

ZANIM USTALISZ ROZPOZNANIE, ZINTERPRETUJ TO BADANIE

RADA NAUKOWA DZIAŁU



Dr n. med.
Anna Turska-Kmieć
(przewodnicząca)



Prof. dr hab. n. med.
Teresa Jackowska



Dr hab. n. med.
Henryk Mazurek



Dr hab. n. med.
Magda Rutkowska



Prof. dr hab. n. med.
Piotr Socha

Ocena stężeń immunoglobulin w surowicy krwi dwojga niemowląt

Beata Wolska-Kuśnierz

Klinika Immunologii,
Instytut „Pomnik-Centrum
Zdrowia Dziecka”
Kierownik kliniki:
Prof. dr hab. n.med.
Ewa Bernatowska
al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
e-mail:
oddzial.immunologia@czd.pl

Zinterpretuj badanie stężeń immunoglobulin w surowicy (tab. 1) oraz ustal dalsze postępowanie u dwojga niemowląt w wieku 6 miesięcy. W pierwszym przypadku badanie wykonano u 6-miesięcznej dziewczynki, 2 tygodnie po epizodzie zapalenia oskrzeli. W drugim przypadku stężenia immunoglobulin oceniano u 6-miesięcznego chłopca cierpiącego na przewlekły nieżyt nosa od około 2 miesięcy.

TABELA 1. Stężenia immunoglobulin w surowicy u dwojga niemowląt w wieku 6 miesięcy

Przypadek	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
1	1,8	0,07	0,34
2	2,0	<0,07	0,10

Interpretacja wyników badań

PRZYPADEK 1

W ocenie stężeń immunoglobulin stwierdzono: stężenie IgG nieznacznie poniżej normy dla wieku, stężenie IgA oraz IgM w zakresie normy dla dziecka 6-miesięcznego.

PRZYPADEK 2

U 6-miesięcznego chłopca stwierdzono: stężenie IgG w dolnym zakresie normy dla wieku, stężenie IgA poniżej progu wykrywalności oraz zmniejszenie stężenie IgM.

Omówienie

Przypadek 1. Oznaczenie stężenia immunoglobulin u 6-miesięcznej dziewczynki zostało wykonane po epizodzie zapalenia oskrzeli z obturacją, które leczono w warunkach ambulatoryjnych. W badaniu podmiotowym nie stwierdzono obciążającego wywiadu rodzinnego, dziewczynka ma zdrowego 3-letniego brata. Urodziła się z ciążą II, porodu II, siłami natury, okres okołoporodowy był niepowikłany, masa urodzeniowa 3340 g. Dziecko otrzymało szczepienie przeciw gruźlicy oraz 2 dawki szczepionki 6-walentnej (DTaP+IPV+Hib+WZWB), nie obserwowano niepożądanych odczynów poszczepiennych. Do tej pory, poza powyższym epizodem zapalenia oskrzeli, dziecko nie chorowało, stale przybiera na wadze, rozwój psychoruchowy jest prawidłowy.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyień, blizna po szczepieniu przeciw gruźlicy była zagojona, masa ciała wynosiła 7300 g.

Przypadek 2. Sześciomiesięczny chłopczyk urodził się z C III, P II, ma dwie zdrowe siostry, z wywiadu od matki wiadomo, że brat matki zmarł w pierwszych miesiącach życia na zapalenie płuc. Okres okołoporodowy był niepowikłany, masa urodzeniowa wynosiła 3700 g. Dziecko otrzymało szczepienie przeciw gruźlicy, 3 dawki szczepienia przeciw WZW typu B oraz 3 dawki szczepionki 5-walentnej (DTaP+IPV+Hib), jest karmione pokarmem matki. Od 3 miesiąca życia u chłopca obserwuje się przewlekły katar, nie rozpoznawano do tej pory zapaleń oskrzeli ani płuc, dziecko nie było leczone antybiotykami. Było 3-krotnie miejscowo leczone nystatyną z powodu pleśniawek jamy ustnej. Od 3 miesiąca życia dziecko słabo przybiera na wadze, okresowo oddaje stolce z domieszką śluzu.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: stan ogólny dziecka dość dobry, masa ciała 5800 g (poniżej 3 centyla), tkanka podskórna, szczególnie na pośladkach i udach słabo rozwinięta, na skórze lewego ramienia zaczerwienienie z wyczuwalną grudką podskórną wielkości około 5 mm w miejscu wykonanego szczepienia przeciwko gruźlicy, nie stwierdzono innych zmian skórnych. W trakcie badania u dziecka stwierdzono nieżyt nosa, na błonach śluzowych policzków widoczne białe naloty pleśniawkowe, migdałki podniebienne niewidoczne za łukami podniebiennymi, nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych, hepatosplenomegalii ani zmian osłuchowych nad polami płucnymi.

