

- ²⁶ Enck P, Kuhlbusch R, Lubke H, Frieling T, Erckenbrecht JF. Age and sex and anorectal manometry in incontinence. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1026-30.
- ²⁷ McHugh SM, Diamant NE. Effect of age, gender and parity on anal canal pressures. Contribution of impaired anal sphincter function to fecal incontinence. *Dig Dis Sci* 1987;32:726-36.
- ²⁸ Haadem K, Dahlstrom JA, Ling L. Anal sphincter competence in healthy women: clinical implications of age and other factors. *Obstet Gynecol* 1991;78:823-7.
- ²⁹ Klosterhalfen B, Offner F, Topf N, Vogel P, Mittermayer C. Sclerosis of the internal anal sphincter. A process of aging. *Dis Colon Rectum* 1990;33:606-9.
- ³⁰ Deen KI, Kumar D, Williams JG, Ollif J, Keighley MR. The prevalence of anal sphincter defect in faecal incontinence. A prospective endosonic study. *Gut* 1993;34:685-8.
- ³¹ Snooks SJ, Swash M, Henry MM, Setchell M. Risk factors in childbirth causing damage to pelvic floor innervation. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:20-4.
- ³² Cornes H, Bartolo DC, Stirrat GM. Change in anal canal sensation after childbirth. *Br J Surg* 1991;78:74-7.

Aanvaard op 28 maart 2000

Casuïstische mededelingen

Twee patiënten met chronische lymfocytose van grote granulaire lymfocyten; benigne of premaligne?

J.J.M.L.HOFFMANN EN W.P.M.BREED

Chronische lymfocytose komt niet erg vaak voor, maar wordt op een hematologische afdeling toch relatief frequent gezien. Men spreekt van chronische lymfocytose wanneer het absolute aantal lymfocyten in bloed gedurende minstens 6 maanden vergroot is ($> 4,0 \times 10^9/l$). In veel gevallen wordt een chronische lymfocytose veroorzaakt door aanhoudende stimulatie van het immuunsysteem, bijvoorbeeld bij een virale infectie. Daarnaast kan chronische lymfocytose ook het gevolg zijn van maligne proliferatie van lymfocyten. In meer dan 90% van zulke gevallen is er een kloon van B-lymfocyten.

De bekendste vorm van chronische B-celproliferatie is de chronische lymfatische leukemie (CLL).¹ De prognose van CLL varieert van relatief gunstig tot slecht, met een mediane overleving van respectievelijk meer dan 10 jaar tot 6 maanden.^{2,3} Andere oorzaken van chronische lymfocytose zijn de verschillende leukemische vormen van het B-cellymfoom en enkele zeldzamere aandoeningen, zoals haarcelleukemie en maligne proliferatie van T-lymfocyten.³ Van de meeste van deze ziekten is de maligniteitsgraad goed bekend, zodat hiermee rekening gehouden kan worden bij het beoordelen van de prognose en de keuze van eventuele therapie. Dit geldt in veel mindere mate voor de chronische lymfocytose van grote granulaire lymfocyten; dit lichten wij toe aan de hand van de ziektegeschiedenis van twee patiënten met deze bijzondere vorm van lymfocytose.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een vrouw van 44 jaar, bij wie op 18-jarige leeftijd een zwelling in de hals was vastgesteld. Het bleek te gaan om een Hodgkin-lymfoom van het lymfocytenarme type,

