

小儿结核诊断推荐

——意大利儿科结核研究组

翻译 吉林省结核病医院 于英杰

摘要 结核（TB）目前仍是继 HIV 感染后最常见导致死亡的传染病。并且已经导致对识别和管理暴露者的很大兴趣，不论他们是普通感染还是发展为疾病的各种临床类型。不幸的是，即使最新的实验室技术也不能成功识别儿童受感染儿童，因为他们通常培养阴性、结核皮肤试验阴性、胸部 X 线表现可疑，和成人相比临床表现不典型。此外，他们更容易从感染发展为活动性疾病，特别是当他们很幼小的时候。因此，儿科医师必须使用不同诊断策略以适应儿童的需要。本文描述了一个科学家委员会关于儿童 TB 的症状和体征的推荐，以及疑似 TB 病儿童的诊断方法的推荐。

简介

结核（TB）目前仍是继 HIV 感染后最常见导致死亡的传染病[1]。并且已经导致对识别和管理暴露者的很大兴趣，不论他们是普通感染还是发展为疾病的各种临床类型。不幸的是，即使最新的实验室技术也不能成功识别儿童受感染儿童，因为他们通常培养阴性、结核皮肤试验阴性、胸部 X 线表现可疑，和成人相比临床表现不典型[2]。此外，他们更容易从感染发展为活动性疾病，特别是当他们很幼小的时候。因此，儿科医师必须使用不同诊断策略以适应儿童的需要。

本文描述了一个科学家委员会关于儿童 TB 的症状和体征的推荐，以及疑似 TB 病儿童的诊断方法的推荐。

方法

基于国家健康学会和意大利国家项目指南[3,4]（表 1）使用共识法。使用 MEDLINE 和考克兰数据系统回顾挑选从起始到 2014 年 12 月 31 日所有相关的英文出版物。搜索策略是“儿童[题目/摘要]或儿科[题目/摘要]或儿科学的[题目/摘要]和结核[题目/摘要]和诊断[题目/摘要]或体征[题目/摘要]或症状[题目/摘要]或 TST[题目/摘要]或 IGRA[题目/摘要]或微生物学[题目/摘要]或放射学[题目/摘要]和英文[语言]”。

工作组同意列表中有关诊断 TB 的相关临床问题，证据回顾程序关注 0-18 岁的患者，并且包括部分特殊搜索策略如选择方面的正常系统回顾。更新的国际指南也被回顾和认真对比，并加入临床推荐。有经验的个人使用苏格兰大学间指南网络方法清单严格鉴定文献[5]，所有数据进入每项的证据表格。书目材料和文件在发表证据前递送给每个委员会成员在各种会议上讨论。

当证据提供不一致，推荐比较含糊时，使用德尔菲法达成一致[5]。最后的文本在这些讨论和经 E-mail 和递交给共识委员会最后审批的基础上修正。

选出多学科委员会中的临床专家和循证医学专家帮助参与科学家团体，包括普通儿科、儿科传染病、肺病微生物学、药学、公共健康和方法学领域的专家。委员会由意大利儿童传染病学会（SITIP）协调。没有委员会成员宣布与指南主题相关的利益冲突。委员会进行了三次会面，但许多涉及到文件开发的咨询通过 E-mail 或电话互相交流。

表 1 证据质量和推荐强度

证据质量	
I	证据来自超过一个设计合理、随机化、对照研究和/或随机化研究的系统回顾
II	证据来自一个设计合理、随机化的对照研究
III	证据来自队列研究和他们的数据分析
IV	证据来自回顾性病例控制研究或他们的数据分析
V	证据来自病例系列没有对照组
VI	证据来自受尊敬作者基于临床经验的意见
推荐强度	
A	委员会强烈支持推荐使用
B	委员会中等强度支持推荐使用
C	委员会少量支持推荐使用

什么时候可疑儿童 TB?

肺部体征和症状

大部分儿童 TB 的诊断（大约 65%）是基于症状而不是病例追踪，不管他们罹患 TB 在其国家地是地方性与否[6,7]。

全世界范围内，肺部是儿童 TB 最常见的受累部位：最近一项对超过 2500 美国儿童病例的回顾性研究显示，约 70%的病例为肺 TB[8]，与之相似，另一项包括 200 名儿童患者的意大利研究显示，肺 TB 的比例约为 75.5%[9]。肺 TB 过程变化多端，初始症状也可因年龄、儿童一般临床状况、潜在疾病、疾病自然史而非常不同；此外，TB 症状可能与一些普通急性呼吸道疾病非常相似。

最常被报告的儿童 TB 症状是咳嗽>4 周；对一线治疗无反应；呼吸困难和乏力；胸痛，尤其是较大儿童和青少年；和咯血。在一些病例中，个体症状如咳嗽>4 周的存在高度提示 TB（让步比[OR]13.8，95%信度区间[95%CI]2.3~83.1）[10]，但类似症状通常关联一系列一般症状，如持续和经常的中度傍晚发热、盗汗、精神萎靡、乏力和体重减轻。

南非一些大型队列研究指出多种症状同时存在高度提示 TB。一项包含超过 1000 名儿童的研究将儿童分类为 TB 低（年龄>3 岁和未感染 HIV）和高（年龄<3 岁或 HIV 感染）风险，检查其敏感性、特异性和多种症状和体征的阳性价值（PPV）[11]，发现持续和不间断的咳嗽超过 2 周、3 个月内体重减轻、乏力组合在低危组中敏感性为 82.3%，特异性为 90.2%，阳性价值为 82.3%；相对应在高危组中分别为 51.8%，92%和 90.1%。然而，HIV 感染病人 TB 症状预测性不佳。

已经发现咳嗽和体重减轻组合（OR5.4；95%CI1.7~16.9； $p=0.001$ ）或咳嗽、体重减轻和乏力组合（OR5.3；95%CI1.5~18.8； $p=0.0004$ ）是<15 岁儿童的显著 TB 指标；然而，体重减轻需要达到统计学上的意义[12]。相似的表现于≥15 岁患者中如果同时伴有体重减轻、胸/胸膜痛和盗汗，TB 可能性增加 7 倍[13]。

儿科 TB 肺表现因年龄不同而显著不同。哺乳期婴儿和学龄期儿童有及其不同的表现，可能临床和放射学与普通呼吸道感染相似，但当儿童长大，肺 TB 的致病特征变得与成人 TB 更相似，直到青春期，其表现和成人一样[6]。在一些青春期儿童队列研究中（年龄 10~14 岁），确定诊断 TB，空洞形态百分比超过 80%[12]。

儿童肺 TB 的放射学图片也变化极多且与年龄相关。中等的和非特异的实质受累（叶或间质肺）常见，但他们可以有更多典型表现，如空洞、胸膜渗出、钙化或多叶受累（尤其是下叶）。在一项台湾的病例系列研究中，空洞的存在（OR7.7；95%CI1.0~55.7）和上叶前段受累（OR12.6；95%CI1.2~134.8）与 TB 高风险显著相关。

肺外 TB（EPTB）的症状和体征

EPTB 约占所有 TB 病例的 20%~25%[14]，比普通肺型 TB 更难诊断，不仅因为其发病率低，更因为其临床表现极其多样化。最大的诊断困难时由于非特异的表现，他们可模拟其他炎症或肿瘤性疾病。因此为做出早期诊断，必须保持高度警惕性，尤其在那些 TB 低流行的国家，如意大利。

此外，EPTB 可以涉及相当难见到的部位并以减少细菌载量为特征[14]，通常需要考虑流行病学、临床学、免疫学和影像学以明确诊断。

除了局部症状外，EPTB 也可以表现出系统症状：体重减轻、缺少食欲是播散性 TB 和胃部 TB 的特征，然而发热和盗汗在播散型、脑和胃肠型中很常见，而在淋巴结、骨和泌尿生殖型 TB 中较少见[15-18]。

肺外累及可能伴有肺部病变，这使诊断相对容易。在临床疑似病例中，在最初排除其他可能病因的检查后，推荐立即开始抗 TB 治疗，尤其是那些严重的类型，如播散 TB、结核性脑膜炎和心包炎。

大约 50%的 EPTB 类型累及外周淋巴结，最常见受累的部位是颈后和锁骨上淋巴结。淋巴结炎通常表现为一个或多个外周淋巴结逐渐无痛性肿大。淋巴结最初较硬而边界清晰，其上覆盖的皮肤正常，但随后皮肤变得发炎、淋巴结聚集成团变成大的肿块，经历自发破溃形成瘰道、释放出干酪样物质。除 HIV 感染者外较少出现全身表现。无痛淋巴结存在 >2cm，持续 >4 周，对一般抗生素无反应通常提示 TB[19,20]。

