

Ninela Irga,
Magdalena Szalewska,
Lucyna Maciejka-Kapuścińska

Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii
Akademii Medycznej w Gdańsku

Infekcje jako przyczyna zgonów u dzieci leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego

STRESZCZENIE

Zakażenia stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia u dzieci leczonych z powodu schorzeń rozrostowych układu krwiotwórczego. Objawy kliniczne w początkowej fazie infekcji mogą być słabo nasilone, niecharakterystyczne, w związku z czym wczesne rozpoznanie może być trudne, a niekiedy niemożliwe. W pracy przedstawiono historię trzech pacjentów, u których przyczyną zgonu były zakażenia wywołane przez odmienne czynniki etiologiczne: bakterie, grzyby i wirusy. Zwrócono uwagę na trudności diagnostyczne oraz opisano zasady postępowania z dzieckiem z chorobą nowotworową, u którego podejrzewa się infekcję. Podkreślono, że powodzenie terapeutyczne zależy w dużym stopniu od właściwej współpracy pomiędzy lekarzami onkologami, pediatrami w szpitalach rejonowych i lekarzami pierwszego kontaktu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 2, 136–142

słowa kluczowe: dzieci ze schorzeniami rozrostowymi układu krwiotwórczego, chemioterapia, neutropenia, powikłania infekcyjne

Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się ogromny postęp w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci. W latach 60. XX wieku schorzenia te traktowane były jako nieuleczalne. Profesor Ławkowicz w podręczniku wydanym w 1962 roku podaje następującą definicję: „Białaczki uważa się za choroby rozrostowe układu krwiotwórczego o bliżej nieznanym przyczynach, które mają

przebieg postępujący i nieuchronnie prowadzą do śmierci” [1]. Aktualne dane z piśmiennictwa wskazują na ponad 70% uzyskiwanych trwałych remisji w ostrych białaczkach limfoblastycznych [2].

Mimo poprawy rokowania nadal jednak znaczący odsetek dzieci umiera w trakcie diagnostyki i terapii tych schorzeń. Wśród przyczyn niepowodzeń terapeutycznych wymienia się pierwotną chemiooporność

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ninela Irga
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii AMG
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: (58) 349–29–30
e-mail: nirga@amg.gda.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

komórek nowotworowych, wznowę procesu zasadniczego, powikłania stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Istotne miejsce wśród przyczyn zgonów dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego zajmują zakażenia. Dzieci z rozpoznaniem białaczek i chłoniaków są szczególnie narażone na zagrażające życiu infekcje. Dysfunkcja układu odpornościowego wynika u nich bowiem nie tylko ze stosowanego leczenia, ale także z chorobą podstawowej. Znanych jest wiele czynników ryzyka, których obecność sprzyja rozwojowi zakażeń w tej grupie chorych. Wśród nich najistotniejsze znaczenie ma leukopenia; zagrożenie infekcją wzrasta znacząco wraz z czasem jej trwania. Pozostałe czynniki ryzyka to między innymi uszkodzenie skóry i błon śluzowych, obecność ciał obcych w ustroju (szczególnie cewników centralnych), niedożywienie, cukrzyca. Stosowane inwazyjne zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne, takie jak punkcje łądźwiowe, biopsje szpiku, nakłucia skóry do pobrania krwi są również niezwykle istotnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko zakażeń [2, 3].

Czynnikami etiologicznymi infekcji u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi są najczęściej bakterie. W ostatnich latach na oddziałach onkohematologicznych obserwuje się jednak systematyczny wzrost częstości występowania grzybic inwazyjnych; obecnie grzyby są przyczyną aż 10% wszystkich zakażeń występujących w tej grupie chorych. Powszechne stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej spowodowało wzrost częstości zakażeń wywołanych przez grzyby o szczególnej zjadliwości. Niezwykle groźne są wielolekooporne szczepy szpitalne, które wywołują infekcje u dzieci przewlekle hospitalizowanych. Nie należy także zapominać o zakażeniach wirusowych; szczególnie niebezpieczne mogą być te wywołane wirusami z rodziny *Herpetoviridae*. Zgony spowodowane zakażeniami obserwowane są w zdecydowanej większości przypad-

ków na początku leczenia przeciwnowotworowego, jeszcze przed osiągnięciem remisji choroby nowotworowej. Należy jednak pamiętać, że zaburzenia homeostazy immunologicznej ustroju stwierdzane są także w trakcie chemioterapii podtrzymującej, a nawet kilka lat po całkowitym zakończeniu leczenia. Grupą pacjentów szczególnie narażonych są chorzy po przeszczepieniu szpiku kostnego, zwłaszcza z objawami choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [4–6].

