

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΑΙΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Γ. Μπουρίκας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μελέτη του αίματος αποτελεί έναν από τους πιο γοητευτικούς κλάδους της ιατρικής. Ελάχιστα είναι τα νοσήματα που δεν προκαλούν διαταραχές του αίματος σε κάποιο στάδιο εξέλιξης τους. Αυτό οφείλεται στη φύση του αιμοποιητικού ιστού και στη λειτουργία του, που κατά ένα μεγάλο μέρος οφείλεται στην αλληλεπίδραση με άλλους ιστούς ή συστήματα. Η αλληλεπίδραση αυτή εν πολλοίς επιτελείται μέσω των κυττάρων του αίματος και διαφόρων ουσιών, όπως οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες και οι ιντερλευκίνες. Επιπλέον το αιμοποιητικό σύστημα ως ιστός με πολύ ισχυρό δυναμικό μιτωτικών εξεργασιών είναι ευαίσθητο στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, που μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο DNA των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων με αποτέλεσμα την εμφάνιση ή εξάλειψη ή μετάλλαξη διάφορων ογκογονιδίων που οδηγούν στην ανάπτυξη διάφορων κακοήθων νοσημάτων του αίματος.

ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Στον ενήλικα η φυσιολογική αιμοποίηση ρυθμίζεται από την παραγωγή των κυττάρων του αίματος από τα προδρομικά κύτταρα του μυελού των οστών, την επιβίωσή τους στην κυκλοφορία και το ρυθμό θανάτου τους στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ), κυρίως στο σπλήνα, στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στον ίδιο το μυελό των οστών.

Απαραίτητη προϋπόθεση της φυσιολογικής αιμοποίησης είναι:

- A. Η ύπαρξη φυσιολογικού μυελού των οστών.
- B. Η φυσιολογική λειτουργία όλων των ιστών και οργάνων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της αιμοποίησης (π.χ. των νεφρών που παράγουν ερυθροποιητίνη, του ΔΕΣ, όπου καταστρέφονται πολλά από τα κύτταρα του αίματος, των λεμφοαδένων, που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργικότητα των T και B λεμφοκυττάρων, των πνευμόνων που ρυθμίζουν την pO_2 και pCO_2 του αίματος).
- Γ. Η ύπαρξη φυσιολογικού μικροπεριβάλλοντος στο μυελό με την παρουσία όλων των απαραίτητων αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων¹.

Καθημερινά στο μυελό των οστών παράγονται περίπου 5×10^4 ερυθροκύτταρα, 2×10^4 πολυμορφοκύτταρα, 2×10^4 αιμοπετάλια ανά ml αίματος, για να διατηρηθεί σταθερός ο αριθμός τους. Ο ρυθμός παραγωγής λεμφοκυττάρων είναι πολύ βραδύτερος λόγω του μεγάλου χρόνου ζωής τους.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ερυθρά αιμοσφαίρια: Η αιμοσφαιρίνη που είναι το βασικό συστατικό τους αποτελεί το όχημα μεταφοράς του O_2 από τους πνεύμονες στους ιστούς και του CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες.

Πολυμορφοκύτταρα: Αποτελούν το 60-70% των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων. Κατέχουν σημαντικό ρόλο στην οξεία φλεγμονή και, σε

συνδυασμό με τα αντισώματα και το συμπλήρωμα, στην προστασία εναντίον των μικροοργανισμών. Βασική τους λειτουργία είναι η φαγοκυττάρωση.

Β-λεμφοκύτταρα: Αποτελούν το 5-15% των λεμφοκυττάρων. Βασική τους λειτουργία η παραγωγή εξειδικευμένων αντισωμάτων μετά από αντιγονικό ερέθισμα.

T-λεμφοκύτταρα: Αποτελούν το 70-80% των λεμφοκυττάρων. Βασική τους δράση είναι η προαγωγή (T-helper) ή η καταστολή (T-suppressor/cytotoxic) μιας αντιγονικής αντίδρασης.

Μονοκύτταρα - Μακροφάγα: Βασικός τους ρόλος είναι η απομάκρυνση ή η παρουσία διάφορων αντιγόνων στα ειδικά λεμφοκύτταρα, για να ξεκινήσει μία αντιγονική αντίδραση.

Αιμοπετάλια: Είναι απαραίτητα για την πήξη του αίματος, συμμετέχουν όμως και στη διεργασία της φλεγμονής.

ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Το εργασιακό περιβάλλον μπορεί να καταστεί επικίνδυνο για την πρόκληση διαταραχών ή νόσων του αίματος από ποικίλους παράγοντες, πολλοί από τους οποίους και μέχρι σήμερα παραμένουν αδιευκρίνητοι. Μερικοί όμως έχουν ταυτοποιηθεί από πολλά χρόνια μέσω πολλαπλών επιδημιολογικών και πειραματικών παρατηρήσεων.

Αυτοί οι παράγοντες είναι η ακτινοβολία, τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα και μερικές χημικές ουσίες.

Ακτινοβολία

Από τις αρχές του αιώνα μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X διαφάνηκε ότι οι ασχολούμενοι ακτινολόγοι εμφάνιζαν στατιστικά υψηλότερα ποσοστά λευχαιμίας από το γενικό πληθυσμό².

Μετά τις πυρηνικές εκρήξεις πιστοποιήθηκε η επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην πρόκληση πολλαπλών βλαβών στο μυελό των οστών, που εκδηλώνονται είτε με τη μορφή απλαστικής αναιμίας αμέσως μετά την επικίνδυνη έκθεση είτε μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα με τη μορφή διάφορων λευχαιμιών.

Σήμερα θεωρείται ότι η ολόσωμη ή η τοπική υψηλής δόσης ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας. Της εμφάνισης της προηγείται μία περίοδος 2-16 ετών κατά τη διάρκεια της οποίας μπορεί να υφίσταται μία υποπλασία του

μυελού των οστών. Η έκθεση στην ακτινοβολία μπορεί να είναι πολλαπλή και αθροιστική ή μοναδική.

Ακόμη και σήμερα δεν είναι απολύτως σαφές εάν υπάρχει μία ελάχιστη δόση που προκαλεί λευχαιμία ή εάν μία μεγάλη δόση (π.χ. 3000 cGy) σε ένα σημείο του σώματος μπορεί να είναι ασφαλής λόγω της ολικής καταστροφής που προκαλεί.

Από το ιστορικό πρέπει να δίνεται έμφαση στον καθορισμό του βαθμού της έκθεσης και του χρόνου που διήρκεσε.

Πηγές ακτινοβολίας δεν είναι μόνο οι πυρηνικοί αντιδραστήρες ή τα πυρηνικά όπλα αλλά και χώροι καθημερινής χρήσης, όπως τα ακτινολογικά εργαστήρια, οι ακτινοθεραπευτικές μονάδες, τα ραδιοϊσοτοπικά κέντρα αλλά και πολλές βιομηχανίες που απαιτούν για τη λειτουργία τους τη χρήση ισότοπων.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ακτινοβολία του κοσμικού περιβάλλοντος, που στις ΗΠΑ έχει υπολογιστεί στο 0,1 rem/yr και στην οποία αποδίδεται το 1% των καρκίνων.

Ηλεκτρομαγνητικά πεδία

Τα τελευταία χρόνια αποδίδεται μεγάλη σημασία στη συσχέτιση χρόνιας έκθεσης στα ηλεκτρομαγνητικά πεδία και λευχαιμίας.

Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμιών σε ανθρώπους με χρόνια έκθεση σε χαμηλά ηλεκτρομαγνητικά πεδία, όπως αυτούς που ζουν κοντά σε γραμμές ρεύματος υψηλής τάσης. Σε μία μελέτη στη Δ. Βιρτζίνια διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας σε ανθρακωρύχους με μακροχρόνια έκθεση σε υψηλά ηλεκτρομαγνητικά πεδία, μολονότι εν μέρει το φαινόμενο αποδόθηκε και στην ταυτόχρονη έκθεση σε βενζόλιο.

Υποστηρίζεται ότι οι ηλεκτρονικοί και οι ηλεκτρολόγοι μηχανικοί, οι ασχολούμενοι με την τηλεφωνία ή στους σταθμούς υψηλής τάσης και στα ραντάρ, υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας.

Χημική έκθεση

Διάφορες ουσίες θεωρούνται ύποπτες για την πρόκληση λευχαιμίας. Εκτός από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται ως χημειοθεραπευτικά φάρμα-

κα, μόνο ελάχιστες έχουν απόλυτα ενοχοποιηθεί με επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες ως λευχαιμογόνες. Αυτές οι ουσίες είναι το βενζόλιο, το 1,3-βουταδιένιο και το αιθυλενοξειδίο.

Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμίας παρατηρείται, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, και στους εργαζόμενους σε εργοστάσια κατασκευής υποδημάτων, επεξεργασίας καουτσούκ και πετροχημικών προϊόντων.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι οι ασχολούμενοι με ξυλουργικές εργασίες εμφανίζουν σχετικά αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης νόσου του Hodgkin, ενώ οι ασχολούμενοι με αγροτικές εργασίες, όπου χρησιμοποιούνται ζιζανιοκτόνα, ίσως έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης non-Hodgkin λεμφωμάτων^{3,4}. Τα λεμφώματα αυτά εμφανίζονται, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, πιο συχνά σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και στους ασχολούμενους με εκτυπωτικές εργασίες λόγω της επαφής με διαλυτικές ουσίες και μελάνες, όπως και σε αυτούς που έρχονται σε επαφή με χημικές χρωστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην κομμωτική⁵.

Τέλος, η έκθεση σε προϊόντα του πετρελαίου είναι δυνατόν να συσχετιστεί με την εμφάνιση μερικών περιπτώσεων πολλαπλού μυελώματος.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Οι λευχαιμίες είναι νεοπλασματικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό ενός κλώνου αιμοποιητικών κυττάρων, που έχει υποστεί κακοήγη μετάλλαξη και ο οποίος αντικαθιστά το φυσιολογικό μυελό των οστών και αρκετές φορές διηθεί άλλα όργανα⁶.

Ανάλογα με την κινητική των λευχαιμικών κυττάρων χαρακτηρίζονται ως οξείες ή χρόνιες, ενώ, ανάλογα με το χαρακτήρα των παθολογικών κυττάρων, σε οξείες μυελογενείς και οξείες λεμφοβλαστικές ή χρόνιες μυελογενείς και χρόνιες λεμφοβλαστικές.

ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Κλινική εικόνα

Οι περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις είναι κοινές σε όλους τους τύπους της οξείας λευχαιμίας. Ουσιαστικά οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται στη λειτουργική έκπτωση του μυελού των οστών λόγω διήθησής του από τα λευχαιμικά κύτταρα.

Ως αποτέλεσμα της μη παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίζεται αναιμία.

Η κατάληψη του μυελού των οστών προκαλεί ακοκκιοκυτταραιμία στην περιφέρεια, με άμεση συνέπεια την εμφάνιση λοιμώξεων, που μερικές φορές είναι βαρύτερες και μπορεί να οδηγήσουν ταχέως στο θάνατο.

Η θρομβοπενία έχει ως συνέπεια την εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων υπό μορφή πετεχιών, εκχυμώσεων ή αθροάς αιμορραγίας. Ο ασθενής προσέρχεται στον ιατρό για μία ή περισσότερες από τις ανωτέρω εκδηλώσεις.

Στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι δυνατό για πολλά χρόνια να προηγείται της πλήρους εμφάνισής της ένα στάδιο που χαρακτηρίζεται ως μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και εκδηλώνεται με αναιμία, διαταραχές στην ωρίμανση των κοκκιοκυττάρων και ήπια θρομβοπενία.

Διάγνωση

Γίνεται από τον έλεγχο του περιφερικού αίματος στο οποίο εκτός της ελάττωσης της αιμοσφαιρίνης, του χαμηλού αριθμού κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων μπορεί να υπάρχει άλλοτε άλλος αριθμός βλαστών. Τεκμηριώνεται από τα επιχρίσματα του μυελού των οστών. Χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές για τον έλεγχο του ανοσοφαινοτύπου των παθολογικών κυττάρων, προσδιορίζεται δε και η ακριβής κυτταρική μορφή της λευχαιμίας.

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Κλινική εικόνα

Τις περισσότερες φορές η νόσος εμφανίζεται με ήπιες εκδηλώσεις που δεν αξιολογούνται από τον ασθενή. Έτσι σε αρκετές περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται λόγω εμφάνισης άλλης νόσου ή κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας.

Βασικά συμπτώματα είναι η καταβολή, η ανορεξία και η απώλεια βάρους. Περισσότερο οξεία είναι ο οξύς κοιλιακός πόνος, λόγω σπληνικού εμφράκτου, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις και η εμφάνιση κρίσης ουρικής αρθρίτιδας λόγω υπερουριχαιμίας.

