

ERYTROMELALGIE EN TROMBOCYTEMIE

ERYTROMELALGIA AND THROMBOCYTHAEMIA

(with a summary in English)

ERYTROMELALGIE EN TROMBOCYTEMIE
Een klinische en experimentele studie

PROEFSCHRIFT

Ter verkrijging van de graad van doctor in de
Geneeskunde

Aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

op gezag van de rector magnificus

Prof.Dr.J.Sperna Weiland

En volgens besluit van het college van dekanen.

De openbare verdediging zal plaats vinden op

woensdag 20 mei 1981 des namiddags

te 15.45 uur precies

door

Johannes Jacobus Michiels

Geboren te Wanroy

Promotor : Prof.Dr.J.Abels
Co-referenten: Prof.Dr.I.L.Bonta
Prof.Dr.J.Vreeken

1981

MEFAR BV - Beetsterzwaag

aan

MARJO

Janneke, Saskia en Sebastiaan

INHOUD

INLEIDING	Blz.
Erytromelalgie en trombocytemie	11
HOOFDSTUK I	
Het chronische myeloproliferatieve syndroom in het bijzonder met betrekking tot trombocytemie	15
HOOFDSTUK II	
Hemorragische en trombotische trombocytemie	19
Hemorragische trombocytemie	19
Trombotische trombocytemie	26
Bespreking	33
HOOFDSTUK III	
Erytromelalgie, circulatiestoornissen en hemorragische diathese bij primaire trombocytemie en polycytemia vera, onderzoek bij eigen patienten	37
Behandeling van erytromelalgie en perifeer gangreen	50
Bespreking	53
HOOFDSTUK IV	
Onderzoek van trombocytenfunctie en bloedstolling bij trombocytemie	57
HOOFDSTUK V	
Erytromelalgie : Onderzoek naar inflammatoire kenmerken en behandeling met trombocyten-aggregatie-remmende middelen	78
HOOFDSTUK VI	
Kinetisch onderzoek van trombocyten bij patienten met trombocytemie	93
HOOFDSTUK VII	
Histologisch vaatonderzoek bij erytromelalgie	106
SAMENVATTING	120
SUMMARY	127
ADDENDUM	
Ziektegeschiedenissen uit de literatuur	136
Ziektegeschiedenissen eigen patienten	146
Tabellen	160
LITERATUUR	166

INLEIDING

ERYTROMELALGIE EN TROMBOCYTEMIE

In 1878 beschrijft Mitchel onder de titel "On a rare vaso-motor neurosis of the extremities and on the maladies with which it may be confounded" een aandoening van de voeten en handen, welke hij zeer bescheiden in een voetnoot aanduidde met erytromelalgie. De term is afgeleid van de Griekse woorden erythros (rood), melos (extremiteit) en algos (pijn). Deze pijnlijke roodheid treft bij voorkeur de bal van de voet en de grote tenen. De pijn is van een brandend karakter, door Mitchel beschreven als "the pain of a burn, of mustard, of intense sun-burn", neemt altijd af of verdwijnt door rust met hoogleggen en door koude, maar neemt toe bij staan en lopen, in ernstige gevallen reeds bij afhangen van de aangedane extremiteit. Warmte geeft ook eenzelfde verergering van de klachten die altijd gepaard gaan met een "dull dusky mottled redness" met opvallende drukpijnlijkheid. Mitchel beschrijft verder dat het op den duur kan overgaan in een "dark purplish tint". In ernstige gevallen treedt blaarvorming op, is de extremiteit in rust koud en zelfs bleek. De aandoening kan jaren bestaan zonder progressie. Aanvankelijk treden de klachten alleen op na inspanning aan het einde van de dag. Uiteindelijk kan continue pijn ontstaan, die het lopen volledig belet. De aandoening wordt door Mitchel beschouwd als nauwelijks of niet behandelbaar en verschilt van jicht, reuma en syphilis.

