

## **TUBERKULOOSIALTISTUSTUTKIMUKSET LAPSILLA**

Kurki, Miika  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lastentautien klinikka  
Oulun yliopisto  
Toukokuu 2015  
Ohjaaja Marjo Renko

OULUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Lääketieteen koulutusohjelma

## TIIVISTELMÄ

Kurki, Miika:  
Syventävien opintojen tutkielma:

Tuberkuloosialtistustutkimukset lapsilla  
14 sivua

---

Suomi on nykyään tuberkuloosin osalta vähäisen ilmaantuvuuden maa. Tämän vuoksi tuberkuloosin torjunnassa korostuu maassamme latenttien tuberkuloosi-infektioiden tunnistaminen. Riskiryhmässä ovat etenkin pikkulapset, sillä heillä tavataan useammin taudin vakavia muotoja.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää altistustutkimuksina käytettävien Mantoux'n ihotuberkuliinikokeen ja gammainterferonitestin (TbIFNg) käyttökelpoisuutta lasten latentin tuberkuloosin diagnostiikassa. Aineisto käsitti kaikki vv. 2003–2013 Oulun yliopistollisen sairaalan Lasten ja nuorten klinikassa hoidetut alle 16-vuotiaat lapset, joilla epäiltiin tuberkuloositartunnan mahdollisuutta.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että BCG-rokotettujen lasten joukossa ihotuberkuliinikokeen ongelma on runsaat väärät positiiviset tulokset. Altistustutkimukset vaativat runsaasti resursseja, mutta kuitenkin yhtään aktiivista tuberkuloosia ei tutkimuksen seurannoissa löytynyt. Tutkimuksen tulokset puoltavatkin seulontojen keventämistä siten, että ensisijaisena altistustutkimuksena käytetään pelkästään TbIFNg-testiä.

Avainsanat: tuberkuloosi, lapset, igra, Mantoux, bcg-rokote

Tuberkuloosialtistustutkimukset lapsilla .....	1
1. Johdanto .....	1
2. Tutkimuksen teoreettinen tausta.....	1
2.1 Tartunta ja altistuminen .....	1
2.2 BCG-rokotus .....	2
2.3 Kontaktiselvitys .....	3
2.4 Laboratoriodiagnostiikka .....	3
2.4.1 Tuberkuliini-ihokoe .....	4
2.4.2 Gammainterferonitestit.....	4
3. Tutkimusaineisto ja tutkimusmenetelmät.....	5
4. Tulokset.....	6
4.1 Demografiset muuttujat .....	6
4.2 Altistustiedot .....	7
4.3 Kuvantaminen ja laboratoriotutkimukset.....	8
4.4 Ihotuberkuliinikokeen ja gammainterferonitestin vertailu.....	9
4.4.1 BCG-rokotuksen vaikutus tuloksiin .....	10
4.4.2 Iän vaikutus tuloksiin .....	11
5. Pohdinta.....	12
6. Lähdeluettelo .....	14

## 1. JOHDANTO

Tuberkuloosi on yleisvaarallinen tartuntatauti, joka vielä 1900-luvun alussa tappoi kymmeniä tuhansia suomalaisia (Rajalahti ym. 2003). Nykyisellään Suomi on vähäisen ilmaantuvuuden maa: vuonna 2013 ilmoitettuja tuberkuloositapauksia oli 269, mikä vastaa ilmaantuvuutta 5,0/100 000. Huomattavaa on, että ulkomaalaissyntyisten osuus tautitapauksista on kasvanut vajaassa kahdessa vuosikymmenessä 5,7 % (1995) tasosta aina 30,5 % saakka (2013). Sairastuneet olivat aikaisempaa nuorempia, mutta kuitenkin alle 15-vuotiaiden ikäryhmässä ilmoitettiin vain 2 tautitapausta (0,7 %) vuonna 2013 (Jaakola ym. 2014).

Pikkulapsilla tuberkuloosi-infektio etenee suurella osalla oireiseksi. Lisäksi lapset sairastuvat aikuisia useammin taudin vakaviin muotoihin, aivokalvotulehdukseen ja miliaarituberkuloosiin (Tuuminen ym. 2008). Suomessa kaikkien vastasyntyneiden BCG-rokotuksesta (*Bacillus Calmette-Guérin*) luovuttiin 2006, jonka jälkeen siirryttiin pelkästään riskiryhmien rokotuksiin. Koska Suomi on matalan ilmaantuvuuden maa, tuberkuloosin kontaktiselvitys on merkittävä keino taudin leviämisen estämisessä (Ruutu ym. 2012). Kontaktiselvitysten tavoitteena on löytää etenkin rokottamattomat, latentin tuberkuloosi-infektion saaneet lapset. Latentin tuberkuloosin saaneet lapset pyritään hoitamaan ennen kuin infektio kehittyy oireiseksi sairaudeksi (Ruutu ym. 2012, Tuuminen ym. 2008).

## 2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

### 2.1 Tartunta ja altistuminen

Tuberkuloosin aiheuttaa *M. tuberculosis* –bakteeri, joka leviää ihmisestä toiseen ilmateitse. Tuberkuloosille *altistutaan* oleskelemalla samassa tilassa hengitysteiden tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa. Kun tuberkuloosibakteeria joutuu elimistöön, puhutaan tartunnasta. Tartunnan todennäköisyys on suoraan verrannollinen altistuksen keston ja voimakkuuteen. Vain hengityselinten tuberkuloosi katsotaan tartuttavaksi. Erittäin tartuntavaaralliseksi katsotaan sellainen hengitysteiden tuberkuloosi, josta otettu yskösvärjäysnäyte ovat positiivinen. Tällöin ysköksissä on tuberkuloosibakteereja 10 000–10 0000 bakteeria millilitrassa (Rajalahti ym. 2003).

