

Barbara Kaczorowska-Hać, Lucyna Maciejka-Kapuścińska, Iwona Reszczyńska,
Jakub Wiśniewski, Lech Buchowiecki, Marta Kozłowska, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

PRZEDŁUŻAJĄCA SIĘ LEUKOPENIA U DZIECI BEZ OBJAWÓW CHOROBY

PROLONGED LEUCOPENIA IN ASYMPTOMATIC CHILDREN

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wstęp: Zagadnienie leukopenii stanowi nadal wyzwanie dla klinicystów w przypadkach, w których trudno ocenić przyczyny jej występowania.

Wyróżnia się dwie zasadnicze grupy leukopenii: 1. Ciężką chroniczną (wrodzona, cykliczna i idiopatyczna); 2. Nabytą lub wtórną (przyczyny: niektóre leki, infekcje, zwłaszcza wirusowe, autoimmunizacja, zaburzenia hematologiczne, nowotwory, hipersplenizm, choroby spichrzeniowe)

Cel: Ocena mielogramów dzieci z klinicznie bezobjawową, utrzymującą się ponad trzy miesiące leukopenią.

Materiał i metody: Badaniami objęto 21 dzieci: 6 dziewczynek oraz 15 chłopców w wieku 10-17 lat (średnia wieku 13,6 lat, mediana 12), które zostały skierowane do naszej kliniki przez lekarzy opieki podstawowej z powodu utrzymywania się leukopenii przez ponad 3 miesiące, mimo braku klinicznych objawów choroby. Dzieci te pozostają pod dalszą kontrolą poradni kliniki (od 1 do 4 lat). Ich stan ogólny, przy stale utrzymującej się leukopenii, jest dobry. U wszystkich dzieci wykonano badanie szpiku. Rozmaz szpiku (barwienie met. Maya-Grunwalda-Giemsy) oceniono w mikroskopie świetlnym pod powiększeniem 100x3 preparaty, licząc sumarycznie 300 komórek.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu STATISTICA (Stat Soft Polska).

Wyniki: Liczba leukocytów we krwi obwodowej wynosiła średnio $3,06 \times 10^9/l$ (mediana $2,75 \times 10^9/l$, wartości od $2,46 \times 10^9/l$ do $3,53 \times 10^9/l$), średnia liczba neutrocytów $1,15 \times 10^9/l$ (mediana $1,07 \times 10^9/l$, wartości od $0,62 \times 10^9/l$ do $1,470 \times 10^9/l$). Stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi nie wykazywało odchyłań od normy.

Średnie wartości prekursorowych komórek szpiku badanych dzieci pozostawały w zakresie wartości referencyjnych. Jednak średnie wartości mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofilii były statystycznie niższe niż wartości średnie populacji generalnej przy poziomie ufności $p < 0,05$. Natomiast wartości średnie mieloblastów, postaci segmentowanych oraz monocytów były statystycznie wyższe niż w populacji generalnej przy poziomie ufności $p < 0,05$.

Wnioski: 1. Hipoteza, że stwierdzone różnice w liczebności poszczególnych populacji komórek szpiku mogą mieć wpływ na liczbę leukocytów we krwi, wymagałaby potwierdzenia na większym materiale. 2. Biorąc pod uwagę, że troje dzieci miało obciążający wywiad rodzinny (jednego dziecka – babcia, a u dwojga ojcowie wykazywali długotrwałą leukopenię) można podejrzewać uwarunkowania genetyczne.

Słowa kluczowe: leukopenia, dzieci

Abstract

Introduction: The term leucopenia is still a challenge for clinicians in cases of unknown reasons.

There are two main groups of leucopenia: 1. Severe, chronic leucopenia (cyclic, inborn, and idiopathic); 2. Acquired or secondary (reasons: some drugs, infections, viral mainly, autoimmune diseases, haematological abnormalities, neoplasms, hypersplenism and metabolic diseases).

The aim of this investigation was an analysis of asymptomatic, lasting over three months leucopenia myelograms of childhood.