Mitchel en Spiller (1899) schreven de symptomen van erytromelalgie toe aan één of andere vorm van neuritis van de zenuwuiteinden, zenuwen of ruggemerg. Veel publikaties over erytromelalgie zijn in deze periode verschenen, voornamelijk in duitstalige en ook enkele franstalige neurologische, psychiatrische en algemeen geneeskundige tijdschriften. De studie van Sachs en Wiener (1899) verdient afzonderlijke vermelding. Zij schrijven op grond van klinisch en histologisch onderzoek: "Die Erythromelalgie, wenn auch nicht eine selbständige Krankheitsform, tritt doch öfters als eine unabhängige Symptomengruppe auf. In unkomplizierten Fällen ist dieselbe mit Wahrscheinlichkeit auf Erkrankung der peripheren Arterien zurückzuführen".

Later schrijven Cassirer (1912) en May en Hillemand (1924) ieder een uitvoerige verhandeling over erytromelalgie. Hun be-

schrijvingen van de aandoening blijven zeer verwarrend door het ontbreken van een nauwkeurige definitie en duidelijke afgrenzing van andere aandoeningen zoals de ziekte van Raynaud, reuma, jicht, sclerodermie en vasomotorische stoornissen. Lewis stelt zelfs in 1933 voor om de term erythromelalgie te vervangen door erythralgie ter aanduiding van pijnlijke roodheid van de extremiteiten. Echter, Brown (1932) postuleert op grond van de oorspronkelijke beschrijving van Mitchel (1878) vijf criteria voor de diagnose erythromelalgie:

1. brandende pijn in de acra waarbij de voorvoetzolen en de tenen vaker zijn aangedaan dan de vingertoppen;
2. gaat gepaard met lokale verschijnselen van zwelling, roodheid en warmte;
3. de symptomen verergeren bij staan en lopen en bij warmte;
4. er is een duidelijke verbetering tijdens absolute rust in het bijzonder onder hoogleggen van de betreffende extremiteit;
5. de aandoening is van onbekende oorsprong en er is geen behandeling.

Brown (1932) bestudeerde éénnentachtig ziektegeschiedenissen waarvan twaalf met primaire erytromelalgie, tien met polycytemia vera en brandende pijnlijke acra, die hij niet duidde als erytromelalgie. De overige patienten werden geklassificeerd als atypische acroparesthesie. In tegenstelling tot acroparesthesie ging de brandende pijn van erytromelalgie altijd gepaard met toegenomen huid-oppervlaktetemperatuur. Inspanning na een periode van enkele dagen rust zou een ernstige aanval kunnen uitlokken. Dit ging gepaard met een systemische reactie van tachycardie, flushing van het gelaat met sensatie van warmte. Op grond van deze waarneming stelt hij een chemische stof of hormoon als mogelijke oorzaak voor de erytromelalgische verschijnselen. De term erythromelalgia wordt gepropageerd door Smith en Allen in 1938 om meer de nadruk te leggen op de klinische verschijnselen van ontsteking en warmte (thermé). Zij geven aan dat in het beginstadium de pijn door de patient wordt ervaren als "aching, pricking, sticking pins- and needles sensation". De pijn wordt brandend als de huid-oppervlakte een temperatuur van 32°C overschrijdt. Volgens hen verschilt erytromelalgie bij polycytemia vera niet van primaire erytromelalgie. Twee van hun vijf patienten hadden opgemerkt dat "one tablet of acetylsalicylic acid produced relief of pain in about twenty minutes which persisted for about three days". Bab e.a. (1964), evenals Brown (1932), uit de Mayo Clinics, maken

onderscheid tussen primaire erytromelalgie en secundaire erytromelalgie, die bij polycytemia vera, myeloïde metaplasie, hypertensie, diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses en reumatoïde artritis voorkomt. Zij vermelden dat "the response to aspirin is characteristic enough to constitute a valuable diagnostic clue". Dit bleek bij elf van de zeventien patienten met primaire erytromelalgie en bij veertien van de achttien patienten met secundaire erytromelalgie op te gaan. Erytromelalgie kan voorafgaan aan polycytemia vera (Alargon Segovia e.a. 1966). De pathogenese van de erytromelalgische verschijnselen is grotendeels duister gebleven. Abels (1970) stelde bij een patient met trombocytemie en erytromelalgie vast, dat natrium-salicylaat vrijwel geen effect had op de erytromelalgische symptomen, in tegenstelling tot de lang aanhoudende verbetering door acetylsalicylzuur. Hij zocht een verklaring van dit verschil in het feit, dat acetylsalicylzuur de trombocytenaggregatie gedurende enkele dagen onderdrukt, in tegenstelling tot natrium-salicylaat dat in het geheel geen effect heeft op de trombocytenaggregatie. In dit proefschrift wordt de mogelijk nauwe relatie tussen erytromelalgie en trombocytemie onderzocht met behulp van klinische en experimentele waarnemingen.

