

PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ SYNDROMY- PROTILÁTKOVÝ PROFIL A JEHO ATYPICKÉ VARIANTY

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES- ANTIBODIES PROFILE AND ITS ATYPICAL VARIANTS

ŠTOURÁČ P., KADAŇKA Z.

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO, NEUROLOGICKÁ KLINIKA

Souhrn: Úvod: Paraneoplastické neurologické syndromy jsou vzácná postižení nervového systému s významnou rolí imunity v jejich patogeneze, často u pacientů s okultním primárním tumorem. Některé autoprotilátky (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri) jsou asociované jen s určitými nádory a neurologickými syndromy. Cíl studie: Charakterizace a zhodnocení atypického společného výskytu některých paraneoplastických autoprotilátek u jednotlivých pacientů s ohledem na klinický obraz a jejich možnou patofyziologickou úlohu. Soubor a materiál: Celkem bylo vyšetřeno 2355 vzorků sér a likvoru s podezřením na neurologické komplikace nádorového onemocnění v průběhu let 1997-1999. V těchto vzorcích byl detekován společný atypický výskyt některých autoprotilátek u 3 nemocných. Metodika: Sérum a likvor pacientů byly testovány na tkáňovém substrátu metodou nepřímé imunofluorescence a pozitivní nálezy byly konfirmovány metodou Western blot a imunohistochemicky. V pozitivních případech (3 pacienti) se jednalo o následující asociace protilátek: 1. anti-Hu a anti-CV-2, 2. anti-Hu a anti-Ri, 3. anti-Yo a ANA. U těchto nemocných byl zhodnocen klinický nález. Výsledky: U všech pacientů byl klinicky přítomen obraz paraneoplastické encefalomyelitidy, avšak v jednom případě s dominujícími projevy cerebelární degenerace. Závěry: společný výskyt různých paraneoplastických protilátek nevedl k rozšíření spektra klinických příznaků nebo atypickému průběhu onemocnění. Teoretické vysvětlení takového asociovaného výskytu je založeno na supraklonálních vlastnostech humorálního imunitního systému při jeho síťovém uspořádání.

Klíčová slova: paraneoplastické neurologické syndromy, autoprotilátky anti-Hu, Ri, Yo, CV-2, ANA, atypické asociace protilátek

Summary: Backgrounds: Autoimmune paraneoplastic neurological syndromes are rare diseases of the nervous system in patients often having an occult tumour and with important role of the immune system in the pathogenesis of the disease. Some autoantibodies (anti-Yo, anti-Hu, and anti-Ri) are associated with characteristic types of tumours and neurological syndromes. Design and subjects: The aims of the study were characterisation and evaluation of atypical occurrence of some paraneoplastic antibodies in positive patients with regard to the clinical pattern and its potential pathophysiological role. Methods and results: 2355 samples of serum and cerebrospinal fluid of patients suspicious for neurological complications of oncological disease were investigated during 1997-1999. Serum and cerebrospinal fluid were tested on tissue substrate by the method of indirect immunofluorescence and positive samples were confirmed by Western blot and immunohistochemistry. The exceptional atypical co-occurrence of paraneoplastic antibodies in 3 patients was detected and their cases are presented. The association of antibodies (anti-Hu and anti-CV2), (anti-Hu and anti-Ri) and (anti-Yo and ANA) was found. Conclusions: Association of autoantibodies in individual cases of paraneoplastic neurological syndromes did not change the clinical pattern and course of disease. Theoretical explanation of such associated occurrence is based on supraclonal properties of humoral immune system with its network organisation.