Material and methods: 21 children (6 girls and 15 boys, aged 10-17 years, mean 13.6, median 12 years) were analysed. The children were referred to our clinic by family physicians to investigate the reason

of asymptomatic, lasting over three months leucopenia. These children are still under our observation from one till four years. Despite the fact of lasting over three months leucopenia, the general condition of the patients is good. In all the patients the myelogram analysis was performed after May-Grumwald-Giemsa dying, three slides of one hundred cells were counted.

Statistical analysis was made using STATISTICA (Stat Soft Polska) programme.

Results: Mean number of leucocytes was $3.06 \times 10^9/l$ (median $2.75 \times 10^9/l$, values from $2.46 \times 10^9/l$ to $3.53 \times 10^9/l$), mean number of neutrocytes was $1.15 \times 10^9/l$ (median $1.07 \times 10^9/l$, values from $0.62 \times 10^9/l$ to $1470 \times 10^9/l$). Hemoglobin concentration and platelets number were normal.

Mean number of marrow cells were within references. However mean number of myelocytes, metamyelocytes, bands and eosynophils were lower than mean number of general population marrow cells ($p < 0.05$). Mean values of myeloblasts, neutrophils, and monocytes were statistically higher than in general population ($p < 0.05$).

Conclusions: 1. Hypothesis of obtained differencess in numer of marrow cells would need to be investigated in broad population of patients. 2. Considering that three children presented with positive familial leucopenia history (in one of them grandmother, in two anothers fathers) genetic predisposition can be expected.

Key words: leucopenia, children

DEV. PERIOD MED., 2014, XVIII, 4, 489-494

WSTĘP

Zagadnienie leukopenii stanowi dotychczas wyzwanie dla klinicystów w przypadkach, w których trudno ocenić przyczyny jej występowania.

Wyróżnia się dwie zasadnicze grupy leukopenii:

1. Ciężką chroniczną (wrodzona, cykliczna i idiopatyczna).
2. Nabytą lub wtórną (przyczyny: niektóre leki, infekcje zwłaszcza wirusowe, autoimmunizacja, zaburzenia hematologiczne, nowotwory, hipersplenizm, choroby spichrzeniowe).

W danych referencyjnych jako dolną granicę leukocytozy przyjęto wartość $4 \times 10^9/l$ (1, 2). Leukopenia, obserwowana w przebiegu infekcji wirusowych, między innymi w mononukleozie, grypie, czy cytomegalii ma charakter przemijający (3, 4). Natomiast stany niewydolności szpiku, choroby rozrostowe oraz kolagenozy, w których wśród innych objawów klinicznych i biochemicznych obserwuje się leukopenię, wymagają specjalistycznego postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego (5, 6, 7, 8, 9). Do obniżenia liczby leukocytów może prowadzić również stosowanie niektórych leków, niedożywienie ilościowe i jakościowe (1, 2). Obniżeniu liczby leukocytów towarzyszy często neutropenia, czyli zmniejszenie liczby neutrocytów (10). Liczbę neutrocytów $1-1,5 \times 10^9/l$ określa się jako neutropenię łagodną, $1-0,5 \times 10^9/l$ umiarkowaną, poniżej $0,5 \times 10^9/l$ jako ciężką.

Celem pracy była ocena mielogramów dzieci z klinicznie bezobjawową, utrzymującą się ponad trzy miesiące bezobjawową leukopenią.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 21 dzieci: 6 dziewcząt oraz 15 chłopców w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 13,62,

