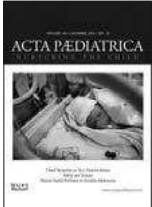


# Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of children

## Ensayos de liberación de interferón gamma para el rastreo de la tuberculosis en niños

Sahar Nejat

Karolinska Universitetssjukhuset, Estocolmo, Suecia



Nejat describe para SIIC su artículo editado en *Acta Paediatrica* 105(6):671-675, Jun 2016. La colección en papel de *Acta Paediatrica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2014. Indizada en Biological Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/Medline, Science Citation Index, SciSearch y **SIIC Data Bases**.

 [www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Estocolmo, Suecia (*especial para SIIC*)

During the last 25 years, Sweden has received increasing numbers of migrants from countries where tuberculosis (TB) is endemic. We previously showed that the incidence of TB among foreign-born children in Stockholm, Sweden, varies widely depending on background country, from 450/105 person-years among Somalians to 2/105 among those from Eastern Europe/former Soviet Union. We knew from a previous survey that the prevalence of positive Mantoux tuberculin skin tests (TSTs) did not differ much between migrants from these countries (27% vs. 21%), and wanted to find out if interferon-gamma release assays (IGRAs) were better correlated to TB. Such knowledge would inform planning for future screening. New entrants were screened with a Mantoux TST in primary care or school health departments, and those with an induration  $\geq 10$  mm were referred to our pediatric TB clinic at Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. We clinically examined and obtained a chest X-ray of all the children, and evaluated most of them with an interferon-gamma release assay (IGRA), usually QuantiFERON-TB Gold® (QFT®). We used T-SPOT.TB® in the youngest children and if the QFT® gave an indeterminate result. If a child with a Mantoux reading  $> 15$  mm came from a high TB incidence country, and therefore had a high likelihood for TB infection, QFT® was often not obtained. Conversely, if a child had only a weakly positive Mantoux test, was BCG vaccinated, came from a country where TB is not highly endemic and there were no other risk factors for TB exposure, he or she could be considered uninfected without obtaining a QFT®. We classified the children into country groups depending on WHO estimates of TB incidence in these countries. Group I contained children from Somalia, Group II children from other high TB incidence ( $> 100/105$ ) countries, Group III medium incidence (20-100/105, mainly Middle East and Northern African) countries, Group IV eastern Europe/former Soviet Union countries, where TST negative school children are frequently revaccinated with BCG. We used our previous knowledge on TST positivity to estimate the population from which the referred children were

Durante los últimos 25 años, Suecia ha recibido un número creciente de inmigrantes de distintos países en los cuales la tuberculosis (TBC) es endémica. Previamente, los autores demostraron que la incidencia de TBC en Estocolmo, Suecia, en los niños no nacidos en el país varía considerablemente según el país de origen, desde 450/105 personas-años entre los inmigrantes de Somalia hasta 2/105 entre los sujetos de Europa del Este/ex Unión Soviética. En un estudio previo se comprobó que la prevalencia de pruebas cutáneas positivas con tuberculina (PCT), o reacción de Mantoux, no difiere mucho entre los inmigrantes de estos países (27% respecto de 21%); en este escenario se intentó determinar si los ensayos de liberación de interferón gamma (EL-IFN-g) se correlacionan mejor con la TBC. Esta información sería útil para la planificación de los futuros programas de rastreo.

Los inmigrantes recientes fueron evaluados con PCT (reacción de Mantoux) en el ámbito de la atención primaria o en los departamentos de salud de las escuelas; los pacientes que presentaron induración de 10 mm o más fueron derivados a la clínica pediátrica de TBC en el *Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia*.

Todos los enfermos fueron sometidos a examen clínico y a estudio radiográfico de tórax; en la mayoría de ellos se realizaron EL-IFN-g. En los niños con reacción de Mantoux positiva, en decir  $> 15$  mm, provenientes de países con incidencia elevada de TBC, y por lo tanto con probabilidad elevada de presentar infección tuberculosa, por lo general no se realizó QFT®. Por el contrario, los pacientes con reacción de Mantoux levemente positiva, los enfermos que recibieron la vacuna BCG, los pacientes que venían de países en los cuales la TBC no es altamente endémica, y en ausencia de otros factores de riesgo de exposición a TBC, se consideraron no infectados y no se realizó QFT®.

