

论著·临床研究

免疫缺陷患儿合并结核分枝杆菌感染的临床特征分析

王文坪 刘泉波

(重庆医科大学附属儿童医院感染科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/
国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/
儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨继发性免疫缺陷病(SID)及原发性免疫缺陷病(PID)患儿合并结核分枝杆菌感染的临床特征。**方法** 回顾性分析合并结核分枝杆菌感染的免疫缺陷患儿(SID组36例、PID组52例)及非免疫缺陷患儿(对照组108例)的临床资料。**结果** PID组患儿起病年龄低于对照组和SID组($P<0.05$), 男性比例高于对照组和SID组($P<0.05$)。SID组及PID组患儿其他结核中毒症状(盗汗、消瘦、乏力、食欲下降)及PPD试验阳性率均低于对照组($P<0.05$), 且更易出现肺叶受累 ≥ 3 叶($P<0.05$)。PID患儿更易合并多器官受累($P<0.05$)。SID组肺部粟粒影发生率高于对照组和PID组($P<0.05$), PID组 γ -干扰素释放试验阳性率低于对照组和SID组($P<0.05$)。结核分枝杆菌感染在SID组表现为潜伏结核感染(36.1%)和活动性结核病(63.9%);在PID组以卡介苗病(90.4%)为主,有2例(3.8%)同时合并结核病。**结论** 免疫缺陷患儿合并结核分枝杆菌感染的临床症状不典型,易出现播散性感染,PPD试验及 γ -干扰素释放试验阳性率较低,容易出现误诊及漏诊。免疫缺陷患儿应常规进行结核相关筛查,早期识别及干预以改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(12): 1300-1305]

[关键词] 原发性免疫缺陷;继发性免疫缺陷;结核分枝杆菌感染;临床特征;儿童

Clinical features of children with immunodeficiency and *Mycobacterium tuberculosis* infection

WANG Wen-Ping, LIU Quan-Bo. Department of Child Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China (Liu Q-B, Email: liuqb1223@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with secondary immunodeficiency disease (SID) versus primary immunodeficiency disease (PID). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of children with immunodeficiency and *Mycobacterium tuberculosis* infection (36 children with SID and 52 with PID) and 108 children with *Mycobacterium tuberculosis* infection but without immunodeficiency (control group). **Results** The onset age in the PID group was significantly lower than those in the control and SID groups ($P<0.05$), and the proportion of males in the PID group was significantly higher than those in the control and SID groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the SID and PID groups had significantly lower incidence rates of tuberculosis poisoning symptoms (night sweating, weight loss, fatigue and loss of appetite) and positive rate of PPD test ($P<0.05$), as well as a significantly higher incidence rate of the involvement of ≥ 3 pulmonary lobes ($P<0.05$). The children with PID tended to have the involvement of multiple organs ($P<0.05$). The SID group had a significantly higher incidence rate of miliary shadow on chest CT than the control and PID groups ($P<0.05$). The PID group had a significantly lower positive rate of IFN- γ release assay (IGRA) than the control and SID groups ($P<0.05$). *Mycobacterium tuberculosis* infection manifested as latent tuberculosis infection (36.1%) and active tuberculosis (63.9%) in the SID group. The infection mainly manifested as bacille Calmette-Guérin disease in the PID

[收稿日期] 2020-07-09; [接受日期] 2020-09-14

[作者简介] 王文坪,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 刘泉波,女,主任医师。Email: liuqb1223@sina.com。

group (90.4%), among whom 2 children (3.8%) also had tuberculosis. **Conclusions** Children with immunodeficiency and *Mycobacterium tuberculosis* infection have atypical clinical symptoms, with a high incidence rate of disseminated infection and low positive rates of PPD and IGRA tests, which may lead to misdiagnosis and missed diagnosis. Children with immunodeficiency should undergo regular tuberculosis screening for early identification and intervention.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12): 1300-1305]

Key words: Primary immunodeficiency; Secondary immunodeficiency; *Mycobacterium tuberculosis* infection; Clinical feature; Child