mediana 12) skierowanych do kliniki w celu ustalenia przyczyny leukopenii, utrzymującej się u od ponad 3 miesięcy bez objawów. Wśród przyczyn, dla których przeprowadzono badania morfologii krwi obwodowej w poradniach rejonowych dominowało „na życzenie rodziców”, a w pojedynczych przypadkach: na zlecenie alergologa, endokrynologa, specjalisty chorób zakaźnych, bądź lekarza sportowego. Badania laboratoryjne wykonywano zawsze w okresie, w którym dziecko nie wykazywało żadnej infekcji. W analizie przebytych oraz towarzyszących chorób w badanej grupie dzieci odnotowano: astmę oskrzelową oraz alergię wziewną (trzech chłopców). Jeden chłopiec leczony był trzy lata wcześniej Interferonem z powodu zakażenia wirusem HCV. Przed rozpoczęciem terapii nie stwierdzono u niego leukopenii. Aktualnie w wykonanych badaniach metodą PCR w poradni hepatologicznej wykluczono aktywną postać choroby. Kolejny chłopiec operowany był 6 miesięcy wcześniej z powodu niedrożności przewodu pokarmowego po zapaleniu otrzewnej w przebiegu perforacji wyrostka robaczkowego. Jeden chłopiec leczony był L-tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy. Stan ogólny wszystkich dzieci w chwili przyjęcia do kliniki był dobry, w badaniu fizykalnym prócz blizny po laparotomii u wspomnianego chłopca nie stwierdzono odchyleń od normy. Stan odżywienia dzieci był prawidłowy, a ich dieta urozmaicona. U pacjentów nie odnotowano nawracających infekcji dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. Wszystkie dzieci były aktywne fizycznie, a czwórka z nich uprawiała intensywnie sport w klubach sportowych (piłka nożna, koszykówka, badminton oraz tenis stołowy). W trzech przypadkach wywiad rodzinny obciążony był leukopenią (ojcowie u dwojga dzieci oraz babcia u jednego). U wszystkich pacjentów w ramach badań diagnostycznych oceniano morfologię krwi obwodowej wraz z rozmazem mikroskopowym, białko

CRP, stężenie we krwi bilirubiny, kreatyniny, aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenie żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego, a także stężenie immunoglobulin IgA, IgG, IgM. Wykonano też badanie ogólne moczu. Wartości badań biochemicznych pozostawały w zakresie normy. Wykluczono też zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Przeciwciała przeciwko wirusom cytomegalii, Ebsteina-Barra oraz pierwotniakowi toksoplazmozy w klasie IgM były negatywne. U jednego chłopca stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. Badania laboratoryjne wykonano w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej przy pomocy aparatów SYSMEX XE 2100, Architekt ci 8200 oraz Test 1 SDL oraz w Samodzielnej Pracowni Mikroskopowej Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMED.

Od wszystkich rodziców jak również dzieci, które ukończyły szesnasty rok życia, uzyskano pisemną zgodę na wykonanie biopsji szpiku przeprowadzonej w ramach rutynowej diagnostyki różnicowej. Zabieg wykonywano po zastosowaniu podanej dożylnie premedykacji (dolanyna, midazolam) oraz znieczuleniu miejscowym 1% roztworem lignocainum hydrochloricum przedniego kolca biodrowego. U żadnego z pacjentów nie odnotowano powikłań zastosowanej procedury.

Z pobranego szpiku wykonano rozmaz na szkiełkach na szkiełkach podstawowych, a po wysuszeniu barwiono metodą Maya-Grunwalda-Giemsy. U każdego z badanych oceniano szpik w mikroskopie świetlnym pod powiększeniem 100 razy 3 preparaty licząc sumarycznie 300 komórek szpiku.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu STATISTICA (StatSoft Polska).

WYNIKI

W ocenie krwi obwodowej średnia wartość leukocytozy u analizowanych pacjentów wynosiła $3,06 \times 10^9/l$ (mediana $2,75 \times 10^9/l$, wartości od $2,46 \times 10^9/l$ do $3,53 \times 10^9/l$), a średnia liczba neutrocytów $1,15 \times 10^9/l$ (mediana $1,07 \times 10^9/l$, wartości od $0,62 \times 10^9/l$ do $1,470 \times 10^9/l$). Stężenie hemoglobiny oraz liczba płytek krwi u wszystkich badanych były w normie (tabela I).

W badaniu szpiku stwierdzono, że był on bogatokomórkowy. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności komórek nieprawidłowych lub obcych.

Średnie wartości oraz mediany komórek prekursorowych szpiku pacjentów przedstawia tabela II.