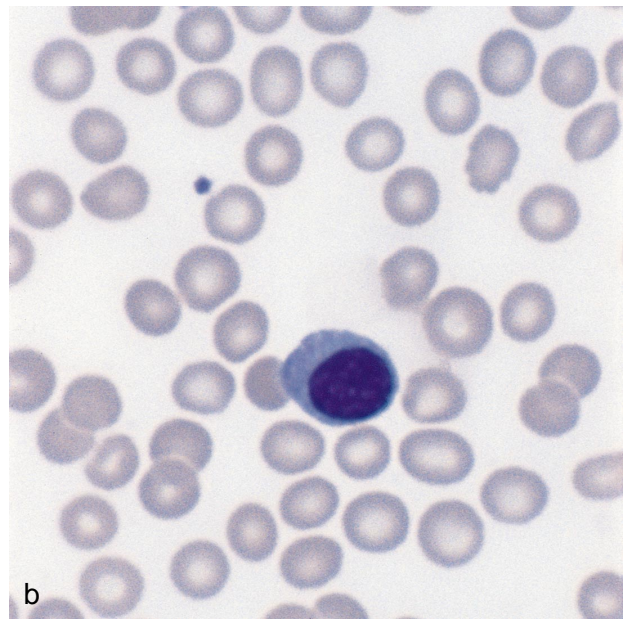
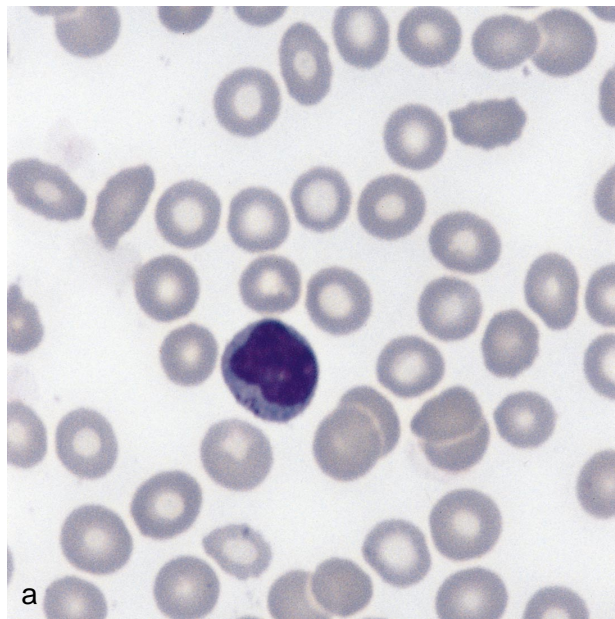
SAMENVATTING

Bij 2 patiënten, vrouwen van 44 en 86 jaar, werd een langdurige lymfocytose van grote granulaire lymfocyten ('large granular lymphocytes'; LGL) aangetroffen. De eerste patiënte was lang tevoren met succes behandeld wegens Hodgkin-lymfoom, de tweede had diabetes mellitus type 2. Immunologische typering liet zien dat de prolifererende cellen 'natural killer'-(NK)-lymfocyten waren. In tegenstelling tot gegevens over proliferatie van B- of T-lymfocyten zijn gegevens over de prognose en behandeling van NK-lymfocytose erg schaars. Uit de literatuur komt naar voren dat er 3 klinische entiteiten zijn waarbij LGL prolifereren: het spectrum loopt van de zeer agressieve NK-LGL-leukemie via de relatief indolente chronische T-LGL-leukemie tot de benigne chronische NK-lymfocytose. Beide patiënten hadden deze laatste vorm. Bij hen verliep de aandoening gunstig: er waren geen klachten respectievelijk 4 en 2 jaar na de diagnose. Bij onbegrepen langdurige lymfocytose dienen de lymfocyten immunologisch getypeerd te worden. Alleen op die manier kan men de juiste diagnose stellen en een uitspraak doen over de prognose en eventuele behandelingsmogelijkheden.

stadium IIA. Zoals destijds gebruikelijk was, werd er een stageringsplectomie verricht, gevolgd door bestraling (mantelveld- plus omgekeerde-Y-bestraling, 40 Gy boven het diafragma en 20 Gy daaronder). Hiermee werd een complete remissie bereikt. Drie jaar later kreeg patiënte een recidief in het bestraalde okselgebied. Met hernieuwde bestraling (gemodificeerde Kaplan-bestraling van 20 Gy) en chemotherapie werd opnieuw een complete remissie bereikt. Hematologisch onderzoek toonde in die tijd geen afwijkingen, met name geen lymfocytose (het aantal lymfocyten was steeds $< 2,0 \times 10^9/l$). Tien jaar na de eerste bestraling maakte patiënte een herseninfarct en een veneuze trombose in een arm door; zij genas zonder restverschijnselen. Toen zij 40 jaar oud was, werd tijdens een controleonderzoek voor het eerst een lymfocytose gevonden (lymfocytenaantal: $6,6 \times 10^9/l$), waarbij $5,6 \times 10^9/l$ (85%) van de lymfocyten het morfologische aspect van grote granulaire lymfocyten hadden (figuur). De lymfocytose werd aanvankelijk geduid als passend bij een virale infectie.

Catharina Ziekenhuis, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven.
Algemeen Klinisch Laboratorium: dr.J.J.M.L.Hoffmann, klinisch chemicus.