Kaikista tartunnan saaneista vain noin 10 % sairastuu aktiiviseen tuberkuloosiin elämänsä aikana. Tartunnan jälkeen elimistöön voi jäädä elinkykyisiä bakteereja. Mikäli tuolloin henkilö on oireeton eikä hänellä ole todettavissa aktiiviin tuberkuloosiin viittaavia mikrobiologisia

eikä radiologisia löydöksiä, on kyseessä *latentti tuberkuloosi-infektio* (LTBI). Tämä voi kehittyä aktiiviseksi taudiksi vuosikymmenienkin jälkeen vastustuskyvyn heiketessä. Suurin osa ei kuitenkaan koskaan sairastu aktiiviin tautiin (Rajalahti ym. 2003, Ruutu ym. 2012).

## 2.2 BCG-rokotus

BCG-rokote on elävä bakteerirokote, joka on kehitetty *Mycobacterium bovis* –kannasta 1900-luvun alun Ranskassa. BCG on edelleen ainoa tuberkuloosin torjuntaan käytetty rokote. Rokotteella on erityisen hyvä suoja pienten lasten vaarallisia tautimuotoja, eli tuberkuloottista aivokalvontulehdusta sekä yleistynyttä tuberkuloosia, vastaan. Rokotettukin voi sairastua tartuttavaan keuhkotuberkuloosiin myöhemmällä iällä ja rokotteen teho tätä tautimuotoa vastaan on vähäinen. Näin ollen väestölle ei rokotuksin suojaa saada, vaan niillä pyritään estämään hengenvaaralliset tautimuodot (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013).

BCG-rokote annetaan ihonsisäisesti. Pistoskohdassa syntyy paikallinen tulehdus ja muutaman viikon kuluttua syntyy paukama, joka puhkeaa ja erittää märkää. Parin kuukauden kuluessa pistoskohta paranee ja tähän jää arpi, jota pidetään merkinä onnistuneesta rokotuksesta (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013). Vuoteen 2006 saakka pistospaikkana käytettiin vasempaa reittä, mutta tuolloin pistospaikaksi vaihdettiin vasen olkavarsi, joka on vakiintunut pistospaikaksi kaikkialla maailmassa (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006).

Vuoteen 2006 saakka BCG-rokotus annettiin vuosikymmenien ajan kansallisen rokotusohjelman mukaisesti kaikille vastasyntyneille. Vuonna 2002 rokotevalmisteen vaihtumisen vuoksi haittavaikutukset lisääntyivät, jolloin haittojen ja hyötyjen suhde muuttui epäedullisemmaksi. Kun samanaikaisesti tuberkuloosin esiintyminen oli merkittävästi vähentynyt Suomessa, päätti sosiaali- ja terveysministeriö tehdä muutoksen rokotusohjelmaan. Nykyisin rokote kohdennetaan vain niihin vastasyntyneisiin, joilla on merkittävä riski sairastua tuberkuloosiin (Eskola ja Lambert 2007). Riskiryhmiin katsotaan kuuluvaksi sellainen Suomessa asuva lapsi, joka itse tai joku hänen kanssaan samassa taloudessa asuva henkilö on syntynyt korkean tuberkuloosiesiintyvyyden (>50/100 000) maassa, jonka perheenjäsenellä tai samassa taloudessa asuvalla on joskus todettu tuberkuloosi tai joka perheineen on ensimmäisen elinvuoden aikana muuttamassa maahan, jossa esiintyy merkittävästi tuberkuloosia (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006).

### **2.3 Kontaktiselvitys**

Kun todetaan tartuntavaarallinen tuberkuloositapaus, muu mahdollisesti tartuttava tuberkuloositapaus tai tuore tuberkuloositartunnan epäily, käynnistetään kontaktiselvitys. Tämän tavoitteena on taudin leviämisen estäminen löytämällä mahdolliset sekundaaritapaukset aikaisessa vaiheessa. *Sekundaaritapauksella* tarkoitetaan henkilöä, joka on sairastunut tuberkuloosiin tartunnan lähteeltä saadun tartunnan vuoksi. *Tartunnan lähde* taas on henkilö, jolta muut henkilöt ovat saaneet bakteeritartunnan. *Indeksitapauksella* tarkoitetaan tartuntaryppään ensimmäisenä todettua tapausta. Kontaktiselvityksessä ensisijalla ovat alle 5-vuotiaat rokottamattomat lapset, sillä heillä on suurentunut riski sairastua vakaviin tautimuotoihin (Ruutu ym. 2012).

Yleisesti kontaktiselvityksen edellytyksenä on joko että tartunnan lähteen tuberkuloosi on varmennettu viljelyllä tai ysköksen mykobakteerivärjäys ja tb-nukleiinihaponosoitus (PCR) ovat positiiviset. Jos altistuneissa on lapsia, riittää kontaktiselvityksen aloitukseen värjäyspositiivinen yskösnäyte tai vahva kliininen keuhkotuberkuloosiepäily ilman viljelyvarmistusta (Ruutu ym. 2012).

### **2.4 Laboriodiagnostiikka**

Aktiivisen tuberkuloosin laboriodiagnostiikka perustuu yskösten tai muun tulehduseritteen, esimerkiksi abskessimärän, värjäykseen, viljelyyn ja geenimonistukseen. Keuhkotuberkuloosin alkuvaiheessa yskösvärjäys on nopein ja halvin tutkimus, johon alustava diagnoosi perustuu. Yskösvärjäyspositiivista löydöstä pidetään myös merkittävänä tartuttavuuden mittarina. Värjäyksen avulla ei voida erotella tuberkuloosibakteeria muista, ei-tuberkuloottisista mykobakteereista. Geenimonistustekniikalla (PCR) nämä voidaan erottaa. Mykobakteeriviljely on yskösvärjäystä herkempi. Lisäksi sen avulla voidaan määrittää lääkeherkkyudet mikrobilääkkeille. Haittapuolena on viljelyn hitaus: tavanomaisilla elatusaineilla viljely kestää 4-6 viikkoa, nestemäisillä elatusaineilla noin kaksi viikkoa (Liippo 2010). Yskösvärjäyksessä todetut haponkestävät sauvabakteerit voivat johdattaa nopeammin diagnoosin jäljille. Geenimonistustekniikalla voidaan alustava diagnoosi saada jo seuraavan työpäivän kuluessa (Tuuminen ym. 2008).

