

Granulopenie

**Voordracht van Dr. C. W. A. van den Dool
Voor Gouda en omstreken**

Een 51-jarige patiënte werd voor haar reuma behandeld met pyramidon, eerst 6 x daags 250 mg, later 6 x daags 500 mg. Het aantal leucocyten bedroeg 7000 per mm³. Op een zondagochtend riep zij, daar zij zich moe voelde en wat koorts had. Bij algemeen onderzoek werden behoudens haar reumatische afwijkingen, geen bijzondere verschijnselen gevonden. Het leucocytenaantal bedroeg echter 2100, terwijl het vijf dagen tevoren nog 7000 had bedragen. Daar 50% van de leucocyten tot de granulocyten konden worden gerekend, werd na telefonisch overleg met de internist besloten, patiënte thuis met 4 x daags 500.000 E penicilline en 4 x daags ½ gram streptomycine te behandelen. De eerste dag steeg de temperatuur nog tot 40°, daalde daarna in anderhalve dag tot de norm. Er ontwikkelde zich geen angina. Het leucocytenaantal was na vier dagen weer 7000.

Wat betreft de predispositie voor de granulopenie (ook genoemd granulocytopenie, maligne neutropenie, agranulocytose, granulocytopenie, ziekte van Schultz) heeft men gevonden, dat het vrouwelijk geslacht 3 x zo vaak er door getroffen wordt dan het mannelijke. Ook een leeftijd boven 50 jaar, een eenzijdige voeding, het ras, ziekten als lues en reuma en een bestaand abnormaal beenmerg zouden voor het ontstaan van granulopenie predisponeren. Men dient hierbij echter wel te bedenken, dat reuma meer dan tweemaal zoveel bij vrouwen als bij mannen voorkomt, en pyramidonpreparaten dus ook meer bij vrouwen zullen worden toegepast. Als oorzaak van de „granulopenie” bestaat in de meeste gevallen een intoxicatie of een allergie ten aanzien van bepaalde geneesmiddelen. De groep der idiopathische gevallen wordt met het toenemen van onze kennis steeds kleiner, terwijl de sepsis, die Naegele als oorzaak zag, thans als een secundair verschijnsel wordt opgevat. Zoals men bij het rhesus-antagonisme antilichamen tegenover de erythrocyten heeft gevonden en bij de sedormid-purpura antilichamen tegenover de trombocyten, hebben de haemato-immunologische proeven van Moeschlin het bestaan van antistoffen tegen leucocyten aangetoond. Hij gaf een patiënt die voor pyramidon allergisch was 300 mg pyramidon en spoot na 3 uur 300 cc van diens bloed bij vrijwilligers in. Het leucocytenaantal van de proefpersonen daalde na 40

minuten tot 800 per m³. De antistoffen bleken hier passief overgedragen te zijn, daar een gift van 600 mg pyramidon enige dagen later geen daling van het aantal leucocyten te zien gaf. Ook in vitro heeft men de agglutinenen tegen de leucocyten kunnen aantonen.

Men geeft op, dat granulopenie in 1% van de met pyramidon behandelde gevallen zou voorkomen. In Nederland geeft Salomonson van 1952 tot 1954 184 dodelijk verlopende gevallen op, waarvan 103 door het gebruik van geneesmiddelen.

Symptomen, diagnose

Als symptomen van deze ziekte, die Schultz in 1922 als angina agranulocytotica beschreef, staan acuut inzetende griepachtige klachten met necrotiserende ontstekingen aan huid en slijmvliezen op de voorgrond. Er kan diarrhee bestaan, terwijl een exantheem kan voorkomen en de temperatuur tot 41° kan stijgen.

Het laboratorium-onderzoek levert wat de urine betreft meestal slechts een spoor eiwit op, terwijl uit het bloed vaak verschillende micro-organismen te kweken zijn. Het aantal leucocyten bedraagt vaak minder dan 1000, waarbij de aanwezige granulocyten pycnose en vacuolisatie vertonen. Het haemoglobine-gehalte en het aantal erythrocyten is tengevolge van sulfapreparaten bij de granulopenie meestal verlaagd, terwijl, indien pyramidon de oorzaak is, het meestal normaal is. Rohr onderscheidt een prognostisch ongunstig „leeg” beenmerg, een myelocytair of promyelocytair beenmerg en een normaal merg met veel myelocyten en metamyelocyten. Deze veranderingen dient men echter als secundair aan het verdwijnen van de leucocyten in de periferie op te vatten.

Als complicaties staan de secundaire infecties met bronchopneumoniën en multipele necrotiserende ontstekingen op de voorgrond. De pathologische anatomie wordt door de bovengenoemde complicatie en de genoemde beenmergafwijkingen beheerst. Men kan de diagnose stellen indien men haematologisch onderzoek verricht bij keelklachten of febris e causa ignota, vooral indien medicamenten gebruikt zijn. Differentieel-diagnostisch komen in aanmerking aleucaemische lymphatische leucaemie en aleucaemische myeloide leucaemie, waarbij echter

het begin niet zo acuut is en meestal geen medicamenten gebruikt zijn. Bij aplastische anaemie is vooral ook het rode systeem sterk aangedaan. Een chronische granulopenie kan voorkomen na radium- of röntgenbestraling en door benzol. Bij hypersplenie kan het aantal leucocyten dalen, doch dan is een grote milt palpabel, terwijl ook een aantal infectieziekten zoals tyfus, griep, miliartuberculose en kala-azar met granulopenie gepaard kunnen gaan. De meestal aanwezige angina dient men te onderscheiden van de ziekte van Pfeiffer, van die van Plaut-Vincent, van difterie en van een onspecifieke necrotiserende angina, waarbij meestal een leucocytose zal voorkomen.