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, autoantibodies anti-Hu, Ri, Yo, CV-2, ANA, atypical association of antibodies

Úvod

Patogeneze většiny neurologických paraneoplastických syndromů není zcela objasněna. Zkřížená protilátková reakce vůči proteinům-antigenům exprimovaným v tumorózní tkáni a v buňkách nervového systému poukazuje na autoimunitní mechanismus. Patofyziologický význam paraneoplastických autoprotilátek nacházených v séru a likvoru byl však v experimentálním zvířecím modelu prokázán pouze u Lambertova-Eatonova myastenického syndromu, neuromyotonie a paraneoplastické retinopatie (1,2,3). Pouze u těchto tří onemocnění může být choroba navozena pasivním transferem protilátek na experimentální zvíře a v případě paraneoplastické retinopatie lze chorobu vyvolat i aktivní imunizací antigenem -recoverinem (1). U dalších

neurologických paraneoplastických syndromů s přítomností autoprotilátek spočívá jejich klinický význam především v roli indikátoru často ještě okultního tumoru. Asociaci s dalšími paraneoplastickými protilátkami anti-Ri, anti-CV-2 a ANA (antinukleární protilátky) byla nalezena v naší skupině nemocných s pozitivními anti-Yo protilátkami (5 pacientů), anti-Hu protilátkami (4 pacienti). Autoprotilátky anti-Ri byly poprvé popsány u pacientky s paraneoplastickým opsoklonem a mamárním karcinomem (4). Imunohistochemicky anti-Ri protilátky reagují s jádry neuronů centrálního nervového systému a při vyšetření imunoblotem vytvářejí 2 pásy o molekulární hmotnosti 55 a 80 kD. Anti-CV-2 auto-protilátky byly poprvé popsány skupinou francouzských autorů u různých neurologických syndromů (5,6). Anti-CV-2 protilátky se váží

na subpopulaci oligodendrocytů v oblasti mozečku, mozkového kmene a míchy. V imunoblotu anti-CV-2 protilátky reagují s proteinem o molekulární hmotnosti 66kD, avšak funkce tohoto proteinu není objasněna. Další skupinu asociovaných autoprotiáltek tvořily tzv. ANA protilátky, v našem případě s vysokou koncentrací zvláště v nukleolech (antinukleolární protilátky), které jsou obecnějším markerem autoimunitního postižení. Jedná se o protilátky vyskytující se u systémových chorob pojiva (systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, sklerodermie) a reagující s antigeny, které jsou normální komponentou buněčného jádra (7). Anti-Yo a anti-Hu autoprotiálky, s nimiž byly výše uvedené autoprotiálky v jednotlivých případech asociovány jsou imunologicky dobře definovány. Anti -Yo se váží na cytoplazmatické struktury Purkyňových buněk mozečku a v imunoblotu reagují s 2 proteiny o molekulární hmotnosti 34 a 62kD. Nejčastěji jsou tyto proteiny asociovány s gynekologickými tumory. Anti-Hu protilátky reagují s antigeny jader neuronů a v imunoblotu vykazují pozitivní pásy v oblasti 35-40kD molekulární hmotnosti a nejčastěji se manifestují ve spojitosti s přítomností malobuněčného karcinomu plic. Cílem práce je charakterizace protilátkového profilu a klinického obrazu u autoimunitně podmíněných neurologických paraneoplastických syndromů s ohledem na atypickou koincidenci těchto autoprotiáltek a jejich možný patofyziologický význam.

Soubor nemocných a metodika

V neuroimunologické laboratoři Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích bylo v letech 1997-1999 vyšetřeno 2355 vzorků séra a likvoru u nemocných s podezřením na paraneoplastický syndrom. Ve dvou skupinách pacientů s pozitivními paraneoplastickými protilátkami anti-Hu nebo anti-Yo byly zjištěny tři vzorky sér a likvoru, které vykazovaly atypickou asociaci výše uvedených paraneoplastických autoprotiáltek s dalšími protilátkami anti-Ri, anti-CV-2 a ANA. Klinický obraz těchto pacientů byl srovnán s literárně dostupnými popisy a zhodnocen s ohledem na atypickou asociaci jednotlivých paraneoplastických autoprotiáltek (Yo+ANA), (CV2+Hu), (Hu+Ri) v séru a likvoru. Klinické údaje o pacientech byly získávány kromě přímého vyšetření telefonickou a písemnou informací od ošetřujícího lékaře. Screeningová databáze sérových a likvorových vzorků byla testována metodou nepřímé imunofluorescence a pozitivní vzorky byly potvrzeny metodou Western blot. Metoda nepřímé imunofluorescence: sérum a likvor pacientů byly testovány na substrátu fixované myší tkáň (mozeček, ledvina, žaludek) obsahující neurony centrálního nervového systému a neurony myenterického plexu (fy MeDiCa USA). Vzorky byly naředěny v poměru 1:60 v mikrocentrifugačních tubách fyziologickým roztokem obsahujícím boviní albumin, 0,02 % Na₃ a absorpční substrát „Guinea pig acetone powder“ (fy Sigma). Vzorky byly centrifugovány 15 minut při 12 000 rpm a supernatant v dávce 40 µl byl nanesen na mikroskopické sklo obsahující tkáňový substrát preinkubovaný s boviním albuminem. Po promytí následovala inkubace s primární protilátkou třídy IgG (anti-human biotinylated IgG, Vector Laboratories, USA) a po opakovaném promytí opět inkubace se sekundární protilátkou (fluorescein anti-human IgG Vector Laboratories, USA). Po zamontování do fixačního média byly substráty zhodnoceny ve fluorescenčním mikroskopu se stanovením pozitivit specifických antineuronálních autoprotiáltek označovaných anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-CV-2, ANA.

