wcale nie jest rzadka. Jeśli dzieci będą zarażane prątkami lekoopornymi, ich choroba będzie również lekooporna. Czy w przyszłość w Polsce gruźlica dziecięca stanie się również lekooporna?

Nie mogę się zgodzić z uwagą, że „skrining ekspozycji na TB należy rozpoczynać od wywiadu, a TST stosować tylko u dzieci z epidemiologicznymi czynnikami ryzyka”. Tuberkulinowy test skórny jest zalecany przez WHO jako ważna metoda diagnozowania gruźlicy dziecięcej i w piśmiennictwie, nie tylko polskim, zalecany jest jako pierwszy krok diagnostyczny.

W ostatnich latach dużo zamieszania jest wokół próby tuberkulinowej (TST, OTMtxRT23) – jak ją interpretować u dzieci szczepionych BCG? I tu autorzy wyraźnie piszą „...dobrze zaplanowane badania wykazały, że po szczepieniu pojedynczą dawką BCG we wczesnym dzieciństwie wynik TST może być interpretowany normalnie”.

Coraz częściej stosowane testy IGRA mają niewątpliwe znaczenie diagnostyczne, ale główną ich wadą jest to, że były oceniane przede wszystkim u dorosłych i w zasadzie nie można jeszcze ocenić ich przydatności u dzieci. Uważam jednak, że każda metoda diagnostyczna, która przybliży rozpoznanie gruźlicy u dzieci, powinna być stosowana, tylko jej interpretacja musi być bardzo dokładnie przeanalizowana, ponieważ na podstawie tylko jednego parametru diagnostycznego nie wolno ustalać rozpoznania.

Rozpoznawanie i leczenie to bardzo istotne kwestie, ale do uzyskania pełnego sukcesu niezbędne jest zapobieganie, które w interpretacji autorów sprowadza się do trzech działań: 1) chemioprophylaktyki u dzieci z rozpoznaną gruźlicą latentną, 2) kontroli zakażeń i badania osób z kontaktu oraz 3) szczepienia BCG.