Uzyskane wyniki średnich wartości prekursorowych komórek szpiku badanych dzieci porównano statystycznie z wartościami referencyjnymi – tabela III (11). Średnie analizowanych parametrów pozostawały w zakresie wartości referencyjnych, jednak średnie wartości mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofili badanych dzieci były statystycznie niższe niż wartości średnie populacji generalnej przy poziomie ufności $p < 0,05$. Natomiast wartości średnie mieloblastów, postaci segmentowanych oraz monocytów były statystycznie wyższe niż w populacji generalnej przy poziomie ufności $p < 0,05$. Komórek kwasochłonnych oraz monocytów różniły się w sposób istotny statystycznie

z populacją generalną. Stwierdzono, że wartości średnie mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofili badanych dzieci były statystycznie niższe niż wartości średnie populacji generalnej przy poziomie ufności $p < 0,05$.

DYSKUSJA

Najczęściej u dzieci z leukopenią, kierowanych w celu konsultacji do klinik o profilu hematologicznym, w wywiadzie można udokumentować infekcję (3, 4, 10), którą niekiedy potwierdzają badania serologiczne (3). Obniżenie liczby krwinek białych występuje również u dzieci z wrodzonymi lub nabytymi stanami niewydolności szpiku, w chorobach rozrostowych oraz kolagenozach (5, 6, 7, 8, 9). Uważna analiza objawów klinicznych występujących u tych pacjentów i odpowiednio ukierunkowana diagnostyka umożliwiła postawienie rozpoznania oraz zastosowanie ukierunkowanego przyczynowo leczenia. Problem dla klinicysty stanowi natomiast utrzymujące się przez okres kilku miesięcy obniżenie liczby leukocytów u dziecka, które nie zgłasza żadnych skarg oraz dolegliwości, a badaniem fizykalnym nie odbiega od normy. Zachodzi pytanie: czy i jak wnikliwą przeprowadzić diagnostykę w tych przypadkach. Czy decydując się jedynie na okresową obserwację pacjenta wraz z kontrolą morfologii i podstawowych testów biochemicznych można zapewnić jego rodziców, że nie jest to stan związany z chorobą? Czy i w jakim momencie należy jednak rozszerzyć diagnostykę o wykonanie mielogramu?

Własnymi badaniami objęto 21 dzieci (6 dziewcząt oraz 15 chłopców) z utrzymującą się ponad 3 miesiące bezobjawową leukopenią. Zwraca uwagę fakt, że często pierwsze badania laboratoryjne wykonywano w poradniach rejonowych bez szczególnych wskazań medycznych, w dobrostanie klinicznym pacjenta. Badaniem fizykalnym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego (prócz blizny po laparotomii u jednego chłopca). Dzieci były aktywne fizycznie, a kilkoro z nich regularnie uprawiało sport. Dieta oraz stan odżywienia były prawidłowe. W wywiadach chorobowych nie odnotowano wzmożonej częstości chorób infekcyjnych. Negowano kontakt z substancjami toksycznymi. Jeden pacjent leczony był trzy lata przed rozpoznaniem leukopenii Interferonem z powodu zakażenia wirusem HCV. Wprawdzie zaburzenia hematologiczne pod postacią leukopenii oraz neutropenii obserwowane są u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem HCV (12), jednakże u chłopca nie odnotowano ich przed rozpoczęciem terapii Interferonem. Ponadto, leukopenia i neutropenia są jedynie przejściowo obserwowanym objawem podczas stosowania interferonu (13).

U skierowanych do nas pacjentów (należy podkreślić, że dzieci przebywają pod kontrolą przez 1-4 lata), w kontrolnych badaniach laboratoryjnych wykonanych w klinice, potwierdzono przedłużającą się leukopenię. Średnia wartość leukocytozy wynosiła $3,06 \times 10^9/l$, przy najniższej $2,46 \times 10^9/l$, zaś średnia liczba neutrocytów $1,15 \times 10^9/l$, przy najniższej $0,62 \times 10^9/l$. Stężenie hemoglobiny oraz liczba płytek krwi pozostawały w granicach normy. Badaniami biochemicznymi oraz serologicznymi wykluczono współistnienie stanu zapalnego. Wobec

Tabela I. Liczba leukocytów, neutrocytów, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi u poszczególnych pacjentów oraz ich wartości średnie i mediany (F – dziewczęta, M – chłopcy).