Výsledky

1. Pacientka M. S. 62letá, léčena pro diabetes mellitus, kuřačka po dobu 10 let. V listopadu 1998 byl zjištěn bronchogenní karcinom a následovala chemoterapie. V lednu 99 se objevilo vertigo, hrubý horizontální nystagmus I. stupně, lehká ataxie

na horních končetinách, výrazná ataxie na dolních končetinách a pozitivní Babinského příznak. CT mozku bylo bez ložiskových strukturálních změn. Klinický obraz odpovídal více ložiskovému postižení, tedy paraneoplastické encefalomyelitidě, s dominujícími příznaky cerebelární degenerace, avšak nepřekračoval svým rozsahem spektrum příznaků udávaných ve spojitosti s pozitivitou anti-Hu. Při imunofluorescenčním vyšetření byly diagnostikovány autoprotiálky třídy IgG označované jako anti-Hu. Při imunohistochemickém vyšetření a při vyšetření Western blotem byly kromě positivity anti-Hu prokázány ještě paraneoplastické autoprotiálky anti-CV-2. Neurologická terapie byla symptomatická, pacientka zemřela v důsledku progresu nádorového onemocnění v červenci 1999.

2. Pacient K.N., 63letý, dříve kuřák. Léčil se pro chronickou bronchitidu, hypertenzi a vertebrogenní syndrom. V září 1999 se objevilo vertigo, diplopie a nauzea. V průběhu následujících týdnů se přidaly dysfágie, dysarthrie a váhový úbytek. Objektivní neurologické vyšetření prokazovalo pravostrannou ptózu se stočením bulbu nazálně a postižení postranního smíšeného systému. Postupně stav progredoval, přidal se i paleocerebelární syndrom. V souhrnu nálezu odpovídal paraneoplastické encefalomyelitidě. Na CT byl prokázán plicní tumor s lymfadenopatií v oblasti pravého hltu. MR mozku vykazovalo jen známky mírné mozkové atrofie. Při imunofluorescenčním vyšetření séra a likvoru byly prokázány paraneoplastické autoimunitní protilátky anti-Hu a konfirmačním vyšetřením Western blotem byla navíc prokázána asociace s autoprotiátkami anti-Ri. Pacient zemřel v důsledku progresu nádorového onemocnění.

3. Pacientka Z.O., 39letá. V r. 1996 se po porodu objevily diplopie a vertigo. Za 2 týdny poté se přidaly abnormální choreatické pohyby horních končetin, ataxie, mentální změny progredující až do obrazu demence a kvadrupyramidové symptomatologie. Postupně progredující neurologické příznaky vedly k selhávání vitálních funkcí a v listopadu 1996 došlo k exitu. CT mozku bylo opakovaně provedeno s negativním nálezem. Klinicky šlo o paraneoplastickou multifokální encefalomyelitidu. V sekčním nálezu byl prokázán mikroadenokarcinom ovaríí. V séru a likvoru byly detekovány metodou nepřímé imunofluorescence paraneoplastické autoprotiálky anti-Yo a ANA navíc s predilekční koncentrací v jádru. Tento nálezu byl potvrzen i metodou Western blot.

