
免疫功能不全儿童结核治疗方法推荐

意大利儿童结核研究组 (Laura Lancella, MD¹; Luisa Galli, MD²; Elena Chiappini, PhD²; Carlotta Montagnani, PhD²; Clara Gabiano, MD³; Silvia Garazzino, MD³; Nicola Principi, MD⁴; Marina Tadolini, MD⁵; Alberto Matteelli, MD⁶; Giovanni Battista Migliori, MD⁷; Alberto Villani, PhD¹; Maurizio de Martino, MD²; and Susanna Esposito, MD⁴)

翻译 吉林省结核病医院 于英杰

摘要

目的: 本文描述了一个科学家团体关于免疫功能不全儿童罹患结核 (TB) 时的治疗方法推荐。

方法: 使用共识会议方法, 从他们开始到 2014 年 12 月 31 日相关的英文出版物由 MEDLINE 系统回顾和考克兰数据库系统回顾识别。

发现: 根据他们的经验和已出版的证据, 专家组得出结论: 尽管免疫功能不全的个体有更高发生 TB 的风险, 但没有足够敏感或特异的症状或体征帮助诊断。免疫功能不全的病人发生肺外 TB 风险更高, 尤其在青春期, 然而更年幼的病人中肺 TB 更常见。当怀疑 TB 时, 应联合皮肤和免疫学检查, 而其他临床、放射学、微生物学检查可用于评估感染或疾病的风险。如果 TB 诊断确定, 免疫功能不全儿童应使用标准方案的最短 4 种药物治疗 9-12 个月, 在此期间, 药物耐受性和相互作用应被仔细评估。

可能的影响: 对免疫功能不全儿童诊断和治疗 TB 是困难的, 因此, 所有接受免疫抑制剂治疗的儿童如发生 TB 均应提交到 TB 参考中心诊断和治疗, 这也是对下述推荐负责的。

关键词: 儿童, HIV, 免疫缺陷, 免疫抑制剂, TB, 结核病

介绍

结核病 (TB) 是因感染性疾病死亡的第二位原因。2013 年估计全球发生 TB 9 百万例, 其中 550,000 (约占总数的 6%) 累及 <15 岁儿童[1]。免疫状态是调节 TB 感染进程的一种基本因素, 也是感染 HIV 免疫受损 (尤其是细胞免疫) 病人、先天性免疫缺陷累及 T 淋巴细胞、使用免疫抑制剂药物或生长抑素治疗病人近远期活动性疾病的主要因素[2]。

本文描述了一个科学家团体关于免疫功能不全儿童的治疗方法的推荐。

材料和方法

基于国立卫生研究院和意大利国家项目指南使用共识会议方法[3,4] (表 I), 相关英文出版物通过 MEDLINE 系统回顾和系统回顾的考克兰数据库识别, 时间从他们起始到 2014 年 12 月 31 日止。搜索策略为“儿童[标题/摘要]或儿科[标题/摘要]和免疫缺陷[标题/摘要]或免疫抑制药物[标题/摘要]和治疗[标题/摘要]或疗法[标题/摘要]或抗结核药物[标题/摘要]和英文[语言]。”工作组同意关于治疗管理免疫功能不全 TB 病人的临床问题清单 (涉及耐药 TB 的文章本分析未评估)。

证据回顾的程度关注 0-18 岁病人, 包括特殊部分策略搜索和选择方向的系统回顾。临床推荐加入更新后的国际指南进行回顾并对可疑事项认真对比。所有数据进入证据表格的每个主题。经培训的个人使用苏格兰校际指南网络方法学清单严格评估获得的文献[5], 数目材料和初步的草稿文件给予委员会成员。已出版的证据在不同的会议上提出并, 当证据不能提供一致和含糊的推荐时, 使用德尔菲法达成一致。最后的文本基于这些讨论修订并通过

e-mail 递交给共识会议参与者进行最后的批准。

表 I 证据质量和推荐强度

证据质量	
I	证据来自 >1 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 1 个设计合理，随机化对照研究
III	证据来自队列研究和他们的数据分析
IV	证据来自回溯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的意见，基于他们的临床经验
推荐强度	
A	委员会强烈支持推荐
B	委员会中等强度支持推荐
C	委员会少量支持推荐