大约 1%的小儿童 TB 位于骨关节部位，约占 EPTB 的 10%~15%[21]。此型 TB 在儿童中比成人更常见是因为骨骺部位早期血管更多。脊柱病例占其中的 50%，其次为髌、肘和膝关节，骨端受累罕见。脊柱型最常累及胸、腰椎，通常是相邻的两椎体，也可能更多，有时是分离性的。骨和关节 TB 的全身症状不常出现。最常见的症状是疼痛，为渐进性，比其他细菌感染更缓慢[21]，可能伴有肿胀和轻度畸形。累及胸部的驼背是可疑脊柱 TB 的晚期表现[22]。即使在早期，有时也有椎旁或腰大肌脓肿，随后的肌肉痉挛和活动改变；神经并发生（卜德氏病）通常出现较晚。

在实验室表现方面，白细胞计数和红细胞沉降率矛盾能提示可疑 TB[21]。C-反应蛋白（CRP）水平通常正常，但可能有慢性炎症的症状：贫血、低蛋白血症、血小板增多[23-27]。此外，TB 应包括在孤立关节病变（主要是髌关节和膝关节）鉴别诊断中，尤其是当他们不那么痛的时候。然而，抽吸滑液仍是决定性诊断方法[26]。

结核性脑膜-脑炎（TBM）是儿童 TB 最严重的形式，发生率在 TB 中占 4%~5%[28]，死亡率高达 10%~15%。约半数幸存者长期存在神经后遗症。早起症状是非特异性的，包括厌食、不安、头痛、行为改变。哺乳期婴儿可能只表现为食欲下降、易怒、困倦、行为改变和抽搐。前驱期可持续数周，之后出现较典型的症状如发热、头痛、呕吐和项强，其演变过程较细菌性脑膜炎慢。这些体征出现在局部神经症状之后，伴随意识改变、神经发育退化和惊厥。颅神经麻痹主要累及第III和VI对颅神经。其他神经系统表现的发生依赖于动脉炎或梗塞的病变部位：小脑症状、锥体外系运动、轻偏瘫。

一些研究已经确定儿童 TBM 的临床特征[29-33]。除了上述症状，强调他们持续时间（>5 天）和脑脊液（CSF）特征的重要性：外观清澈；白细胞 5~750/mL，伴大量淋巴细胞；蛋

白 0.5~3g/dL; CSF/血葡萄糖比值<50%。这些特征可能使 TBM 和其他细菌性脑膜炎相鉴别,但他们不能在 HIV 阳性患者中确定,也不能鉴别 TBM 和隐球菌脑膜炎。

儿童腹部 TB 并不常见[34]。它可能累及肠道和腹膜,尽管最常见受累的部位是回盲肠,结肠、直肠和其他部位也可以累及,但罕见。最常见的症状是疼痛,三分之二为亚急性或慢性过程,其余三分之一可能模拟阑尾炎和肠梗阻[35]。有时其主要表现可能为明显类似肿瘤的包块,伴吸收不良或比如直肠位置的瘘孔、脓肿或肛裂和出血。病人同时有发热和腹胀伴腹水提示结核性病变的可能增加。确定诊断往往需要侵入性操作[36]。

生殖泌尿 TB 是成人 EPTB 最常见的形式之一,但在小儿中罕见,因其在感染后至少 5 年方出现症状,在青少年中也少见[37]。局部症状比全身表现多见,例如常见排尿困难、尿频伴侧腹痛。症状十分含糊,不易识别,仅能在进展期肾损害时得到诊断。有时也可在常规尿检查后诊断,如存在血尿和酸性无菌性脓尿通常应立即检查尿结核分枝杆菌[38]。

心包炎是 TB 的罕见类型但仍可以致命,尤其是 HIV 阳性的病人[39]。初始症状主要是系统性和非特异性的,然而,心肺症状(咳嗽、消化不良、端坐呼吸、下肢水肿、胸骨后钝痛通常随体位和吸气出现)较晚出现。随疾病进展,出现心脏填塞或缩窄性心包炎的体征:积液伴随摩擦音。然而,除渗出性心包炎影像外,诊断通常需要心包穿刺甚至心包切开,尤其在 TB 低流行的国家[39]。

播散型 TB 是由于宿主免疫力低下,结核杆菌经血行播散,因此常见于 2-3 岁以下的小儿,这些儿童细胞免疫应答还不成熟[40],在哺乳期婴儿中,因最近的初次感染发生 TB 的 10%~20%为此类型。它有许多不同的临床表现。开始时症状和体征为一般的全身症状和非特异性的,例如发热、体重减轻、盗汗、厌食、食欲缺乏。其他症状主要基于受累的位置,累及肺部的有咳嗽和其他呼吸系统症状,具有特征性的体征是粟粒样表现,而头痛和意识改变随脑膜受累而发生。脉络膜结核是粟粒 TB 的特殊类型,可见于 30%的病例[40]。然而,现在仍没有确定的系统性诊断路径[41]。

怎样诊断儿童 TB?

诊断 TB 需要针对接触史调查,仔细回忆是否因解除了 TB 病人而暴露于结核分枝杆菌或来自那些有利于发生 TB 病的经济欠发达地区,这些是最基本的。特别关注是否有造成免疫低下的医学史、营养不良、HIV-1 感染、使用糖皮质激素或免疫抑制剂[42]。

结核菌素皮肤试验 (TST)

自从 1907 年, TST 就开始作为筛查结核分枝杆菌感染的手段合用于诊断 TB 的参考[15,44]。检查基于迟发型过敏反应,包括皮内接种标准计量的结核菌素纯蛋白衍生物(PPD): WHO 推荐使用 PPD-S5 单位或者 2 单位 PPD 结核菌素 RT23。结核菌素反应出现在初次感染后 2~12 周之间(中位数 3~4 周)。

PPD 是在前臂无损部位进行皮内注射(表 2)。因之前的感染而敏感的 T 淋巴细胞被召集到接种的点,在哪里它们释放淋巴因子导致局部血管舒张、水肿、纤维蛋白聚集和其他炎性细胞补充,使渗出在注射后 48-72h 内达到最大化[44]。在此期间由经培训的医务人员测量水肿(硬结)直径(毫米)。结果因之前 TB 接触史的不同而有不同解释。时间选择和疾病暴露的种类见表 3。

一种 TST 存在某些局限性,例如,操作部门试验需要病人至少两次到医疗保健中心访问,可能增加假阳性或假阴性结果[44-47]。假阳性可能由于 PPD 抗原交叉反应,那些非结核分

表 2 结核菌素皮肤试验 (TST) 程序

2015 儿童结核诊断推荐

推荐	原因
检查医学处方	减少错误风险
检查皮试的可用性、是否必须、命令新的供应	减少错误风险，增加临床实践适合性
检查结核菌素的类型，如果供应变更，仔细阅读技术数据单	减少错误风险
通知病人	保证正确的信息一致
保证隐私	保证病人权益
让病人采取舒适的体位	减少病人不适
洗手	减少交叉感染风险
戴清洁手套	减少交叉感染风险
检查有效期及待执行药物的特征	减少错误风险
将针头装到注射器上（1mL），从小瓶中抽吸溶液到需要的剂量（0.1mL PPD 结核菌素溶液或 2ml PPD RM23 溶液），把药物吸入针头和注射器	保证过程准确执行
换掉穿刺药瓶的天然橡胶的针头	减少程序相关的不适合疼痛，增加舒适度
排除注射器内的气泡，充满新针头	保证过程准确执行
如果需要，由助手、父母或特殊演艺人员转移患者注意力	增加病人舒适，减少儿童对疼痛的焦虑和敏感性
确认合适的前臂掌侧注射点，避开肘部和腕部	保证过程执行准确。注射部位靠近肘部和腕部可能导致假阴性结果
使用离心螺旋式仔细消毒注射部位 20-30s，待干皮肤	减少感染风险，保证过程准确执行
用非优势手的拇指和中指绷紧皮肤	拉伸皮肤神经末梢减少疼痛
另一手针尖鞋面向上以 10-15° 的角度刺入皮肤，刺入表皮 2~5mm。注射过程中针尖在皮下可见（药物技术数据单：国家血清研究所，2014）	避免皮下或肌肉内注射风险
注射期间需注意到皮丘隆起达到 6~10mm（程序正确执行的标志）；如果剂量不正确，在另一手臂上重做因此，或在同侧距离上次注射至少 4cm	保证试验绝对准确。如果注射到皮下或肌肉内，不能出现皮丘，TST 必须重做
按技术数据注射药物	保证正确的注射
不要按揉或压注射点，但可以轻拍	避免不适
不要使针头复帽，将之放置到合适的容器中	避免意外刺伤风险
使用无毒记号笔标记注射部位	保证 24~48h 之后在正确的注射部位读取结果
告诉儿童及其父母不要洗或抓挠前臂	预防皮肤变红或其他可能混淆结果的现象
合理处置废弃物	预防交叉感染和事故
洗手	预防交叉感染