Badania dodatkowe

Aby ustalić dalszy tryb postępowania u obojga dzieci, zalecono wykonanie morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym (tab. 2).

W pierwszym przypadku badanie wypadło prawidłowo, wykazano również prawidłowe odsetki oraz liczby bezwzględne poszczególnych krwinek białych w rozmazie mikroskopowym.

W drugim przypadku wykazano nieznaczną niedokrwistość normocytarną (zmniejszoną liczbę krwinek czerwonych oraz stężenie hemoglobiny, przy prawidłowych wartościach MCV i MCHC), prawidłową liczbę płytek krwi oraz krwinek białych. W rozmazie mikroskopowym wykazano zmniejszenie zarówno odsetka, jak i liczby bezwzględnej limfocytów, nie wykazano neutropenii ani zwiększonej liczby eozynofili.

Dalsze postępowanie i rozpoznanie

W pierwszym przypadku stan kliniczny 6-miesięcznej dziewczynki był bardzo dobry. Poza jednym epizodem zakażenia dolnych dróg oddechowych niemowlę nie wykazywało żadnych niepokojących objawów w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka był prawidłowy. W wykonanych badaniach stwierdzono jedynie nieznacznie zmniejszone stężenie immunoglobuliny IgG, przy prawidłowej synte-

TABELA 2. Wyniki morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym

Parametr	Przypadek 1	Przypadek 2
Krwinki białe (WBC)	11,7x10 ³ /μl	6,2x10 ³ /μl
Krwinki czerwone (RBC)	4,4x10 ⁹ /μl	3,4x10 ⁹ /μl
Hemoglobina (Hb)	11,6 g/dl	10,1 g/dl
Hematokryt (Ht)	38%	32%
MCV	91 fl	78 fl
MCHC	34 g/dl	30 g/dl
Płytki krwi (PLT)	280x10 ³ /μl	215x10 ³ /μl

W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono:

Neutrofile	29% (3,39 tys./μl)	56% (3,47 tys./μl)
Limfocyty	61% (7,14 tys./μl)	31% (1,92 tys./μl)
Monocyty	6% (0,7 tys./μl)	5% (0,31 tys./μl)
Granulocyty kwasochłonne	3% (0,35 tys./μl)	7% (0,43 tys./μl)
Granulocyty zasadochłonne	1% (0,12 tys./μl)	1% (0,06 tys./μl)

zie IgA i IgM, dokładna ocena morfologii i rozmazu krwi obwodowej wypadła prawidłowo. Dziewczynkę skierowano na planową konsultację immunologa z podejrzeniem przemijającej hipogammaglobulinemii niemowląt. Ostatecznie rozpoznanie to zostało potwierdzone w toku dalszej obserwacji w poradni immunologicznej. Badania kontrolne wykonywane w kilkumiesięcznych odstępach wykazały systematyczny wzrost stężeń IgG i ostatecznie dziewczynka osiągnęła prawidłowe dla wieku stężenia tej immunoglobuliny w 15 miesiącu życia. Nie obserwowano u niej zwiększonej częstości ani ciężkich zakażeń, nadal rozwijała się prawidłowo. U pacjentki realizowano szczepienia ochronne, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień zalecanych, w tym przeciwko pneumokokom i meningokokom. Po badaniach kontrolnych w 15 miesiącu życia zrealizowano również szczepienia zawierające żywe drobnoustroje: przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.