Trombocytemie is een chronisch myeloproliferatieve aandoening, gekenmerkt door een persisterend verhoogd aantal trombocyten en veel megakaryocyten in het beenmerg. Het kan voorkomen in primaire vorm of in combinatie met polycytemia vera of myelofibrotische myeloïde metaplasie. Het merkwaardige is, dat trombocytemie tot uiting kan komen in twee tegengestelde, meestal afzonderlijk optredende ziektebeelden van hemorragische trombocytemie en trombotische trombocytemie. Het is niet goed bekend welke pathogenetische factoren bepalen welke van deze twee optreden. Het onderzoek in dit proefschrift heeft tot doel meer inzicht te verkrijgen in de pathogenese van deze verschijnselen. Daartoe werd gebruik gemaakt van gegevens uit de literatuur en bevindingen bij eigen patienten.

Allereerst wordt de historische ontwikkeling van het begrip "chronisch myeloproliferatief syndroom" geschetst en worden de hematologische kenmerken in het bijzonder met betrekking tot trombocytemie besproken. Vervolgens worden aan de hand van ziektegeschiedenissen uit de literatuur de klinische verschijnselen van hemorragische en trombotische trombocytemie beschreven. De betekenis van afwijkende trombocytenfuncties met betrekking tot het optreden van hemorragische en trombotische complicaties bij

trombocytemie werd onderzocht. Het verdere onderzoek is gericht op nadere analyse en behandeling van erytromelalgie en ischemische circulatiestoornissen als typische uitingen van trombotische trombocytemie bij patienten met primaire trombocytemie of polycytemia vera. De betrokkenheid van trombocyten bij de pathogenese van erytromelalgie en ischemische circulatiestoornissen wordt nagegaan aan de hand van trombocyten-kinetisch onderzoek. De onbekendheid van het morfologisch substraat bij erytromelalgie was aanleiding tot histologisch vaatonderzoek.

HOOFDSTUK I

HET CHRONISCH MYELOPROLIFERATIEVE SYNDROOM IN HET BIJZONDER MET BETREKKING TOT TROMBOCYTEMIE

In de vorige eeuw werden chronische myeloïde leukemie (Neuman 1870), osteofibrose met myeloïde metaplasie (Heuck 1879) en polycytemia vera (Vaguez 1892, Osler 1903) als afzonderlijke ziektebeelden beschreven. Later illustreerden Minot en Buckman (1923) dat veel gevallen van polycytemia vera variëteiten zijn van verschillende graden van één pathologische activiteit van het beenmerg. De toegenomen proliferatieve activiteit van de drie cellijnen in het beenmerg komt tot uiting in toename van het aantal erythrocyten, leukocyten en trombocyten en vaak zou later anemie, splenomegalie met extramedullaire hematopoïese en ook myeloïde leukemie ontstaan. Vaughan en Harrison (1939) waren van mening dat polycytemia vera, chronische myeloïde leukemie, myelofibrose en myelosclerose met leuko-erytroblastische anemie beschouwd konden worden als uitingen van eenzelfde oorzakelijke proliferatie. Het samengaan van polycytemia vera met trombocytemie en het optreden van overgangsvormen, tijdens het verloop van de ziekte, naar myelofibrose, osteosclerose en leukemie, zou dus volgens Moschkowitz (1948) en Rosenthal (1950) alleen verklaard kunnen worden uit een multipotentiaaliteit van de mesenchymale cellen waaruit het beenmerg is ontstaan. Dameshek (1951) opperde de mogelijkheid dat polycytemia vera, trombocytemie, chronische myeloïde leukemie, megakaryocytaire leukemie, myelofibrose, leuko-erytroblastische anemie en erytroleukemie (DiGuglielmo syndroom) alle uitingen zijn van een prolifererende activiteit van beenmergcellen, mogelijk tengevolge van één hypothetische stimulus. Hij voegde deze ziekten samen tot de myeloproliferatieve aandoeningen.

