

Ljubljana, 20.1.2017

Delovna skupina za laboratorijsko hematologijo

Članice delovne skupine: mag. Klementina Berce, mag. Elizabeta Božnar Alič, dr. Alenka Grošel, izr.prof.dr. Helena Podgornik, dr. Alenka Trampuš Bakija, Petra Uljarevič, Darja Žontar

Predlog poenotenja orientacijskih referenčnih vrednosti za parametre krvne slike za otroke

V Sloveniji uporablja referenčne vrednosti za parametre krvne slike pri otrocih le približno četrtnina medicinskih laboratorijev. Vrednosti so neenotne, njihov izvor pa večkrat nejasen. Viri, ki so v širši strokovni uporabi, so starejšega datuma, novejši viri, ki vključujejo ustrezno metodologijo določanja referenčnih intervalov pri otrocih ter sodobno tehnologijo, pa so v evropskem prostoru redki. Problematičen je tudi pristop, ko laboratorij brez strokovne utemeljitve privzame referenčne vrednosti drugega laboratorija ali proizvajalca.

V skladu z dobro laboratorijsko prakso se pričakuje, da izvajalec preiskave poda orientacijske referenčne vrednosti (ORV) za vse starostne skupine preiskovancev, za katere preiskavo izvaja in kjer je to klinično pomembno. Namen predloga je poenotenje ORV za otroke v slovenskih medicinskih laboratorijih.

Postopek izbire predlaganih referenčnih vrednosti.

Pri odločanju za določitev lastnih referenčnih vrednosti za otroke se poleg enakih dilem kot pri odraslih dodatno soočamo še s problemom etičnosti odvzemov pri zdravi otroški populaciji. Zato smo se odločile za pregled literature. Izhajale smo iz vrednosti, povzetih po viru 1, ki sicer temeljijo le na eni sami tehnologiji in jih s konsenzom zdravnikov hematologov uporablja laboratorij Pediatrične klinike UKC Ljubljana, nato pa pregledale vire (2-12), ki:

- zajemajo populacije otrok čim več starostnih skupin do 18. leta (zapis starostnega intervala),
- podajajo čim širši nabor parametrov krvne slike,
- upoštevajo različne tehnologije merjenja.

Posamezne objave smo izločile zaradi:

- nejasno definiranih starostnih razredov (5, 7, 9, 12),
- nejasnega navajanja primarnega vira ali starejšega datuma objave (8, 10, 11, 12),
- neustrezne izbire ali rasne sestave preiskovancev (6, 10, 12).

Po primerjalnem pregledu štirih ustreznjših virov (1-4) smo se odločile, da v predlog:

- dodamo vrednosti za DKS in retikulocite,
- izključimo RDW iz nabora parametrov oz. predlagamo enako ORV kot za odrasle,
- po spolu ločujemo parametre šele od mladostniškega obdobja dalje (nad 12 let),
- ožimo starostne razrede v perinatalnem obdobju, če je smiselno.

V končni predlog smo umestile vrednosti povzete po viru 3, ki predstavlja meta analizo ORV vrednosti 7-ih švicarskih bolnic in drugih objavljenih virov ter ocenjuje njihovo klinično uporabnost. Predlagana tabela je bila predstavljena pediatrom in obravnavana na različnih zdravstvenih ravneh: UKC Ljubljana (intenzivna terapija novorojenčkov, internistična neonatologija, otroška hematologija, infektologija za otroke), UKC Maribor (pediatrična klinika), SB Izola (oddelek pediatrija) in ZD Nova Gorica (pediatrija). Mnenja zdravnikov smo poskušali čim bolj upoštevati predvsem tam, kjer so bila enotna. V nadaljevanju izpostavljam in utemeljujemo odstopanja od navedenega vira in nekatere specifične odločitve.

Starostni razredi

V perinatalnem obdobju predlagamo večje število starostnih skupin pri levkocitni vrsti, ker je dinamika številčne koncentracije levkocitov v prvih dneh po rojstvu izrazita, združevanje starostnih razredov pa je ne upošteva. Na to dejstvo so opozorili pediatri neonatologi Pediatrične klinike Ljubljana.

Tabela podaja referenčne intervale povzete po viru 3 do starosti 18 let. Odločitev o uporabi starostne meje za otroke/odrasle (12, 16 ali 18 let) sprejme laboratorij sam v dogovoru z naročniki.