W drugim przypadku dziecko zostało skierowane na pilną diagnostykę na oddziale specjalistycznym z podejrzeniem pierwotnego niedoboru odporności. Niepokój lekarza oceniającego stan kliniczny chłopca wzbudziły dane z wywiadu rodzinnego (zgon niemowlęcia płci męskiej z powodu zakażenia), słaby przyrost masy ciała, nawracające i widoczne w badaniu przedmiotowym pleśniawki jamy ustnej, przewlekły nieżyt nosa oraz odczyn w miejscu szczepienia żywą szczepionką przeciwko gruźlicy. Wykonane badania dodatkowe, w których stwierdzono zmniej-

szone stężenie immunoglobulin IgA i IgM oraz limfopenię w rozmazie krwi obwodowej, skłoniły lekarza do zlecenia wykonania u chłopca natychmiastowej bardziej szczegółowej diagnostyki układu odpornościowego.

Wykonane w ośrodku specjalistycznym badania dodatkowe ujawniły głębokie zaburzenia w zakresie wytwarzania i funkcji limfocytów i ostatecznie rozpoznano u chłopca ciężki złożony niedobór odporności. Dziecko zostało zakwalifikowane do przeszczepienia szpiku od zdrowej siostry, które zostało przeprowadzone w 7 miesiącu życia. Po transplantacji chłopiec uzyskał pełną korektę defektu odporności.

Rozpoznanie

Przypadek 1. Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt.

Przypadek 2. Ciężki złożony niedobór odporności.

Omówienie problemu diagnostycznego

Dla prawidłowej interpretacji stężeń immunoglobulin IgG, IgA, IgM w surowicy konieczna jest znajomość zakresów referencyjnych stężeń immunoglobulin, w zależności od wieku dziecka. W tabeli 3 przedstawiono wartości referencyjne stężeń IgG, IgA, IgM w surowicy zdrowych dzieci i osób dorosłych, mieszkańców województwa mazowieckiego, opracowane w 2010 roku. Wytwarzanie

TABELA 3. Stężenia immunoglobulin w surowicy zdrowych dzieci i dorosłych

Wiek	IgG g/l*	IgA g/l*	IgM g/l*
Krew pępowinowa	9,87 (5,83-12,70)	0,06 (<0,06-0,06)	0,07 (0,04-0,21)
1-7 dni	9,04 (6,33-11,60)	0,06 (<0,06-0,06)	0,092 (0,045-0,21)
8 dni-2 mies.	5,95 (3,36-10,50)	0,062 (<0,06-0,07)	0,28 (0,21-0,51)
3-5 mies.	2,97 (1,93-5,32)	0,13 (<0,06-0,77)	0,38 (0,23-0,69)
6-9 mies.	3,24 (1,97-6,71)	0,16 (0,065-0,52)	0,43 (0,21-0,89)
10-15 mies.	4,20 (2,19-7,56)	0,17 (0,07-0,45)	0,47 (0,21-1,04)
16-24 mies.	6,27 (3,62-12,20)	0,31 (0,13-0,93)	0,68 (0,39-1,54)
25 mies.-5 lat	7,55 (4,38-12,30)	0,54 (0,10-1,33)	0,67 (0,30-1,12)
5 1/12-10 lat	11,11 (8,53-14,40)	1,06 (0,38-2,35)	0,71 (0,36-1,98)
10 1/12-14 lat	11,31 (7,08-14,40)	1,22 (0,62-2,30)	0,90 (0,50-2,13)
14 1/12-18 lat	10,82 (7,06-14,40)	1,19 (0,85-1,94)	0,76 (0,44-1,13)
Dorośli	10,51 (6,62-15,80)	1,60 (0,52-3,44)	0,99 (0,53-3,44)

*Podano średnie geometryczne stężeń immunoglobulin oraz w nawiasach wartości 5 i 95 centyla.