Table I. Number of leukocytes, neutrocytes, hemoglobin concentration, platelets, mean values, and medians in analyzed patients (F – girls, M – boys).

Pacjent Patient	Płeć Gender	Wiek Age years	Leukocytoza Leucocytosis 10 ⁹ /l	Neutrocyty Neutrocytes 10 ⁹ /l	Hemoglobina Hemoglobin g/dl	Płytki krwi Platelets 10 ⁶ /l
SD	F	15	2,51	1,29	127	213
KH	F	17	2,96	0,910	13,3	245
KM	F	12	2,65	1,07	12	193
SA	F	14	2,5	1,02	11,3	313
KA	F	12	3,33	0,89	14,3	163
LK	F	11	2,75	0,107	13,2	250
SP	M	12	3,36	0,106	12,7	250
ŁR	M	16	2,9	0,602	13,4	224
OM	M	17	3,08	1,42	15,8	213
WJ	M	10	2,97	1,06	12,8	183
MJ	M	12	3,15	1,37	12,8	192
BM	M	17	3,24	1,24	14,1	251
KJ	M	12	2,9	0,9	12,8	225
DO	M	16	3,44	1,39	12,9	262
DD	M	12	3,38	1,47	13,4	257
GP	M	17	3,38	1,45	14	226
FK	M	14	3,7	0,91	13,5	240
BK	M	11	2,88	1,34	13	152
KJ	M	13	3,53	0,89	12,2	154
KG	M	14	3,15	1,73	13,7	190
DM	M	12	2,46	1,06	12,8	187
Średnie Mean values		13,62	3,06	1,15	13,2	218
Mediany Medians		12	2,75	1,07	13	224

Tabela II. Wartości średnie (%) oraz mediany analizowanych komórek szpiku badanych pacjentów.

Table II. Mean values (%) and medians of analyzed patients bone marrow cells.

Płeć Gender	Wiek Age	Erytroblasty Erythroblasts	Mieloblasty Mieloblasts	Promielocyty Promyelocytes	Mielocyty Myelocytes	Metamielocyty Metamyelocytes
Średnie Mean values	13,62	21,92	1,63	3,32	8,39	8,55
Mediany Medians	12,0	27,2	1,6	3	7,3	5,1

Tabela II. Cd.

Table II. Cd.

Płeć <i>Gender</i>	Pałki <i>Bands</i>	Neutrofile <i>Neutrophils</i>	Eozynofile <i>Eosinophils</i>	Granulopoeza <i>Granulopoesis</i>	Megakariocyty <i>Megakaryocytes</i>	Limfocyty <i>Lymphocytes</i>	Monocyty <i>Monocytes</i>
Średnie <i>Mean values</i>	9,61	16,96	3,55	52,1	0,24	22,04	2,97
Mediany <i>Medians</i>	8,3	17,3	2	45,5	0,4	25,6	1

Tabela III. Wartości prawidłowego mielogramu (%) i ich wahania w wieku szkolnym (na podst. pozycji piśmiennictwa 12).

Table III. The number of precursor cells (%) in children in school age (based on reference 12).