De prognose is afhankelijk van het tijdstip waarop men de ziekte herkent, van het leucocytenaantal met het percentage granulocyten en van de toestand van het beenmerg. Een bestaande monocytose en trombocytose gelden als een gunstig teken. Voor de penicilline-tijd zou de mortaliteit 84% bedragen hebben.

Profylactisch is een geregelde controle van de patiënt van belang, waarbij de instructie, dat deze moet waarschuwen bij keelklachten en koorts, waarschijnlijk van groter belang is dan de controle van het aantal leucocyten, daar dit aantal in zeer korte tijd zeer sterk kan dalen. Men dient goed te weten, welke stoffen agranulocytose kunnen veroorzaken. Van 1952-1954 deed pyramidon dat in 41 dodelijk verloopende gevallen, irgapyrine in 13, sulfapreparaten in 13, goud in 6, luminal in 6, percoccide in 4, optalidon in 4, uracilpreparaten in 3, asperine in 2, phenacetine in 2, terwijl sanalgin, antipyrine, diparcol, globenicol en salvarson elk voor 1 dode-

lijk verlopend geval aansprakelijk waren. Ook bij het gebruik van de orale antidiabetica is het ziektebeeld beschreven. Het zou ook van belang zijn, indien preparaten, die pyramidon bevatten, niet zonder recept zouden worden afgeleverd. In Denemarken is de invoer van pyramidon zelfs geheel verboden.

Als therapeutische maatregelen bij granulopenie komen, behalve het staken van de toediening van de voor de ziekte aansprakelijke medicamenten en algemeen therapeutische maatregelen vooral in aanmerking het toedienen van sulfapreparaten en antibiotica, die het lichaam tegen het optreden van secundaire infecties zullen kunnen beschermen. Van de antiallergische en antiphlogistische werking van ACTH kan met succes gebruik worden gemaakt. De vroeger veel toegepaste toediening van leverinjecties, beenmergextracten, transfusies met leucamisch bloed en koorts-bloed, het toedienen van pentnucleotide en het geven van prikkeldosis röntgen op het beenmerg dienen als obsoleet te worden aangemerkt. Misschien zou het geven van een wisseltransfusie zoals dit ook bij het rhesus-antagonisme gebeurt, waarbij de antilichamen zoveel mogelijk worden uitgespoeld, effectief kunnen blijken te zijn.

(Lectuur: J. Goudsmit, Bloedzieken en bloedbeeld, blz. 171); (C. A. van Hees, Aanwinsten, 12e bundel IIe deel, blz. 552); (G. A. Lindeboom, N.T. v. G. 1954 98-2652); (L. Meyler, Schadelijke Nevenwerkingen van geneesmiddelen 1954, blz. 22-27);

(Redactionele Kanttekeningen, N.T. v. G. 1955 99-2073); (B. J. Salomonson, N.T. v. G. 1955 99-2047); (S. I. de Vries, Leerboek der bloedziekten II, blz. 511-529); (R. J. Wolvius, N.T. v. G. 1953 97-183).

Commissie Wetenschappelijk onderzoek, „C.W.O.”

Het ligt in de bedoeling van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek, voortaan te noemen C.W.O., zo mogelijk in elke aflevering van „huisarts en wetenschap” iets te publiceren omtrent wetenschappelijk onderzoek dat binnen het N.H.G. vericht wordt.

Wij willen beginnen met U onze denkbeelden omtrent deze vorm van onderzoek in de huisartsengeneeskunst en de functie die de C.W.O. hierbij heeft uiteen te zetten.

Georganiseerd wetenschappelijk onderzoek door huisartsen bestaat in Nederland nog niet. Wel zijn er altijd huisartsen geweest die door eigen onderzoek waardevolle bijdragen hebben geleverd voor de algemene geneeskunde, een artikel publiceerden of een dissertatie schreven. Gewoonlijk betrof dit een onderwerp dat alleen in de kliniek of in het

laboratorium bewerkt kon worden. De eenzijdige opleiding van de huisarts door zijn collega specialisten en de overeenkomstige positie der Hoogleraren die als promotor optraden, bracht dit met zich mede. De laatste jaren schijnt hierin een verandering te komen. Of dit zijn oorzaak vindt in een algemeen veranderde instelling ten aanzien van de uitoefening der geneeskunst, dan wel in een relatieve verandering welke alleen in de uitoefening der huisartsengeneeskunst tot uiting komt, valt nog niet te beoordelen.

* Vast staat dat de huisarts op natuurlijke wijze gedreven wordt in de richting van onderzoek over eigen geneeskunst op eigen terrein. Hoewel een aantal huisartsen heeft ingezien dat dit onderzoek een bijdrage kan geven voor de algemene geneeskunde, is het toch nog niet zo, dat deze mening