Afd. Inwendige Geneeskunde: dr.W.P.M.Breed, internist-hematoloog.
Correspondentieadres: dr.J.J.M.L.Hoffmann.



Microscopische opnamen van de grote lymfocyten in een bloeduitstrijk van de patiënten A en B: (a) bij patiënt A vertonen de lymfocyten de kenmerkende helderrode korreling (de donkere korrels langs de onderbegrenzing van de cel) die eigen is aan grote granulair lymfocyten; (b) de lymfocyten van patiënt B missen vrijwel deze rode korreling (Wright-kleuring; circa 100 maal vergroot).

In de volgende jaren bleef de lymfocytose bestaan (met aantallen variërend van $3,6$ tot $6,6 \times 10^9/l$), zonder dat hiervoor een verklaring werd gevonden; met name waren er geen aanwijzingen voor een virale infectie. Het aantal grote granulair lymfocyten bleef steeds vergroot. Bij immunologische typering van de lymfocyten uit het perifere bloed bleek het patroon grotendeels overeen te komen met dat van een populatie 'natural killer'(NK)-cellen; het fenotype staat in tabel 1.⁴ Het aantal neutrofiële granulocyten was gedurende deze periode nooit verminderd. De ziekte van Hodgkin bleef steeds in complete remissie en patiënte voelde zich ook steeds gezond.

Patiënt B was een vrouw van 86 jaar, die sinds 13 jaar wegens diabetes mellitus type 2 behandeld werd met orale antidiabetica. Zij was altijd gezond geweest; haar voorgeschiedenis vermeldde alleen een cholecystectomie op 73-jarige leeftijd. Zij werd door haar huisarts verwezen omdat de diabetes niet meer adequaat te reguleren bleek met orale medicatie. Bij het lichamelijk onderzoek werden behalve adipositas geen afwijkingen gevonden. Het laboratoriumonderzoek toonde microcytaire erythrocyten ('mean corpuscular volume' (MCV): 73 fl) bij een normale hemoglobineconcentratie ($8,4$ mmol/l). Het leukocytenaantal was niet toegenomen ($8,4 \times 10^9/l$); een differentiële telling werd niet verricht. Het verdere bloedonderzoek liet geen afwijkingen zien. Wegens de microcytaire erythrocyten werd onderzoek gedaan naar de ijzerstatus; de ijzerconcentratie in het bloed was met $6 \mu\text{mol/l}$ licht verlaagd, terwijl de serumferritinewaarde ($35 \mu\text{g/l}$) laagnormaal was. Er werd geen oorzaak voor de ijzerdeficiëntie gevonden en na behandeling met ferrofumaraat normaliseerde het microcytaire rode beeld.

Tijdens een controle na een half jaar werd een lymfocytose gevonden ($7,6 \times 10^9/l$), met een vrij monotoon beeld van atypische lymfocyten. Circa 70% van de lymfocyten ($5,3 \times 10^9/l$) had een morfologisch aspect dat veel leek op dat van grote granulair lymfocyten, maar de kenmerkende helderrode korreling in de Wright-kleuring ontbrak (zie de figuur). Het aantal neutrofiële granulocyten was niet verminderd. Omdat gedacht

werd aan een lymfoproliferatieve ziekte werd beenmerg onderzocht; hierbij kwamen cytologisch noch histologisch afwijkingen aan het licht. Immunologisch onderzoek van de lymfocyten in bloed gaf aan dat het grootste gedeelte behoorde tot een populatie lymfocyten met het fenotype van NK-cellen (zie tabel 1). De overige lymfocyten waren normale T- en B-cellen (de markers in tabel 1 worden op die cellen normaliter niet gevonden). Vanwege de atypische lymfocytose werd aanvullend onderzoek verricht. Dit bevestigde dat er geen aanwijzingen waren voor een klonale T- of B-lymfocytenproliferatie. Er werd ook geen Epstein-Barr-virusgenoom gevonden in de lymfocyten. Onderzoek naar inactivatie van het X-chromosoom in de NK-lymfocyten liet wel zien dat deze cellen naar alle waarschijnlijkheid tot een klonale populatie behoorden.