枝杆菌和 BCG 接种，虽然反应很少达到直径 15mm[48]。美国儿科研究院指南推荐不管之前是否接种过 BCG，对儿童使用同样的解释[44]，因为过去的接种对皮内结核菌素反应受多种因素影响，如儿童的免疫状态、接种时的年龄、一秒的质量以及接种和 TST 的间隔时间。然

而，同样的指南建议考虑任何硬结超过 15mm 的之前接种过疫苗的儿童为阳性。试验的特异性明显依赖于确定阳性结果的使用标准和非结核分枝杆菌感染的流行。另一个导致假阳性结果的可能使重复试验增加的影响[49]。

当对活动 TB 进行初次评估时，假阴性结果是可能的，尤其是播散型、粟粒或胸膜 TB[50]。造成这种表现的主要原因包括营养不良和先天性或获得性免疫缺陷，如 HIV-1 共同感染[51]，其他原因包括近期 TB 感染，年龄<2 岁，最近接种减毒活病毒疫苗（如抗麻疹疫苗）或正经历病毒感染如麻疹、水痘或流感[52]。已经有报道近 10%~40%的免疫活性的儿童证实细菌学活动 TB 初始 TST 阴性[50]，因此，TST 阴性结果不能完全排除 TB 感染或疾病的可能性[52]。

表 3 婴儿、儿童和青少年结核菌素皮肤试验（TST）阳性的解读

直径≥5mm	● 与已知或可疑 TB 的人密切接触的儿童 ● 胸部放射学表现符合活动 TB 的儿童 ● 临床症状符合活动 TB 的儿童 ● 接受免疫抑制剂治疗或处于免疫抑制状态（如 HIV 感染）的儿童 ● <4 岁的儿童
直径≥10mm	● 来自或居住在 TB 高流行国家的儿童 ● 居住在社会经济条件较差地区的儿童 ● 具有医疗风险的儿童如淋巴瘤、糖尿病、慢性肾功能不全、营养不良 ● 经常暴露于 HIV 感染者、无家可归者、毒瘾者、居住在保健机构的人、囚犯、教养院居住着、流动农场工人的儿童
直径≥15mm	● 年龄>4 岁没有 TB 感染风险因素的儿童

修改自美国儿科学会[44] TB：结核

诊断儿童 TB 的免疫学检查

干扰素 γ (INF- γ) 释放试验 (IGRAs) 是测量淋巴细胞在试管内对特殊 M 结核分枝杆菌抗原刺激后释放 INF- γ 的反应。当前市场上的两项试验命名为 T-SPOT.TB（牛津免疫，牛津，英国）和 QuantiFERON-TB GOLD(QFT-G，快而精，分洛，荷兰)[53]。

T-SPOT.TB 使用酶联免疫斑点 (ELISPOT) 方法量化淋巴细胞 IFN- γ 产物，如果测量到>7 个斑点考虑为阳性；<5 个考虑阴性；5-7 个位临界值；如果无反应为不确定[54]。QFT-G 使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法，如果特殊抗原刺激后 IFN- γ 产物>0.35UI/mL 考虑为阳性，对照有丝分裂对照试管如果无反应考虑为不确定[54]。这些检查使用的抗原是合成的多肽类，刺激结核分枝杆菌早期隐藏的抗原靶 6-KDa (ESAT6) 和培养过滤蛋白 10-KDa (CFP-10)。

因 IGRAs 是试管内检查，他们不属于操作员依赖，不需要两次访问保健机构，可以重复数次而不需要支持者效应。然而，有证据指出之前的 TST 可以改变 TGRAs 结果，如果两项检查之间只间隔 3 天[55-57]。

提出检查必须严谨，以符合生产商的用法说明；据报道执行检查中相关技术问题如采不到儿童足够的血液标本，导致相当部分病人不可靠的结果。一些研究发现支持假设通过延长孵化时间[58]或修改当前使用的基于流行病学和临床风险的界限[59]可能改进可选择的 IGRAs 性能。然而证据始终不足以在提出检查或解读结果方面改变推荐[60]。

内部检查或使用抗原或细胞因子的检查的敏感性和特异性不同于市面上的检查，在文献中的解释极其多样，不能用于临床实践。

IGRAs 的一个进展是之前的 BCG 接种对结果的影响极小或无影响。ESAT-6 和 CFP-10 的编码在结核分枝杆菌基因组差异 1 (RD1) 水平范围，这些抗原在疫苗包含的牛结核分枝杆菌

BCG 基因或多数非结核分枝杆菌基因中无表达，因此可能达到鉴别 TB 感染和最近接种疫苗及其他非结核分枝杆菌感染[61]。然而，同样的抗原也可能在某些非结核分枝杆菌表达，如鸟型结核分枝杆菌、堪萨斯结核分枝杆菌和祖尼加分枝杆菌，仍有可能出现假阳性结果。

许多研究已经说明了 IGRAs 的效能。Bianchi 等在异乡 2009 年包含 336 名儿童的意大利研究中建议，对疑似 TB 感染的儿童，IGRAs 比 TST 更敏感[62]，异乡包含 73 名侧颈淋巴结肿大儿童的德国研究对比 TST 和两种 IGRA 方法发现试管内 (IT) AFT-6 和 T-SPOT 的特异性分别为 100% (95%CI 91%~100%) 和 98% (95%CI 87%~100%)，而 TST 仅为 58% (95%CI 42%~73%) [63]。

一些系统回顾揭示了不同人群中敏感性和特异性的差异[64]。然而，这些数据分析需要仔细解读，因为所涉及的研究使用不同的诊断标准来识别活动性 TB，仅有少数几个基于头对头比较 T-SPOT.TB 和 QFT-IT，以及使用不同的界限值认定 TST 阳性。

必须谨记 TST 和 IGRAs 不能鉴别活动 TB 和潜伏感染，而且在 <5 岁儿童和免疫抑制的个体中的使用看起来不是最佳。儿童 T-SPOT.TB 和 QFT-G-IT 的敏感性报告范围分别为 62%~89% 和 66%~83%。2010 年，Bamford 等[65]研究了 333 例英国儿童，发现 TST、QFT-G-IT 和 T-SPOT.TB 的敏感性分别是 82%、78% 和 66%，然而，联合使用 TST 和 QFT-G-IT 的敏感性为 96%，联合使用 TST 和 T-SPOT.TB 的敏感性为 91%。TST 更敏感可能是因为它能够探测到多种 TH1- 和 TH2- 中介免疫机制，然而 IGRAs 仅探测 TH1- 中介反应，某种意义上可能儿童免疫不成熟，与其年龄发展成反比例[64]。此外，儿童的抗原呈现细胞较少能合成 IL-12，这是一种在 TH1 分化初期的基本中介物[64]。

小儿科研究也强调相比成人，儿童中出现大量不确定的结果[64]。一项最近的系统性回顾发现这个比例在 QFT-G-IT 为 6.5%，在 T-SPOT.TB 中为 3.5%[66]，但在涉及 <5 岁儿童的研究中，其范围为 0~40%[67]。一些作者报道大部分不确定结果不仅出现在 <5 岁儿童[68] 页出现在一些同时感染寄生虫、HIV 相关免疫缺陷和免疫抑制剂治疗的病人[66]。一项最近的研究发现同时感染细菌性肺炎也是不确定结果的危险因子，尤其在 <5 岁的儿童中[68]。在这些情况下，风险增加可能因为年龄相关免疫系统不成熟导致刺激 INF- γ 产物减少或 TH1/th2- 中介反应不平衡。

美国儿科学会指南强调实际上 IGRA 阳性儿童英国被考虑为感染，而阴性和不确定结果不能排除感染[44]。另外，IGRAs 不推荐用于 <5 岁儿童（因缺乏明确数据）或免疫功能更不全的儿童。

英国 NICE 指南 2011 年修正版本建议两步法：先进行 TST，TST 阳性者进行 IGRA 确认。然而，他们也指出某些情况单独使用 IGRA 是明智的，例如病人因任何原因不能在 TST 48-72h 后访问的，或必须筛查大量儿童（包括年龄 ≥ 5 岁）的，或挑选出来的之前接种过 BCG 的病例和调查出来接触过传染性 TB 的个体[69]。