Henkilön saadessa tuberkuloositartunnan, seuraa tästä antigeeneille herkistyminen. Tämä voidaan osoittaa ihonsisäisellä tuberkuliinikokeella tai gammainterferonitesteillä. Näistä testeistä ei voi päätellä onko kyseessä aktiivinen tuberkuloosi vai latentti infektio (Ruutu ym. 2012).

### **2.4.1 Tuberkuliini-ihokoe**

Mantoux'n menetelmällä tehdyssä tuberkuliinikokeessa (TST) tuberkuliinia ruiskutetaan ihonalaisesti. Tuberkuliini on tuberkuloosibakteereista tehtyä uutetta, josta valmistettu proteiiniseos sisältää runsaasti eri antigeeneja, joista osa on yhteisiä muiden ei-tuberkuloottisten mykobakteereiden kanssa. Testin tulos luetaan 3 vuorokauden kuluttua, jolloin tuberkuliinille herkistyneellä pistospaikkaan nousee paukama. Alle 5 millimetrin paukaman läpimitta tulkitaan negatiiviseksi, lisäksi BCG-rokotetulla tulos voi olla 5-14 mm ilman altistumista tuberkuloosibakteerille. Tuberkuliinikokeen konvertoituminen positiiviseksi vie aikaa kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen (Ruutu ym. 2012).

### **2.4.2 Gammainterferonitestit**

Uusilla gammainterferonitesteillä (IGRA) voidaan tutkia, löytyykö henkilön verestä *M. tuberculosis* -bakteerin spesifejä antigeeneja tunnistavia lymfosyyttejä. Tämä perustuu siihen, että mikäli elimistössä on eläviä ja metabolisesti aktiivisia bakteereja, ne erittävät ympäristöönsä immunogeenisiä valkuaisaineita, joita ovat mm. ESAT-6 ja CFP-10. Näiden proteiinien olemassaolo aktivoi T-lymfosyyttien klooneja, jotka tunnistavat näiden proteiinien antigeeneja. In vitro -testissä nämä solut tunnistavat proteiinit, ja tästä merkinä nähdään tuotettu gammainterferoni (IFN $\gamma$ ) (Tuuminen ym. 2008).

Kaupallisia testejä on Suomessa käytössä kaksi, joista toinen on QuantiFERON-TB Gold -menetelmä (tutkimusnimike B-TbIFNg) ja toinen T Spot-TB -testi (tutkimusnimike Ly-TbSpot). Ensimmäisessä veren soluja stimuloidaan suoraan näyteputkessa ja gammainterferoni mitataan plasmasta. Jälkimmäisessä mononukleaariset valkosolut eristetään ja gammainterferonia tuottavien solujen määrä lasketaan ELISPOT-tekniikalla in vitro -stimulaation jälkeen. Testistä saadaan näin kvantitatiivisempi tulos (Tuuminen ym. 2008).

Tuberkuliinitestiä parempi tarkkuus perustuu gammainterferonitesteissä siihen, että BCG-rokotekannasta ei löydy ESAT-6 ja CFP-10 -geenejä. Näin ollen rokotekanta ei pysty tuottamaan kyseisiä proteiineja, eikä rokotteen saaminen aiheuta T-lymfosyyttien herkistymistä näiden proteiinien antigeeneille (Tuuminen ym. 2008).

### 3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimusta varten koottiin Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) Lasten ja nuorten klinikassa vv. 2003–2013 hoidetut alle 16-vuotiaat lapset, joilla epäiltiin tuberkuloositartunnan mahdollisuutta. Tutkimusaineisto kerättiin arkistohaulla, joka kohdistettiin ikäehdon täyttävien potilaiden sairauskertomusmerkintöihin, joihin oli merkitty jokin seuraavista diagnoosikoodeista: *Z20.1 Tuberkuloositartunnan mahdollisuus*, *Z20.8 Muun tartuntataudin tartunnan mahdollisuus*, *Z20.9 Määrittämättömän tartuntataudin tartunnan mahdollisuus*, *A15 Bakteriologisesti tai histologisesti varmennettu hengityselinten tuberkuloosi*, *A16 Kliinisesti todettu hengityselinten tuberkuloosi sekä A18 Muiden elinten tuberkuloosi*. Näistä potilaista tutkimusaineistoon valikoitiin ne, jotka olivat tulleet poliklinikalle tuberkuloositartunnan mahdollisuuden vuoksi.

Jokaisen potilaan ESKO-potilastietojärjestelmän sairauskertomuksesta kerättiin tiedot potilaskäynneistä. Perustiedoista haettiin syntymäaika, sukupuoli ja kotikunta. Lapsen syntymämaa, äidin syntymämaa ja isän syntymämaa rekisteröitiin kaikilta, joilla se oli sairauskertomusmerkintöjen perusteella mahdollista tehdä. Pyrittiin keräämään myös tieto tartunnan lähteen suhteesta potilaaseen, esimerkiksi maininta sukulaisuussuhteesta (kuten ”isä”, ”isoäiti” tai ”serkku”), altistuminen toiselle turvapaikanhakijalle vastaanottokeskuksessa tai satunnainen kontakti. Indeksipotilaan tuberkuloosidiagnoosista kirjattiin, oliko diagnoosi *epäilty keuhkotuberkuloosi*, *mikrobiologisesti varmistettu keuhkotuberkuloosi* tai *muualla kuin keuhkoissa ilmentyvä tuberkuloosi*. Mikäli sairauskertomuksessa ei indeksipotilaan diagnoosin varmuudesta ollut selvyttä, pidettiin kyseistä diagnoosia epäilyinä. Lisäksi arvioitiin altistuksen määrä kolmiportaisesti (”sama talous”, ”toistuva” tai ”satunnainen”).