Za: Wolska-Kuśnierz B., Gregorek H. i wsp. Wartości referencyjne stężeń immunoglobulin G, A, M i D w surowicy zdrowych dzieci i osób dorosłych, mieszkańców województwa mazowieckiego. *Standarty Med.* 2010;7(3):524-532.

poszczególnych klas immunoglobulin zmienia się w przebiegu naturalnego dojrzewania układu odporności u zdrowej populacji. Wytwarzanie immunoglobulin rozpoczyna się w życiu płodowym, a następnie stopniowo się zwiększa po urodzeniu w odpowiedzi na stymulację antygenami pokarmowymi i mikroorganizmami. Początkowo duże stężenie IgG we krwi pępowinowej u noworodków jest wynikiem utrzymującego się IgG pochodzenia matczynego, przekazanego przez łożysko w okresie ciąży. Sukcesywny spadek matczynych IgG na skutek katabolizmu w kolejnych miesiącach życia zachodzi równocześnie ze stopniowym wzrostem syntezy własnych immunoglobulin. Okres tzw. fizjologicznej hipogammaglobulinemii, czyli najmniejszego stężenia IgG, przypada na 2-6 miesiąc życia. W kolejnych latach życia synteza IgG sukcesywnie się zwiększa, osiągając wartości występujące u dorosłych między 5 a 10 rokiem życia. Immunoglobuliny IgM i IgA nie przechodzą przez łożysko, stąd są niewykrywalne we krwi pępowinowej lub ich stężenia są bardzo małe. Już w pierwszych miesiącach życia stężenie IgM szybko narasta, między 1 a 2 r.ż. utrzymuje się na podobnym poziomie, w końcu między 10 a 14 r.ż. osiąga stężenia obserwowane u dorosłych. Synteza IgA w początkowym okresie życia przebiega zdecydowanie wolniej niż IgM i IgG, osiągając wartości średnie obserwowane u dorosłych między 10 a 14 r.ż.

Przyczyny niedoborów w zakresie wytwarzania immunoglobulin, tzw. hipogammaglobulinemii, obejmują zarówno pierwotne, jak i wtórne niedobory odporności. Najczęstsze przyczyny niedoborów syntezy przeciwciał przedstawiono w tabeli 4.

Szczególnie w przypadku najmłodszych dzieci, w pierwszym roku życia, prawidłowa interpretacja wyników stężeń immunoglobulin, w połączeniu z właściwą oceną stanu klinicznego dziecka, decyduje o prawidłowym postępowaniu i może zadecydować o dalszych jego losach. U niemowlęcia możemy mieć do czynienia z przemijającą hipogammaglobulinemią niemowląt, która występuje stosunkowo często i zwykle ma łagodny przebieg. Jest to również okres, w którym ujawniają się najcięższe wrodzone defekty odporności, w których wdrożenie natychmiastowej diagnostyki i leczenia decyduje o rokowaniu.

Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt charakteryzuje się opóźnioną syntezą własnych immunoglobulin, utrzymującą się do 18-36 m.ż. U części dzieci obserwuje się zwiększoną częstość zakażeń, głównie układu oddechowego, natomiast u innych przebieg jest bezobjawowy. Konieczne jest wykluczenie innych przyczyn niedoboru syntezy przeciwciał, a ostateczne rozpoznanie ustalone jest wówczas, gdy uzyskamy normalizację stężeń immunoglobulin w kolejnych badaniach kontrolnych.