WYNIKI

Poniżej przedstawiono historię trzech pacjentów leczonych na oddziale hematologii dziecięcej Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku, u których przyczyną zgonu były infekcje wywołane odmiennymi czynnikami etiologicznymi.

■ Przypadek 1.

Pacjent pierwszy to niespełna 18-letni chłopiec, przyjęty do kliniki w grudniu 2007 roku. Na podstawie badania szpiku rozpoznano ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloblastic leukemia*) — włączono leczenie według protokołu Interim 2002 dla grupy niskiego ryzyka. Remisję hematologiczną uzyskano po pierwszym bloku terapeutycznym. W czasie leczenia po każdym cyklu chemicznym obserwowano pancytopenię z agranulocytozą (neutrocyty < 0,2 G/l).

W kwietniu 2008 roku po zakończeniu intensywnej chemioterapii chłopiec został zwolniony na przepustkę do domu. W dniu wypisu jego stan ogólny oceniono jako dobry, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. W morfologii krwi obwodowej — wyrównany hematologicznie, neutrocyty 1,14 G/l.

Po dwóch dobach pobytu w domu pacjent został ponownie przyjęty do kliniki z powodu złego samopoczucia i osłabienia. Zgłaszał pieczenie i ból w okolicy ujścia cewki moczowej; dolegliwości te nasilały się



Istotne miejsce wśród przyczyn zgonów dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego zajmują zakażenia



Zgony spowodowane zakażeniami obserwowane są w zdecydowanej większości przypadków na początku leczenia przeciwnowotworowego, jeszcze przed osiągnięciem remisji choroby nowotworowej

podczas mikcji. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bladość powłok skórnych oraz nieznaczne zaczerwienienie okolicy ujścia cewki moczowej. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono pancytopenię z agranulocytozą (hemoglobina — 8,7 g/dl, leukocyty — 0,23 G/l, neutrocyty — 0,13 G/l, płytki krwi — 25 G/l), parametry stanu zapalnego na górnej granicy normy (białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*] — 6,58 mg%).

Pobrano wymaz ze zmienionej zapalnie okolicy ujścia cewki moczowej oraz spod napletka, w którym wyhodowano: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* VRE (+), *Streptococcus* β -hemolizujący grupy G (++) , *Candida albicans*, a następnie także *Candida glabrata*. W kolejnych dobach hospitalizacji, mimo prowadzenia szerokospektralnej celowanej antybiotykoterapii dożylniej oraz leczenia przeciwgrzybiczego, a także leczenia miejscowego i immunoterapii, stwierdzono rozszerzenie zaczerwienienia, obrzęku i tkliwości tkanek miękkich z rozprzestrzenieniem się procesu zapalnego na prącie, mosznę, pachwiny, podbrzusze i uda. Chłopiec gorączkował w tym czasie septycznie; narosły parametry stanu zapalnego (CRP — 249 mg%, prokalcytonina [PCT, *procalcitonin*] — 22 ng/ml). Pacjent pozostawał w agranulocytozie mimo podaży czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Planowano podać koncentratu granulocytów od stymulowanego G-CSF dawcy, niestety nie znaleziono zgodnego grupowo dawcy rodzinnego. W posiewach krwi pomimo antybiotykoterapii celowanej wielokrotnie hodowano *Pseudomonas aeruginosa*. W kolejnych badaniach bakteriologicznych stwierdzano narastającą, zmienną lekooporność hodowanego patogenu. W 16. dobie leczenia nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego chłopca. Stwierdzono dalsze rozszerzenie się procesu zapalnego na tkanki miękkie tułowia i podudzi. W badaniu przedmioto-

wym stwierdzono krepitację w tej okolicy — rozpoznano zgorzel Fourniera. Pacjent został przeniesiony do komory hiperbarycznej Akademickiego Centrum Medycyny Tropikalnej w Gdyni w celu leczenia tlenem hiperbarycznym. Zmarł w czwartej dobie hiberbarii z powodu zespołu niewydolności wielonarządowej wywołanej uogólnionym zakażeniem bakteryjnym.