挑选临床医生和循证医学专家的多学科委员会帮助参与科学家团体。委员会包含普通儿科、儿童传染病、新生儿、感染性疾病、肺病、微生物学、放射学、药理学和方法学领域的专家。由意大利儿童传染病学会协调。没有委员会成员生产有与指南主题有关的利益冲突。委员会成员会面三次，但许多设计文件开发的磋商通过 e-mail 或电话进行。

结果

在免疫功能不全儿童中什么时候怀疑 TB?

对大部分免疫功能不全的儿童来说，临床疑似 TB 的指征和健康儿童相同，但是，在随访中，必须使用以下方法寻找结核分枝杆菌的存在：详细的医学史，以识别与 TB 接触的可能；寻找 TB 症状（尤其是慢性咳嗽、胸痛、体重减轻或缺乏增长，持续发热，盗汗）；评估临床体征（例如淋巴结病），营养状态和其他器官定位的体格检查；和 HIV 感染的血清学检查。在确认或可疑病例中，应进行进一步的诊断调查：（1）皮内结核菌素敏感性试验（TST）和免疫学检查结果即使存在感染也可能阴性；和（2）放射学检查不一定是确定的，因其表现经常与 HIV 相关情况的其他表现重叠。

Bocchino 等使用 QuqntiFERON-TB GOLD IN-Tube（Quest Diagnostics, Madison, New Jersey）和 T-SPOT.TB（Oxford Immunotec Global PLC, Marlborough, Massachusetts）干扰素- γ 释放试验（IGRAs）检查儿科血液肿瘤病房与 TB 接触的 80 名儿童：一名根据 QuqntiFERON-TB GOLD IN-Tube 分析阳性（1.2%）。T-SPOT.TB 分析阳性的病例（9.4%， $P=0.02$ ）明显更多。作者得出结论，不一致或不确定的结果似乎表明 IGRAs 对居住在低疾病流行国家的免疫功能不全儿童诊断 TB 帮助有限。然而，尽管这些研究仅涉及少数样本，其他研究的发现提示 TGRAs 可能对诊断有益[7-11]。HIV 阳性病人进展为临床重型的风险一般在治疗的前 2 个月，并受营养不良，其他共存感染，严重免疫缺陷和高病毒载量的影响[12-14]。

免疫功能不全儿科病人，特别是青少年，发生肺外 TB（FPTB[主要是淋巴结炎和浆膜炎]，接着是脑膜炎和骨型）的风险更高，然而肺型在较年幼的病人中更常见[12-15]。已有建议 IGRAs 可用于筛查接受生物学治疗的病人，但这种可能性受假阳性结果高发生率的限制[16]，并且所有生物药物协议推荐在开始免疫抑制剂治疗之前使用 TST。在阳性的病例中，如果病人可以耐受的情况，建议延期使用生物药物直到抗-TB 治疗已经停止。尽管在治疗的前 12 个月感染 TB 的风险增加（在成人英夫利昔病例中为 12 周，依那西普病例中为 12 个月）[17]，重复 TB 筛查并不表明在缺乏症状时暗示 TB 存在。

如何治疗免疫缺陷儿童的 TB?