Diskuze

U pacientky č.1 s asociovanými protilátkami anti-Hu a anti-CV-2 byl klinický obraz charakterizovaný především neo-paleocerebelárním syndromem, nystagmem, vertigem a pyramidovou symptomatologií při malobuněčném karcinomu plic. Takováto kombinace neurologických příznaků kmenového a mozečkového postižení se nachází u pacientů s pozitivitou anti-Hu protilátek v rámci tzv. paraneoplastické encefalomyelitidy a to ve spojitosti s několika typů tumorů, jako jsou např. malobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, maligní melanom a neuroblastom u dětí (8). Anti-CV-2 autoprotiálky se podobně jako anti-Hu vyskytují také u různých neurologických paraneoplastických syndromů (subakutní mozečková degenerace, limbická encefalopatie, retinopatie a senzitivní polyneuropatie) (9). Při pozitivitě anti-CV-2 protilátek byl často udáván přítomný mozečkový syndrom (50 %), takže v našem případě nelze vyloučit patofyziologický podíl na dominujícím mozečkovém postižení. Podobná rozmanitost neurologických syndromů a jejich asociace s různými typy tumorů se rovněž nachází u nově objevených paraneoplastických autoprotiáltek označených anti-Ma (10). Pacienti s nádory prsu, tlustého střeva, varlete a příušní žlázy měli neurologickou symptomatiku zahrnující postižení mozečku, mozkového kmene

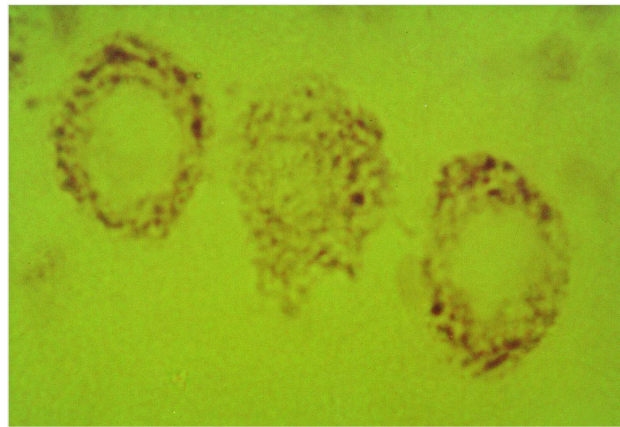
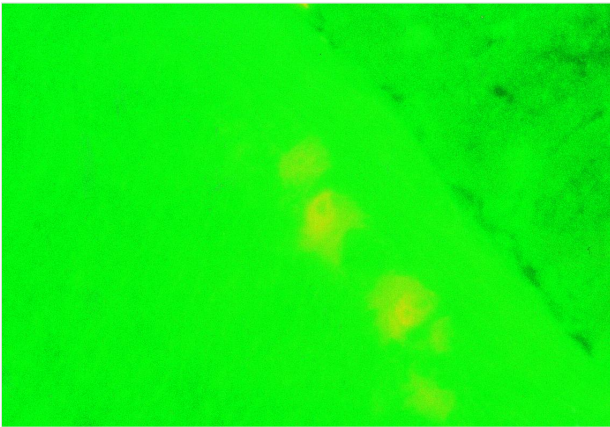
a pyramidové dráhy a současně přítomné protilátky reagující s antigenem anti-Ma. Souhrnně lze říci, že výše uvedená asociace anti-Hu a anti-CV2 autoprotilátek nerozšířila klinické spektrum příznaků obvykle nacházených u anti-Hu pozitivních pacientů. U pacienta č.2 s asociací protilátek anti-Hu a anti-Ri byly v klinickém obraze přítomny vertigo, diplopie se stočením bulbu nazálně, nauzea, dysartrie, dysfagie, palloocerebelární syndrom a Babinského příznak, tedy rovněž kombinace příznaků charakteristická pro výraznější postižení v rámci paraneoplastické encefalomyelitidy. Výskyt anti-Ri autoprotilátek bývá nejčastěji asociován se syndromem opsoklonus-myoklonus. Opsoklonem se rozumí krátké, rychlé, konjugované oční pohyby různé frekvence a amplitudy ve všech směrech tzv. "dancing eyes". Často bývá opsoklonus doprovázen myokloniemi trupu, končetin a rovněž ataxií (11). V případě našeho pacienta nebyly příznaky jako opsoklonus, myoklonus pozorovány a ataxie v důsledku postižení mozečku je v souladu s projevy uvedené anti-Hu paraneoplastické encefalomyelitidy.