■ Przypadek 2.

Dziesięcioletnia dziewczynka była leczona w klinice z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) od stycznia do marca 2008 roku. Przy przyjęciu do kliniki stan ogólny dziecka oceniono jako ciężki. Od początku realizacji protokołu terapeutycznego u pacjentki obserwowano agranulocytozę, pomimo której konieczna była kontynuacja protokołu terapeutycznego. W tym okresie u dziecka implantowano cewnik centralny oraz stosowano szerokospektralną antybiotykoterapię. W 15. dobie leczenia chemicznego biopsja aspiracyjna szpiku wykazała jego całkowitą aplazję.

W 21. dobie neutropenii doszło do nagłego załamania się stanu ogólnego pacjentki, wystąpiły u niej objawy ostrego brzucha, którym towarzyszyła duszność wdechowo-wydechowa. Wykonano badania tomografii komputerowej jamy brzusznej i klatki piersiowej, w których stwierdzono cechy niedrożności przewodu pokarmowego oraz rozległy naciek zapalny obejmujący prawie całe płuco prawe. Charakter zmian zapalnych w płucu sugerował etiologię grzybiczą; wykładniki stanu zapalnego były wyraźnie podwyższone. Włączono worikonazol, a następnie liposomalną postać amfoterycyny B, nie uzyskując jednak poprawy w stanie ogólnym chorej. W leczeniu wspomagającym zastosowano wobec utrzymującej się agranulocytozy dwukrotne transfuzje granulocytów od stymulowanego G-CSF dawcy rodzinnego. Po krótkotrwałej poprawie stanu klinicznego pacjentki nastąpiła dalsza progresja

zmian zapalnych w płucach oraz uogólnienie inwazyjnego zakażenia grzybiczego pod postacią wysiewu krwiopochodnego do tarczycy, śledziony i nerki prawej.

Badania mikrobiologiczne płynu pobranego z opłucnej oraz badanie histopatologiczne biopsji tarczycy ujawniły obecność *Mucor spp.* Dokonano intensyfikacji leczenia przeciwgrzybiczego (zwiększono dawkę liposomalnej amfoterycyny B oraz dołączono posakonazol). Z uwagi na brak pozytywnego efektu terapeutycznego po zastosowaniu leczenia zachowawczego podjęto decyzję o usunięciu płuca prawego jako głównego źródła rozsiewu. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozlane zmiany martwiczo-zatorowe oraz mnogie ropnie; potwierdzono także obecność *Mucor spp.*

Mimo stosowanego leczenia obserwowano dalszą progresję zmian narządowych. Czternaście dni po pulmonektomii wśród objawów niewydolności wielonarządowej spowodowanej rozsiewem infekcji grzybiczej dziewczynka zmarła.

■ **Przypadek 3.**

Siedmioletni chłopiec został przyjęty na oddział hematologii dziecięcej w sierpniu 2005 roku w stanie ogólnym bardzo ciężkim z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, hepatomegalii, niedodmy płuca oraz wysięku do opłucnej lewej. Rozpoznano chłoniaka limfoblastycznego preT; leczony zgodnie z programem Euro-LB-02. Remisję kliniczną i hematologiczną uzyskano planowo. W trakcie realizacji protokołu terapeutycznego nie obserwowano istotnych powikłań. W 37. tygodniu leczenia podtrzymującego dziecko zgłosiło się na planową kontrolę hematologiczną. Stan pacjenta oceniono jako dobry, w morfologii krwi wykazano limfopenię (0,13 G/l) przy całkowitej liczbie leukocytów 2,68 G/L, stężenie hemoglobiny i liczba płytek mieściły się w granicach normy dla wieku; parametry stanu zapalnego były niskie. Pacjentowi zalecono kontynuację le-