尽管接受免疫抑制剂治疗的病人有发生 TB 的较大风险[18], 很少有证据有关他们的最佳治疗或者持续时间, 而且大多数可获得的数据与成人有关。目录检索显示 6 项儿科研究 19-23 和 1 项回顾性队列研究[24]。

Lee 等[22]描述 1 例肺和皮肤 TB 的 14 岁病人因急性淋巴细胞白血病接受骨髓治疗, 成功地使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和左氧氟沙星治疗, 随后添加环丝氨酸, 总疗程 1 年。Gupta 等[24]分析了 382 名发热发作因急性髓性白血病接受免疫抑制剂治疗的病人发现 6 例 TB, 6 例都对 4 种药物 (异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇) 的治疗方案有反应; 未给出疗程信息。Lancioni 等[21]描述了 1 例 30 个月大男孩患急性淋巴细胞白血病成功治疗肺 TB 的病例。他初期给予异烟肼、利福平和吡嗪酰胺 (乙胺丁醇回顾抗菌谱后被中止) 2 个月 after 停用吡嗪酰胺, 然而异烟肼和利福平使用到总疗程 9 个月。Klossek 等[23]报告 1 例 6 岁患有急性髓细胞白血病的儿童。病人使用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺 3 个月, 继以异烟肼和利福平额外 6 个月治疗肺 TB 有效。Biral 等[19]描述了 1 例接受骨髓移植治疗急性淋巴细胞白血 9 岁儿童的播散 TB 治疗有效: 使用吡嗪酰胺、乙胺丁醇和利福布汀治疗 18 个月。没有使用异烟肼是因为本例结核分枝杆菌对异烟肼耐药, 停止使用利福平是因为有溶血性贫血发生。

利福平必须单独考虑, 因为它是一种强有力的细胞色素 P450 (CYP) 3A4D 的助活剂, 它可以降低许多药物的生物活性, 包括皮质类固醇和钙调神经磷酸酶抑制剂。根据 Vecino 等[25], 在儿科接受移植患者使用利福平时, 钙调神经磷酸酶抑制剂的剂量必须增加 3-4 倍。那些研究没有报告任何抗 TB 治疗相关不良事件与普通人群有观察到的不同。然而, 药物诱导高转氨酶的频率在儿科和成人患者均增加[25-26]。使用肿瘤坏死因子 (TNF)- α 抑制剂 (英夫利昔, 阿达木单抗和依那西普) 治疗的病人也增加发生 TB 的风险, 大部分病例因为潜伏感染的再活化[27]。再一次, 没有足够的证据和结论能因此描绘出最佳治疗或持续时间; 然而, 目录研究检索 8 篇有关儿童的文章, 包括 1 项一致声明[27]和 2 篇儿科病例报告[28,29]。Cruz 等[28]描述了 2 例患有慢性炎症性肠病使用英夫利昔治疗的儿科病人的播散 TB, 英夫利昔立即停用。在第一例中, TB 治疗使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇开始, 但因发生了异烟肼相关肝炎, 治疗改为利福平、吡嗪酰胺和环丙沙星 9 个月, 并获得良好的临床预后。在第二例中, 虽然使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇在用药 2 周后导致临床症状加重, 但持续使用 4 种药物最终在 9 个月后治疗成功。

如 Cruz 等[28]的第二例, 使用抗 TNF- α 抑制剂治疗的病人发生活动性 TB 对抗 TB 治疗存在“矛盾响应”风险。在停止抗-TNF- α 因子和开始抗 TB 治疗之后, 一些病人显示炎症加重而且微生物学缓解 (尤其那些播散 TB 或 EPTB); 这个结果也见于 HIV 感染的病人[29,30]。这种矛盾反应也常对 NSAIDs 或皮质类固醇敏感, 尽管有时必须手术[31]。所有使用抗 TNF- α 抑制剂治疗的病人发生活动 TB 均应被送往 TB 参考中心。