Los niños se clasificaron en grupos según el país de origen y las estimaciones de incidencia de TBC de la OMS; en el grupo I se incluyeron los inmigrantes de Somalia, en el grupo II se incluyeron los niños originarios de otros países con incidencia elevada de TBC ( $> 100/105$ ), el grupo III abarcó los inmigrantes de países con incidencia intermedia (20 a 100/105, sobre todo de Medio Oriente y el norte de África), mientras que en el grupo IV se incluyeron los niños que emigraron de Europa del Este/ex Unión Soviética, en los cuales los niños de edad escolar con PCT negativas con frecuencia son vacunados nuevamente con la BCG. Se utilizaron los datos previos acerca de la positividad de las PCT para estimar la población de la cual provenían los niños derivados. Los pacientes con signos clínicos o radiológicos de enfermedad tuberculosa fueron internados para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias; en algunos casos se solicitaron estudios adicionales.

Durante 2008 a 2014, en la clínica de TBC se recibieron 943 pacientes con PCT positivas, en el rastreo de TBC para inmigrantes; 325, 415, 109 y 94 enfermos pertenecían a los grupos I a IV, respectivamente. Se realizaron EL-IFN-g en 557 pacientes (138, 255, 84 y 80 enfermos de los grupos I a IV, en ese orden). El 59% de ellos ( $n = 327$ )

drawn. Those with clinical or radiological signs of TB disease were admitted to the hospital to obtain material for mycobacterial cultures, and additional examinations were performed if indicated.

During 2008-2014, our TB clinic received 943 TST positive referrals from new entrant TB screening, with 325, 415, 109 and 94 in Groups I-IV, respectively. An IGRA was obtained in 557 (138, 255, 84 and 80 in Groups I-IV). 327 (59%) were negative (36%, 62%, 68% and 80% in Groups I-IV). There were only three QFT<sup>®</sup>s with an indeterminate result. We used T-SPOT.TB in these and another eight children of less than three years of age. The estimated population-level prevalence of QFT<sup>®</sup> positivity was 18.8%, 8.4%, 2.9% and 4.2% in Groups I - IV, which was significantly correlated to the occurrence of TB in foreign-born Stockholm children from the same countries. TST positivity showed no such correlation. Of the 943 referred children, we considered 417 (44%) uninfected. We diagnosed 506 with LTBI, of whom 428 (85%) started preventive therapy, usually with isoniazid for 6 months. We found 20 cases of TB disease, of which 6 confirmed by culture. During the study period, another 10 new entrants presented in primary care or emergency clinics with symptomatic TB before being screened. Of these, 8 were culture confirmed.

As expected, the rate of QFT<sup>®</sup> positivity was high in TST positive children from high TB incidence countries, whereas it was low in those from the Middle East, Northern Africa, Eastern Europe, and the former Soviet Union. Indeed, our results argue against TST screening of children from these latter regions, since the positive predictive value was low (20%-30%). The selection bias described above as to which children were tested with a QFT<sup>®</sup> incurs a possibility that we underestimated the population rates of QFT<sup>®</sup> positivity for Groups I-II. However, our results are consistent with results from other studies.

In conclusion, our study supports the use of IGRAs for TB screening in high-resource settings. Based on our findings, from 2015 TB screening with QFT<sup>®</sup> is offered to those from high incidence countries, and to those who come from other countries but have additional risk factors for TB exposure. It is important to remember that the use of IGRAs, in addition to being costly, demands high quality blood sampling, transport, and laboratory facilities. Sensitivity is not 100% and may be lower in low-resource settings. Recently infected cases may be missed, and severe cases of active TB may present within weeks after immigration.

#### Otros artículos publicados por el autor:

Bennet R, Eriksson M. Paediatric tuberculosis cases increased in Stockholm from 1971-2015 following the rising number of children with immigrant backgrounds. *Acta Paediatrica*, in press. Doi:10.1111/apa.13629.

Bennet R, Hamrin J, Rotzén Östlund M, Zweyberg Wigart B, Örtqvist Å, Eriksson M. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014. *Vaccine* 34:3208-3302, 2016.