TABEL 1. Immunologisch fenotype van de lymfocyten uit het perifere bloed van patiënt A en B; ter vergelijking is het fenotype van normale 'natural killer'(NK)-lymfocyten vermeld (aangegeven is het percentage lymfocyten met reactiviteit met monoklonale antistoffen tegen oppervlaktemarkers bij toepassing van directe immunofluorescentie en flowcytometrie)

antistof tegen	patiënt		normale NK-lymfocyten ⁴
	A	B	
CD2	85	93	> 80
CD3	18	14	< 20
CD4	12	13	< 20
CD5	–	16	< 20
CD7	84	92	> 80
CD8	8	35	< 20
CD16	70	72	> 80
CD56	57	71	> 80
CD57	60	47	> 80
KIR	0	4	variabel

CD = 'cluster of differentiation'.

De NK-lymfocytose bestond bij de laatste controle van patiënte ruim 2 jaar; het aantal NK-lymfocyten varieerde wel, maar was steeds vergroot gebleven. Patiënte voelde zich redelijk goed.

BESCHOUWING

Ongeveer 10% van de lymfocyten in bloed van gezonde personen is morfologisch te definiëren als grote granulaire lymfocyten ('large granular lymphocytes'; LGL). Deze lymfocyten bezitten ongeveer het volume van monocyt en ze hebben een klein aantal grote en opvallend helderrood gekleurde korrels in hun cytoplasma (zie de figuur). Met immunologische methoden kan worden aangetoond dat LGL behoren tot de T-lymfocyten (T-LGL) of tot de NK-lymfocyten (NK-LGL). NK betekent 'natural killer'; dat wil zeggen dat het vermogen aanwezig is doelwitcellen te vernietigen door directe cytotoxische activiteit zonder voorafgaande sensibilisatie. LGL brengen op hun celmembranen het CD16-antigeen tot expressie; hierbij staat CD voor 'cluster of differentiation', een internationaal systeem waarin antistoffen tegen cellulaire antigenen geassocieerd worden. Met behulp van flowcytometrie met monoklonale antistoffen tegen deze antigenen kunnen de verschillende typen cellen in bloed en beenmerg gekarakteriseerd worden.⁵ Omdat alle T-lymfocyten het T-cel-specifieke antigeen CD3 bezitten, worden T-LGL gekenmerkt door het fenotype CD3⁺, CD16⁺. NK-LGL daarentegen zijn CD3⁻, CD16⁺ en bovendien ook CD56⁺ en vaak CD57⁺. Deze laatste twee antigenen zijn kenmerkend voor NK-lymfocyten (zie tabel 1).

Het normale aantal van LGL in bloed bedraagt < 0,4 × 10⁹/l. Verhoogde LGL-waarden worden regelmatig gezien bij infecties en andere ziekten. Meestal is een LGL-lymfocytose van voorbijgaande aard en is de stijging van het LGL-aantal gering of matig. Sterk verhoogde en langer durende LGL-lymfocytose is een vrij zeldzaam verschijnsel, hoewel beschreven is dat verhoogde waarden van LGL en/of NK-cellen vaker voorkomen dan tot voor kort werd aangenomen.⁶ Men spreekt van persisterende LGL-lymfocytose indien het LGL-aantal gedurende minstens 6 maanden groter is dan 2,0 × 10⁹/l, zonder dat er aanwijzingen zijn voor een actieve virale infectie.^{4 7-10}

Proliferatie van LGL wordt onderverdeeld in 3 klinische entiteiten: T-LGL-leukemie, NK-LGL-leukemie en chronische NK-lymfocytose. De belangrijkste kenmerken van deze ziekten zijn vermeld in tabel 2.^{4 7-10}

T-LGL-leukemie. T-LGL-leukemie werd in 1977 voor het eerst beschreven en is lang bekend geweest als T-lymfocytose.⁷ De huidige naam 'T-LGL-leukemie' is ontstaan nadat aangetoond was dat het hier ging om een klonale proliferatie van T-lymfocyten. Deze cellen vertonen bij DNA-onderzoek namelijk klonale herschikking van de genen die coderen voor de T-celreceptor. T-LGL-leukemie wordt beschouwd als een chronische leukemie met een relatief gematigd beloop; de mediane overleving bedraagt ongeveer 5 jaar. Er is een sterke samenhang met chronische neutropenie of met cyclische neutropenie en bijgevolg met infecties. Ook reumatoïde