原发性免疫缺陷的病人, 尤其是 T 淋巴细胞缺陷, 慢性肉芽肿病, 嗜中性粒细胞减少症和干扰素 γ /白介素-12 缺乏[32]也另外增加 TB 发生的风险, 同样没有足够的证据支持有关最佳方案和疗程。目录搜索仅产生 2 例儿科原发性免疫缺陷病人患有 TB 的报告: (1) 1 个 6 个月大的婴儿处于哺乳期有短暂的 CD8 淋巴细胞缺陷和粟粒 TB, 有效治疗采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星和克拉霉素 1 个月, 继以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺 8 个月[33], 和 (2) 7 岁儿童干扰素和白介素-2 缺乏患播散 TB 因为广泛耐药菌株, 有效治疗使用氧氟沙星, 卡那霉素, 克拉霉素和对氨基水杨酸[34]。

在其他感染病例, 与侵袭性或播散型有关风险增加, 意味着对原发免疫缺陷病人的 TB 治疗应更主动有力, 疗程更长, 药量更大, 联合多种化学药物治疗方案[34]。

如何治疗 HIV 感染儿童的 TB?

HIV 感染增加潜伏 TB 和近期暴露于 TB 病人发生活动性 TB 的风险。只有约 10% 的感染 TB 的一般人群最后发病，然而 HIV 感染病人，风险增加 20-30 倍[35]。一个前瞻性的由南非管理的实验室指导监督研究发现，每 100,000 名 HIV 感染儿童中播散 TB 发生 240 例（95%CI, 89-433/100,000），对应同龄未感染儿童每 100,000 名发生 14 例（95%CI, 10-18/100,000）[36]。在欧洲国家和其他富裕国家有高活性的抗逆转录病毒治疗（ART），长期以来一直用于儿童 HIV 感染，严重或播散 TB 的发生率（以及相关致死率）相当地减少：根据观察在西班牙和意大利的研究已经报告，对比 1997-1999 年，2000 年后有明显减少，尽管其发生率仍高于普通人群[37,38]。

治疗 HIV 感染儿童 TB 的难度与多个因素有关：免疫缺陷的严重性，营养不良，伴随慢性肺疾病（例如：支气管扩张相关复发性细菌性肺炎），免疫重建炎症反应，和/或抗 TB 治疗的依从性不良[35]。所有这些因素可能与每日服用大量药物的困难性和 ART 过程中不良事件更频繁有关。

和成人病例相同，HIV 感染儿童治疗 TB 大部分死亡发生在治疗的前 2 个月（强化期）。因此，疑似 TB 的治疗开始越早越好。HIV 感染儿童存在 TB 被认为是开始 ART 的临床指征。世界卫生组织只能呢推荐儿童在抗 TB 良好耐受时立即开始 ART（也就是抗 TB 治疗开始的 2-8 周内）[39]。早期开始 ART 对中重度免疫功能不全儿童尤其重要。由南非约翰内斯堡管理的一项回顾性儿童研究发现 >8 周延期开始 ART 于致死率和恶化的病毒学响应有关[40]。一项有 Cohen 等[41]进行的英国研究显示可以对 HIV 感染但有免疫活性的儿童推迟开始 ART 的时间直至抗 TB 治疗耐受良好甚至完成；目标是避免潜在的药理学相互作用和通过减少服用药物的数量改善依从性。

所有 HIV 感染儿童证实肺 TB 或 EPTB 的治疗包含强化期 4 种药物（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇）和维持期 2 种药物（异烟肼和利福平）[39]。链霉素已不再用于儿科一线治疗。在耐药 TB 病例中，特别地修改治疗方案是必需的。

因为当前没有可获得的对比临床标准和延长治疗的随机化研究，对 HIV 感染儿童抗 TB 治疗应至少持续 6 个月，此期结束时，必须核实临床状况是否解决，如果没有，应考虑延长治疗：一些专家认为 HIV 感染儿童抗 TB 治疗应至少 9-12 个月。表 II 总结了 HIV 感染儿童抗 TB 治疗的推荐。