参考 <5 岁儿童，Detjen 等了 TST、T-SPOT.TB 和 QFT-G-IT 的诊断精确度。此研究包含 73 名平均年龄为 39 个月的儿童—评估—28 人为细菌学证实 TB，23 人是非结核分枝杆菌淋巴结炎，22 人为对照组[64]。QFT-G-IT 对 TB 的特异性为 100% (95%CI 91%~100%)，T-SPOT.TB 为 98% (95%CI 87%~100%)，但 TST 的特异性少得多 (58%，95%CI 42%~73%)；两种 IGRAs 的敏感性为 0.95 (95%CI 0.77~0.99) ‘TST 为 1.00 (95%CI 0.88~1.00， $k=0.91$)。另一项由 Okada 等主导的包含 195 名与活动性结核患者居住儿童的研究比对 QFT-G-IT 和 TST 结果，发现 TST 在之前接受 GCG 疫苗接种者中更具有特异性 ($k=0.63$) [70]。Debord 等追溯评估 19 例法国免疫活性患活动性 TB 的 <5 岁（平均年龄 1.52 岁）的儿童实施 QFT-G-IT 的情况[71]。没有不确定结果，阳性数为 6/10 例 <2 岁儿童，9/9 例 2-5 岁儿童，因此建议 QFT-G-IT 可能对 <5 岁儿童的诊断有帮助[71]。一项南非包含 397 名 <3 岁儿童的研究显示，QFT-G-IT 和 TST 结果之间有良好的一致性 ($k=0.79$)；然而两项检查在识别活动性 TB 病的敏感性看起来都不好，

(分别为 38%和 35%) [72, 73]。与之相反, Pavic 等报道在 142 例克罗地亚 <5 岁儿童中 QFT-G-IT 和 TST 之间有值得考虑的不一致 ($k=0.59$), 因此得出结论, 两种检查可用于高风险的 <5 岁儿童, 任何一个阳性结果都是考虑感染信号[74]。

一项超过 1000 成人的大规模研究建议 IGRA (尤其是 T-SPOT.TB) 可以用于筛查与 TB 接触的免疫缺陷病人[75], 但极罕见儿童数据。Bruzzese 等研究 80 例 HIV 阴性免疫受损、接触 TB 儿童 (来自肝移植或风湿病生物学治疗随访) 同时使用 QFT-G-IT 和 T-SPOT, 1 例 (1.2%) QFT-G-IT 阳性, 然而更多病例阳性发生在 T-SPOT.TB 中 (9.4%) ($p=0.02$) [76]。作者得出结论, 大部分不一致或不确定结果意味着在免疫缺陷、居住在低 TB 流行国家的儿童中, IGRA 诊断 TB 感染帮助不大。其他可得到的研究建议 TGRA 可以扮演在免疫缺陷者中诊断 TB 感染和疾病的角色[77-81], 但其样本很小。

IGRAs 在指出活动 TB 进展中几乎无阳性预测价值。成人和儿童研究已经清楚显示连续的重复检查在抗结核治疗期间不能检测治疗效果[82,83]。

哪种微生物诊断应该用于疑似 TB 儿童?

儿童肺 TB 的微生物诊断仍很不令人满意, 其有限的敏感性甚至在免疫缺陷者中更显著。这种情况有两个主要原因: (1) 疾病在儿童典型的少菌和 (2) 儿童一般不能提供合格的痰标本[84]。因此必须使用可能得到标本的方法, 所有这些都是次佳的[85]。

胃液抽吸是最广泛使用的方法以收集儿童吞咽下去的呼吸道分泌物。通常推荐这些标本应使用碳酸钠中和, 但最近的报道表明这样可显著降低液体介质中的培养量[88]。

另一种可用的方法是使用高渗溶液的气溶胶诱导痰液。这种方法无侵入性, 但需要病人合作, 这并不容易达到, 尤其在小儿童中。许多研究对比胃灌洗液和诱导痰的诊断收益, 有时包括鼻咽抽吸物。其结果不总是不一致, 但大部分研究发现胃灌洗液最适当[87-97]。

支气管灌洗液对达到病变部位有优势但也是侵入性操作[95]。

另一种可能性是细绳检查, 病人吞咽一个胶囊, 胶囊内有一条长线。胶囊在胃中溶解, 使长线不被胃液破坏。4 小时后, 细线回收并使用 1~2mL 盐溶液洗涤, 使用溶液检查[96]。

一项始终不适当的评估方法是寻找粪便中可能吞咽的结核杆菌[97,98]。

不言而喻, 痰是青少年和能咳痰儿童最适当的标本, 而胃灌洗液则用于更小的儿童[94]。

所有标本应收集在一次性灭菌有盖容器中[94], 如果不能立即送实验室, 应储存在冰箱中。为了增加敏感性, 肺 TB 的微生物调查通常连续三天收集标本[99]; 单次标本仅用于支气管灌洗液。成人和儿童 TBM 的微生物学诊断的敏感性有限因无法得到足量的 CSF 以寻找科赫氏菌[94]。

当得到活组织检查标本时, 诊断淋巴结 TB 不是问题[94]。

活组织检查也是胸膜 TB 的一个选择; 供选择的寻找痰标本中的细菌比寻找胸水标本中细菌有用的多[100]。

儿童 TB 通常在身体其他部位罕见, 其诊断与对应的成人类型存在同样的问题[94]。

表 4 显示不同类型生物学标本的特异性, 这些标本可以做微生物检查、培养或使用基因扩增。

尽管不是很敏感, 阳性微生物检查标本如之前染色显示抗酸菌允许提示证实微生物病原学[101]。两种最广泛应用的染色是萋尼氏染色和更敏感的荧光染色, 但是任何一种都不能确定该微生物感染是结核还是别的。

培养是微生物诊断的金标本, 但是相比成人, 儿童使用呼吸道标本的敏感性较低[102]。除了少数例外 (尤其是 CSF)。大多数生物学标本是污染的, 因此必须给予治疗以达到消除伴随的和快速生长的多种细菌定植, 否则, 它们会无可救药地妨碍微生物生长。微生物培养

需要固体接种（一般为 Löwenstein-Jensen）和液体中介（最广泛应用的是微生物生长指示管 [MGIT]），在考虑阴性之前，持续培养温度为 35~37℃ 直到 6（液体中介）或 8（固体中介）周。

在培养阳性的病例中，必不可少的是鉴别物种，或至少区别非结核微生物与结核分枝杆菌菌落，因为这两种在最常见的中介中都能生长。单独的结核分枝杆菌可诊断为 TB，但在非结核微生物中，他们通常难以轻易发现[103]。

表 4 为诊断结核（TB）收集生物学标本的说明

物质	要求	说明	不适合的标本
胃抽吸液	至少 5mL，早晨至少禁食 8h，连续 3 天收集	使用 100mg 碳酸钠中和	
痰	至少 5mL，深部痰，连续 3 天早晨收集	留痰前漱口	唾液、混合标本
诱导痰	至少 5mL，连续 3 天早晨收集	喷雾高渗盐	
支气管灌洗液	至少 3mL	支气管镜消毒灭菌	
空洞液	10~15mL 试管内柠檬酸钠		
脑脊液	至少 2mL		
活组织标本	至少 1g 组织		标本浸泡在福尔马林中（尽管可能分子研究）
脓汁	收集最大可能的总量，使用注射器注入无菌试管		
尿液	至少 40mL 晨尿		24h 尿
粪	至少 1g	诊断肠结核无用	

尽管扩增较培养不敏感，其阳性发现显著减少诊断时间[104]。微生物诊断的实验室设备一般也使用扩增检查，特别是结核分枝杆菌菌落，其敏感性在显微镜下存在阳性时为 100%，这允许快速诊断；然而，显微镜下阴性的标本的病例，尽管依赖于标本的不同种类，他们的敏感性则小得多。如果基因扩增阳性而显微镜检查阴性，即使罕见确定污染的可能性或通过重复检查排除，最好使用新标本[104]。推荐使用基因扩增系统包括抑制剂监测，因为缺乏这些，阴性结果无价值。尽管它的限制性，显著一般接受扩增检查联合显微镜和培养以增加微政务诊断 TB 的敏感性。在临床疑似病例中[105]，基因扩增检查在诊断儿童 TB 大量空缺领域提供附加价值，不应该被低估。

商业的基因 Xpert 扩增检查不仅显示 TB 杆菌 DNA，也可揭示利福平耐药的可靠变化[106, 107]。这可用于那些强烈怀疑耐多药（MDR）菌感染的病例，也就是那些来自 MDR-TB 高流行国家，接触 MDR-TB 病人或之前进行过抗 TB 药物治疗的病人。