V případě pacientky č.3 se jednalo z hlediska neurologického zřejmě o nejrozmanitější symptomatiku a také nejtěžší průběh z výše uvedených pacientů. Objevilo se u ní vertigo, diplopie, dále ataxie, abnormální choreatické pohyby horních končetin a postupně progredující změny kognitivních funkcí až do obrazu demence. Přítomnost anti-Yo protilátek bývá provázána klinicky výše uvedenými příznaky včetně rigidity, myoklonie a tremoru ,

atypickým symptomem byly mentální změny. Klinicky šlo opět o obraz paraneoplastické encefalomyelitidy.

Rovněž u této pacientky nebyly pozorovány změny ve smyslu asociace dalších autoimunitních chorob s typickou přítomností antinukleárních protilátek jako jsou lupus erytematodes, sklerodermie apod.

Analogické situace nacházíme v oblasti neuroimunologie, kde se rovněž vyskytuje více typů autoprotilátek u jednotlivého pacienta resp. diagnózy. Jejich patofyziologická role není objasněna, ale bývají u jednotlivých klinických jednotek charakteristicky přítomné. Jedná se např. o konstantní přítomnost virově specifických protilátek proti neurotropním virům (spalničky, zarděnky, varicella) u roztroušené sklerózy mozkomíšni bez současné přítomnosti antigenu resp. virového genomu v organismu při vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (12). Současná představa vysvětlující takovýto nález je založena na tzv. nespecifické aktivaci B-buněčných klonů , kdy dochází k syntéze antivirových či (auto)-protilátek bez přítomnosti virového či jiného příslušného autoantigenu. Podobně takováto antivirová oligoklonální reakce je přítomna u některých dalších autoimunitních chorob jako jsou systémový lupus erytematodes, Sjogrenův syndrom, Wegenerova granulomatóza s postižením CNS (13). Možnost nespecifické aktivace B-buněčných klonů vyplývá z uspořádání imunoglobulinových idiotypů vytvářejících tvarové



Legenda k obrázkům

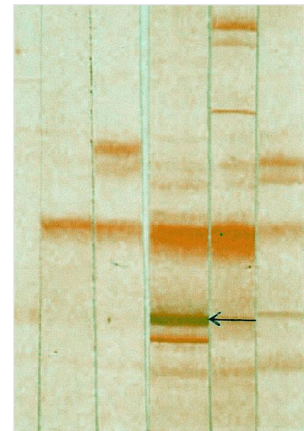
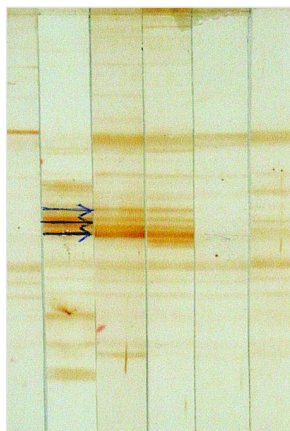
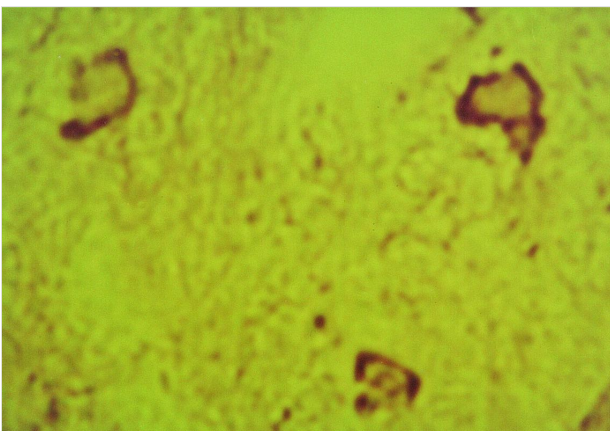
Obr. č. 1: Řez hladkou svalovinou myšního žaludku s pozitivním imunofluorescenčním nálezem paraneoplastických antineuronálních IgG autoprotilátek (anti-Hu) v jádrech a cytoplasmě neuronů plexus myentericus.