TABELA 4. Najczęstsze przyczyny niedoborów immunoglobulin

Pierwotne niedobory odporności (PNO)	
PNO przebiegające z przewagą zaburzeń syntezy przeciwciał (zaburzenia limfocytów B) Agammaglobulinemie Hipogammaglobulinemie <ul style="list-style-type: none"> • Pospolity zmienny niedobór odporności • Izolowany niedobór IgA • Izolowany niedobór podklas IgG • Izolowany niedobór swoistych przeciwciał IgG • Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt • Defekty przełączania klas immunoglobulin/ zespoły hiper IgM 	Złożone PNO przebiegające z przewagą defektów limfocytów T (skojarzone zaburzenia funkcji limfocytów T i B) Ciężkie złożone niedobory odporności Zespół Wiskotta-Aldricha Zespół Di George'a Zespół Nijmegen Zespół ataksja-teleangiektazja Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X
Wtórne niedobory odporności	
Spowodowane hiperkatabolizmem immunoglobulin	
Spowodowane nadmierną utratą immunoglobulin (zespoły nerczycowe, rozległe oparzenia, limfangiektazje, przewlekła, ciężka biegunka)	
Nieprawidłowości chromosomowe	Trisomia 21, trisomia 8, monosomia 22, zespół chromosomu 18q-
Choroby zakaźne	Wrodzone zakażenie wirusem różyczki, HIV, CMV, <i>Toxoplasma gondii</i> , EBV
Choroby nowotworowe	Przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki nieziarnicze, niedobór odporności z grasiczakiem
Polekowe	Glikokortykosteroidy, sulfasalazyna, leki przeciwmalaryczne, kaptopril, karbamazepina, sole złota, penicylamina, fenytoina

Postępowanie w przypadku rozpoznania przemijającej hipogammaglobulinemii niemowląt polega przede wszystkim na pilnej obserwacji klinicznej, śledzeniu dynamiki wzrostu przeciwciał w badaniach kontrolnych oraz realizowaniu odpowiednio dobranych szczepień ochronnych. Tylko w nielicznych przypadkach, przy występowaniu częstych zakażeń, konieczna jest okresowa, profilaktyczna antybiotykoterapia lub okresowe leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin.

Ciężkie złożone niedobory odporności stanowią grupę defektów odporności, w których obserwuje się głębokie zaburzenia w zakresie liczby i funkcji limfocytów T oraz B. Klasyczne objawy kliniczne w postaci ciężkich, niepoddających się leczeniu zakażeń czy ciężkich zakażeń z udziałem patogenów oportunistycznych, np. pneumocystozowego zapalenia płuc, mogą być pierwszym objawem niedoboru odporności. W takich przypadkach diagnostyka układu odporności przeprowadzana jest zwykle dość szybko. Często jednak objawy ciężkiego niedoboru odporności w pierwszych miesiącach życia dziecka są mniej alarmujące i obejmują np. słaby przyrost masy ciała czy przewlekły katar. W pierwszych miesiącach życia niemowlę jest chronione przez przeciwciała pochodzące od matki: przekazane przez łożysko, jak również wydzielnicze IgA przekazywane w pokarmie matki. Bardziej swoiste objawy, takie jak nawracające pleśniawki lub nieprawidłowy odczyn po żywej szczepionce przeciwko gruźlicy, zawsze powinny wzbudzić niepokój lekarza, nawet przy braku innych cech sugerujących niedobór odporności. Obciążone wywiady rodzinne, które niestety często nie są ujawniane w czasie rutynowego badania pediatrycznego, stanowią niejednokrotnie klucz do wczesnej diagnostyki chorych z niedoborami odporności.

Podstawowym, tanim i łatwo dostępnym badaniem laboratoryjnym, jakim dysponuje lekarz pierwszego kontaktu, jest morfologia krwi. Prawidłowa interpretacja tego badania również może być niezwykle istotna we wstępnej diagnostyce dziecka z pierwotnym niedoborem odporności. Zdecydowanie dokładniejsza i zalecana jest ocena rozmazu mikroskopowego, a nie rutynowo wykonywanego wraz z morfologią rozmazu „komputerowego”. Znajomość norm oraz fizjologicznych zmian zachodzących wraz z wiekiem w rozmazie krwi obwodowej jest niezbędna do prawidłowej oceny badania. Na przykład dla dziecka w wieku 6 miesięcy prawidłowa liczba krwinek białych wynosi średnio 10,5 tys./ μ l, a zakres normy wynosi 5,0-15,0 tys./ μ l. We krwi obwodowej niemowląt od 2 tygodnia życia przeważają limfocyty, które zazwyczaj stanowią ponad 60% wszystkich krwinek białych. Dopiero około 4 roku życia stopniowo zwiększa się i uzyskuje przewagę odsetek neutrofilów, a równolegle zmniejsza się udział procentowy limfocytów. Tak więc u najmłodszych dzieci od 2 tygodnia życia do około 9 miesiąca życia obserwujemy największe odsetki i liczby bezwzględne limfocytów, a dolna granica normy dla liczby limfocytów przekracza