表 II HIV 感染儿童抗结核(TB)治疗推荐

诊断分类	抗 TB 方案强化期	抗 TB 方案维持期
细菌学证实肺 TB	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和	异烟肼和利福平 7 个月
肺 TB 没有细菌学确认，有	乙胺丁醇 2 个月	
或没有实质受累		
所有形式的肺外 TB 除外结核		
性脑膜炎和骨关节 TB		
结核性脑膜炎和骨关节 TB	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和	异烟肼和利福平 10 个月
	乙胺丁醇 2 个月	
耐多药 TB	特殊方案	特殊方案

ART 选择应根据儿童 HIV 感染的国际指南，但实际在抗 TB 治疗和 ART 药物之间可能存在的相互作用也应考虑[42]。如果利福平，一种有效的 CYP3A4 诱导物，与 ART 方案包含的奈韦拉平（NVP）和蛋白酶抑制剂同时使用，这种结果尤其真实，因后者经 CYP450 酶代谢[43-45]。这种同时用药可导致血浆药物浓度显著降低，因此经常需要修改药物兼容性以保证维持治疗水平。

≥3 岁儿童 ART 的选择，方案包括依法韦仑，与利福平没有显著的相互作用，因此不需

要剂量调整[46-48]。基于一项儿科人群研究的发现，压碎的依法韦仑胶囊最近被许可用于≥3岁儿童。在<3岁儿童中，开始ART可以使用方案包含NVP最大推荐剂量(20mg/m²)[49,50]。如果开始ART使用蛋白酶抑制剂洛匹那韦/利托那韦，必须增加利托那韦，达到1:1剂量的洛匹那韦/利托那韦，以克服与利福平的相互作用[46,48,51]。如果可能，应使用利福布汀代替利福平以减少药物间相互作用，利福布汀是较少的CTP3A4诱导剂[52]。因为ART和抗TB药物可导致毒性，如果免疫抑制允许，更可取的是在抗TB治疗稳定后（开始后2-8周）开始ART。

表III总结了影响儿科病人的可能不良反应。对ART的严重过敏反应（VPN和阿巴卡韦），如Stevens-Johnson综合征，可能发生在治疗的前6周并需要停药[56]。这种反应在抗TB药物病例中罕见，但可继发于给予复方新诺明时，当做出鉴别诊断时应考虑这种可能性。免疫重建炎性综合征（IRIS）可发生在TB/HIV共同感染儿童开始ART猴急；这些儿童可以表现出之前诊断TB的典型临床表现或接受抗TB治疗后症状恶化（矛盾TB）[57-59]。症状和体征暂时恶化主要由于细胞中介免疫定量恢复，尽管这也归因于对结核杆菌杀灭后释放因子继发过敏。IRIS在重型免疫功能不全病人中更常见，出现在ART开始3个月内。这通常与病毒载量减少和CD4+淋巴细胞数量增加有关：一项近期的泰国引导前瞻性研究发现，152名接受ART伴>15%CD4+淋巴细胞的儿童，在开始治疗平均4周内19%发生了IRIS[60]。IRIS通常自行缓解，不需要停止ART或抗TB治疗。

表III 儿童使用抗逆转录病毒治疗（ART）和抗结核（TB）药物相互作用和不良反应管理

不良反应	主要涉及的ART药物	主要涉及的抗TB药物	管理
周围神经炎	司他夫定，地达诺新	异烟肼，环丝氨酸	吡哆醇用于预防和治疗异烟肼毒性
肝炎	奈韦拉平，蛋白酶抑制剂	吡嗪酰胺，利福平，异烟肼，乙胺丁醇	停止治疗，缓解后重新开始抗TB治疗
胃肠不适	所有	所有	对症治疗
皮疹	奈韦拉平，依法韦仑，阿巴卡韦	吡嗪酰胺，利福平，异烟肼，环丝氨酸	如果轻，抗组胺治疗；如果重，停药，缓解后重新开始抗TB治疗
CNS功能紊乱	依法韦仑	异烟肼，环丝氨酸	吡哆醇用于治疗异烟肼毒性
贫血	齐多夫定	利福平	使用司他夫定代替齐多夫定