Κλινικά σημεία

Εκτός από την ωχρότητα λόγω αναιμίας, ιδιαίτερα χαρακτηριστική είναι η διόγκωση του σπληνός.

Εργαστηριακά ευρήματα

Στην κλασική εμφάνιση της νόσου διαπιστώνεται υψηλός αριθμός κοκκιοκυττάρων που μπορεί να υπερβαίνει τα 100.000/mm³. Σπάνια υπάρχει θρομβοπενία, ενώ το σύνηθες είναι ο υψηλός αριθμός αυτών (> 1.000.000/mm³). Συνήθως υπάρχει και μετρίου βαθμού αναιμία. Η εξέταση της μορφολογίας των κοκκιοκυττάρων που κυκλοφορούν στην περιφέρεια δείχνει ότι αυτά είναι ώριμα κοκκιοκύτταρα και μεταμυελοκύτταρα, ενώ συχνά είναι αυξημένος ο αριθμός των βασεόφιλων.

Διάγνωση

Η κλινική εικόνα, η ύπαρξη διογκωμένου σπληνός και ο αυξημένος αριθμός κοκκιοκυττάρων με την ύπαρξη μεταμυελοκυττάρων οδηγεί ασφαλώς στη διάγνωση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ). Σε ορισμένες όμως οριακές καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να χαρακτηριστούν ως λευχαιμοειδείς αντιδράσεις, είναι απαραίτητες και οι ακόλουθες εξετάσεις:

1. Η αλκαλική φωσφατάση των λευκών αιμοσφαιρίων που στη ΧΜΛ είναι πολύ μειωμένη ή μηδενική.
2. Η αναζήτηση του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας (Ph) που βρίσκεται θετικό στο 95% των περιπτώσεων ΧΜΛ.
3. Η μοριακή ανίχνευση του Ph.

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Στην απλαστική αναιμία με την επίδραση των παραγόντων που προαναφέρθηκαν (ακτινοβολία, βενζόλιο) προκαλείται βλάβη στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα με αποτέλεσμα το μη πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Έτσι προκαλείται ερήμωση του μυελού των οστών και στην περιφέρεια εμφάνιση βαριάς αναιμίας, ακοκκιοκυτταραιμίας και θρομβοπενίας⁷.

Η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται και από την εμφάνιση βαριών και ενίοτε θανατηφόρων λοιμώξεων, ως και βαριών αιμορραγικών εκδηλώσεων.

Συνήθως η κατάσταση αυτή δεν είναι αναστρέψιμη με φαρμακευτική αγωγή εκτός των περιπτώσεων επιτυχούς μεταμόσχευσης αλλογενούς μυελού των οστών.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ

Πολλά φάρμακα και τοξίνες ευθύνονται για την καταστροφή των ερυθροκυττάρων. Σε μερικές περιπτώσεις ο μηχανισμός δράσης τους είναι απόλυτα κατανοητός. Παραδείγματος χάριν, η αιμόλυση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μίας τοξίνης του περιβάλλοντος με ερυθρά που εμφανίζουν κληρονομική βλάβη, όπως η έλλειψη της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD) ή της γλουταθειόνης ή της ύπαρξης ασταθών αιμοσφαιρινών. Σε άλλες περιπτώσεις ο μηχανισμός που προκαλεί αυξημένη καταστροφή των ερυθρών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος⁸.

Από τις χημικές ουσίες του περιβάλλοντος που έχουν ιδιαίτερη σχέση με την επαγγελματική ενασχόληση είναι το υδρίδιο του αρσενικού και ο μόλυβδος.

ΑΡΣΕΝΙΚΟ ΥΔΡΙΔΙΟ (As₂H₃)

Αυτό σχηματίζεται κατά τη διαδικασία παρασκευής διάφορων βιομηχανικών οξέων ή μετάλλων και αρσενικούχων ουσιών. Η έκθεση σε αέρια αυτής της ουσίας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση βαριάς αναιμίας, ίκτερου και αιμοσφαιρινουρίας. Ο μηχανισμός της καταστροφής των ερυθρών δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος.

ΜΟΛΥΒΔΟΣ

Η δηλητηρίαση με μόλυβδο είναι γνωστή από αρχαιότατων χρόνων λόγω της χρησιμοποίησης αγωγών νερού που κατασκευάζονταν από μόλυβδο ή διάφορων οικιακών σκευών που επιστρώνονταν με την ουσία αυτή. Αργότερα χρησιμοποιήθηκαν αποστακτήρες για την παρασκευή αλκοολούχων ποτών, που οδήγησαν σε ευρείας κλίμακας δηλητηριάσεις με μόλυβδο⁹.