TABEL 2. Samenvatting van de belangrijkste kenmerken van de 3 syndromen met proliferatie van grote granulaire lymfocyten⁴⁷

	<i>T-LGL-leukemie</i>	<i>NK-LGL-leukemie</i>	<i>chronische NK-lymfocytose</i>
klinisch beloop	traag	zeer agressief	chronisch, benigne
mediane leeftijd (in jaren)	57	39	60
man-vrouwratio	1:1	1:1	1:3
anemie	regelmatig	altijd	zeer zelden
neutropenie	vaak	zeer vaak	zelden
auto-immuun-ziekten	vaak	nooit	zelden
orgaaninfiltratie	zelden	altijd	nooit
cellulaire oorsprong	T-lymfocyt	NK-cel	NK-cel
fenotype	CD3 ⁺ , CD16 ⁺	CD3 ⁻ , CD16 ⁺	CD3 ⁻ , CD16 ⁺ , CD56 ⁺
klonaliteit	monoklonaal	monoklonaal*	onbekend

LGL = 'large granular lymphocytes'; NK = 'natural killer'; CD = 'cluster of differentiation'.
*Het is niet aangetoond dat deze NK-proliferatie wel echt een klonaal proces is.

arthritis en auto-immuunziekten worden relatief vaak gevonden bij patiënten met T-LGL-leukemie. De meeste patiënten zijn van middelbare leeftijd en zijn afkomstig uit Europa en Noord-Amerika.^{4 7-10}

NK-LGL-leukemie. NK-LGL-leukemie is een zeer agressieve leukemie van NK-lymfocyten. De overleving is zeer kort, mediaan 2-3 maanden. NK-LGL-leukemie gaat gepaard met massale infiltratie van de NK-lymfocyten in beenmerg, milt, lever, huid en andere organen. Anemie, neutropenie en trombopenie zijn vrijwel altijd aanwezig. Patiënten zijn meestal jonger dan die met T-LGL-leukemie. De ziekte komt vooral in Japan voor en hangt duidelijk samen met Epstein-Barr-virusinfectie. Er zijn minstens 2 patiënten beschreven met een NK-LGL-leukemie die voorafgegaan werd door een chronische NK-lymfocytose.⁷ Men neemt aan dat hier een maligne transformatie heeft plaatsgevonden.

Chronische NK-lymfocytose. Chronische NK-lymfocytose is een langdurige LGL-lymfocytose van NK-cellen die geen T-cel-specifieke kenmerken bezitten, dus lymfocyten met het fenotype CD3⁻, CD16⁺, CD56⁺. De oudere literatuur is nogal verwarrend wat betreft het klinisch beeld, omdat daarin zelden onderscheid wordt gemaakt tussen NK-LGL-leukemie en chronische NK-lymfocytose. Chronische NK-lymfocytose komt veel vaker bij vrouwen voor dan bij mannen en lijkt in het merendeel van de gevallen een benigne verloop te hebben.

Klonaliteit. Een belangrijke vraag bij iedere proliferatieve aandoening is of de betreffende cellen tot een kloon behoren, wat dan feitelijk synoniem is met maligne. Onderzoek naar klonaliteit van NK-lymfocyten is uitermate lastig, omdat deze cellen in tegenstelling tot T- of B-lymfocyten niet beschikken over genen die in een specifiek patroon herschikt zijn. Met behulp

van monoklonale antistoffen tegen antigenen die specifiek zijn voor NK-lymfocyten kunnen wel verschillende fenotypen onderscheiden worden die bij gezonde personen niet voorkomen.¹¹ Het is echter nog onduidelijk of zo'n immunologisch gedefinieerde abnormale subpopulatie van NK-lymfocyten als klonaal beschouwd mag worden. Chromosomenonderzoek of, bij vrouwen, DNA-onderzoek van het X-chromosoom kan soms uitsluitsel geven over de klonaliteit van NK-lymfocyten. Normaal wordt bij vrouwen namelijk één van beide X-chromosomen in de foetale periode in de cellen geïnactiveerd door methylering van het DNA. Deze zogenaamde lyonisatie is een volkomen aselekt proces. Indien een bepaalde cel uitgroeit tot kloon, is het patroon van methylering in die celpopulatie niet langer aselekt: steeds hetzelfde X-chromosoom is op dezelfde wijze gemethyleerd. Dit resulteert in een verandering in het DNA-patroon van een celpopulatie, die met moleculaire technieken zichtbaar gemaakt kan worden. Op deze wijze is bij enkele patiënten aannemelijk gemaakt dat hun NK-lymfocyten tot één kloon behoren.¹²