Volgens strikte morfologische criteria zijn overgangsvormen van polycytemia vera naar chronische myeloïde leukemie nooit beschreven (Glasser en Walker 1969). Volgens Ward en Block (1971) is chronische myeloïde leukemie biochemisch en cytogenetisch een afzonderlijk ziektebeeld en vormen de ziektebeelden van primaire trombocytemie, polycytemia vera en agnogene myeloïde metaplasie, een myeloproliferatief syndroom dat gekenmerkt is door een "benigne" proliferatie van de drie verschillende hematopoïetische cellijnen. Hierbij zou de hematopoïetische voorlopercel intrin-

siek normaal zijn en nooit de normale architectuur van niet-myeloïde weefsels aantasten. Echter, de aanwezigheid van cyto-genetische afwijkingen bij meerdere patienten met polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie suggereren dat deze ziekten van monoclonale neoplastische aard kunnen zijn (Kay e.a. 1966, Jacobson e.a. 1978). Fibrose van het beenmerg zou er geen deel van uitmaken en is waarschijnlijk secundair aan de primair neoplastische proliferatie, daar de cytogene-tische afwijkingen van de bloedcellen ontbreken in de metafasen van fibroblasten van dezelfde patient (Greenberg e.a. 1978, Jacobson e.a. 1978). In dit proefschrift wordt de bovengenoemde indeling van het myeloproliferatieve syndroom volgens Ward en Block gevolgd en de verschillende ziektebeelden worden afzonder-lijk besproken. Voor de ziektebeelden, die in de literatuur worden aangegeven als myelofibrose, myelosclerose, agnogene mye-loïde metaplasie wordt in dit proefschrift de term myelofibro-tische myeloïde metaplasie gebruikt.

Primaire trombocytemie wordt gekenmerkt door een verhoogd aantal trombocyten in het perifere bloed en toename van megakaryo-cyten in het beenmerg. De megakaryocyten zijn vaak abnormaal van vorm en ook de trombocyten tonen morfologische afwijkingen. Er is vaak een geringe toename van de celrijkdom en reticulinevezels van het beenmerg (Hardisty en Weatherall 1974). Een geringe tot matige leukocytose en een verhoogde score voor de alkalische fosfatase-kleuring van de leukocyten in het perifere bloed zijn een belang-rijke steun voor de diagnose. Trombocytentoename bij primaire poly-cytemie en myelofibrotische myeloïde metaplasie komt sterk overeen met primaire trombocytemie. Bij polycytemia vera zijn de megaka-ryocyten toegenomen in aantal en omgeven door reticulinevezels (Rywin 1976). De megakaryocyten bij polycytemia vera zijn vaak groter dan normaal met atypische meerlobbige kernen (Franzen e.a. 1961; Lagerhof 1972). Het aantal trombocyten bij myelofibro-tische myeloïde metaplasie kan normaal toe- of afgenomen zijn. Polycytemia vera gaat frequent samen met trombocytemie (60%; Weinfeld 1975). Er bestaat ook vaak trombocytemie bij myelofibro-tische myeloïde metaplasie in de beginfase (29%; Ward en Block 1971). Aan de andere kant kan primaire trombocytemie overgaan in polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie. Primaire trombocytemie dient te worden onderscheiden van reactieve trombo-cytose , die kan optreden bij onder andere infecties, neoplasmata,

ijzergebrek, na splenectomie, bij atrofische milt. Hierbij is de morfologie van trombocyten en megakaryocyten normaal.