免疫缺陷病包括继发性免疫缺陷病 (secondary immunodeficiency disease, SID) 及原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease, PID), 免疫缺陷程度和类型的差异使不同免疫缺陷患儿对结核分枝杆菌的感染风险不同。文献报道器官移植患者感染结核分枝杆菌风险较正常人增加 20~74 倍^[1], 而长期使用类固醇激素患者患结核病概率较正常人增加 1.98 倍, 并与使用时间及剂量呈正相关^[2]。HIV 感染患儿患结核病的风险明显高于未感染 HIV 患儿^[3]。随着人们对儿童自身免疫性疾病、风湿性疾病等认识的提高及疾病发病率的增高, 使用激素及其他免疫抑制剂等治疗的人群增加, SID 患儿逐渐增多。人们对免疫缺陷的重视及基因检测技术的成熟也使 PID 发生率增加。免疫缺陷患儿对结核分枝杆菌抵抗力降低, 更易发生严重甚至致死性结核病^[4-5], 早期识别及干预对改善预后具有重要意义。目前国内外研究较多的是 HIV 患儿合并结核病及 PID 患儿合并卡介苗病的机制、影像学、治疗等^[6-8], 对免疫缺陷患儿合并结核分枝杆菌感染的临床表现的总体评价不完善。本研究对 SID 及 PID 患儿合并结核分枝杆菌感染的临床特点进行较全面的总结分析。本研究回顾性分析了该院 36 例 SID 患儿及 52 例 PID 患儿的临床资料, 探讨免疫缺陷患儿合并结核分枝杆菌感染的临床特征, 旨在提高临床医师对免疫缺陷合并结核分枝杆菌感染患儿的认识及重视, 尽量避免漏诊、误诊。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择 2010 年 1 月至 2019 年 9 月于该院住院的合并结核分枝杆菌感染的免疫缺陷病患儿为研究对象, 纳入标准: (1) 0~18 岁; (2) 符合结核病、潜伏结核感染或卡介苗病的诊断标准; (3) 符合免疫缺陷病诊断标准;

(4) 临床资料完整。排除标准: (1) 院外免疫治疗不明确; (2) 免疫抑制剂使用疗程不足; (3) 免疫抑制治疗足疗程且高度怀疑结核感染但未进行结核相关筛查者; (4) 基因检查不明确。根据免疫缺陷类型分为 SID 组 ($n=36$) 和 PID 组 ($n=52$)。

选择 2010 年 1 月至 2019 年 9 月符合结核分枝杆菌感染相关疾病诊断标准, 但无支持 PID 的临床证据及 SID 高危因素, HIV 筛查阴性的患儿 108 例为对照组。

本研究已通过我院医学伦理委员会批准 [(2020) 年伦审 (研) 第 (70) 号], 入组患儿均由家长签署知情同意书。

1.2 相关疾病诊断标准

结核病: 有结核病临床表现及影像学、病原学阳性或组织病理学检查支持者可确诊。如无病原学或病理结果支持, 但诊断性抗结核治疗有效且除外其他原因所致病变者, 结核菌纯蛋白衍生物 (PPD) 试验或 γ -干扰素释放试验 (IGRAs) 有一项阳性即可临床诊断^[9]。分类依据《结核病分类 WS 196-2017》^[10]。

潜伏结核感染 (LTBI): IGRAs 或 PPD 试验阳性, 临床无活动性结核感染证据^[11]。

卡介苗病: (1) 局部/区域性卡介苗病: 接种处脓肿或溃疡愈合延迟 >12 周或接种后有区域性淋巴结和/或接种部位外的局部浸润。(2) 远处/播散性卡介苗病: 有结核分枝杆菌感染依据, 至少 1 处远处结核分枝杆菌感染或至少 1 次血或骨髓培养阳性^[12]。

免疫缺陷病: 包括 SID 及 PID。符合以下三者之一即考虑存在 SID^[13]: (1) 长期使用糖皮质激素相当于泼尼松剂量 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) >2$ 周; (2) 长期使用免疫抑制剂 >2 周; (3) 正在进行化疗造成骨髓抑制或化疗 >2 个疗程。PID 指符合 2017 年伦敦版原发性免疫缺陷病分类^[14], 且基因检测明确诊断者。