czenia podtrzymującego w pełnej dawce. W kolejnej dobie u dziecka pojawiły się wymioty i bóle brzucha, które lekarz pierwszego kontaktu zinterpretował jako nieżyt żołądka. Na skórze stwierdzano wówczas pojedyncze wykwyty o zróżnicowanej morfologii. Chłopiec został przyjęty na Szpitalny Oddział Ratunkowy (SOR) Szpitala Rejonowego, gdzie otrzymał omeprazol oraz kroplówkę nawadniającą. Nie wykonano wówczas badań laboratoryjnych, kontynuowano chemioterapię doustną (6 Merkaptopuryna, metotreksat).

W czasie kolejnych dwóch dobie chłopiec przebywał w domu, w tym czasie rozwinął pełnoobjawową ospę wietrzną; nie obserwowano podwyższenia ciepłoty ciała. Z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego dziecko zostało ponownie przyjęte na SOR. Lekarz dyżurny skontaktował się z onkologiem w klinice, który zalecił hospitalizację chłopca, dożylną podaż acyklowiru oraz odstawienie doustnej chemioterapii. Po podaniu pierwszej dawki leku matka (pielęgniarka) odmówiła dalszej hospitalizacji, zabierając syna na własne żądanie do domu. Kolejne trzy dawki leku podała dożylnie w domu. W kolejnej dobie nastąpiło dramatyczne pogorszenie stanu ogólnego dziecka, obserwowano obniżenie ciepłoty ciała, drgawki i zaburzenia świadomości. Wezwano pomoc doraźną; podjęto akcję reanimacyjną, nie uzyskując jednak powrotu czynności życiowych. W badaniu autopsyjnym wykazano cechy uogólnionej infekcji wirusowej, między innymi pod postacią wirusowego zapalenia płuc. Wykazano ponadto obecność wybroczyn w opłucnej płucnej, torebce wątroby i śledziony oraz zapalenie błony śluzowej żołądka z nadżerkami. Przyczyną zgonu dziecka było zakażenie wirusem ospy wietrznej.

OMÓWIENIE

Obserwacje własne potwierdzają opinie innych autorów, że zakażenia mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia na każdym etapie leczenia przeciwnowotworowe-



**Nie do przecenienia jest
wnikliwa obserwacja
chorego przez rodziców
oraz personel medyczny
i bardzo skrupulatne
badanie przedmiotowe
ze szczególnym
uwzględnieniem jamy
ustnej, okolicy odbytu
oraz narządów płciowych**



**Szczepionkę można
podać wówczas,
gdy bezwzględna
liczba limfocytów
przekracza 1,2 G/l.
W praktyce oznacza to,
że szczepienie można
przeprowadzić dopiero
po zakończeniu leczenia
przeciwnowotworowego**

go [6–8]. Niejednokrotnie skryty przebieg schorzeń infekcyjnych w pierwszym etapie zakażenia nakazuje ogromną czujność w obserwacji pierwszych, nawet subtelnych objawów infekcji. Należy mieć świadomość, że aczkolwiek dziecko z zagrażającym życiu zakażeniem zazwyczaj znajduje się na specjalistycznym oddziale onkohematologicznym, to niekiedy może się z nim zetknąć także lekarz izby przyjęć w szpitalu rejonowym lub lekarz pierwszego kontaktu.