Polycytemia vera wordt gekarakteriseerd door een toename van het erythrocytenvolume, erythroïde hyperplasie met megakaryocytose van het beenmerg en vaak trombocytose en leukocytose in het perifere bloed. Een verhoging van de alkalische fosfatase score van de leukocyten en een hoog serum vitamine B12 of hoge onverzadigde B12 bindingscapaciteit, die kunnen worden toegeschreven aan een verhoogde produktie van transcobalamine I, steunen de diagnose. Splenomegalie met extramedullaire hematopoïese wordt er vaak bij gezien. De klinische verschijnselen van polycytemia vera zijn direkt gekorreleerd met de toename en omzet van beenmergcellen (Klein 1973). Jeuk, die optreedt of toeneemt door temperatuursverschillen, zoals het nemen van een warm bad, is een kenmerkend symptoom van polycytemia vera. Bij patienten, die niet of weinig klagen over vermoeidheid, bestaat als regel alleen erythroïde hyperplasie van het beenmerg met hoogstens geringe splenomegalie, lichte toename van leukocyten en trombocyten. De hypervolemie, die bij uitgesproken vormen van polycytemia vera optreedt kan voor een belangrijk deel verantwoordelijk worden gesteld voor de klachten over hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen, visusstoornissen en dyspnoe. Deze klachten verdwijnen door aderlaten. Hypermetabole verschijnselen van transpireren, anorexie, gewichtsverlies, evenals hyperuricemie wijzen meestal op grote celrijkdom van het beenmerg en op een overgang naar myelofibrotische myeloïde metaplasie. De overgangsvormen van polycytemia vera naar myelofibrotische myeloïde metaplasie kunnen ook optreden zonder voorafgaande bestraling of cytostatische behandeling.

Myelofibrotische myeloïde metaplasie wordt in typische gevallen gekenmerkt door leuko-erytroblastose van het perifere bloed, splenomegalie en soms ook hepatomegalie met extra-medullaire hematopoïese. In het perifere bloed worden traandruppelcellen, normoblasten en toename van reticulocyten gezien. De trombocyten zijn vaak groot en atypisch, reuzevormen komen zelden voor. Beenmerg-aspiratie levert vaak geen diagnostisch materiaal tengevolge van de fibrose. Beenmergbiopsiemateriaal kan zowel celrijk als celarm beenmerg te zien geven. Beenmergfibrose met toegenomen celrijkdom en megakaryocytose is kenmerkend voor postpolycytemische myeloïde metaplasie en is niet te onderscheiden van myelofibrotische mye-

myeloïde metaplasie. Een celarm beenmerg bij myelofibrotische metaplasie toont vaak eilandjes hematopoietisch weefsel en verschillende stadia van osteosclerose. Myelofibrotische myeloïde metaplasie eindigt meestal in hypoplastische anemie, trombopenie en vaak sterke vergroting van de milt.

Chronische myeloïde leukemie kan als een afzonderlijk ziektebeeld worden beschouwd op grond van zijn klinische, histologische, cytogenetische en biochemische kenmerken. De differentiatie van leukocyten in het perifere bloed toont een volledig spectrum van de granulocyttaire reeks, waarbij de frequentie toeneemt met de uitrijping met uitzondering dat het aantal myelocyten relatief sterker is toegenomen ten opzichte van de metamyelocyten. Verder is absolute basofilie altijd aanwezig. Deze leucocyten differentiatie is typisch voor chronische myeloïde leukemie en komt zelden voor bij andere aandoeningen zoals polycytemia vera en leukemoïde reacties (Spiers 1977). In tegenstelling tot de bevindingen bij polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie hebben de megakaryocyten bij chronische myeloïde leukemie een normaal aspect en zijn vaak kleiner dan normaal (Franzen e.a. 1961; Lagerhof 1972). Het Philadelphia chromosoom (Nowell en Hungerford 1960) en de lage alkalische fosfatase-aktiviteit van de neutrofiele granulocyten (Spiers e.a. 1975) zijn typisch voor chronische myeloïde leukemie. Chronische myeloïde leukemie onderscheidt zich tevens van myelofibrotische myeloïde metaplasie door een obligate overgang in akute leukemie.