可选择的，一种线性探针试验（LPA）可用于检查耐两种一线药物即利福平和异烟肼的基因类型[107]。许多商业结核分枝杆菌菌落基因扩增系统仅被证实使用呼吸道标本，但现在有许多已发布的研究显示他们也可用于 EPTB[108-110]。

接受抗 TB 治疗微生物学诊断 TB 的病人，可定期使用显微镜或禁用培养监测治疗效果，不用基因扩增方法[104]。

许多已发布的研究已在临床验证多种商业结核分枝杆菌扩增系统，一些研究包含儿童样本。在操作上他们仅有少数不同，仅有因子在其敏感性上有显著影响的是处理临床样本的两[111]。基因 Xpert 系统验证令人满意，尤其在最近的大量研究中，实际上特征是就操作者

而言它徐璐很少的努力就能获得高接种能力；它可能装在 0.5mL 用离心分离浓缩的标本 [112, 113]。

首先每一个病人的细菌孤立种系应经历药物敏感性的表型分析，尤其是对异烟肼、利福平、乙胺丁醇和比嗪酰胺的敏感性 [114]。在 MDR 菌系中至少耐利福平和异烟肼，分析应扩展到二线药物并提交给参考中心。表型分析目前被认为是研究耐药的金标准，但现在也有基因类型检查允许基于使用探针探测利福平、异烟肼、乙胺丁醇、喏诺酮和氨基糖苷类耐药的突变反应 [115–117]，这保证一个快速反应，尤其当他们直接用于临床标本时。然而，他们用于检查耐药的敏感性根据药物在 50%~90% 之间波动，因此结果必须总是通过基因检测证实。推荐可疑感染耐药菌株时使用他们。

怀疑儿童 TB 时使用什么放射学方法？

肺 TB 的放射学

如果描述为明显的病理存在，肺 TB 与多变的病变范围有关，可包括肺实变；淋巴结病，伴或不伴气道梗阻；粟粒分布；空洞病变和胸膜积液 [118]。

放射学检查的基础是后前位和侧位胸部 X 线。侧面投影照增加了后侧淋巴结病和中间支气管下淋巴结的可视性 [118]。此外，侧面投影的使用和低放射剂量需要达到一个有利的成本/效益比 [119]。

尽管适应证还没有标准化，检查可以通过使用计算机断层（CT）和对比剂完成。CT 在临床的使用首先是 < 岁的儿童，尤其是 < 2 岁因生理性胸腺突出传统胸片不成功者 [118]。CT 探测钙化比传统胸片更好，钙化在 1 岁以内罕见。对比剂能使它可能评估胸内淋巴结病 [120]，一般位于肺门和纵隔，常出现在一侧。正常淋巴结大小不到 7mm（短径）。尽管是非特异性的，另一个提示模式为“环形征”（淋巴结中间低密度外周环形增强）。鉴别诊断包括淋巴瘤、其他感染如 HIV 感染或亚急性或慢性炎症，和结节病（罕见）。

简言之，即使缺乏临床症状，活动性 TB 的主要表现是实变非钙化的肺门淋巴结 [121]。

CT 和对比剂可选择用于明确的淋巴支气管病，合并由于感染性淋巴结压迫、侵蚀、溃疡、瘘孔、干酪物质气管内引流和颗粒物质形成 [122]，因此导致支气管空气征、肺不张、实变、坏死和空洞。用于评估结核实变和空洞，识别肉芽肿/结核瘤和调查合并症（淋巴支气管并、心包炎、预后）也较好。为随访目的使用 CT 完全与 TB 临床/放射学演变相关 [122]。胸部超声可在评估胸膜炎和心包积液中起作用 [118]，但目前没有关于正电子断层（PET）作用的儿童数据。

Marais 等的解剖放射学分类使区分实质和淋巴结病及进展期成为可能 [123]。实质冈氏灶可能不是自限的，但能导致空洞形成和气管内播散和随后的实变；这种表现在成人中典型，但，尽管罕见，也可能出现在婴儿早期。然而，婴儿早期典型的是淋巴结（淋巴支气管）病变伴上述进展期实变，这在 CT 上可很好地鉴别。病变可播散到胸膜腔，心包或沿血行播散（粟粒 TB），可能的结局为钙化、实质破坏伴纤维化，和支气管扩张。Andronikou 等利用计算机断层技术表现实际上使 Marais 等的分类一体化 [118]。

EPTB 的放射学

怀疑 EPTB 的儿童应常规接受胸部放射学检查 [124]，40%~87% 的患者有阳性结果 [125]。

颈部、下颌下、锁骨上和耳周是外周结核性淋巴结炎最常见的发生位置 [126]；检查选择超声，但仅靠超声发现结核性淋巴结钙化，通常出现较晚。

骨-关节 TB 通常表现的症状难以说明，所以影像表现是诊断的首要方法 [126]。标准平

片显示近关节骨质疏松，外周骨侵蚀，逐渐的关节间隙狭窄，有时有“囊”状伴硬化裂隙。结核性指（趾）炎值得特殊关注；特点是无痛的累及手或足短管状骨，放射学表现显示软组织梭形肿大，伴或补办骨膜骨赘形成。随后的蚀变粗糙的小梁模式伴顶端骨质溶解，反应性硬化和关节受损[126]。

磁共振成像（MRI）是一种可选择的技术，以获得全身所有区域完整的骨-关节解剖图，包括评估滑膜炎、软组织受累和软骨破坏[126]。

结核性脊椎炎占结核性骨关节炎的 30%~50%病例[127]，儿童期最常见受累部位为背腰关节。标准平片可显示间盘间隙变窄和不同进展的骨破坏，可能伴有脊柱后凸。诊断可能是难懂或困难的，尤其在腰骶部位的病例。CT 提供所有骨节段的完整图像，也能识别聚集的脓汁，但进行脊髓评估（脊椎骨、间盘、椎管和椎旁组织）选择 MRI。骨闪烁扫描书提供全身骨骼受累的评估（一项可选择的检查是全身 MRI，主要使用 STIR 序列）。

随访以平片为基础，因需要评估的不仅是骨，MRI 在脊柱病例中应用更为频繁[126, 127]。CT 主要应用于受条件限制不能使用 MRI 的患者[126, 127]。

那些中枢神经系统（CNS）TB 的病例，典型改变是软脑膜内脑和脊髓灰白质联合部位肉芽肿病变[126]。结核瘤的存在是特征性的，然而，另一种表现是动脉炎，可导致严重的出血事件[126]。

缺乏其他已知临床表现，诊断 CNS TB 困难的，因各种的神经系统影像与一些病例状况类似，尤其是新生物。然而，脑膜和实质病变共存，应首先考虑 TB 可能[128]。

在早期，不使用对比剂的脑 CT 扫描可能是阴性的（10%~15%病例）或显示在 CSF 充盈的蛛网膜下腔（基底池和脑沟）孤立的高密度渗出物，或孤立的圆或椭圆肿块（结核瘤），罕见包含钙化，通过较多或较少程度水肿划定界限[128]。注入对比剂导致基底池显著增强，结核瘤边缘或弥散注入。

关于 CNS TB，MRI 比 CT 提供更多信息，目前用于在紧急状态下或监测继发水肿和结核性脑膜脑炎[129]。

一种针对研究可疑 CNS TB 的 MRI 协议应总是包括 T1-加权（使用或不使用对比剂）、涡轮回声（TSE）和 T2-加权 FLAIR 成像，弥散加权（DW）和可能的血管造影 MR 动脉成像（MRA）。DW 成像在特征化结核瘤征象和评估并发症（水肿、梗死）中十分有用[129]。T1-胶圈成像使用对比剂可揭示显著强化的脑膜受累和结节（一种非特异的但非常重要的征象，在 MRI 比 CT 更突出）；血管侵蚀的血管炎，表现为基底节水平小点/线状增强；脑室炎；神经丛炎（罕见）；和硬脑膜炎（罕见）。Pienaar 等发现 MRI 显示结核性脑膜脑炎患者 97%有基底膜增强（相对 CT 中为 70%），83%有梗塞（CT 为 70%），40%有结核瘤（CT 为 16%）[129]。血管造影 MRI 可显示血管受损，例如动脉轮廓的改变（狭窄、不规则）或闭塞征象[129]。

在 CNS TB 病例中，使用对比剂的 MRI 也可延伸用于全脊髓以排除脊膜脑膜炎，后者以不规则的硬膜内增强为特征，通常伴有髓周假囊形成，脊髓肉芽肿，和误认为脊椎改变或多或少与 CNS 病变有关[126]。