3,0 tys./ul. Przy ocenie rozmazów krwi należy zwrócić uwagę nie tylko na procenty, ale przede wszystkim liczby bezwzględne poszczególnych rodzajów białych krwinek. Liczby bezwzględne komórek, a nie ich odsetek, decydują o rozpoznaniu np. neutropenii czy limfopenii.

Podsumowanie

Oznaczanie stężeń immunoglobulin w surowicy jest obecnie coraz bardziej dostępnym i stosunkowo niedrogim badaniem laboratoryjnym, wykonywanym nie tylko przez lekarzy specjalistów, ale również zlecanym w ramach podstawowej opieki zdrowotnej w opiece ambulatoryjnej i szpitalnej. Oznaczenie stężeń IgG, IgA i IgM jest jednym z podstawowych badań oceniających funkcję układu odporności. Wskazania do wykonywania oznaczeń są liczne i obejmują przede wszystkim diagnostykę pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności. W tabeli 5 przedstawiono 10 objawów ostrzegawczych pierwotnych niedoborów odporności, które stanowią praktyczną wskazówkę dla lekarzy. Stwierdzenie dwóch lub więcej z tych objawów u dziecka powinno skłaniać do podjęcia diagnostyki w kierunku niedoborów odporności. Z drugiej strony należy pamiętać, iż u zdrowych dzieci, z prawidłowo funkcjonującym układem odporności, możemy obserwować nawet do ośmiu zakażeń dróg oddechowych w ciągu roku, szczególnie jeśli dziecko ma starsze rodzeństwo lub uczęszcza do żłobka czy przedszkola. Jeśli przebieg tych zakażeń jest łagodny i między nimi dziecko jest całkowicie zdrowe, nie ma wskazań do wykonywania diagnostyki w kierunku niedoboru odporności.

TABELA 5. Dziesięć objawów ostrzegawczych sugerujących pierwotne niedobory odporności u dzieci

1. Cztery lub więcej zapaleń uszu w ciągu roku.
2. Dwa lub więcej zapaleń zatok w ciągu roku.
3. Antybiotykoterapia trwająca 2 mies. lub dłużej z niewielką poprawą.
4. Dwa lub więcej zapaleń płuc w ciągu roku.
5. Brak przyrostu masy ciała i zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka.
6. Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe.
7. Uporczywe pleśniawki w jamie ustnej lub zakażenia grzybicze skóry.
8. Konieczność długotrwałego leczenia zakażeń dożylnymi antybiotykami.
9. Dwa lub więcej ciężkich zakażeń, takich jak: zapalenie mózgu, kości, skóry, posocznica.
10. Wywiad rodzinny wskazujący na występowanie pierwotnych niedoborów odporności.

Opracowane przez Medyczny Komitet Doradczy Fundacji im. Jeffreya Modella.

Przykłady omówionych powyżej niemowląt zwracają uwagę na decydującą rolę prawidłowo przeprowadzonych badań podmiotowego i przedmiotowego przez lekarza pierwszego kontaktu. W pierwszym przypadku można podać w wątpliwość, czy istniały wskazania do wykonania oceny immunoglobulin w surowicy u dziecka po jednym epizodzie łagodnie przebiegającego zapalenia oskrzeli. W drugim przypadku, nawet bez wykonywania badania immunoglobulin, stwierdzono alarmujące objawy, które same w sobie skłaniały do poddania dziecka pilnej diagnostyce. Z obserwacji własnych i podsumowań dotyczących dzieci z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności wynika, że często pierwsze, łagodniejsze objawy deficytu odporności są niedostrzegane. Nie zawsze prawidłowo interpretowane są wyniki morfologii krwi z rozmazem, wykonywanej z różnych wskazań, a w której mamy szansę dostrzec nieprawidłowości, jeszcze przed ujawnieniem się objawów klinicznych deficytu odporności. W Poradni Immunologii CZD często spotykamy się z przypadkami zlecenia diagnostyki u dzieci z podejrzeniem lub nawet z rozpoznaniem niedoboru odporności,