Claesson G, Bennet R, Petrini B, Eriksson M. Nerve dysfunction following surgical treatment of cervical non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Acta Paediatr* 100:299-302, 2011.

Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, Von Sydow M, Zweyberg Wigart B. Population based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors; and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 91:593-598, 2002.

Gillman A, Berggren I, Bergström S-E, Wahlgren H, Bennet R. Pri-

mary tuberculosis infection in 35 children at a Swedish day care center. *Pediatr Infect Dis J* 27:1078-1082, 2008.

Kan B, Ghebremichael S, Bennet R, Berggren I, Bruchfeld J, Chrysanthou E, et al. Extensive transmission of an isoniazid-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. *Int J Tub Lung Dis* 12:199-204, 2008.

Lindstrand A, Galanis I, Bennet R, Schollin-Ask L, Hultman-Dennison S, Blennow M, et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014; doi: 10.1542/peds.2013-4177:e1528-36.

Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. The aetiology of paediatric bloodstream infections changes after pneumococcal vaccination and group B streptococcus prophylaxis. *Acta Paediatr* 104:933-939, 2015.

Rinder M, Tran AN, Bennet R, Brytting M, Cassel T, Eriksson M, et al. Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalisation assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scand J Infect Dis* 46:294-302, 2014.

presentó resultados negativos (36%, 62%, 68% y 80% en los grupos I a IV, en el mismo orden). Sólo se registraron tres casos de QFT<sup>®</sup> con resultados inciertos. En estos casos y en otros 8 niños de menos de 3 años se utilizó el equipo T-SPOT-TB<sup>®</sup>. La prevalencia estimada de positividad en el QFT<sup>®</sup> a nivel de población fue de 18.8%, 8.4%, 2.9% y 4.2% en los grupos I a IV, respectivamente; los valores se correlacionaron significativamente con la presencia de TBC en los niños extranjeros. Esta correlación no se observó con la positividad de las PCT.

Entre los 943 niños derivados a la clínica de TBC, 417 (44%) se consideraron no infectados. En 506 pacientes se estableció el diagnóstico de infección latente y en 428 de ellos (85%) se inició tratamiento preventivo, por lo general con isoniazida, durante 6 meses. Se registraron 20 casos de enfermedad tuberculosa, 6 de ellos con confirmación por cultivo. Durante el período de estudio, otros 10 niños recién inmigrados presentaron TBC sintomática antes del rastreo y fueron asistidos en centros de atención primaria o de urgencia. En 8 de estos enfermos, el cultivo confirmó TBC.

Los índices de positividad con el QFT<sup>®</sup> fueron altos en los niños con PCT positivas provenientes de países con incidencia elevada de TBC, pero bajos en los enfermos de Medio Oriente, el norte de África, Europa del Este y la ex Unión Soviética. Los resultados del presente trabajo no avalan el rastreo con PCT en los niños de estas últimas regiones, debido a que el valor predictivo positivo de las PCT es bajo, de sólo 20% a 30%. El sesgo de selección descrito, en relación con los niños que fueron sometidos a QFT<sup>®</sup>, sugiere la posibilidad de que los índices poblacionales de positividad para el QFT<sup>®</sup> en los grupos I y II hayan sido subestimados. Sin embargo, los hallazgos observados coinciden con los resultados de otros estudios.

Los resultados del presente trabajo avalan la utilización de los EL-IFN-g para el rastreo de la TBC en aquellos ámbitos que disponen de recursos económicos altos. Así, a partir de 2015 se realiza rastreo de TBC con QFT<sup>®</sup> en los inmigrantes de países con incidencia alta de la infección, y en los niños de otros países, pero con factores adicionales de riesgo de exposición a TBC. Los EL-IFN-g son procedimientos costosos, deben realizarse con muestras de buena calidad, deben ser transportados y tienen que efectuarse en laboratorios de alta complejidad. La sensibilidad no es del 100% y podría ser, más baja en aquellos ámbitos de bajos recursos. Los pacientes con infección reciente pueden no ser identificados, de modo que en el transcurso de las primeras semanas que siguen a la inmigración pueden detectarse casos graves de TBC activa.