CNS：中枢神经系统

数据来自 Marks 等[56]。

所有TB/HIV共同感染儿童最基本的是在整个治疗周期严格监测[58]，告知他们的父母/监护人有关治疗依从性的重要性及可能的药物相关不良事件。

接受抗TB治疗免疫功能不全儿童的随访

所有接受抗TB治疗的免疫低下儿童均应在开始治疗2周后，强化期结束时，维持期中每2个月进行评估[55]。这些访视包括医学史、症状评估、体重测量、治疗依从性评估和不良事件的存在。

依从性可通过使用治疗日记评估[56]。开始治疗后2周，所有诊断时痰阳性和反应较差的儿童，应接受显微镜痰分析[45]。重复胸部放射学检查不是常规需要，但在必需时应该执

行；许多儿童表现出放射学反应比临床反应稍迟，因此对那些症状没有改善的儿童，随访胸片是更有用的。

对抗 TB 治疗反应失败可能由于数个原因，包括耐药，复杂肺炎，与接受免疫抑制剂相关的其他肺部原因，依从性差，HIV 病例，病毒治疗失败[62-63]。任何这些情况存在均应迅速临床再评估以适应进一步检查和治疗的需要。

结论

在分析了已出版的证据之后并根据他们自己的临床经验，专家组得出以下结论：

- 免疫功能缺陷是发生 TB 的主要危险因子[I -A]。在免疫缺陷个体中没有症状和体征有充分的敏感性和特异性允许诊断 TB[V -C]。免疫功能不全病人有发生 EPTB 较高的风险，尤其在青春期内，然而肺型在较幼年患者中更常见[V -B]。
- TST 或 IGRAs 在 T 淋巴细胞免疫缺陷儿童中并不是最佳执行[III-A]。如果这样的患者怀疑 TB，应联合使用临床、放射学、细菌学调查等检查以评估 TB 感染或疾病的风险[V -B]。
- 在开始生物治疗之前，必须使用 TST 和/或 IGRAs 筛查有症状提示 TB 的病人[IV-B]。对缺乏疾病症状的病人一般不需要重复筛查[IV-B]。
- 所有接受免疫抑制剂治疗而发生 TB 的病人应提交到 TB 参考中心[V -B]。
- 肿瘤病人或接受移植病人如患有活动性 TB 应使用含至少 4 种药物的标准方案治疗[III -B]。他们应接受抗 TB 治疗至少 9-12 个月[IV-B]。使用利福平和钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的病人，其剂量应该在血浆药物水平基础是增加（一般为 3-4 倍）[IV-B]。在使用利福平和肾上腺皮质激素药物治疗的病人，后者剂量应该增加[VI-B]。
- 使用 TNF- α 抑制剂治疗的病人如发生活动 TB 应停止 TNF- α 治疗，并开始标准 4 药抗-TB 方案[III-B]，并至少持续 9-12 个月[V -B]。抗 TB 治疗发生矛盾反应的病人，治疗应持续并增加 NSAIDs（轻症）或可的松制剂（重症）。如果对可的松治疗无反应，抗 TNF- α 治疗可以重启[V -B]。
- 原发免疫缺陷的病人患活动性 TB 应使用标准 4 药方案[V -B]至少 12 个月[V -B]。
- HIV 感染儿童怀疑 TB 应立即进行抗 TB 治疗[III-A]。所有 HIV 感染儿童诊断为肺 TB 或 EPTB 应在强化期接受 4 种药物（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇）[III-A]。在耐药 TB 病例中，治疗应相应地修改[III-A]。HIV 感染儿童抗 TB 治疗应至少持续 9-12 个月[V -B]。HIV 感染儿童 TB 开始 ART 的临床指征应考虑抗 TB 治疗耐受后立即（也就是说开始后 8 周内）[V -B]。ART 药物和抗 TB 药物之间可能有相互作用[III-A]。ART 选择对 ≥ 3 岁儿童应包括依法韦仑，然而 < 3 岁儿童可以开始包括 NVP 方案的治疗[V -B]。ART 和抗 TB 药物可增加毒性[I -A]。
- 所有免疫缺陷儿童患 TB 应在开始抗 TB 治疗后 2 周，强化期结束时，和维持期每 2 个月直到治疗结束进行评估[V -B]。