ustalonym na podstawie błędnej oceny wyników immunoglobulin. Najczęstszym błędem jest ocena wyników u dzieci oparta na normach dla dorosłych. Wynikające z tego konsekwencje to nie tylko niepotrzebne oczekiwanie i wizyta u specjalisty, ale również niepotrzebny stres dla dziecka i jego opiekunów.

Zalecane piśmiennictwo

- Bernatowska E. Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej. W: *Pediatrics*. Pod redakcją Krystyny Kubickiej i Wandy Kawalec. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1999:744-769.
- Bernatowska E. Jak rozpoznawać i leczyć pierwotne niedobory odporności. *Pediatrics po Dyplomie*. 2010;14(3):83-94.
- Hematologia wieku rozwojowego. W: *Pediatrics*. Pod redakcją Krystyny Kubickiej i Wandy Kawalec. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1999:402.
- Piątosa B, Wolska-Kuśnierz B, Pac M i wsp. B Cell Subsets in Healthy Children: Reference Values for Evaluation of B Cell Maturation Process in Peripheral Blood. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry*. 2010;78B:372-381.
- Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H i wsp. Wartości referencyjne stężeń immunoglobulin G, A, M i D w surowicy zdrowych dzieci i osób dorosłych, mieszkańców województwa mazowieckiego. *Standardy Med.* 2010;7(3):524-532.

Dokończenie piśmiennictwa ze str. 75

13. Quinn GE. What do you do about ROP screening in "big" babies? *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1072-1073.
14. Seroczyńska M, Gralek M, Kanigowska K. Analiza zmian przyczyn ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci i młodzieży urodzonych w latach 1974-2004. *Med. Wieku Rozw.* 2007; 11:193-216.
15. Holmström G, Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:143-150.
16. Jacobson L, Ygge J, Flodmark O. Nystagmus in periventricular leukomalacia. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1026-1032.
17. Basic and Clinical Science Course. Okulistyka Pediatria i zez. Wyd. I polskie pod red. M. Gralek. Urban & Partner, Wrocław 2003:410-413.
18. High Risk Follow-up Working Group (Kowloon Region): Chan SH, Lee MYV, Tang KM, Morris MFW, Tong TF, Leung CKL, Chan LTW, Law CW. Neurodevelopmental outcomes of extreme-low-birth-weight infants born between 2001 and 2002. *Hong Kong Med J*. 2008;14:21-28.
19. Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Ghasemi F, Nili-Ahmadabadi M. Surgical management in advanced stages of retinopathy of prematurity; our experience. *J Ophthalmic Vision Res*. 2009;4:185-190.
20. Salvin JH, Lehman SS, Jin J, Hendricks DH. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21:329-334.
21. Hellgren G, Willett K, Engstrom E, et al. Proliferative retinopathy is associated with impaired increase in BDNF and RANTES expression levels after preterm birth. *Neonatology*. 2010;98:409-418.
22. O'Connor AR, Stewart CE, Singh J, Fielder AR. Do infants of birth weight less than 1500 g require additional long term ophthalmic follow up? *Br J Ophthalmol*. 2006;90:451-455.
23. Shu Fen H, Mathew MRK, Wykes W, Lavy T, Marshall T. Retinopathy of Prematurity: An optimum screening strategy. *JAAPOS*. 2005;9:584-588.
24. Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:249-257.
25. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Tung B, Redford M. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:663-671.
26. Rahi JS, Dezateux C. Epidemiology of visual impairment in Britain. *Arch Dis Child*. 1998;78:381-386.
27. Ramenghi LA, Ricci D, Mercuri E, et al. Visual performance and brain structures in the developing brain of pre-term infants. *Early Hum Dev*. 2010;86(suppl):73-75.