Obr. č. 2: Řez tkání myšního mozečku s pozitivním imunohistochemickým průkazem paraneoplastických antineuronálních IgG autoprotilátek (anti-Yo) v cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku. Antigeny jader Purkyňových buněk s paraneoplastickými protilátkami nereagují.

Obr. č. 3: Řez tkání myšního mozkového kmene s pozitivním imunohistochemickým průkazem paraneoplastických antineuronálních IgG autoprotilátek (anti-CV-2) lokalizovaných v oligodendrocytech

Obr. č. 4: Imunoblot s přítomností anti-Hu paraneoplastických protilátek o mol. hmotnosti 35-40kD. Pozitivní vzorky jsou označeny šipkou ve 3 a 4 pásu.

Obr. č. 5: Imunoblot s přítomností anti-Yo paraneoplastických protilátek o mol. hmotnosti 62 kD. Pozitivní vzorek označen šipkou ve 4 pásu zleva.



komplementární sítě s funkčními důsledky vyplývajícími z takového uspořádání. Vlastnosti vyplývající z uspořádání imunologických sítí jsou zásadní pro pochopení otázek, které nejsou řešitelné klonálně-selektivní teorií, jako jsou např. vnitřní lymfocytární aktivita, produkce přirozených protilátek u neimunizovaných zvířat, principy imunologické tolerance a autoimunity. Dosavadní imunologický výzkum se koncentroval především na regulaci klonální imunitní odpovědi, spíše než na supraklonální vlastnosti imunitního systému, které vyplývají z jeho síťové organizace (14). Z výše uvedeného lze uzavřít, že i asociace několika paraneoplastických autoprotilátek je možným důsledkem takového síťového uspořádání humorální imunity. Z nově se objevujících poznatků vyplývá, že do takové sítě je nutno zahrnout i vazby k cytologické složce imunity, především anti-Hu T specifické lymfocyty z podskupiny Th1 helper lymfocytů.

Závěr

Výskyt asociovaných paraneoplastických autoprotilátek u neurologických paraneoplastických syndromů je sice málo častým klinicko-laboratorním korelátem, ale má svoji analogii u některých dalších autoimunitních postižení nervového systému, jako jsou skleróza multiplex a jiná systémová onemocnění. Z hlediska klinického jsme nezjistili rozšířený komplex příznaků, který by odrazil asociaci takových protilátek, ale považujeme za důležité na tuto možnost upozornit a současně uvádíme klinický obraz těchto pacientů. Z hlediska patofyziologického předpokládáme, že výskyt těchto autoprotilátek je umožněn tzv. nespecifickou stimulací, která je odrazem supraklonálních vlastností humorálního imunitního systému s jeho síťovým uspořádáním.

Práce byla sponzorována grantem IGA MZ ČR č. 4254-3

Literatura:

1. Geryl I, Chanaud N, Anglade E. Recoverin is highly uveitogenic in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1994;35:3342-3345.
2. Lang B, Newsom-Davis J. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1995;17:3-15.
3. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* ;116 , 453-469.
4. Budde-Steffen C, Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Ford D, Synek B, Wray SH, Posner J. An antineuronal antibody in paraneoplastic opsoclonus. *Ann.Neurol.*1988; 23: 528-531.
5. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:270-278.
6. De la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, Schaeffer S, Iglesias S, Defer G. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti- CV-2 antibodies. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 405-408.
7. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their immunology and medicine. *Adv. Immunol.* 1982; 23:167.
8. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/ sensory neuronopathy. *Medicine* 1992; 71:59-72.
9. Kaiser R. Paraneoplastische neurologische Syndrome. *Nervenarzt* 1999; 70:688-70.
10. Pohl K, Pritchard J, Wilson J. Neurological sequelae of the dancing eye syndrome. *Eur.J.Pediatr.* 1996;155:244.
11. Dalmau J, Gultekin H., Voltz R. et al. Ma-1, a novel neuron and testis specific protein is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999;122:27-39.
12. Godec M.S, Asher DM, Murray RS, Shin ML, Greenham LW, Gibbs CJ and Gajdusek DC. Absence of measles, mumps and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann.Neurol.*1992; (82), 401-404.
13. Graef T, Henze T, Reiber H. Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung. *Z. Aertzl. Fortbild.* 1994; (88) 587-591.
14. Varela JF, Countinho A. Second generation immune networks. *Immunology Today* 1991; Vol.12, No.5.159-166.
15. Jaecckle KA. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes: Closer to the Truth? *Ann.Neurol.*1999;45,143-144.