1.3 临床资料收集

收集所有患儿的临床资料,包括性别、发病年龄、基础疾病、临床症状(咳嗽、发热、痰中带血、其他结核中毒症状、消化道及神经系统症状等)、器官受累情况、胸部影像学、结核相关筛查(包括PPD试验、IGRAs、结核分枝杆菌培养、痰涂片、结核分枝杆菌核酸PCR检测)等。

1.4 统计学分析

应用SPSS 25.0进行数据处理。计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,多个独立样本比较采用Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用Nemenyi 检验。计数资料以例数及百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,组间两两比较采用 χ^2 分割法。 χ^2 分割法 P 值进行FDR校正(Benjamini-Hochberg法)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

PID组发病年龄低于对照组及SID组($P<0.05$),0~1岁发病较多,且男性比例高于对照组及SID组($P<0.05$)。SID组在发病年龄、性别构成上与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 SID组、PID组与对照组发病年龄、性别分析

组别	例数	发病年龄 [$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	性别 (男/女, 例)
对照组	108	9.63(5.94, 12.58)	51/57
SID组	36	9.46(5.79, 12.65)	17/19
PID组	52	0.67(0.25, 1.98) ^{a,b}	45/7 ^{a,b}
H/χ^2 值		86.210	24.189
P 值		<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与SID组比较, $P<0.05$ 。

2.2 基础疾病及结核分枝杆菌感染情况

SID组基础疾病中肾病综合征9例(25.0%)(1例合并系统性红斑狼疮),白血病8例(22.2%)(1例合并紫癜性肾炎),系统性红斑狼疮并发狼

疮性肾炎5例(13.9%),紫癜性肾炎4例(11.1%),幼年特发性关节炎3例(8.3%),免疫性血小板减少症2例(5.6%),肝移植术后2例(5.6%),IgA肾病1例(2.8%),肾母细胞瘤化疗后1例(2.8%),肺纤维化1例(2.8%)。36例患儿均长期使用糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂(包括他克莫司、环磷酰胺等),HIV筛查均阴性。活动性结核23例(63.9%),LTBI 13例(36.1%)。活动性结核累及部位表现为肺结核20例,结核性脑膜炎5例,泌尿系结核3例,腹腔结核1例,腋下淋巴结结核及髋部皮肤结核1例,喉结核1例。肺实质受累20例。

PID组中基础疾病中慢性肉芽肿病31例(59.6%),重症联合免疫缺陷病11例(21.2%),先天性无丙种球蛋白血症2例(3.8%),先天性中性粒细胞缺乏症2例(3.8%),其他PID(湿疹伴血小板减少的免疫缺陷综合征、高IgM综合征、NEMO基因突变、IL2RB1基因突变、FADD缺陷等)6例。结核分枝杆菌感染后表现为远处/播散性卡介苗病31例(59.6%),局部/区域性卡介苗病16例(30.8%),结核病7例(13.5%),其中2例患儿同时存在卡介苗病及结核病。结核病患者累及部位表现为肺结核7例,淋巴结结核3例,腹腔结核2例,骨结核1例。肺实质受累36例。

108例对照组患儿中结核分枝杆菌感染累及部位表现为肺结核99例,淋巴结结核18例,腹腔结核16例,结核性脑膜炎13例,泌尿系结核2例,脊柱结核2例,结核性心包炎1例,踝关节结核1例。肺实质受累92例。

2.3 临床症状

SID组和PID组其他结核中毒症状(盗汗、消瘦、乏力、食欲下降)低于对照组($P<0.05$)。PID患儿多器官受累发生率高于SID组及对照组($P<0.05$)。见表2。

2.4 肺实质及胸膜病变情况

SID组及PID组受累肺叶 ≥ 3 发生率高于对照组($P<0.05$),且PID组发生率高于SID组($P<0.05$)。SID组肺部粟粒影发生率高于对照组及PID组($P<0.05$)。见表3。