HOOFDSTUK II

HEMORRAGISCHE EN TROMBOTISCHE TROMBOCYTEMIE

DiGuglielmo (1920) beschreef voor het eerst onder de term piastrinemia (piastrina = plaatje) bij polycytemia vera een toename van megakaryocyten in het beenmerg en vermeerdering van deels morfologisch afwijkende trombocyten in het perifere bloed. Minot en Buckmann herkenden in 1923 een bloedingsneiging bestaande uit ecchymosen na lichte verwondingen, neusbloedingen en nabloedingen zonder optreden van petechiën bij een persisterend sterk verhoogd aantal trombocyten bij chronische myeloïde leukemie. Rosenthal (1925) onderkende bij het Banti-syndroom na splenectomie een groep van patienten met een persisterend sterk verhoogd aantal trombocyten ($>1000 \times 10^9/l$), gepaard met hemorragische diathese of trombose. Wasserman e.a. (1958), Ozer e.a. (1960) en Yamshidi e.a. (1973) hebben erop gewezen, dat trombocytemie gepaard kan gaan met zowel hemorragische diathese als trombotische verschijnselen. Literatuurgegevens laten duidelijk zien, dat er een onderscheid gemaakt kan worden tussen hemorragische trombocytemie en trombotische trombocytemie. Dit is een ervaring die wij bij onze patienten ook hadden opgedaan. De volgende bespreking is gebaseerd op dit onderscheid.

Hemorragische trombocytemie.

Inleiding.

De term hemorragische trombocytemie is door Epstein en Goedel in 1933 voor het eerst gebruikt bij een ziektebeeld, gekenmerkt door recidiverende bloedingen, voornamelijk van de slijmvliesen, bij sterke toename van het aantal circulerende trombocyten. Overeenkomstige ziektegeschiedenissen verschijnen in de literatuur onder een verscheidenheid van termen zoals hemorragische trombocytemie (Uotila 1938, Reid 1940, Mortensen 1948, Woodrow en Lope 1955, Hardisty en Wolff 1955, Binswanger e.a. 1955, Koller en Boumameaux 1956, Spaet en Bauer 1957, Fountain 1958, Gunz 1960, Shaw 1961, Fountain en Losowsky 1962, Webb e.a. 1963, Cronberg e.a. 1965, Hall 1965, Ohler e.a. 1965, Bensinger e.a. 1970),

primaire hemorragische trombocytemie (McGabe e.a. 1955, Shaw en Oliver 1955, Ozer e.a. 1960, Silverstein 1968), primaire trombocytemie (Rowlands en Vaizey 1938), essentiële trombocytemie (Owren 1943, Goudsmit 1956, Kupfer 1958, Wasserman e.a. 1958), persisterende trombocytemie (Brugsch 1933), trombocytemie (Fanger e.a. 1954, Baikie 1958, Robertson 1970), postsplenectomie trombocytemie (Dube 1971), trombocytose (Herman 1957), hemorragische trombocytose (Pederson en Videback 1961, Fleischer 1962), "myelose hypertrombocytaire" (Revol 1950) en "hyperplaquettose" (Ougier 1964).

Hemorragische trombocytemie wordt door veel auteurs beschouwd als een zelfstandig ziektebeeld. De belangrijkste criteria zijn een hemorragische diathese bij een toename van de trombocyten ($>1000 \times 10^9/l$), een toename van de megakaryocyten met vaak de aanwezigheid van trombocytenvelden in het beenmerg. Volgens Reid (1940), Fanger e.a. (1954), Ozer e.a. (1960) en Silverstein (1968) kan niet gesproken worden van hemorragische trombocytemie als deze verschijnselen deel uitmaken van polycytemia vera, chronische myeloïde leukemie, myelofibrotische myeloïde metaplasie of acute leukemie. Anderen spreken wel van hemorragische trombocytemie, ook al komt het samen voor met andere myeloproliferatieve ziekten als polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie (McGabe e.a. 1955, Mallarmé 1957). Gunz (1960) beschreef hemorragische trombocytemie als een klinisch syndroom van recidiverende spontane bloedingen bij een trombocytenaantal van $>1000 \times 10^9/l$, gepaard met een leukocytose. Hypochrome microcytaire anemie en splenomegalie waren in het merendeel van de gevallen aanwezig. Bloedingen uit de tractus digestivus waren het meest frequent, blauwe plekken en nabloedingen traden vaak op, terwijl "purpura" nooit werd gezien.

Analyse van 100 gepubliceerde ziektegeschiedenissen.

In het kader van ons onderzoek hebben wij ziektegeschiedenissen van 100 patienten met hemorragische trombocytemie uit de literatuur geanalyseerd (tabel II, 1; addendum). In figuur II, 1A is weergegeven de verdeling van de leeftijden, waarop de diagnose werd gesteld. De gemiddelde leeftijd was 51 jaar. De verdeling over man : vrouw was 1 : 1.4.