Sairauskertomusteksteistä tallennettiin ensimmäisen ja viimeisen potilaskäynnin päivämäärät sekä kaikkien käyntien lukumäärä. Tietojen perusteella laskettiin potilaan ikä ensimmäisen käynnin ajankohtana. Sairauskertomuksen maininta edeltävästä BCG-rokotuksesta tallennettiin. Käyntien yhteydessä otetuista keuhkoröntgenkuvista tarkasteltiin radiologien lausunnot. Näiden perusteella tallennettiin tieto joko normaaliksi tulkittavasta tai poikkeavasta keuhkuvauslöydöksestä.

Laboratoriokokeista kerättiin korkein laskon lukema, ensimmäinen mitattu veren leukosyyttiarvo (*B-leuk*) sekä leukosyyttien erittelylaskennasta lymfosyyttien lukumäärä. Lisäksi poti-



laan laboratoriokokeista tallennettiin korkein TbIFNg -testin lukema. Potilasteksteistä poimittiin myös Mantoux'n tekniikalla tehdyn tuberkuliinikokeen tulos millimetreissä. Negatiiviseksi mainituissa tapauksissa tulokseksi kirjattiin nolla (0 mm). Tieto hoitajaksojen aikana potilaalle mahdollisesti aloitetusta LTBI-hoidosta rekisteröitiin.

Tiedot tallennettiin potilastietojärjestelmästä ensin Microsoft Excel -tiedostoon. Tämän jälkeen kerätyt tiedot siirrettiin IBM SPSS -ohjelmaan tilastollista analyysia varten.

#### **4. TULOKSET**

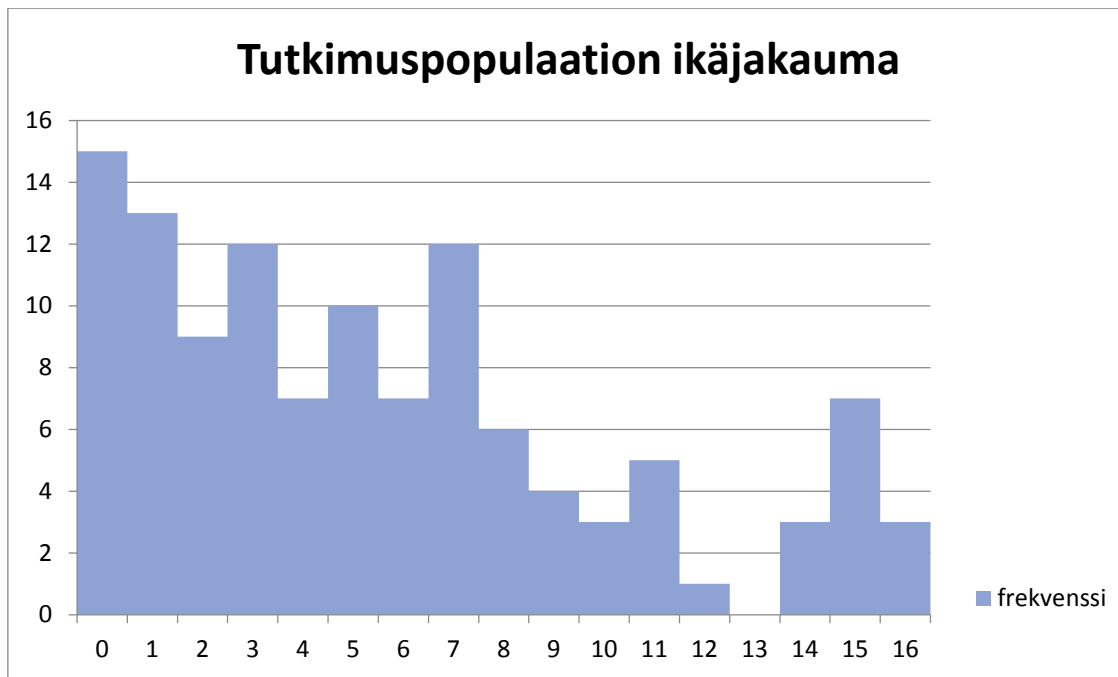
Aineistoa varten läpikäytiin 135 potilaan sairauskertomustiedot. Kymmenen potilaan (7,4 %) käynnit eivät liittyneet tuberkuloosialtistukseen: neljällä potilaista käyntitekstit liittyivät BCG-rokotuksen antamiseen, kahdella potilaalla käynti liittyi äidin sairastamaan muuhun kuin tuberkuloosi-infektioon, kahden potilaan käyntien syynä oli jokin muu infektio ja kahden potilaan sairaskertomuksessa ei ollut mainintaa tuberkuloosi-altistuksesta.

Viidellä potilaalla hoitokäynnit liittyivät aktiiviseen tai sairastettuun tuberkuloosi-infektioon. Yhdellä näistä potilaista kuitenkin primäärihoito oli annettu ulkomailla ja Suomessa tehty TbIFNg-tutkimus oli jäänyt negatiiviseksi.

Yhdelläkään poliklinikalle tuberkuloosille altistumisen vuoksi tulleella potilaalla ei todettu aktiivista tuberkuloosia. Latentin tuberkuloosi-infektion hoito (LTBI-hoito) aloitettiin 26 tutkimuspotilaalle (22 %).

##### **4.1 Demografiset muuttujat**

Kaiken kaikkiaan lopulliseen tuberkuloosille altistuneiden joukkoon sisällytettiin 117 lasta, joista poikia oli 61 (52,1 %) ja tyttöjä 56 (47,9 %). Potilaiden keski-ikä ensimmäisellä seurantakäynnillä oli 6,0 vuotta (mediaani 5,2 vuotta), vaihteluvälin ollessa 0,0-16,9 vuotta. Alle 5-vuotiaiden osuus oli 47,9 % (n=56). Poliklinikkakäyntejä altistuneilla oli keskimäärin 2,1 kappaletta (mediaani 2). Vaihteluväli oli yhdestä käynnistä seitsemään käyntikertaan.