表2 SID组、PID组与对照组临床症状比较 [例(%)]

组别	例数	咳嗽、咳痰	发热>39℃	发热≤39℃	痰中带血	其他结核中毒症状*	消化道症状 [#]	神经系统症状*	受累器官≥2
对照组	108	72(66.7)	41(38.0)	32(29.6)	7(6.5)	75(69.4)	25(23.1)	25(23.1)	41(38.0)
SID组	36	20(55.6)	12(33.3)	5(13.9)	1(2.8)	13(36.1) ^a	7(19.4)	6(16.7)	8(22.2)
PID组	52	27(51.9)	15(28.8)	12(23.1)	0(0)	17(32.7) ^a	10(19.2)	9(17.3)	47(90.4) ^{a,b}
χ^2 值		3.691	1.324	3.708	5.865	24.467	0.423	1.117	51.233
P值		0.158	0.516	0.157	0.053	<0.001	0.809	0.572	<0.001

注：a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与SID组比较， $P<0.05$ 。*其他结核中毒症状包括盗汗、消瘦、乏力、食欲下降；[#]消化道症状包括腹痛、腹泻、腹胀、呕吐；*神经系统症状包括头痛、头晕、意识改变、神萎、惊厥、肢体抖动。

表3 SID组、PID组与对照组肺实质及胸膜病变情况 [例(%)]

组别	例数	条片絮影	斑片影	结节影	粟粒影	实变	空洞	钙化	胸膜增厚	胸腔积液	受累肺叶≥3
对照组	92	38(41)	43(47)	40(43)	6(7)	44(48)	7(8)	21(23)	34(37)	36(39)	37(40)
SID组	20	8(40)	10(50)	12(60)	5(25) ^a	7(35)	2(10)	1(5)	12(60)	10(50)	13(65) ^a
PID组	36	21(58)	20(56)	17(47)	0(0) ^b	24(67)	3(8)	4(11)	16(44)	8(22)	33(92) ^{a,b}
χ^2 值		3.288	0.809	1.809	11.493	5.948	0.124	5.678	3.711	5.014	28.555
P值		0.193	0.667	0.405	0.003	0.051	0.940	0.058	0.156	0.081	<0.001

注：a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与SID组比较， $P<0.05$ 。

2.5 胸内及腋窝淋巴结病变

PID组腋窝淋巴结病变发生率高于SID组及对照组($P<0.05$)。SID组胸内淋巴结病变发生率低于对照组及PID组($P<0.05$)。见表4。

2.6 结核相关检验

SID组及PID组PPD试验阳性率低于对照组($P<0.05$)。PID组IGRAs阳性率低于SID组及对照组($P<0.05$)。3组间痰涂片、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌核酸PCR阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表4 SID组、PID组与对照组淋巴结病变分析 [例(%)]

组别	例数	腋窝淋巴结病变	胸内淋巴结病变
对照组	108	4(3.7)	78(72.2)
SID组	36	2(5.6)	13(36.1) ^a
PID组	52	38(73.1) ^{a,b}	31(59.6) ^b
χ^2 值		104.259	15.190
P值		<0.001	0.001

注：a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与SID组比较， $P<0.05$ 。

表5 SID组、PID组及对照组结核相关检验阳性率分析 [% (n/N)]

组别	例数	PPD试验	IGRAs	痰涂片	结核分枝杆菌培养	结核分枝杆菌核酸PCR检测
对照组	108	78.1(75/96)	89.7(61/68)	23.4(25/107)	24.1(20/83)	20.6(13/63)
SID组	36	47.1(16/34) ^a	89.3(25/28)	28.1(9/32)	9.5(2/21)	13.6(3/22)
PID组	52	48.7(19/39) ^a	6.3(3/48) ^{a,b}	33.3(17/51)	17.9(5/28)	25.8(8/31)
χ^2 值		16.643	94.138	1.780	2.605	1.204
P值		<0.001	<0.001	0.411	0.272	0.548

注：a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与SID组比较， $P<0.05$ 。[PPD]结核菌纯蛋白衍生物；[IGRAs]γ-干扰素释放试验。N为实际检测例数。