De bloedingen deden zich voor in verschillende organen met de volgende verdeling (tabel II, 2): gastroïntestinaal 50%, de huid 34%, neusbloedingen 33%, nabloedingen 29% en tandvleesbloedingen

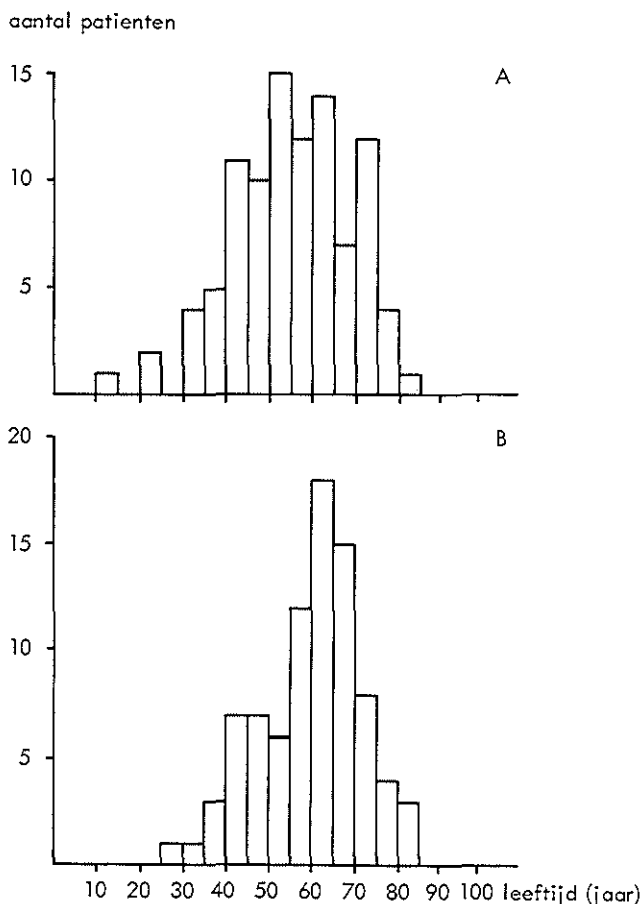


fig. II-1. Frequentieverdeling van de leeftijden van 98 patiënten met hemorragische trombocytemie (A) en 85 patiënten met trombotische trombocytemie (B)

15% van de gevallen.

Gastroïntestinaal bloedverlies trad op in de vorm van melena en hematemesis, vaak gekombineerd. Occult bloedverlies werd in enkele patiënten vastgesteld. Bij een aantal patiënten met hemorragische diathese werd gastroïntestinaal bloedverlies beschreven zonder vermelding van melena, hematemesis of occult bloedverlies. Bij negentien van de vierentwintig patiënten, waarbij röntgenologisch onderzoek van het maag-darmkanaal werd verricht, kon geen bron van het bloedverlies worden aangetoond. Evenmin

Tabel II-2. Bloedingsverschijnselen bij patienten uit de literatuur met hemorragische trombocytemie.

Totaal aantal		100
Gastroïntestinaal bloedverlies		50
melena en hematemesis	12	
melena	17	
hematemesis	6	
occult bloedverlies	4	
niet vermeld	11	
Bloedingen in de huid		34
blauwe plekken	18	
subcutane hematomen	15	
ecchymosen/sugillaten	10	
Neusbloedingen		33
Tandvleesbloedingen		15
Nabloedingen		29

konden bij acht van de negen patienten, waarbij gastroëndoscopie werd verricht, afwijkingen worden vastgesteld. In enkele gevallen kon de bron van de bloeding bij laparotomie niet worden gelokaliseerd (Wasserman e.a. 1958, Fountain en Losowsky 1962). Gastroïntestinaal bloedverlies, met name melena, trad meestal herhaaldelijk op en hield lang aan. Slechts bij één patient werd verlies van vers bloed rectaal vermeld (Ozer e.a. 1960).