**Kuva 1** Tutkimuspopulaation ikäjakauma (ikä ensimmäisellä seurantakäynnillä täysinä ikävuosina).

Altistuneista lapsista 87 (74,4 %) oli syntynyt Suomessa ja ulkomailla 24 (20,5 %). Seuraavaksi yleisimmät synnyinmaat olivat Somalia 12 (10,3 %) ja Vietnam 5 (4,3 %). Kaksi lapsista (1,7 %) oli syntynyt Angolassa, ja lisäksi yksittäisinä syntymämaina esiintyivät Afganistan, Eritrea, Etiopia, Sudan ja Thaimaa. Kuuden potilaan (5,1 %) syntymämaata ei sairauskertomukseen ollut kirjattu. Tutkittavien äidin syntymämaana oli 71:llä (60,7 %) Suomi, jokin ulkomaan 41:llä (35,0 %) ja äidin syntymämaa ei ollut tiedossa viidellä tutkittavista (4,3 %). Vastaavasti tutkittavien isän syntymämaa oli Suomi 72:lla (61,5 %), ulkomaat 38:lla (32,5 %) ja ei tiedossa seitsemällä (6,0 %).

#### 4.2 Altistustiedot

Altistus tapahtui samassa taloudessa 22,2 % tapauksista. 64,1 %:ssa tapauksista altistustapahuma määritettiin toistuvaksi ja satunnaiseksi 13,7 %:ssa tapauksista. BCG-rokotuksen oli saanut 55 lapsista (47,0 %), rokottamattomia oli 50 (42,7 %) ja 12:lla (10,3 %) tieto rokotuksesta jäi epäselväksi.

Altistustapauksissa tartunnan lähteen diagnoosia pidettiin varmana keuhkotuberkuloosina 81:llä (69,2 %) tapauksista. 24:llä (20,5 %) tartunnan lähteistä keuhkotuberkuloosia epäiltiin, kymmenellä (8,5 %) oli muualla kuin keuhkoissa ilmennyt tuberkuloosi ja yhdellä (0,9 %) ei ollut tuberkuloosia. Tartunnan lähteistä 44:llä (37,6 %) yskösvärjätys tulos oli positiivinen,

negatiiviseksi tulos jäi 33:llä (28,2 %) ja 40:llä (34,2 %) yskösvärjäystä ei ollut tehty tai tieto tästä puuttui. Yskösten bakteeriviljely oli positiivinen 20:llä (17,1 %), negatiivinen 12:lla (10,3 %) ja 84:llä (71,8 %) viljelyä ei ollut tehty tai tieto puuttui. Tuberkuloosibakteerin osoittamiseksi tehty nukleiinihaponosoitus oli positiivinen yhdeksällä (7,7 %) tartunnan lähteistä.

### **4.3 Kuvantaminen ja laboratoriotutkimukset**

Kaikille tuberkuloosille altistuneille tehtiin keuhkojen röntgenkuvaus vähintään kertaalleen. Puolelle potilaista (n=59; 50,4 %) keuhkojen röntgenkuvaus toistettiin ja 14:lle (12,0 %) tutkimus tehtiin vähintään kolme kertaa.

Ensimmäisen keuhkokuvauslöydöksen radiologi lausui normaaliksi 91:lle (77,8 %) tutkittavista, 26:lla (22,2 %) tämä lausuttiin jollakin tavalla poikkeavaksi. Toinen keuhkokuvauslöydös tulkittiin normaaliksi 51:lle (86,4 %) niistä, joille kuvaus tehtiin, mikä vastaa 43,6 %:ia kaikista tutkimuspotilaista. Kaikkien tutkimuspotilaiden joukossa toinen keuhkokuvaus oli poikkeava kahdeksalla (6,8 %). Tutkituista 14:lle tehtiin kolmas keuhkojen röntgentutkimus, ja poikkeavaksi tulkittava löydös havaittiin yhdellä potilaalla, mikä vastaa 0,9 % tutkimuspopulaatiosta. Yleisin löydös positiivisiksi tulkituissa keuhkokuivissa oli epäspesifit tulehduksen merkit sopien virusinfektioon. Varsinaisia tuberkuloosimuutoksia ei todettu yhdelläkään tutkituista.

Lasko (B-La) määritettiin 108:lta (92,3 %), veren leukosyyttiarvo (fB-Leuk) 109:ltä (93,2 %) ja valkosolujen erittelylaskenta (B-diffi) 74:ltä (63,2 %) tutkimuspotilaista. Tutkimuspotilailla lasko oli keskimäärin 5,8 (mediaani 5, vaihteluväli 1-28). Viitearvon ylittävä lasko (>15 mm/h) oli viidellä (4,3%) potilaalla koko tutkimuspopulaatiosta, yhdeksällä (7,7%) ei tutkimusta ollut suoritettu. Veren leukosyytit olivat keskimäärin 5,6 (mediaani 6,0; vaihteluväli 1-9). Erittelylaskennan lymfosyytit olivat keskimäärin 3,9; mediaanin ollessa 3,6 ja vaihteluväli 1-8.

Mantoux'n ihotuberkuliinikoe tehtiin ainakin kertaalleen lähes kaikille tutkimuspotilaista (n=112; 95,7 %). Alle 5 mm:n tulos (induraation läpimitta) todettiin ensimmäisessä ihotuberkuliinikokeessa 93:lla, eli 83,0 %:lla niistä, joille koe tehtiin ja 79,5 %:lla koko tutkimuspopulaatiosta. 5 mm:n tai suurempi löydös havaittiin 20:llä (20,5 %:lla niistä, joille koe tehtiin). Vähintään 10 mm:n löydöksiä havaittiin 10:llä (8,9 %), korkein havaittu induraation läpimitta oli 30 mm.

Toistetusti Mantoux'n testi tehtiin noin puolelle tutkittavista (52,1 %; n=61). Näistä saaduista tuloksista alle 5 mm:n tuloksia oli 50:llä (82,0 %), yli 5 mm:n suuruisia 11:llä (18,0 %) ja yli 10 mm:n suuruisia 5:llä (8,2 %) tutkituista.