尽管具有挑战性，影像也用于诊断腹部 TB[128-131]。标准平片可显示闭塞征象，但超声和/或 CT 是必须的，它们可以显示肝门、主动脉并行部位和肠系膜淋巴结病（后者在儿童中常见）。存在钙化或环形征提示 TB。然而腹膜炎的征象（增厚、条纹征）是非特异性的。胃肠道受累主要表现是增厚和外周对比增强（尤其在回盲部）。

微（0.5-2.0mm）和巨结节肝脾病变是播散型病变的典型表现[129-131]。病变低回声/低密度，当/如果它们钙化时可提示 TB[129-131]。

结论

在分析了已出版的证据和基于作者临床经验的证据后，专家组达成以下结论：

- 存在以下症状或肺部受累的体征时应怀疑儿童肺 TB：
 - 持续的、不间断的咳嗽；咳嗽持续>4 周；持续的胸痛；或咯血[III-A]。
 - 咳嗽或其他呼吸道体征和症状伴随长时间的体重减轻、乏力/心神不宁和夜晚发热，体温 ≥ 37.5 摄氏度[III-A]。
 - 肺炎形式对一线抗生素反应很差或自然减少/复发，尤其是处于风险的个体[V-B]。
 - 肺炎的放射学影像伴典型 TB 体征：钙化，大量肺门或纵隔淋巴结，通常单侧，伴或不伴气道闭塞（<5 岁），粟粒形态，肺实变/空洞（典型部位：肺上叶尖段和后段，及下叶的尖段），胸膜积液[III-A]。
- 存在下述表现应怀疑结核性淋巴结病：
 - 持续存在的颈淋巴结肿（>4 周）伴直径>2cm，对抗生素缺乏反应或缺乏其他局部原因[III-B]。
- 存在下述应怀疑脊椎 TB：
 - 进展性加重的脊柱痛，白细胞计数和红细胞沉降率之间的矛盾，实验室征象为慢性炎症（贫血、血小板增多、低蛋白血症）[IV-B]。
- 存在下述应怀疑结核性脑膜炎（TBM）：
 - 头痛、呕吐、易怒、昏睡、抽搐、昏迷、项强、颅神经麻痹（尤其是III和VI）持续>5 天。CSF 检查白细胞 $<1.000 \times 10^3/\text{mL}$ ，>50%为淋巴细胞；蛋白>100g/dL；CSF/血浆葡萄糖率<50%。CT/MRI 表现为基底脑膜增强，脑水肿、脑梗死[IV-A]。
- 较罕见的脑结核和其他占位形式的鉴别诊断基于更多影像而不是临床标准（抽搐、各种依赖病灶位置的局部神经学体征、颅内压增高）[V-B]。
- 当存在腹胀、慢性腹痛、腹水伴一般症状如发热和体重减轻应怀疑腹部 TB[V-B]。
- 如果存在近期尿路感染症状或血尿伴无菌性脓尿则考虑泌尿生殖 TB[V-B]。
- 除了渗出性心包炎的影像，诊断结核性心包炎通常需要心包穿刺或心包切开，尤其是在 TB 低流行的国家[V-B]。
- 考虑诊断播散 TB 的时候，存在的主要表现因播散的部位不同而不同，并伴有最初的非特异性症状和体征[V-B]。脉络膜结核仅有的特殊病征眼底表现，可在 1/3 病例中出现[V-A]。
- 推荐对 ≥ 5 岁的儿童使用 TST 和/或 IGRA 用于诊断 TB[III-A]。选择其一或另一种方法需根据个体情况，包括评估儿童意愿的可能性，是否愿意回中心解释 TST 结果，不管他或她是否接种过 BCG（如果 TST 结果 $\leq 15\text{mm}$ 时推荐 IGRA 证实），以及在中心进行 TST 和/或 IGRA 的可能性[III-A]。
- 对<5 岁儿童不推荐单独使用 IGRA 诊断 TB；应使用 TST[V-C]。然而，在经选择的儿童中，可以联合使用 TST 和 IGRA，尤其是之前接种过 BCG 儿童[V-C]，尽管必须记得如何解读不一致结果始终是令人疑惑的[V-C]。
- 不论年龄多大，IGRA 阴性或不确定结果，不应考虑排除 TB 感染[III-A]。
- 在 T 淋巴细胞免疫缺陷儿童中执行 TSTs 和 IGRAs 是次优的[III-A]。这些病人结核感染或疾病的风险可联合使用两种检查的结果和临床放射学、微生物学表现评估[V-B]。然而，矛盾检查结果的解释始终是令人困惑的，因此免疫抑制儿童在仅有一项试验结果阳性的时候也应谨慎考虑为感染[V-B]。
- 不推荐连续使用 IGRAs，因其对监测抗-TB 治疗反应无用，不能预测儿童从潜伏感染发展为 TB 病[III-A]。

- 微生物学诊断必须基于标本来自于病变部位，而且尽可能在抗-TB 治疗开始之前收集 [III-A]。为了增加敏感性，推荐肺 TB 的检查使用胃抽吸液或诱导痰标本，连续三天收集 [III-A]。单次标本用于支气管灌洗病例 [III-A]。诱导痰标本应有明确标记，因它们“唾液样”表现可能导致实验室人员认为标本“不适合” [III-A]。
- 最低限度微生物诊断方法必须包括显微镜检查和培养 [III-A]。显微镜检查在儿童 TB 病例中仅有中度敏感性；基因扩增建厂更可能确定诊断 [IV-B]。即使取得许多标本，阴性的显微镜检查结果不能排除 TB 诊断 [III-A]。除了显微镜检查和培养，应请求基因扩增检查指导诊断确定 [IV-B]。如果实验室完备，储存一种可用的临床标本在基因 Xpert 平台检查是有益的 [V-B]。如果微生物学诊断怀疑病人是 MDR-TB，在开始治疗之前建议进行基因表型分析（如基因 Xpert 或 LPA） [IV-B]。
- 胸部放射学始终是评估儿童肺 TB 最适宜的影像技术 [IV-A]。不对称的/单侧的纵隔和肺门淋巴结病提示可疑 TB，尤其在 <5 岁儿童中 [V-B]。空洞也可提示 [V-B]。侧位胸片可用于不确定的病例 [IV-B]。
- 在传统平片之后，可使用 CT 和对比剂完成调查，特别是 <5 岁儿童（尤其是 <2 岁儿童），因胸腺生理性突出，传统胸片往往不能成功 [IV-B]。
- Marais 解剖-放射学分类能区分实质和淋巴结病变和他们各自的演变 [V-B]。
- 所有肺外 TB 病人应接受胸部放射学检查 [IV-A]，上述病例可采集 CT [IV-B]。
- 超声是调查外周结核性淋巴结炎的首选 [IV-B]。
- 如果怀疑骨-关节 TB，首次诊断和随访过程习惯性使用平片 [IV-A]。尽管不能经常增加诊断特异性，MRI 和对比剂一般允许更好地评估骨和关节受累的程度 [V-B]。大量评估关节僵硬和对脊柱炎/椎间盘炎病人进行骨评估时使用 MRI 和对比剂是基本的，而且可在随访中得到完整的脊柱图像 [IV-B]。
- MRI 比 CT 能提供更多 CNS TB 信息，在使用时收到紧急状态和监测结核性脑膜炎继发颅内高压的限制 [IV-A]。
- 影像也经常用于诊断腹部 TB；标准平片可提供闭塞征象，但超声和/CT 是推荐的影像技术 [IV-B]。

感谢 本研究通过允许获得由意大利卫生部支持。

遵从伦理学标准。

利益冲突：无

参考文献

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2014. Geneva: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Accessed on 16 August 2015
2. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2010. Available at <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/> Accessed on 15 August 2015
3. Il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG). Methodological handbook-how to produce, disseminate and update clinical practice recommendations. Available at http://www.pnlg.it/en_method. Accessed on 30 December 2014
4. Guidelines for the planning and management of NIH Consensus/Development Conferences Online Bethesda (MD): National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Medical Applications of Research; 1993. Updated October 2001