Rodzaj komórki prekursorowej <i>Type of precursor cell</i>	%
Erytroblasty zasadochłonne <i>Basophilic erythroblasts</i>	(1,0-8,0) 3,0
Erytroblasty ortochromatyczne <i>Orthochromatic erythroblasts</i>	(5,5-20,0) 11,0
Erytroblasty kwasochłonne <i>Eosinophilic erythroblasts</i>	(5,0-20,0) 11,0
Erytroblasty razem <i>All erythroblasts</i>	20,0
Mieloblasty <i>Mieloblasts</i>	(0,2-5,0) 1,0
Promielocyty <i>Promielocytes</i>	(0,5-10,0) 3,0
Mielocyty <i>Myelocytes</i>	(5,0-25,0) 15,0
Metamielocyty <i>Metamyelocytes</i>	(5,0-25,0) 15,0
Pałeczki <i>Bands</i>	(5,0-25,0) 12,5
Neutrofile <i>Neutrophils</i>	(1,0-15,0) 8,0
Kwasochłonne <i>Eosinophils</i>	(1,0-7,0) 4,0
Zasadochłonne <i>Basophils</i>	(0,0-1,0) 0,0
Granulopoeza razem <i>All granulopoietic cells</i>	58,5
Monocyty <i>Monocytes</i>	(0,5-4,0) 1,5
Limfocyty <i>Lymphocytes</i>	(10,0-35,0) 20,0
Komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego <i>Reticulino-endothelial cells</i>	(0,2-2,5) 0,5
Plazmocyty <i>Plasmocytes</i>	0,5
Megakariocyty <i>Megakaryocytes</i>	0,5

nieznalezienia przyczyny utrzymującej się leukopenii, wykonano u dzieci biopsję szpiku i na jej podstawie wykluczono stany jego niewydolności oraz choroby rozrostowe, a komórkowość preparatów oceniono jako bogatą. Średnie wartości prekursorów komórek szpiku porównano statystycznie z wartościami referencyjnymi (11). Stwierdzono, że wprawdzie wartości analizowanych parametrów pozostawały w zakresie danych referencyjnych, jednakże w porównaniu ze średnimi wynikami populacji generalnej odpowiadających im oznaczeń istnieją statystycznie znamienne różnice. Podkreślenia wymaga fakt, że wartości średnie mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofili badanych dzieci były znamienne niższe, podczas gdy wartości średnie mieloblastów, postaci segmentowanych oraz monocytów były statystycznie znamienne wyższe niż wartości średnie populacji generalnej. W porównaniu z upośledzeniem granulopoezy pacjentów z ciężką, wrodzoną neutropenią, u których uwarunkowane genetycznie zahamowanie dojrzewania występuje na poziomie promielocytu, badane przez nas dzieci z leukopenią prezentowały znamienne niższe wartości średnie komórek bardziej dojrzałych: mielocytów, metamielocytów, postaci pałeczkowatych oraz komórek kwasochłonnych. Z kolei wartości średnie monocytów były statystycznie wyższe. Podobne zjawisko kompensujące występuje u pacjentów z autoimmunologiczną neutropenią niemowlęcą (10). Przyczyna znamienne wyższych, choć nie przekraczających wartości referencyjnych, średnich wartości mieloblastów w badanej grupie w porównaniu z populacją generalną jest niejasna.

Przeprowadzone badania nasuwają pytanie, czy stwierdzone przez nas statystycznie znamienne wyższe, choć nie przekraczające wartości referencyjnych, średnie wartości mieloblastów, postaci segmentowanych oraz monocytów, jak również znamienne statystycznie niższe wartości średnie mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofili w porównaniu do populacji generalnej, mogą być przyczyną utrzymującej się długotrwałej leukopenii u badanych dzieci niewykazujących żadnych klinicznych odchyleń od normy. Odpowiedzi wymaga również pytanie, czy stan taki należy traktować jako cechę osobniczą, pozostającą w granicach fizjologii, czy też jest to już stan odbiegający od normy.

Biorąc pod uwagę fakt, że troje dzieci z badanej grupy miało obciążający wywiad (babcia jednego z dzieci

i ojciec u dwojga innych dzieci mieli przewlekłą leukopenię) należałoby rozważyć uwarunkowania genetyczne i przeprowadzić w tym kierunku odpowiednie badania w poradni genetycznej.

Wszyscy pacjenci pozostają pod opieką kliniki, a w regularnie wykonywanych badaniach morfologii obniżona leukocytoza utrzymuje się nadal. W badaniu fizykalnym pacjenci nie demonstrują żadnych odchyłeń od normy, jak również nie zgłaszają jakichkolwiek dolegliwości.