Onze patiënten passen goed in het algemene beeld van chronische NK-lymfocytose dat uit de literatuur naar voren komt.^{6,7} Vaak is chronische NK-lymfocytose een toevallige bevinding, zoals bij patiënt B. Soms blijkt een langdurig bestaande lymfocytose bij immunologisch onderzoek te berusten op een proliferatie van NK-cellen, zoals wij bij patiënt A vonden. Allebei onze patiënten hadden een begeleidende ziekte, wat overeenkomt met eerdere bevindingen.⁹ Die onderzoekers vonden dat circa eenderde van de patiënten met chronische NK-lymfocytose nog een andere ziekte had, waaronder relatief veel solide tumoren en hematologische maligniteiten. De samenhang tussen chronische NK-lymfocytose en Hodgkin-lymfoom valt hierbij in het bijzonder op, zoals geïllustreerd wordt door 4 eerder beschreven patiënten¹³ en onze patiënt A. Het is vooralsnog niet duidelijk of dit verband causaal is.

Terwijl patiënt A de klassieke vorm van chronische NK-lymfocytose bleek te hebben met de kenmerkende lymfocyten (zie de figuur), vonden wij bij patiënt B een atypische vorm. Haar lymfocyten misten de typische azurofiele korreling in het cytoplasma (zie de figuur). Aangezien korrelloze LGL vaker beschreven zijn bij de agressieve vormen van LGL-leukemie vonden wij het raadzaam, onderzoek naar de klonaliteit van de NK-lymfocyten te laten uitvoeren. De bevinding dat haar NK-lymfocyten klonaal waren, hoeft natuurlijk nog niet te betekenen dat zij een maligne aandoening had: chronische NK-lymfocytose lijkt meestal een benigne beloop te hebben en de kans op transformatie naar een agressieve leukemie is waarschijnlijk erg klein. Indien deze optreedt, zijn er echter geen goede mogelijkheden voor behandeling.^{7,14} Men dient zich daarom af te vragen of uitgebreide diagnostiek wel zinvol is wanneer men een chronische NK-lymfocytose vastgesteld heeft.

CONCLUSIE

Deze casussen illustreren dat het van belang is om immunologische typering te verrichten van de lymfocyten

bij patiënten met een langdurige of onbegrepen lymfocytose. Alleen zo kan men vaststellen door welk type lymfocyten de lymfocytose veroorzaakt wordt. In de meeste gevallen zal men een proliferatie van B-lymfocyten kunnen diagnosticeren en dan is het niet moeilijk de prognose te bepalen en een juiste therapiekeuze te maken.^{1,3} Wanneer men een T- of NK-lymfocytose vindt, bestaat die duidelijkheid in veel mindere mate. Er is daarom behoefte aan meer onderzoek dat een beter inzicht kan geven in de prognose en eventuele behandeling van chronische NK-lymfocytose.

Het aanvullend onderzoek van de lymfocyten van patiënt B werd verricht door prof.dr.J.J.M.van Dongen, arts-immunoloog, en dr.A.W.Langerak, biochemicus, afd. Immunologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt en Erasmus Universiteit Rotterdam. Mw.P.Custers, analist, vervaardigde de microscopische opnamen.

ABSTRACT

Two patients with chronic large granular cell lymphocytosis; benign or premalignant? – In two female patients aged 44 and 86 years, a chronic lymphocytosis was observed caused by a proliferation of large granular lymphocytes (LGL). The first one had been successfully treated for Hodgkin lymphoma long before, the second had diabetes mellitus type 2. Immunophenotyping showed the proliferating lymphocytes to be natural killer (NK) cells. In contrast to the proliferation of B- and T-lymphocytes, data on the prognosis and treatment of NK-lymphocytosis are very scarce. A literature search revealed three major clinical entities in which LGL proliferate: at one end of the spectrum we see the very aggressive NK-LGL leukaemia, at the other, NK-lymphocytosis, a benign chronic disorder, in between is the relatively indolent chronic T-LGL leukaemia. Both patients suffered from chronic NK-lymphocytosis with a favourable course; there were no further symptoms 4 and 2 years, respectively, after the diagnosis. In cases of prolonged lymphocytosis of unknown origin, immunophenotyping of the lymphocytes is essential. Only in this way can one arrive at the proper diagnosis and reach conclusions as to the prognosis and the possible methods of treatment.