5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Available at <http://www.sign.ac.uk/>. Accessed on 30 December 2014
6. de Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, Maury-Tisseron B, Lachassinne E, Cruaud P, Jeantils V, Valeyre D, Fain O, Gaudelus J (2006) Tuberculosis in adolescents: a French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J* 25:930–932
7. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M et al (2009) A populationbased study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *Pediatr Infect Dis J* 28:416–419
8. Winston C, Menzies HJ (2012) Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States 2008–2010. *Pediatrics* 130:e1425–e1432
9. Buonsenso D, Lancellata L, Delogu G, Krzysztofciak A, Testa A, Ranno O, D’Alfonso P, Valentini P (2012) A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J* 31:1022–1026
10. Wong KS, Huang YC, Lai SH, Chiu CY, Huang YH, Lin TY (2010) Validity of symptoms and radiographic features in predicting positive AFB smears in adolescents with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:155–159
11. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, Beyers N (2006) A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 118:e1350–e1359
12. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N (2005) Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 90:1162–1165
13. English RG, Bachmann MO, Bateman ED, Zwarenstein MF, Fairall LR, Bheekie A, Majara BP, Lombard C, Scherpbier R, Ottomani SE (2006) Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guideline in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross sectional study. *BMC Pulm Med* 6:22
14. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, Chiotan DI, PaceAsciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, SvetinaSorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf MJ (2013) Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Eur Surveill* 18:pii:20432
15. American Thoracic Society (2000) Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1376–1395
16. Cruz AT, Karam LB, Orth RC, Starke JR (2014) Disseminated tuberculosis in two children with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *Pediatr Infect Dis J* 33:779–781
17. Golden MP, Vikram HR (2005) Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 72:1761–1768
18. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA (2000) Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 83:342–346
19. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N (2006) Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1078–1090
20. Polesky A, Grove W, Bhatia G (2005) Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 84:350–362 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* guide.medlive.cn
21. Wang D (2005) Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review. *Spinal Cord* 43:531–542
22. Hosalkar HS, Agrawal N, Reddy S, Sehgal K, Fox EJ, Hill RA (2009) Skeletal tuberculosis in children in the Western world: 18 new cases with a review of the literature. *J Child Orthop* 3:319–324

23. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ (2006) Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med J* 82:46–51
24. Hayes AJ, Choksey M, Barnes N, Sparrow OCE (1996) Spinal tuberculosis in developed countries; difficulties in diagnosis. *J R Coll Surg Edinb* 41:192–196
25. Teo HE, Peh WC (2004) Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 34:853–860
26. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM, Farrar JJ (2002) Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 360:1287–1292
27. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M (2012) Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:58–72
28. Principi N, Esposito S (2012) Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis* 92:377–383
29. Kumar R, Singh SN, Kohli N (1999) A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 81:221–224
30. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, Donald PR, Wilkinson RJ, Marais BJ (2010) Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 10:803–812
31. Pasco PM (2012) Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 5:49
32. Török ME, Nghia HD, Chau TT, Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, Farrar JJ (2007) Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 77:555–559
33. Youssef FG, Afifi SA, Azab AM, Wasfy MM, Abdel-Aziz KM, Parker TM, Oun SA, Jobanputra NN, Hajjeh RA (2006) Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis* 55:275–278
34. Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R (2003) A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. *World J Gastroenterol* 9:1098–1101
35. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Brini I, Douira W, Ben Becher S, Boussetta K, Bousnina S (2010) Abdominal tuberculosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:634–638
36. Duicu C, Marginean O, Kiss E, Lörinczi L, Banescu C (2013) Genitourinary tuberculosis in children—a diagnostic challenge. *Rev Rom Med Lab* 21:301–309
37. Khalilzadeh S, Boloorsaz MR (2006) Renal tuberculosis in a four-year-old child. *Tanaffos* 5:71–74
38. Hugo-Hamman CT, Scher H, De Moor MM (1994) Tuberculous pericarditis in children: a review of 44 cases. *Pediatr Infect Dis J* 13:13–18
39. Locham KK, Singh J (2004) Choroid tubercles. *Indian Pediatr* 41:1167
40. Hussey G, Chisholm T, Kibel M (1991) Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 10:832–836
41. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J (2012) Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12:45–55
42. Starke JR (2004) Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med* 25:353–364
43. Cruz AT, Starke JR (2007) Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 8:107–117
44. American Academy of Pediatrics (1996) Update on tuberculosis skin testing of children. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 97:282–284
45. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G (1995) Risk factors for tuberculosis in HIV-infected

persons. JAMA 274:143–148

46. Cattamanchi A, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ (2011) Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals—a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 56:230–238

47. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B (2013) How to use: interferon γ release assays for tuberculosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 98:99–105

48. Snider DE Jr (1985) Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. JAMA 253:3438–3439

49. Menzies D (1999) Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 159:15–21

50. Auld SC, Click ES, Heilig CM, Miramontes R, Cain KP, Bisson GP, Mac Kenzie WR (2013) Association between tuberculin skin test result and clinical presentation of tuberculosis disease. BMC Infect Dis 13:460

51. Madhi SA, Gray GE, Huebner RE, Sherman G, McKinnon D, Pettifor JM (1999) Correlation between CD4+ lymphocyte counts, concurrent antigen skin test and tuberculin skin test reactivity in human immunodeficiency virus type 1-infected and –uninfected children with tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 18:800–805

52. American Academy of Pediatrics (2009) Tuberculosis. In: Pickering LK (ed) Red book: report of the committee on infectious diseases, 28th edn. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp 680–701

53. Mazurek G, Jereb J, Vernon A (2010) Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. MMWR 59:12–25

54. Lalvani A, Pareek M (2010) A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. Br Med Bull 93:69–84

55. Naseer A, Naqvi S, Kampmann B (2007) Evidence for boosting Mycobacterium tuberculosis-specific IFN-gamma responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. Eur Respir J 29:1282–1283

56. Richeldi L, Bergamini BM, Vaienti F (2008) Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. Eur Respir J 32:524–525

57. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M (2009) Withinsubject variability of interferon- γ assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. PLoS One 4:e8517

58. Schepers K, Mouchet F, Dirix V, De Schutter I, Jotzo K, Verscheure V (2014) Long-incubation-time gamma interferon release assays in response to purified protein derivative, ESAT-6, and/or CFP-10 for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children. Clin Vaccine Immunol 21:111–118

59. McMullen SE, Pegues DA, Shofer FS, Sheller AC, Wiener EB (2014) Performance of quantiFERON-TB gold and tuberculin skin test relative to subjects' risk of exposure to tuberculosis. Clin Infect Dis 58:1260–1266

60. Chiappini E, Bonsignori F, Mangone G, Galli L (2012) Serial TSPOT.TB and quantiFERON-TB-Gold In-Tube assays to monitor response to antitubercular treatment in Italian children with active or latent tuberculosis infection. Pediatr Infect Dis J 31:974–977

61. Young DB (2003) Building a better tuberculosis vaccine. Nat Med 9:503–504

62. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C (2009) Interferon-gamma release assay improves the Eur J Clin Microbiol Infect Dis guide.medlive.cn diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 28:510–514

63. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K (2007) Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis 45:322–328

64. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA (2010) Interferon-gammarelease assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 22:71–76
65. Bamford AR, Crook AM, Clark JE, Nademi Z, Dixon G, Paton JY, Riddell A, Drobniewski F, Riordan A, Anderson ST, Williams A, Walters S, Kampmann B (2010) Comparison of interferongamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child* 95:180–186
66. Mandalakas AM, van Wyk S, Kirchner HL, Walzl G, Cotton M, Rabie H, Kriel B, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC (2013) Detecting tuberculosis infection in HIV-infected children: a study of diagnostic accuracy, confounding and interaction. *Pediatr Infect Dis J* 32:e111–e118
67. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D’Amico R, Meccugni B, Meacci M, De Giovanni D, Rumpianesi F, Fabbri LM, Balli F, Richeldi L (2009) Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 123:e419–e424
68. Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N, Tsolia M, Ruga E, Velizarova S, Kampmann B (2012) Identifying predictors of interferon- γ release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guerin? A pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 186:378–384
69. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE Clinical Guideline 117. March 2011. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG117/NICEGuidance/pdf/English>
70. Okada K, Mao TE, Mori T (2008) Performance of an interferongamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect* 136:1179–1187
71. Debord C, De Lauzanne A, Gourguillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J, Faye A, Sterkers G (2011) Interferongamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 30:995–997
72. Losi M, Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Roversi P, Rumpianesi F, Alma MG (2011) Role of the quantiferon-TB test in ruling out pleural tuberculosis: a multi-centre study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:159–165
73. Moyo S, Isaacs F, Gelderbloem S, Verver S, Hawkridge AJ, Hatherill M (2011) Tuberculin skin test and QuantiFERON® assay in young children investigated for tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1176–1181
74. Pavić I, Zrinski Topić R, Raos M, Aberle N, Dodig S (2011) Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis in children younger than 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 30: 866–870
75. Richeldi L, Losi M, D’Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, Codeluppi M (2009) Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 136: 198–204
76. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, Alessio M, Bellofiore B, Bruzzese D, Iorio R, Matarese A, Santoro G, Vajro P, Guarino A, Sanduzzi A (2009) Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. *J Clin Microbiol* 47:2355–2357
77. Davies MA, Connell T, Johannisen C, Wood K, Pienaar S, Wilkinson KA (2009) Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS* 23:961–969
78. Haustein T, Ridout D, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, Novelli V, Dixon GLJ (2009) The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon- γ release assay for the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 28:669–673