Ze względu na małą liczebność badanej grupy, możliwe jest jedynie opracowanie wstępnych obserwacji i wniosków. Stwierdzone różnice w wartościach komórek prekursorowych leukocytów wskazują, że zasadna jest kontynuacja badań na większej populacji pacjentów z przewlekłą leukopenią przebiegającą bez objawów klinicznych choroby, jak również dalsze ich monitorowanie.

WNIOSKI

1. Hipoteza, że stwierdzone różnice w liczebności poszczególnych populacji komórek szpiku mogą mieć wpływ na liczbę leukocytów we krwi, wymagałaby potwierdzenia w dalszych badaniach na większym materiale.
2. Biorąc pod uwagę fakt, że troje dzieci miało obciążający wywiad rodzinny (jednego dziecka – babcia, a u dwojga ojcowie wykazywali długotrwałą leukopenię) można podejrzewać uwarunkowania genetyczne.

PIŚMIENICTWO

1. *Matysiak M.*: Czego można się dowiedzieć z morfologii krwi obwodowej *Matysiak M.*, red. *Hematologia w praktyce pediatricznej*. Biblioteka Pediatrii. Wydawnictwo Lekarskie. PZWL, Warszawa 2002, 13-20.
2. *Mariańska B.*: Zasady funkcjonowania laboratorium hematologicznego. Najczęściej wykonywane badania diagnostyczne. W: *Badania laboratoryjne w hematologii* pod red. *Mariańska B., Fabijańska-Mitek J., Windyga J.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, 2006, 83-149.
3. *Fusilli G., Merico G.*: Atypical infectious mononucleosis with leucopenia. *Acta Paediatr.* 2010, 99(8), 1115-1116.
4. *Husain E.H., Mullah-Ali A., Al-Sharidah S., Azab A.F., Adekile A.*: Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012, 31(6), 575-577.
5. *Nassem S., Varma N., Das R., Ahuuwalia J., Sachdeva M.U., Marwaha R.K.*: Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2011, 54(1), 75-80.
6. *Yang W., Zhang P., Hama A., Ito M., Kojami S., Zhu X.*: Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system. *Int. J. Hematol.* 2012, 96(1), 34-38.
7. *Tamashiro M.S., Aikawa N.E., Campos L.M., Cristofani L.M., Odone-Filho V., Silva C.A.*: Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011, 66(10), 1665-1669.
8. *Tharmalingam H., Naresh K., Bain B.J., Pavlu J.*: Hypoplastic presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Hematol.* 2012, 87, 702.
9. *Gokce M., Bilginer Y., Besbas N., Ozaltin F., Cetin M., Gumruk F., Ozen S.*: Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012, 21(8), 878-884.
10. *Kaczorowska-Hać B., Wierzbka J., Stefanowicz J., Sielachowicz K., Wlazłowski M., Balcerska A.*: Neutropenia niemowlęca – czasem przewlekła i łagodna – obserwacje własne. *Med. Wieku Rozwojowego*, 2008, XII, 3, 767-770.
11. *Ochocka M.*: Układ krwiotwórczy. w *Kopczyńska J.*, red. *Normy w pediatrii*. Biblioteka Pediatrii. Wydawnictwo Lekarskie. PZWL, Warszawa, 1996, 110-132.
12. *Tawadrous G.A., Aziz A.A., Amin D.G., Eldemery A., Mostafa M.A.*: RANTES, TNF- α , Oxidative Stress, and Hematological Abnormalities in Hepatitis C Virus Infection. *J. Investiq. Med.* 2012, 60(6), 878-882. doi: 10.231/JIM.0b013e318254519e.
13. *Druyts E., Thorlund K., Wu P., Kanfers S., Yaya S., Cooper C.L., Mills E.J.*: Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2012 Dec 27. (Epub ahead of print).

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 09.04.2014 r.

Zaakceptowano/Accepted: 01.07.2014 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Barbara Kaczorowska-Hać

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk

tel. (+48 58) 349-28-60

fax (+48 58) 349-28-47

e-mail: bakaczor@gumed.edu.pl