LITERATUUR

- Gerrits CJH, Michiels JJ. Chronische lymfocyten- en prolymfocytenleukemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:826-30.
- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging and response criteria. *Ann Int Med* 1989;110:236-8.
- Catovsky D, Foa R. B-cell chronic lymphocytic leukaemia. In: Catovsky D, Foa R. *The lymphoid leukaemias*. Londen: Butterworths; 1990. p. 73-112.
- Tefferi A, Li CY, Witzig TE, Dhodapkar MV, Okuno SH, Philylyk RL. Chronic natural killer cell lymphocytosis: a descriptive clinical study. *Blood* 1994;84:2721-5.
- Dongen JJM van, Hooijkaas H. *Flowcytometrische immunodiagnostiek: nieuwe ontwikkelingen en hun toepassingen*. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam/Academisch Ziekenhuis; 1998.
- Scott CS, Richards SJ, Sivakumaran M, Short M, Child JA, Hunt KM, et al. Transient and persistent expansions of large granular lymphocytes (LGL) and NK-associated (NKa) cells: the Yorkshire Leukaemia Group study. *Br J Haematol* 1993;83:505-15.
- Loughran jr TP. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993;82:1-14.
- Sivakumaran M, Richards SJ. The clinical relevance of fluctuations in absolute-lymphocyte counts during follow-up of large granular lymphocyte proliferations [letter]. *Blood* 1996;88:1899-900.

- ⁹ Okuno SH, Tefferi A, Hanson CA, Katzmam JA, Li CY, Witzig TE. Spectrum of diseases associated with increased proportions or absolute numbers of peripheral blood natural killer cells. *Br J Haematol* 1996;93:810-2.
- ¹⁰ Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, Oshimi K, Loughran jr TP. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 1997;89:256-60.
- ¹¹ Zambello R, Trentin L, Ciccone E, Bulian P, Agostini C, Moretta A, et al. Phenotypic diversity of natural killer (NK) populations in patients with NK-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Blood* 1993;81:2381-5.

- ¹² Chou WC, Chiang IP, Tang JL, Su JJ, Huang SY, Chen YC, et al. Clonal disease of natural killer large granular lymphocytes in Taiwan. *Br J Haematol* 1998;103:1124-8.
- ¹³ Kingreen D, Dalal BI, Heyman M, Phillips GL, Horsman D, Kidd P, et al. Lymphocytosis of large granular lymphocytes in patients with Hodgkin's disease. *Am J Hematol* 1995;50:234-6.
- ¹⁴ Chan WC, Gu LB, Masih A, Nicholson J, Vogler WR, Yu G, et al. Large granular lymphocyte proliferation with the natural killer-cell phenotype. *Am J Clin Pathol* 1992;97:353-8.

Aanvaard op 13 maart 2000

Bladvulling

Aardappelvergiftiging

Dat aardappelen een vergift, solanine, bevatten, is zelfs aan vele leeken bekend; maar dat er vergiftigingen door ontstaan, behoort tot de grootste zeldzaamheden.

Het vergift en de afscheiding er van is door SCHMIEDEBERG en MEYER bestudeerd; zij vonden, dat een dosis van 0.2 à 0.4 gr. toxisch werkt bij den mensch, en verder, dat het solanine-gehalte der aardappelen toeneemt door het ontkiemen. Gewoonlijk bevatten de onderzochte soorten in Mei 0.060 pro mille, in Juni 0.064 pro mille. De Oberstabsarzt, Dr. E. PFUHL, zag in Mei 1899, dat binnen enkele dagen 56 soldaten van een corps ziek werden, en door nauwkeurige anamnese bleek, dat uitsluitend het nuttigen van aardappelen daarvoor aansprakelijk kon zijn. Een ingesteld onderzoek bewees, dat deze aardappelen, nadat zij geschild en gekookt waren 0.24 pro mille solanine bevatten, dus een zeer hoog gehalte. De grootste hoeveelheid solanine vond men in de knollen, die na het schillen grauwe plekken vertoonden. Voor elken soldaat was een hoeveelheid van 1½ K.G. ingekocht (waarin 25 à 30 aardappelen gaan!) en elke soldaat, die zijn portie had verorberd, nam dus een dosis van ongeveer 0.3 gr. solanine tot zich.