U każdego z analizowanych przez nas pacjentów objawy kliniczne zakażenia były w pierwszym etapie choroby niecharakterystyczne. Należy też podkreślić, że gorączka, która jest podstawowym objawem zakażenia u pacjentów immunokompetentnych, nie wystąpiła u żadnego z opisywanych chorych. Nawet zakażenie szczególnie zjadliwym patogenem, jak pałeczka ropy błękitnej (pacjent 1.) może przebiegać nietypowo z powodu braku możliwości ograniczenia procesu zapalnego pod postacią ropnia. Nie do przecenienia jest w związku z tym wnikliwa obserwacja chorego przez rodziców oraz personel medyczny i bardzo skrupulatne badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem jamy ustnej, okolicy odbytu oraz narządów płciowych. Wydaje się, że poczucie wstydu lub niedostatecznie poważne podejście do własnej choroby sprawiły, że u pierwszego analizowanego przez nas chorego leczenie zostało wdrożone zbyt późno. Przebieg zakażenia może być bowiem u tych dzieci błyskawiczny, a pacjent w ciągu kilku godzin lub dni może umrzeć wśród objawów wstrząsu septycznego. Dlatego też należy zawsze starać się zlokalizować źródło zakażenia oraz ustalić czynnik etiologiczny. Konieczne jest natychmiastowe włączenie szerokospektralnej antybiotykoterapii empirycznej; postępowanie przeciwbakteryjne należy skorygować po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego [9].

Proces zakażenia u pacjentki nr 2 cechował się skrytym przebiegiem klinicznym

w pierwszym etapie choroby, który charakterystyczny jest dla grzybów z rodziny *Zygomycetes*, na przykład *Mucor spp.* Infekcja przebiegająca początkowo skrycie ujawnia się zazwyczaj w momencie bardzo znacznego zaawansowania choroby. Autorzy wielu publikacji są zgodni, że jedyną szansą dla pacjenta jest chirurgiczne usunięcie źródła zakażenia w połączeniu z agresywnym leczeniem przeciwgrzybiczym [10, 11]. Chirurgiczna interwencja podjęta u tej pacjentki okazała się być nieradykalna i nie zapobiegła dalszemu rozprzestrzenianiu się zakażenia.

Zgon dziecka podczas remisji choroby nowotworowej w przebiegu ospy wietrznej był przez lekarzy odebrany jako klęska. Wiadomo, że ospa wietrzna przed wprowadzeniem acyklowiru była często przyczyną zgonów dzieci leczonych z powodu białaczek i chłoniaków. Obecnie jednak stosunkowo rzadko ta choroba charakteryzuje się zagrażającym życiu przebiegiem. Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania jej jest immunoprofilaktyka czynna w postaci szczepienia. Są one jednak przeciwwskazane w okresie agresywnej chemioterapii. Autorzy wielu opracowań są zgodni, że szczepionkę można podać wówczas, gdy bezwzględna liczba limfocytów przekracza 1,2 G/l. W praktyce oznacza to, że szczepienie można przeprowadzić dopiero po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. W związku z brakiem możliwości skutecznego uodpornienia czynnego należy pamiętać o podstawowych zasadach epidemiologicznych mogących zapobiec rozprzestrzenianiu się tej infekcji. Jeśli niemożliwe jest zaszczepienie dziecka, należy wówczas zaszczepić wszystkie osoby z otoczenia pacjenta, które nie chorowały uprzednio na ospę wietrzną w celu stworzenia swoistego „kokonu epidemiologicznego” [12, 13]. Trzeba także bezwzględnie ograniczyć odwiedziny u dzieci z chorobami onkohematologicznymi; zakaz ten szczególnie dotyczy odwiedzających, którzy nie chorowali na ospę. Szczególnie

istotne jest także, aby w momencie, kiedy u dziecka poddanego chemioterapii (także podtrzymującej w warunkach ambulatoryjnych) podejrzewa się ospę wietrzną lub półpasiec, natychmiast skierować je do szpitala. Obowiązek taki spoczywa zarówno na lekarzu prowadzącym dziecko w ośrodku onkologicznym czy w poradni hematologicznej, jak i lekarzu rodzinnym, który sprawuje nad dzieckiem opiekę w miejscu zamieszkania oraz lekarzom SOR w szpitalach rejonowych. W takim przypadku konieczna jest bowiem ocena morfologii krwi obwodowej ze szczególnym uwzględnieniem liczby limfocytów. Leczenie musi być prowadzone dożylną postacią acyklowiru w dawkach znacząco wyższych niż stosowane w leczeniu otwartym u dzieci z prawidłową funkcją układu immunologicznego; rekomendowane dawki leku to 500 mg/m^2 co 8 godzin [14]. Niezbędne jest zaprzestanie chemioterapii zarówno dożylniej, jak i doustnej. Trzeba też pamiętać, że u dziecka z zaburzeniami odporności przechorowanie ospy wietrznej nie daje trwałej odporności i dzieci te mogą chorować więcej niż raz. U pacjentów leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego objawy kliniczne zakażenia