3 讨论

虽然通过接种卡介苗来预防儿童患严重结核病取得一定成果,但目前,结核病仍是全球疾病十大死亡原因之一^[15]。卡介苗是牛型结核分枝杆菌减毒活疫苗,虽毒力较低,但在免疫缺陷患儿中可能继发病变,甚至出现播散危及生命^[16]。免疫缺陷患儿感染结核分枝杆菌感染的风险较免疫正常患儿高,且容易播散,病情更重,治疗困难。对于并发结核分枝杆菌感染的免疫缺陷人群不容忽视。

结核分枝杆菌感染在SID及PID患儿发病情况有所不同。SID组中表现为LTBI和活动性结核,以活动性结核为主,有研究显示在不进行医疗干预情况下约3%~10%的LTBI会发展为活动性结核病^[17],免疫缺陷患儿机体抵抗力低,进展为活动性结核的风险更高^[2,11],因此需重视免疫缺陷人群的结核筛查。而PID组中以卡介苗病为主,也可仅为结核病,并有2例同时存在卡介苗病和结核病,国外亦有文献报道^[18]。SID患儿基础疾病以肾病综合征、白血病、系统性红斑狼疮多见,由于基础疾病本身存在的免疫异常及长期使用免疫抑制剂导致机体固有免疫及适应性免疫功能下降,结核分枝杆菌感染及进展风险增加,病情更重^[4,19]。而SID组在发病年龄与性别上与对照组无显著差异,可能由于SID是后天不利因素所导致,对结核分枝杆菌易感性增加与SID出现时间相关,SID患儿在任何年龄与性别均可能出现结核感染,应常规进行结核病筛查。PID组以慢性肉芽肿病和重症联合免疫缺陷病为主,发病年龄更早,0~1岁为主,男性多见,与Fekrvand等^[16]文献报道相符。PID主要为单基因突变^[14],先天性免疫功能降低或缺陷及部分基因对分枝杆菌易感性增加^[7]使相关PID患儿生后即对结核分枝杆菌易感。卡介苗是减毒活疫苗,多在1岁以内接种,PID患儿接种后可发病,与本研究PID组结核分枝杆菌感染以卡介苗病为主相符。PID患儿同时合并卡介苗病及结核病,提示PID患儿接种卡介苗对预防结核病可能并未产生明确作用,相反可能产生严重并发症。因此,接种卡介苗前应注意筛查PID的高危因素(如PID家族史)等,对可能合并PID的高危儿应尽量避免接种卡介苗并进一步检查,卡介苗接种后早

期出现卡介苗病的患儿需警惕有无PID。当PID患儿出现结核分枝杆菌感染相关症状时,除应考虑卡介苗病外,还应进行结核相关筛查排除结核病。

同时,本研究中SID及PID组除发热外的其他结核中毒症状发生率均明显低于对照组,提示免疫缺陷患儿感染结核分枝杆菌的临床表现不典型,与细菌、真菌等感染更难以区别,容易误诊及漏诊。且本研究中SID患儿比免疫正常人群及PID患儿更易出现胸部CT粟粒样改变,胸内淋巴结病变发生率较低,而PID组未发现粟粒性病变,但更易合并腋窝淋巴结病变,可能与PID组中大多为卡介苗病,感染病原为减毒结核牛型分枝杆菌,毒力较弱,未入血而以淋巴系统播散为主有关^[20]。PID患儿多器官受累发生率高于对照组,提示免疫缺陷患儿感染更易播散,但SID患儿多器官受累发生率没有明显升高,可能与本研究SID患儿免疫抑制程度有关。免疫缺陷患儿更易出现多肺叶受累,发生率显著高于对照组,PID患儿多肺叶受累更明显,进一步支持不同免疫缺陷的患儿病变受累程度不同,且免疫缺陷患儿感染难以局限,更易出现播散性感染^[21],甚至危及生命,临床上应引起重视。免疫缺陷患儿常规抗感染治疗效果不佳时更应警惕结核分枝杆菌感染,并进一步进行结核相关的筛查。