De vergiftiging uitte zich door maagdarmpatarrh, gepaard met braken en diarree, koorts tot 38.5° C. à 39.5° C., hoofdpijn, apathie, soms ook door lichten icterus, welke symptomen na drie à vier dagen ophielden.

(Wetenschappelijke Mededeelingen. Ned Tijdschr Geneeskd 1900;44I:268.)

Het zwakke geslacht

DAVENPORT heeft in Dublin ruim 400 families nagegaan, waar niet minder dan drie kinderen waren, terwijl er in sommige meer dan twaalf waren. Hij vond daar een totaal van 2540 kinderen, waarvan 1313 van het mannelijk en 1227 van het vrouwelijk geslacht, en toch waren in sommige families alle kinderen mannelijk en in andere alle vrouwelijk. Hij vond, dat waar meer mannelijke dan vrouwelijke kinderen waren, de moeder relatief sterker en gezonder was dan haar echtgenoot, en het omgekeerde in het tegenovergestelde geval. Hij leidt daaruit af, dat het geslacht bij de conceptie bepaald wordt, en dat het juist dat wordt van dien der ouders, die op dat oogenblik het meest de zwakste gezondheid geniet. Hij nam toen proeven met honden, door het mannetje in een hok op schraal dieet te houden, terwijl het wijfje in vrijheid was en op ruim dieet. Het resultaat van de conceptie na een dergelijke behandeling gedurende twee weken was vijf mannelijke spruiten. Het volgende jaar keerde hij de proef om, en het resultaat waren wijfjes. Een groot veefokker in New-South-Wales zeide hem, dat wanneer hij een stierkalf wenschte te hebben, hij een bepaalden tijd

lang den stier op stalvoeder zette, en de koe liet grazen, en dat hij daarbij zelden teleurgesteld was geweest.

De eerste proef op den mensch werd genomen op een Duitscher, die acht kinderen had, allen jongens. Zijn vrouw was een flinke gezonde vrouw, en hijzelf was naar Australië gekomen om genezing te zoeken wegens een beginnend longlijden. De vrouw moest een chirurgische operatie ondergaan, die haar drie weken te bed hield, en gedurende haar ziekte werd den man een versterkend dieet met tonica en een zeer geregeld leven voorgeschreven. Het resultaat was, dat zij negen maanden later de gewenschte dochter ter wereld bracht.

Sinds dien tijd werd de proef genomen in 39 families, in 32 gevallen met goed gevolg, terwijl in 4 gevallen geen conceptie plaats vond. Alle geslachtelijk verkeer wordt gedurende een maand verboden. Dan wordt de zwakkere van de twee echtgenooten op alle mogelijke wijzen versterkt. De sterkere wordt daarentegen op schraal weinig stikstofhoudend dieet gesteld, hem wordt weinig slaap toegestaan en een maximum van zittend werk, en twee weken lang brometa. Na afloop van die maand wordt drie dagen na afloop der menstruatie gemeenschap toegestaan.

(Wetenschappelijke Mededeelingen. Ned Tijdschr Geneeskd 1900;44II:554-5.)

Vrouwelijke diensten?

Verder werd een voordracht aangenomen, waardoor het in het vervolg mogelijk zal zijn vrouwelijke geneeskundigen als inwonende assistenten in de gasthuizen te benoemen. De geneesheer-directeuren der gasthuizen zijn tegen die benoeming, wijl zij bezwaar hebben tegen het verrichten van wachtkamer-diensten door vrouwelijke assistenten, en tegen het inwonen van vrouwelijke geneeskundigen in de gasthuizen. Het Burgerlijk Armbestuur deelt alleen het eerste bezwaar, dat evenwel vervalt door vermeerdering van personeel.

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1900;44II:501.)

Kleurenziek

Tien kinderen – zoo is door LANDOUZY en BROUARDEL aan de *Académie de Médecine* medegedeeld – zijn onder verschijnse-len van coma en cyanose hevig ziek geworden door het dragen van met aniline gekleurde schoenen tijdens de groote hitte. Bij drie van hen bestond zelfs enig gevaar. Dr. BLACHE had hetzelfde opgemerkt na het dragen van met aniline rood gekleurde kousen.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1900;44II:854.)