RDW

Predlagamo iste vrednosti kot za odrasle. Podajanje tega parametra se v različnih virih zelo razlikuje, bistvenih razlik med starostnimi razredi ni.

Trombociti

Sedanje spodnje referenčne vrednosti za trombocite so se v klinični praksi na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana izkazale za previsoke in povzročale nepotrebno obremenitev specializiranih ambulant. Zato v dogovoru s hematologi pediatri predlagamo za vse starostne skupine isti referenčni interval kot za odrasle ($150-410 \times 10^9/L$).

Številčna koncentracija levkocitov in nevtrofilcev ter levkopenija in nevtropenija

Za obdobje med enim tednom in enim mesecem starosti nekateri viri navajajo nižje referenčne vrednosti za levkocite, pri enoletnikih pa za nevtrofilce. To je vzbudilo pomisleke o prevelikem deležu navideznih levkopenij in nevtropenij. Definicija nevtropenije in levkopenije, pomembne za klinično ukrepanje pri otrocih, se razlikuje glede na klinično ozadje. Splošno sprejetih pravil obravnave nevtropeničnih in levkopeničnih otrok ni. Referenčni interval ter nevtropenija in levkopenija sta po definiciji različna pojma. Zato kljub pripombam predlagamo navedene referenčne vrednosti, ki so navedene v večih virih (2-4, 10).

ZAKLJUČEK

Predlagane orientacijske referenčne vrednosti za hemogram in DKS pri otrocih so povzete po objavljeni literaturi in večinsko usklajene s slovenskimi pediatri. Parametri krvne slike se v obdobju do 6. meseca starosti zelo intenzivno spreminjajo. Kinetiko tega dogajanja ustrezneje opišejo percentilni diagrami, nemogoče jo je enakovredno opisati s starostnimi kategorijami. Zato ponovno poudarjamo, da gre za vrednosti, ki so orientacijske in kot take v pomoč predvsem pri prepoznavanju večjih odstopanj. Vsak laboratorij naj glede na obravnavano populacijo in zahteve naročnika presodi, ali so vrednosti in način podajanja primerne za njihovo vsakdanjo rabo. Morebitno spremembo ORV je potrebno predstaviti naročniku. Kljub predlaganim referenčnim intervalom je odstopanja, še posebno pri otrocih, vedno potrebno interpretirati v kliničnem kontekstu.

Literatura:

1. Hinzmann R. Paediatric reference intervals on the Sysmex XE 2100, 2010, Sysmex Europe, customer information No. 100202-RHI; 1-8.
2. Mayo Clinic, Reference Values, Test ID: CBC, CBC with differential, blood. dostopano na: http://www.mayomedicallaboratories.com/test-info/pediatric/refvalues/reference.php?unit_code=9109 (12.1.2015)
3. Herklotz R, Luthi U, Ottiger C, Huber AR. Referenzbereiche in der Haematologie. Therapeutische Umschau 2006. Band 63; Heft 1: 5-24.
4. Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC. Pediatric reference intervals, 5th ed, AACC Press, 2005.

5. Bates I and Lewis SM. Reference ranges and normal values. In Dacie and Lewis Practical Haematology. 11th Ed., Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Lewis SM (Eds). Churchill Livingstone, China 2012. 11-22.
6. Takala TI, Makela E, Suominen P, et al. Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life. Clin Chem Lab Med 2010; 48:1295-1301.
7. Cheng CK¹, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. Lab Hematol. 2004;10(1):42-53.
8. Haematological Values in the Newborn, Appendix 1. In Rennie JM. Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology E-book. 5th ed, Churchill Livingstone/Elsevier, 2012.
9. Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM (Ed). Chapter 727, Elsevier, Inc. 2016. p. 3464-3473.
10. Andropoulos DB. Pediatric Normal Laboratory Values, Appendix B. In Gregory's Pediatric Anesthesia. 5th ed. Gregory GA, Andropoulos DB (Eds). Blackwell Publishing Ltd. 2012. 1300-1314.
11. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, ed. Nathan DG, Orkin SH, 5th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, USA, 1998.
12. The Harriet Lane Handbook, 20th Edition. Ed. The Johns Hopkins Hospital, Engorn B, Flerlage J: W.B. Saunders Company, USA, 2014 .