在不同原因所致免疫缺陷的人群中IGRAs与PPD试验阳性率均较低且检验效果有较大差异^[22]。本研究中PPD试验阳性率在SID组及PID组中显著低于对照组。而SID组IGRAs阳性率无显著降低,可能与SID组样本量较小、免疫抑制程度相关,有条件可扩大样本量进行研究。PID组IGRAs阳性率较低,除与免疫低下相关外,还可能与PID患儿结核分枝杆菌感染主要为卡介苗病有关。对免疫缺陷患儿的早期结核筛查仍建议联合使用IGRAs与PPD试验以提高检验效能。在免疫缺陷情况下,即使IGRAs和PPD试验均阴性,仍可能出现活动性结核感染^[23]。对高度怀疑合并结核分枝杆菌感染的免疫缺陷患儿应考虑到假阴性可能。故PPD试验及IGRAs阴性的SID患儿不能排除结核分枝杆菌感染,PID患儿需考虑卡介苗病。存在卡介苗病的PID患儿IGRAs阳性时需警惕同时合并结核病,需完善结核相关筛查明确。对于SID患儿,无论有无临床表现均应常规进行影像学及

实验室筛查是否存在结核感染。临床医生也应加强对患者的结核病知识防治宣传, 如有出现症状应及时就诊。

综上, 免疫缺陷患儿对结核分枝杆菌易感性增加, 临床表现不典型, PPD 试验及 IGRAs 阳性率较低, 易出现误诊及漏诊, 且结核分枝杆菌感染后可引起多肺叶及多器官受累, 应加强早期识别与干预。应加强对免疫缺陷患儿结核感染的筛查与重视。由于本研究为单中心回顾性研究, 数据较少, 可能难免存在选择偏倚, 一些有意义的变量可能因记录缺失或未做未能纳入分析, 未来仍需多中心大样本的前瞻性研究以验证本结果。

[参 考 文 献]

- [1] Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, et al. Tuberculosis in immunosuppressed patients[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2018, 36(6): 366-374.
- [2] Lai SW, Lin CL, Liao KF. Nation-based case-control study investigating the relationship between oral corticosteroids use and pulmonary tuberculosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 43: 53-57.
- [3] Turkova A, Chappell E, Judd A, et al. Prevalence, incidence, and associated risk factors of tuberculosis in children with HIV living in the UK and Ireland (CHIPS): a cohort study[J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(12): e530-e539.
- [4] Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood[J]. *Immunol Rev*, 2015, 264(1): 103-120.
- [5] Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, et al. Tuberculosis susceptibility and protection in children[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(3): e96-e108.
- [6] Naidoo J, Mahomed N, Moodley H. A systemic review of tuberculosis with HIV coinfection in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2017, 47(10): 1269-1276.
- [7] Reed B, Dolen WK. The child with recurrent mycobacterial disease[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(8): 44.
- [8] Sulis G, Amadasi S, Odone A, et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected children with tuberculosis: a systematic review[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(5): e117-e125.
- [9] World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children[EB/OL]. (2014) [2020-07-01]. https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结核病分类: WS 196-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [11] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2127-2135.
- [12] Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(4): 548-558.
- [13] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11): 960-966.
- [14] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity[J]. *J Clin Immunol*, 2018, 38(1): 96-128.
- [15] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[EB/OL]. (2019-10-15)[2020-07-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/global-tuberculosis-report-2019>.
- [16] Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, et al. Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(4): 1371-1386.
- [17] Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence[J]. *Am J Epidemiol*, 1974, 99(2): 131-138.
- [18] Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 241-248.e3.
- [19] Thomas TA. Tuberculosis in children[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(4): 893-909.
- [20] Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, et al. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency - imaging characteristics[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(2): 237-245.
- [21] Gras J, De Castro N, Montlahuc C, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcome of tuberculosis in kidney transplant recipients: a multicentric case-control study in a low-endemic area[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(5): e12943.
- [22] Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(38): 1-678.
- [23] Muñoz L, Casas S, Juanola X, et al. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(3): 349-356.

(本文编辑: 王颖)