79. Ling DI, Nicol MP, Pai M, Pienaar S, Dendukuri N, Zar HJ (2013) Incremental value of T-SPOT.TB for diagnosis of active pulmonary tuberculosis in children in a high-burden setting: a multivariable analysis. *Thorax* 68:860–866
80. Rose MV, Kimaro G, Nissen TN, Kroidl I, Hoelscher M, Bygbjerg IC, Mfinanga SG, Ravn P (2012) QuantiFERON®-TB gold intube performance for diagnosing active tuberculosis in children and adults in a high burden setting. *PLoS One* 7:e37851
81. Stefan DC, Dippenaar A, Detjen AK, Schaaf HS, Marais BJ, Loebenberg L, Walzl G, Hesselting AC (2010) Interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with cancer. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:689–694
82. Chiappini E, Fossi F, Bonsignori F, Sollai S, Galli L, de Martino M (2012) Utility of interferon- γ release assay results to monitor antitubercular treatment in adults and children. *Clin Ther* 34:1041–1048
83. Zrinski Topić R, Zoričić-Letoja I, Pavić I, Dodig S (2011) Indeterminate results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non immunosuppressed children. *Arch Med Res* 42:138–143
84. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO (2012) A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat* 2012: 401896
85. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G (2007) Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis* 44:1415–1420
86. Parashar D, Kabra SK, Lodha R, Singh V, Mukherjee A, Arya T, Grewal HM, Singh S (2013) Does neutralization of gastric aspirates from children with suspected intrathoracic tuberculosis affect mycobacterial yields on MGIT culture? *J Clin Microbiol* 51:1753–1756
87. Berggren Palme I, Gudetta B, Bruchfeld J, Eriksson M, Giesecke J (2004) Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirate and sputum collected from Ethiopian HIV-positive and HIV-negative children in a mixed in- and outpatient setting. *Acta Paediatr* 93:311–315
88. Franchi LM, Cama RI, Gilman RH, Montenegro-James S, Sheen P (1998) Detection of mycobacterium tuberculosis in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet* 352:1681–1682
89. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar H, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom W, Hussey G (2009) Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 94:195–201
90. Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesselting A, Grewal HM, Kabra S (2013) Ambulatory gastric lavages provide better yields of *Mycobacterium tuberculosis* than induced sputum in children with intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 32: 1313–1317
91. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, Musoke P, Cooke RP, Parry CM, Coulter JB (2007) Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 92:693–696
92. Planting NS, Visser GL, Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Zar HJ (2014) Safety and efficacy of induced sputum in young children Eur J Clin Microbiol Infect Dis guide.medlive.cn hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 18:8–12
93. Qureshi UA, Gupta AK, Mahajan B, Qurieshi MA, Altaf U, Parihar R, Bhau KS (2011) Microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: comparative study of induced sputum and gastric lavage. *Indian J Pediatr* 78:1429–1430
94. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G (2005) Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 365:130–134
95. Khan AE, Starke JR (1995) Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods.

Emerg Infect Dis 1:115–123

96. Chow F, Espiritu N, Gilman RH, Gutierrez R, Lopez S, Escombe AR, Evans CA, Moore DA (2006) La cuerda dulce—a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 4:6–67
97. Cordova J, Shiloh R, Gilman RH, Sheen P, Martin L, Arenas F, Caviedes L, Kawai V, Soto G, Williams DL, Zimic M, Escombe AR, Evans CA (2010) Evaluation of molecular tools for detection and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in stool specimens from patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 48:1820–1826
98. Oramasionwu GE, Heilig CM, Udomsantisuk N, Kimerling ME, Eng B, Nguyen HD, Thai S, Keo C, McCarthy KD, Varma JK, Cain KP (2013) The utility of stool cultures for diagnosing tuberculosis in people living with the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 17:1023–1028
99. Moore HA, Apolles P, de Villiers PJ, Zar HJ (2011) Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1185–1190
100. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, Daley CL, Kritski AL (2003) Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:723–725
101. Hepple P, Ford N, McNerney R (2012) Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:579–588
102. CLSI (2008) Laboratory detection and identification of mycobacteria; approved guideline. CLSI, Wayne
103. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburg R, Huit G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Rouss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K (2007) ATS Mycobacterial Disease Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:7–10
105. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, Dunbar S, Goodnight-White S, Lo Bue PA, Peter C, Pfyffer GE, Sierra MF, Weber R, Woods G, Mathews G, Jonas V, Smith K, Della LP (2000) The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 283:639–645
106. Tukvadze N, Kempker RR, Kalandadze I, Kurbatova E, Leonard MK, Apsindzelashvili R, Bablishvili N, Kipiani M, Blumberg HM (2012) Use of a molecular diagnostic test in AFB smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug resistant tuberculosis. *PLoS ONE* 7:e31563
107. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, Floyd K, Centis R, Cirillo DM, Tortoli E, Gilpin C, de Dieu Iragena J, Falzon D, Raviglione M (2013) Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J* 42:252–271
108. Laraque F, Griggs A, Slopen M, Munsiff SS (2009) Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. *Clin Infect Dis* 49:46–54
109. Piersimoni C, Bornigia S, Gherardi G (2012) Performance of a commercial nucleic acid amplification test with extrapulmonary specimens for the diagnosis of tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:287–293
110. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, Borroni E, Mondo A, Piana F, Scarparo C, Coltella L, Lombardi G, Cirillo DM (2012) Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir Rev* 40:442–447
111. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M (2008) Commercial nucleic acid amplification tests for diagnosis of

- pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE* 3:e1536
112. Bates M, O'Grady J, Maeurer M, Tembo J, Chilukutu L, Chabala C, Kasonde R, Mulota P, Mzyece J, Chomba M, Mukonda L, Mumba M, Kapata N, Rachow A, Clowes P, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A (2013) Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis* 13:36–42
 113. Scott LE, McCarthy K, Gous N, Nduna M, van Rie A, Sanne I, Venter WF, Duse A, Stevens W (2011) Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study. *PLoS Med* 8:e1001061
 114. CLSI (2011) Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae and other aerobic actinomycetes: approved standard, 2nd edn. CLSI, Wayne
 115. Miotto P, Cabibbe AM, Mantegani PBE, Fattorini L, Tortoli E, Migliori GB, Cirillo DM (2012) GenoType MTBDRsl performance on clinical samples with diverse genetic background. *Eur Respir J* 40:690–698
 116. Miotto P, Piana F, Penati V, Canducci F, Migliori GB, Cirillo DM (2006) Use of genotype MTBDR assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains isolated in Italy. *J Clin Microbiol* 44:2485–2491
 117. Tortoli E, Marcelli F (2007) Use of the INNO LiPA Rif.TB for detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA directly in clinical specimens and for simultaneous determination of rifampin susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:51–55
 118. Andronikou S, Vanhoenacker FM, De Backer AI (2009) Advances in imaging chest tuberculosis: blurring of differences between children and adults. *Clin Chest Med* 30:717–744
 119. Britton P, Perez-Velez CM, Marais BJ (2013) Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. *NSW Public Health Bull* 24:15–21
 120. de Jong PA, Nievelstein RJ (2012) Normal mediastinal and hilar lymphnodes in children on multi detector row chest computed tomography. *Eur Radiol* 22:318–321
 121. Gwee A, Pantazidou A, Ritz N, Tebruegge M, Connell TG, Cain T, Curtis N (2013) To X-ray or not to X-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit. *Arch Dis Child* 98:401–404
 122. Lucas S, Andronikou S, Goussard P, Gie R (2012) CT features of lymphobronchial tuberculosis in children, including complications and associated abnormalities. *Pediatr Radiol* 42:923–931
 123. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselning AC, Donald PR, Beyers N (2004) A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 34(11):886–894
 124. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Ravigliione MC (2006) International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 6:710–725
 125. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM (2000) Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 41:61–68
 126. Burkett EA, Bradshaw WT (2011) Neonatal tuberculosis. *Adv Neonatal Care* 11:376–381
 127. Boachie-Adjei O, Squillante RG (1996) Tuberculosis of the spine. *Orthop Clin N Am* 27:95–103
 128. Andronikou S, Wieselthaler N (2004) Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. *Pediatr Radiol* 34:861–875
 129. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R (2009) MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Childs Nerv Syst* 25:941–947
 130. Shah I, Uppuluri R (2010) Clinical profile of abdominal tuberculosis in children. *Indian J Med Sci* 64:204–209

131. Leder RA, Low VH (1995) Tuberculosis of the abdomen. Radiol Clin N Am 33:691–705