鸣谢

意大利儿童 TB 研究组成员。

本研究有意大利卫生部和意大利儿科传染病学会授权支持。

作者贡献：略

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. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed on 16 August 2015.
 2. Swaminathan S, Ramachandran R, Baskaran G, et al. Risk of development of tuberculosis in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:839–844.
 3. 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.
 4. Il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG). Methodological handbook—how to produce, disseminate and update clinical practice recommendations. http://www.pnlg.it/en_method. Accessed on 30 December 2014.
 5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/>. Accessed on 30 December 2014.
 6. Bocchino M, Bellofiore B, Matarese A, et al. IFN- γ release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9:165–177.
 7. Davies MA, Connell T, Johannisen C, et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzymelinked immunospot assay. *AIDS*. 2009;23:961–969.
 8. Hausteine T, Ridout D, Hartley JC, et al. 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*. 2009;28:669–673.
 9. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*. 2008;3:e1536.
 10. Rose MV, Kimaro G, Nissen TN, et al. QuantiFERON-TB gold in-tube performance for diagnosing active tuberculosis in children and adults in a high burden setting. *PLoS One*. 2012;7:e37851.
 11. Stefan DC, Dippenaar A, Detjen AK, et al. Interferon- γ release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with cancer. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:689–694.
 12. Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:263–269.
 13. Thomas P, Bornschlegel K, Singh TP, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed children in New York City. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:700–706.
 14. Walters E, Cotton MF, Rabie H, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr*. 2008;8:1.
 15. Kumar A, Upadhyay S, Kumari G. Clinical presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Curr HIV Res*. 2007;5:499–504.
 16. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, et al. 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*. 2009;47:2355–2357.
 17. Mohan AK, Côté TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect*. 2004; 39:295–299.
 18. Kim DK, Lee SW, Yoo CG, et al. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in

-
- patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. *Chest*. 2005;128:2218–2222.
19. Biral E, Faraci M, Lanino E, et al. Mycobacterium tuberculosis pneumonia and bacteremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: report of an instructive pediatric case. *New Microbiol*. 2012; 35:353–357.
 20. Chen YC, Sheen JM, Huang LT, et al. Disseminated tuberculous myositis in a child with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Neonatal*. 2009; 50:74–77.
 21. Lancioni C, LaBeaud AD, Esper F, et al. Pulmonary tuberculosis presenting as fever without source in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1318–1320.
 22. Lee EH, Graham PL 3rd, O’Keefe M, et al. Nosocomial transmission of mycobacterium tuberculosis in a children’s hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:689–692.
 23. Klossek A, Dannenberg C, Feuerhahn MR, Körholz D. Pulmonary tuberculosis in a child receiving intensive chemotherapy for acute myeloblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:64–67.
 24. Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*. 2010;27:1037–1045.
 25. Vecino R, Santiago B, BaqueroArtigao F, et al. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31: 774–777.
 26. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group. *GESITRA. Transplant*. 1997;63:1278–1286.
 27. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36:1185–1206.
 28. Cruz AT, Karam LB, Orth RC, Starke JR. Disseminated tuberculosis in two children with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:779–781.
 29. Hess S, Hospach T, Nossal R, et al. Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of TNF- α blockade in an adolescent. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1337–1342.
 30. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1470–1475.
 31. Garcia-Prats A, Rose PC, Hesselting AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. *Tuberculosis*. 2014;94:93–104.
 32. Kulkarni K, Singh M, Soneja P, et al. Extensively drug resistant tuberculosis in a 7-year-old child with interferon- γ and interleukin-12 deficiency. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
 33. Kordy FN, Al-Jumaah S, Al-Ghonaim A. Severe CD8 deficiency in a child with miliary tuberculosis. *J Trop Pediatr*. 2005;51:316–318.
 34. Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders in Infants & Children*. 5th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA.
 35. Marais BJ, Cotton MF. TB and HIV in children—advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:39–45.
 36. Hesselting AC, Cotton MF, Jennings T, et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis*. 2009;48:108–114.
 37. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS*. 2007;21:1607–1615.
 38. Jensen J, Álvaro-Meca A, Micheloud D, et al. Reduction in mycobacterial disease among HIVinfected