Niille joille Mantoux'n testi tehtiin toistetusti, 56:lla (91,8 %) molemmat testit olivat negatiivisia, kun raja-arvona käytettiin yli 10 mm induraation läpimittaa. Yhdellä potilaista (1,6 %) nähtiin testin muuttuminen negatiivisesta positiiviseksi toistetussa kokeessa. Neljällä potilaalla (6,6 %) molemmat ihotuberkuliinikokeet olivat positiivisia (yli 10 mm).

Lähes yhtä kattavasti (89,7 %) tehtiin tutkimuspotilaille myös TbIFNg-tutkimus. Negatiivinen tulos (alle 0.35 IU/ml) oli 100:lla (95,2 %) niistä, joille tutkimus tehtiin. Positiiviseksi tulkittava löydös oli 5:llä (4,8 %). Vaihteluväli tuloksilla oli 0,000 – 1,200 IU/ml. Osalla potilaista (5,1 %, n=6) todettiin ainakin kertaalleen korkea spontaani interferonin tuotanto, joka estää luotettavan tuloksen tulkinnan.

#### **4.4 Ihotuberkuliinikokeen ja gammainterferonitestin vertailu**

Seuraavaksi ihotuberkuliinikoetta ja gammainterferonitestiä (TbIFNg) vertailtiin ristiin.

Mantoux'n kokeessa raja-arvona pidettiin yli 5 mm:n induraation läpimittaa ja tuloksen indikaationa raja-arvon ylittävä tulos joko ensimmäisellä tai toisella suorituskerralla. TbIFNg-kokeesta käytettiin korkeinta mittausta ja raja-arvona yli 0,35 IU/ml. Havaittiin että 80:llä (80 %), joille oli tehty molemmat testit, jäivät sekä TbIFNg ja molemmat ihotuberkuliinikokeet negatiivisiksi. Viidellätoista (15 %) TbIFNg oli negatiivinen, mutta jompikumpi Mantoux'n kokeista oli positiivinen (yli 5 mm). Kolmella (3%) TbIFNg oli raja-arvon ylittävä, mutta molemmat Mantoux'n kokeet jäivät negatiiviseksi. Kahdella (2 %) molemmat kriteerit olivat positiiviset.

Kun Mantoux'n kokeen osalta määriteltiin positiiviseksi tulokseksi yli 10 mm:n induraation läpimitta ensimmäisellä tai toisella kokeen suorituskerralla, ja tätä verrattiin korkeimpaan TbIFNg-kokeen arvoon, saatiin seuraavat tulokset: 87:llä (87 %), joille molemmat testit oli tehty ainakin kertaalleen, olivat molemmat negatiiviset. Kahdella (2 %) molemmat testit olivat positiiviset. Kahdeksalla (8 %) jompikumpi Mantoux'n kokeista oli positiivinen, mutta TbIFNg-koe jäi negatiiviseksi. Kolmella (3 %) TbIFNg-kokeessa oli positiivinen löydös, mutta molemmat Mantoux'n kokeet olivat negatiiviset.

#### 4.4.1 BCG-rokotuksen vaikutus tuloksiin

Tutkittavat jaettiin seuraavaksi kahteen ryhmään: BCG-rokotettuihin ja BCG-rokottamattomiin. Ristiintaulukoinnissa käytettiin kahta kriteeriä: korkein TbIFNg-arvo yli 0,35 IU/ml (kyllä/ei) ja jompikumpi Mantoux'n testeistä positiivinen (kyllä/ei). BCG-rokottamattomien ryhmässä sekä TbIFNg että molemmat Mantoux'n kokeista olivat negatiiviset 42:lla (93,3 %), jos raja-arvona käytettiin 5 mm induraation läpimittaa. Vain yhdellä (2,2 %) tutkituista Mantoux'n koe ylitti 5 mm:n raja-arvon, TbIFNg oli samaan aikaan negatiivinen. Yhdelläkään tutkituista eivät siis molemmat kriteerit olleet positiivisia. Kahdella (4,4 %) TbIFNg oli positiivinen, mutta molemmat Mantoux'n kokeet jäivät negatiiviseksi. Yli 10 mm:n tuloksia Mantoux'n kokeessa ei ollut yhdelläkään rokottamattomista.

Taulukko 1. BCG-rokottamattomien ryhmässä positiiviset Mantoux'n ja TbIFNg –testitulokset (Mantoux'n raja-arvo yli 5 mm, TbIFNg raja-arvo 0.35 tai yli).

		TbIFNg		
		<i>alle 0.35</i>	<i>0.35 tai yli</i>	<i>yhteensä</i>
Mantoux	<i>5 mm tai alle</i>			
	n	42	2	44
		93,3 %	4,4 %	97,8 %
	<i>yli 5 mm</i>			
	n	1	0	1
		2,2 %	0,0 %	2,2 %
	<i>yhteensä</i>			
	n	43	2	45
		95,6 %	4,4 %	100 %

BCG-rokotettujen ryhmässä yhdellä (2,2 %) sekä TbIFNg että jompikumpi Mantoux'n kokeista (yli 5 mm induraation läpimitta) oli positiivinen. Molemmat kriteerit olivat puolestaan negatiiviset 32:lla (71,1 %). Mantoux'n koe oli ainakin kertaalleen positiivinen 12:lla (26,7 %), kun TbIFNg jäi negatiiviseksi. Kenelläkään tutkituista ei Mantoux'n kokeen ollessa negatiivinen ollut TbIFNg positiivinen. Kun Mantoux'n kokeen raja-arvona käytettiin yli 10 mm:n induraation läpimittaa, tulokset olivat samansuuntaiset: edelleen yhdellä tutkituista (2,2 %) molemmat kriteerit olivat positiiviset. Seitsemällä (15,6 %) Mantoux oli ainakin kertaalleen positiivinen, mutta TbIFNg jäi negatiiviseksi. Molemmat kriteerit jäivät negatiiviseksi 37:llä (82,2 %).