wirusem *Varicella-zoster* mogą być niecharakterystyczne, bez objawów prodromalnych; często nie obserwuje się gorączki, natomiast morfologia wykwitów może być nietypowa. Należy jednak pamiętać, że tak jak w opisanym wyżej przypadku przebieg zakażenia może mieć charakter piorunujący i zakończyć się zgonem dziecka.

WNIOSKI

Znajomość zasad postępowania z dziećmi poddawany agresywnej chemioterapii może pozwolić na wczesne rozpoznanie toczącej się infekcji. Wczesna diagnoza niejednokrotnie jest trudna do postawienia, natomiast jedynie ona może dać małemu pacjentowi szansę na uzyskanie pozytywnego efektu terapeutycznego. Każdorazowo zgon dziecka spowodowany zakażeniem, a zwłaszcza pacjenta w remisji choroby nowotworowej, powinien podlegać szczegółowej analizie w poszukiwaniu jego przyczyny. Tylko takie dogłębne studium niepowodzeń leczenia może pozwolić lekarzom zarówno oddziałów onkohematologicznych, jak i ogólnopediatrycznych udoskonalić wspólny system opieki nad dzieckiem z chorobą nowotworową, u którego toczy się zakażenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Ławkowicz W., Krzemińska-Ławkowiczowa I. Hematologia wieku dziecięcego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1969: 216–252.
2. Kowalczyk J.R. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 216.
3. Matysiak M., Wysocki M., Styczyński J. Leczenie zakażeń u pacjentów z chorobą nowotworową. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 1007–1040.
4. Matysiak M. Zakażenia bakteryjne u pacjentów onkologicznych w neutropenii. Przegl. Lek. 2003; 60 (supl. 5): 54.
5. Stefaniak M.J. Inwazyjne zakażenia grzybicze u chorych w immunosupresji — problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Zakażenia 2006; 6 (2): 65.
6. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D., Dworzak M., Stary J., Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leucaemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. J. Clin. Oncol. 22: 4384–4393.
7. Christensen M.S., Heyman M., Möttönen M., Zeller B., Jonmundsson G., Hasle H. Treatment — related death in childhood acute lymphoblastic leucaemia in the Nordic countries: 1992–2001. Brit. J. Haem. 131: 50–58.
8. Slats A.M., Egeler R.M., van der Does-van den Berg A. i wsp. Causes of death — other than pro-

- gressive leucaemia — in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leucaemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leucaemia* 2005; 19: 537–544.
9. Słowińska K., Kowalczyk J.R. Zasady porządkowe obowiązujące podczas pobytu dziecka na oddziale hematologii i onkologii dziecięcej. W: Kowalczyk J.R. (red.). *Przejsć przez chorobę nowotworową dziecka*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2008: 37–42.
 10. Irga N., Grabiec-Wiśniewska A., Kosiak W., Bałanda A., Balcerska A. Inwazyjne zakażenie grzybicze o etiologii *Mucor spp.* u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki. *Problem diagnostyczno-terapeutyczny*. *Okol. Info.* 5; 5: 188–193.
 11. Bethgen W.A., Schmalzing M., Stuhler G., Schumacher U., Rober S.M., Horger M. i wsp. *Mucormycoses in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection*. *Haematologica* 2005: 137–153.
 12. Bernatowka E. Szczepienia w stanach zaburzonej odporności. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. (red.). *Wakcynologia*. Wydawnictwo α -medica press, Bielsko-Biała 2007: 162–168.
 13. Jackowska T. Szczepienia osób z chorobami nowotworowymi. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. (red.). *Wakcynologia*. Wydawnictwo α -medica press, Bielsko-Biała 2007: 179–183.
 14. Śługaj I. *Pharmindex. Lecznictwo zamknięte i onkologia*. Wydawnictwo CMP Media Poland Sp. z o.o. 2005: 233–234.