knihy

CHILDHOOD LEUKEMIAS

Ching-Hon Pui (Ed.)

Cambridge University Press, Cambridge 1999. 567 str., 197 obrázků (včetně barev.), 86 tab., ISBN 0-521-58186-1, cena 115,- GBP

Monotematické dílo věnované problematice dětských leukémií sestavil editor z Dětské výzkumné nemocnice v Memfisu za přispění dalších 42 odborníků z pěti zemí, převážně z USA. Monografie je rozdělena do čtyř částí s 28 kapitolami.

Prvá část se třemi kapitolami podává přehled o historii onemocnění a všeobecných otázkách. Sleduje se vývoj názorů na dětskou leukémii od první poloviny 19. stol, kdy byla tato nemoc definována, až do současnosti. Dále je popsána diagnostika a klasifikace s dělením na akutní a chronické leukémie a na jednotlivé subtypy specifikované se zřetelem na morfolologii a cytochemii. Je zařazen přehled myelodysplastických syndromů, epidemiologie leukémií a soubor rizikových faktorů, které se patrně u vzniku leukémie uplatňují. Druhá část je vyhrazena buněčné biologii a patologii. Devět kapitol pojednává o anatomii a fyziologii hematopoéze, hemopoetických růstových faktorech a regulaci hematopoéze, imunofenotypizaci, cytogenetice a molekulární genetice akutní leukémie, molekulární genetice akutní lymfo-blastické leukémie a akutní myeloidní leukémie; dále jsou zde úvahy o apoptóze, jež poskytují rámec k vývoji nových léků, ale i chemorezistenci při léčbě. Popisované děje jsou doloženy autentickou dokumentací a vysvětlujícími obrazy a grafy. Je vložena příloha s vyhodnocením krevních elementů reprodukováných na barevných tabulkách a doprovázených stručným popisem a grafickým značením.

Třetí část tvoří 19 kapitol věnovaných léčbě. V pojednání o farmakokinetice a farmakodynamice je podrobně charakterizována řada chemoterapeutik: metotrexát, 6-merkaptopurin, cytarabin, antracykliny, asparagináza, glukokortikoidy, vinkristin aj. V dalších kapitolách se popisuje léčba akutní lymfoblastické leukémie, akutní myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů, dále adoptivní buněčná imunoterapie, transplantace kostní dřeně, genový transfer a testování antileukemických léků. Čtvrtá část knihy se šesti kapitolami je vyhrazena pro komplikace a podpurnou péči. Podrobně jsou probrány akutní i pozdní komplikace v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, zvláště pak pestré infekční komplikace. Hematologická a podpurná péče užívá nutriční podporu, profylaxi před infekcí s podáváním antibiotik a různých transfuzních prostředků. Onemocnění leukémií přináší s sebou také četné psychosociální problémy; rovněž ošetrovatelská služba musí čelit obtížným úkolům. Text je přehledně uspořádán, za každou kapitolou je bohatá citovaná literatura až se stovkami položek. Monografie poskytuje poučení jak o klasických postupech diagnostiky a léčby tak i moderních imunologických a genových metodách. Prezentuje nové pohledy do patobiologie dětské leukémie, jež stimulovaly pokrok v diagnostických metodách, strategiích hodnocení rizika a vývoji léčebných metod přizpůsobených specifickým genickým subtypům nemocí. Je zajímavá především pro pediatry, hematology, onkology, imunology a praktiky, kteří participují na ošetřování nemocných. Adresa nakladatelství: Cambridge University Press, The Edinburgh Building, Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2RU, UK.

V.R., V.H.