Taulukko 2. BCG-rokotettujen ryhmässä positiiviset Mantoux'n ja TbIFNg –testitulokset (Mantoux'n raja-arvo yli 10 mm, TbIFNg raja-arvo 0.35 tai yli).

		TbIFNg <i>alle 0.35</i>	<i>0.35 tai yli</i>	<i>yhteensä</i>
Mantoux	<i>10 mm tai alle</i>			
	n	37	0	37
		82,2 %	0,0 %	82,2 %
	<i>yli 10 mm</i>			
	n	7	1	8
		15,6 %	2,2 %	17,8 %
	<i>yhteensä</i>			
	n	44	1	45
		97,8 %	2,2 %	100 %

#### 4.4.2 Iän vaikutus tuloksiin

Tutkittavat jaettiin vielä iän mukaisesti kahteen ryhmään: alle 2-vuotiaisiin ja kaksivuotiaisiin tai sitä vanhempiin. Alle 2-vuotiaiden ryhmässä (n=22) yhdelläkään ei TbIFNg-tutkimuksessa saatu raja-arvoa ylittävää lukemaa. Mantoux'n koe oli positiivinen ainakin kertaalleen kolmella (13,6 %) tutkittavalla tässä ryhmässä (raja-arvona yli 5 mm:n induraation läpimitta). Yhdellä heistä Mantoux'n kokeen tulos ylitti 10 mm raja-arvon. Kyseinen tutkittava oli saanut bcg-rokotuksen.

2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla 61:llä (78,2 %) ei TbIFNg-tutkimuksessa eikä kummassakaan (osalle tehtiin vain kertaalleen) Mantoux'n kokeessa (raja-arvo yli 5 mm) saatu positiivisia löydöksiä. Kahdella (2,6 %) tutkituista sekä TbIFNg että jompikumpi Mantoux'n kokeiden tuloksista olivat positiiviset. Kahdellatoista ainakin toisessa Mantoux'n kokeessa saatiin positiivinen tulos TbIFNg-kokeen jäädessä negatiiviseksi. Lisäksi kolmella tässä ikäryhmässä TbIFNg oli positiivinen, mutta Mantoux'n kokeissa ei nähty positiivisia tuloksia. Kun Mantoux'n kokeen raja-arvona käytettiin yli 10 mm:n induraation läpimittaa, olivat ristiintaulukoinnissa tulokset vastaavasti: 66:lla (84,6 %) sekä TbIFNg että molemmat Mantoux'n kokeet jäivät negatiiviseksi. Edelleen kahdella (2,6 %) molemmat kriteerit olivat positiiviset (korkein TbIFNg ja ainakin jompikumpi Mantoux'n kokeista). Seitsemällä (9,0 %) pelkästään jompikumpi Mantoux'n kokeista oli positiivinen TbIFNg:n ollessa negatiivinen. Edelleen kolmella (3,8 %) TbIFNg oli positiivinen Mantoux'n kokeiden ollessa negatiiviset.

## 5. POHDINTA

Tutkimuksen yhtenä päätuloksena voidaan pitää sitä, että 117 potilaan aineistosta ei löytynyt yhtään aktiiviin tuberkuloosiin sairastunutta. LTBI-hoito aloitettiin 22 %:lle tutkittavista. Kaiken kaikkiaan viidellä potilaalla (4,2 %) todettiin positiivinen T<sub>b</sub>IFN<sub>γ</sub>-löydös (IGRA+). Tähän verraten positiivisia ihotuberkuliinikokeita (TST+) löytyi selvästi enemmän, ja nämä assosioituvat vahvasti saatuun BCG-rokotukseen (BCG+ 17,8 %, BCG- 2,2 %) vaikka BCG-rokotetuille raja-arvona käytettiin 5 mm:n sijasta 10 mm:ä.

Tutkimuksemme heikkoutena on, että aineisto läpikäytiin retrospektiivisesti potilasasiakirja-merkinnöistä. Tämän vuoksi altistustutkimuksia ei tehty systemaattisesti ja standardoidusti samalla tavalla jokaiselle potilaalle. LTBI:n toteamiseksi tehdyille testeille ei myöskään tutkimuksessamme voitu laskea herkkyys- ja sensitiivisyysarvoja varsinaisen vertailutestin (gold standard) puuttuessa. Toisaalta kaikki altistustutkimukset tehtiin vain yhdessä keskuksessa, joten teetetyt tutkimukset ja tulosten tulkinta ovat olleet melko yhteneväisiä koko tutkimuspopulaatiossa. Tutkimus myös toteutettiin populaatiopohjaisena ja tutkimusaineisto käsittääkin kaikki yhden keskuksen (OYS Lasten ja nuorten klinikka) altistustutkimustapaukset ko. vuosilta.

Lasten tuberkuloosialtistustutkimuksissa käytettyjä laboratoriodiagnostisia menetelmiä on tutkittu kansainvälisesti erityyppisissä tutkimusasetelmissä. Howley ym. arvioivat tuoreessa (Howley ym. 2015) tutkimuksessaan gammainterferoni- (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) ja ihotuberkuliinitestien käyttöä tuberkuloosiseulonnassa. Aineisto käsitti 2520 2–14-vuotiasta lasta, jotka hakivat siirtolaiseksi Yhdysvaltoihin Filippiineiltä, Meksikosta ja Vietnamista 2010–2011. Tutkimuksessa oletettiin, että kaikki lapset olivat BCG-rokotettuja, perustuen maiden rokotussuosituksiin ja -käytäntöihin. Suuresta aineistosta huolimatta tutkimuksessa ei yhdelläkään todettu aktiivista tuberkuloosia. 26 % tutkituista oli ihotuberkuliinittesti-positiivisia (TST+). Testi tehtiin Mantoux'n menetelmällä ja raja-arvona käytettiin 10 mm:ä. Gammainterferonitestissä positiivisia (IGRA+) tutkituista oli 5,6 %.