Σήμερα το φαινόμενο αυτό έχει περιοριστεί στους ασχολούμενους στην εξόρυξη μολύβδου ή σε αυτούς που απομακρύνουν βαφές μολύβδου από παλιά σπίτια ή στους ασχολούμενους με τη διάθεση μπαταριών μολύβδου. Ιδιαίτερο πρόβλημα εμφανίζεται στα παιδιά, στα οποία η συχνότητα δηλητηρίασης είναι μεγαλύτερη των ενηλίκων και προέρχεται από τη μύσηση αντικειμένων, κυρίως παιχνιδιών, που περιέχουν μόλυβδο.

Η παθογένεια της αναιμίας που προκαλείται από το μόλυβδο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Βα-

σικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει η επίδραση στην αιμοποίηση του μυελού των οστών, αλλά συνυπάρχει και το στοιχείο της αιμόλυσης πιθανόν λόγω απευθείας βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης. Υπάρχουν ενδείξεις αναστολής των διάφορων ενζύμων που σχετίζονται με τη σύνθεση της αίμης, γεγονός που αντανάκλαται στα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης των ερυθρών και αυξημένης αποβολής κοπροπορφυρίνης και δέλτα-α-μονολεβουλικού οξέος από τα ούρα. Επίσης φαίνεται ότι βλάπτεται και η σύνθεση των α και β αλύσεων της αιμοσφαιρίνης. Τέλος, φαίνεται ότι ο μόλυβδος αλλοιώνει τη σύνθεση του ενζύμου πυριμιδίνη-5-νουκλεοτιδάσης που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διάσπασης του ριβοσωμικού RNA από τα άωρα κύτταρα της ερυθράς σειράς. Αυτό οδηγεί στην άθροιση του RNA στο κυτταρόπλασμα των άωρων ερυθροβλαστών και στη δημιουργία της χαρακτηριστικής βασεόφιλης στίξης των ερυθροκυττάρων του περιφερικού αίματος. Επίσης δημιουργεί συσσώρευση του σιδήρου περί τον πυρήνα των ερυθροβλαστών με αποτέλεσμα κατά την εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών να έχουν την εικόνα των δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών.

Χαρακτηριστική στη χρόνια δηλητηρίαση με μόλυβδο είναι η ήπια αναιμία. Υπάρχει στενή συσχέτιση των επιπέδων του μολύβδου στο αίμα και του βαθμού της αναιμίας. Τα ερυθροκύτταρα είναι νορμόχρωμα ή ελαφρώς υπόχρωμα. Στα ερυθρά εμφανίζεται βασεόφιλη στίξη. Στο μυελό εμφανίζονται δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες. Μερικές φορές αυξάνεται το ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bagby GC, Segal GM. Growth factors and the control of Hematopoiesis. In: Hoffman R, ed. Hematology. New York: Churchill Livingstone 1995, pp 207-42.
2. Mole RH. Ionizing Radiations and Human Leukemia. London: WB Saunders 1990, pp 253-69.
3. Blair A, Zohm SH. Cancer among farmers. Occup Med State Art Rev 1991, 6: 335-54.
4. Zahm SH, Blair H. Pesticides and non Hodgkin's lymphoma. Cancer Res 1992, 52: 5485-8.
5. IARC, Occupational exposures of hairdressers and barbers and persons use of hair colorants. Industrial dyestuffs and aromatic amines. IARC monographs in the evaluation of carcinogenic risks to Humans. Vol 57 Lyon. International agency for research on cancer.
6. Callender ST, Bunch C. The leukaemias. In: Weatherall DJ, Ledingham J, Warrell DA, eds. Oxford textbook of Medicine. Oxford: Oxford University Press 1987,19:15-40.
7. Shadduck RK. Aplastic anemia. In: Williams' Hematology. New York: Mc Graw Hill, 1995, pp 238-51.
8. Beutler E. Hemolytic anaemia due to chemical and physical agents. In: Williams' Hematology. New York: Mc Graw Hill, 1995 pp 670-3.
9. Schwartz J, Landrigan PJ, Baker El. Lead induced anemia. Dose-response relationships and evidence for a threshold. Am J Public Health 1990, 80:165.