-
- children in the highly active antiretroviral therapy era (1997-2008). *Pediatr Infect Dis J*.2012;31:278–283.
39. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of tuberculosis in HIVinfected children: Recommendations for a public health approach. 2010. http://www.theunion.org/what-we-do/publications/english/pub_tbhivchildfinaldoc_webversion2.pdf. Accessed on 29 October 2015.
40. Yotebieng M, Van Rie A, Meyers T. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS*.2010;24:1341–1349.
41. Cohen JM, Whittaker E, Walters S,et al. Presentation, diagnosis and management of tuberculosis in HIV-infected children in the UK. *HIV Med*. 2008;9:277–284.
42. Abuogi LL, Mwachari C, Leslie HH, et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1291–1297.
43. Braitstein P, Nyandiko W, Vreeman R, et al. The clinical burden of tuberculosis among human immunodeficiency virusinfected children in Western Kenya and the impact of combination antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:626–632.
44. Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S, et al. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1612–1621.
45. Schaaf HS, Victor TC, Venter A,et al. Ethionamide cross- and coresistance in children with isoniazidresistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1355–1359.
46. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. 2007;196:63–75.
47. McIlleron H, Shomaker M, Maartens G. Effect of rifampinbased antituberculosis therapy on plasma efavirenz concentration in children vary by CYP2B6 genotype. *AIDS*. 2013;27:1933–1940.
48. Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS, et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:439–443.
49. Oudijk JM, McIlleron H, Mulenga V, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children under 3 years on rifampicin-based antituberculosis treatment. *AIDS*. 2012;26:1523–1528.
50. Reitz C, Coovadia A, Ko S, et al. Initial response to proteaseinhibitor-based antiretroviral therapy among children less than 2 years of age in South Africa: effect of cotreatment for tuberculosis. *J Infect Dis*. 2010;201:1121–1131.
51. Elsherbiny D, Ren Y, McIlleron H, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with rifampicin-based antitubercular treatment in HIV-infected South African children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1017–1023.
52. Verhagen LM, Warris A, van Soolingen D, et al. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection in children: challenges in diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e63–e70.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV Related Tuberculosis. 2007, Atlanta, USA.
54. Chintu C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in children: management challenges. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8:142–147.
55. Dooley KE, Kim PS, Williams SD, Hafner R. TB and HIV therapeutics: pharmacology research priorities. *AIDS Res Treat*. 2012;2012: 874083.
56. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, et al. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS*. 2009;20:339–345.
57. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S. and CAMELIA Study team: paradoxical

tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013; 27:2577–2586.

58. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis*. 2007;196:76–85.

59. van Toorn R, Rabie H, Dramowski A, Schoeman JF. Neurological manifestations of TB-IRIS: a report of 4 children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:676–682.

60. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:53–58.

61. Frohoff C, Moodley M, Fairlie L, et al. Antiretroviral therapy outcomes in HIV-infected children after adjusting protease inhibitor dosing during tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2011;6:e17273.

62. Patel MR, Yotebieng M, Behets F, et al. Outcomes of integrated treatment for tuberculosis and HIV in children at the primary health care level. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1206–1211.

63. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, et al. Impact of tuberculosis cotreatment on viral suppression rates among HIV-positive children initiating HAART. *AIDS*. 2011;25: 49–55