Howley ym. havaitsivat, että yhteneväisyys testien välillä oli heikkoa. Vain 76,7 % tutkituista saivat yhdenmukaiset tulokset molemmissa testeissä (TST+/IGRA+ tai TST-/IGRA-). Valtaosa lapsista (94,7 %), joiden testitulokset olivat ristiriitaiset, saivat positiivisen tuloksen ihotuberkuliinikokeessa: 21,9 % kaikista tutkituista oli TST+/IGRA- ja 1,2 % TST-/IGRA+. Tutkimuksen johtopäätösten mukaan IGRA-testillä saadaan vähemmän vääriä positiivisia tuloksia kuin ihotuberkuliinikokeella. Jommassakummassa testissä positiivisen tuloksen saaneiden

(TST+ tai IGRA+) osuus kasvoi tutkittavien iän myötä (Howley ym. 2015). Tutkimuslöydökset ovat hyvin samansuuntaiset oman tutkimuksemme kanssa.

Garazzino ym. (Garazzino ym. 2014) tutkivat (QuantiFERON-TB Gold-in-tube) gammainterferonitestin soveltuvuutta alle 2-vuotiaiden aktiivisen ja latentin tuberkuloosin diagnostiikassa italialaisessa aineistossa. Heidän aineistonsa käsitti 823 lasta, joille oli ainakin kertaalleen tehty IGRA-testi syystä riippumatta. Ihotuberkuliinikoe oli tehty 77,8 %:lle. Retrospektiivisessä tutkimuksessa aktiivinen tuberkuloosi oli diagnoosina 13,1 %:lla ja LTBI 4,1 %:lla. Tutkimuksessa IGRA- ja ihotuberkuliinitestien sensitiivisyys ja spesifisyys olivat vertailukelpoisia (IGRA: sensitiivisyys 91,1 % ja spesifisyys 98,1 %; TST: sensitiivisyys 85,1 % ja spesifisyys 97,9 %).

Garazzino ym. havaitsivat myös, että testeissä oli ristiriitaisuutta etenkin LTBI-tapausten kohdalla. Valtaosassa tapauksista ihotuberkuliinikoe oli positiivinen, gammainterferonikokeen ollessa negatiivinen (TST+/IGRA-). Merkittävimpana selittäjänä tähän pidettiin BCG-rokotusta. Tulos on yhteneväinen oman tutkimuksemme tuloksen kanssa. Tutkijat arvioivat testien käyttökelpoisuuden likipitäen samanlaisiksi, huolimatta gammainterferonitestin jonkin verran paremmasta sensitiivisyydestä ja spesifisyydestä. Tämän vuoksi he suosittivat ihotuberkuliinikoetta ensilinjan altistustutkimuksena myös kehittyneissä, matalan ilmaantuvuuden maissa. Yhtenä pääperusteista suositukselle tutkimuksessa mainittiin ihotuberkuliinikokeen matalammat kustannukset. Tutkimus koski siis vain alle 2-vuotiaita lapsia, ja tulosten mukaan IGRA-testit soveltuvat hyvin myös alle 2-vuotiaiden altistustutkimuksiin.

Tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia aiemmin julkaistujen tutkimustuloksien kanssa. BCG-rokotetujen lasten joukossa ihotuberkuliinikokeen ongelmaksi muodostuvat runsaat positiiviset tulokset verrattuna gammainterferonitestiin, mikä viittaa siihen, että BCG-rokotus aiheuttaa tuberkuliinikokeessa runsaasti vääriä positiivisia tuloksia. Lisäksi italialaisessa tutkimuksessa (Garazzino ym. 2014) tuberkuliinikokeen eduksi mainittiin edullisempi hinta. Ihotuberkuliinikoe kuitenkin vaati kaksi eri käyntikertaa (kokeen suoritus ja tuloksen tulkinna), joten korkean työvoimakustannusten maissa (vrt. Suomi) voitaneen ajatella, että kustannushyötyä ei todennäköisesti ole. Altistustutkimukset vaativat resursseja ja kuitenkin aktiivisia tuberkuloositapauksia näissä löytyy harvoin, joten tutkimuksemme tulosten perusteella voidaan suositella OYS:n Lasten ja nuorten poliklinikan LTBI-seulontojen keventämistä niin, että jatkossa ensisijaisena altistustutkimuksena käytetään pelkästään TbIFNg-testiä.



## 6. LÄHDELUETTELO

Eskola J ja Lambert P. Uudet tuberkuloosirokotteet. *Duodecim* 2007;123:1037-44.

Garazzino S, Galli L, Chiappini E, ym. Performance of interferon- $\gamma$  Release Assay for the Diagnosis of Active or Latent Tuberculosis in Children in the First 2 Years of Age: A Multi-center Study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e226-31.

Howley MM, Painter JA, Katz DJ, ym. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and Tuberculin Skin Tests Among Immigrant Children Being Screened for Latent Tuberculosis Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:35-9.

Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R et al. Tartuntataudit Suomessa 2013. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-190-7>. Tampere: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2014.

Liippo K. Tuberkuloosi. *Duodecim* 2010;126:65-73.

Rajalahti I, Hellberg H, Katila M, ym. Tuberkuloositartunnalle altistumisen aiheuttamat toimet: asiantuntijaryhmän suositus. *Suomen lääkäri-lehti - Finlands läkartidning* 2003;58:2529-34.

Ruutu P, Vasankari T, Rajalahti I et al. Suositus tuberkuloosin kontaktiselvityksen toteuttamiseksi. <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/7f089f81-1376-474b-ad99-8604e69f966c>. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2012.

Tuuminen T, Repo H, Salo E, Hakala P, Eskola J ja Seppälä I. Tuberkuloosin uusiutuva laboriodiagnostiikka. *Suomen lääkäri-lehti - Finlands läkartidning* 2008;63:261-9.

Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma. Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2006.

Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma. Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2013.