Huidbloedingen werden meestal beschreven als blauwe plekken en subcutane hematomen. Deze ontstonden vaak spontaan of na lichte traumata, beginnend als een subcutane pijnlijke zwelling, gevolgd door zich uitbreidende subcutane en intracutane hemorragische infarctering. In enkele gevallen werden uitgebreide ecchymosen gevonden. Kleine huidbloedingen werden nooit gezien.

Neusbloedingen waren in het algemeen profuus, traden meestal recidiverend op, waren moeilijk te stelpen en hielden vaak enkele dagen (Ozer e.a. 1960), tot enkele weken (Epstein en Goedel 1934, Hardisty en Wolff 1955) aan. In enkele gevallen trad zodanig groot bloedverlies op, dat bloedtransfusie noodzakelijk was.

Nabloedingen traden meestal op na tandextractie en in enkele gevallen na operaties. Deze waren in het algemeen ernstig en lang-

durig en gingen vaak gepaard met zoveel bloedverlies dat bloedtransfusies noodzakelijk waren.

Tandvleesbloedingen waren in het algemeen niet van ernstige aard. Andere bloedingen werden in enkele gevallen beschreven, waaronder hemoptysis (McGabe e.a. 1954, Hardisty en Wolff 1955, Fountain en Losowsky 1962, Ozer e.a. 1960), hematurie (Hardisty en Wolff 1955, Shaw en Oliver 1955, Dube 1971), hersenbloeding (Wasserman e.a. 1958), retroperitoneaal hematoom (Gunz 1960) en intra-abdominale bloeding (Wasserman e.a. 1958). Gewrichtsbloedingen werden nooit vermeld.

Splenomegalie bij hemorragische trombocytemie.

Van de zevenentachtig patienten was de milt bij zeventien niet palpabel, bij zevenentwintig palpatoir, licht tot matig vergroot en bij twintig matig tot sterk vergroot. Bij drie werd een atrofische milt vastgesteld en twintig patienten hadden een splenectomie ondergaan. Bij dertien patienten werd de grootte van de milt niet vermeld.

Splenectomie als uitlokkend moment van hemorragische trombocytemie.

Bij twintig van de honderd patienten werd splenectomie verricht, meestal om diagnostische reden (tabel II, 3). Bij twee bestond reeds vóór de splenectomie een hemorragische diathese gepaard met een verhoogd aantal trombocyten. Twee patienten ontwikkelden een hemorragische diathese direct in aansluiting aan splenectomie. Bij één van hen was het aantal trombocyten sterk verhoogd en bij één werd het aantal trombocyten niet vermeld. Zestien patienten hadden geen hemorragische diathese ten tijde van de ingreep. Bij zeven van hen was het aantal trombocyten normaal, bij drie licht verhoogd en bij zes onbekend. De hemorragische diathese bij deze patienten ontstond enkele maanden tot enkele jaren na de splenectomie, waarbij het aantal trombocyten sterk verhoogd was, gemiddeld $2332 \times 10^9/l$.

Bij splenectomie werd tweemaal trombose van de vena portae en viermaal van de vena lienalis vastgesteld. Het aantal trombocyten was bij vier van deze patienten tevoren normaal en bij twee sterk verhoogd. Dit suggereert, dat trombose van de vena lienalis en de vena portae bij myeloproliferatieve ziekten niet het gevolg hoeft te zijn van trombocytemie.

Tabel II-3. Het optreden van hemorragische diathese (HD) in relatie tot splenectomie (S) en het aantal trombocyten bij twintig patienten uit de literatuur met hemorragische trombocytemie.

Auteur	Jaar	Vóór S.		Na S.		Milt gram
		HD	Tromb. $\times 10^9/l$	HD, *	Tromb. $\times 10^9/l$	
1. Brughes	1933	-	228	+	24	1735 .
2. Moolten e.a.	1949	-	580	+	3	2800 1100
3. Revol	1950	-	720	+	1	3655 600
4. Fanger e.a.	1954	-	n.b.	+	36	4353 .
5. Hardisty e.a.	1955	-	N	+	1	1750 .
6. " "		-	n.b.	+	3	2735 >1000
7. Binswanger e.a.	1955	-	246	+	6	4050 800
Koller	1956					
8. Gunz	1960	-	N	+	22	4000 >1000
9. Ozer e.a.	1960	-	n.b.	+	0	1000
10. Pederson	1961	-	n.b.	+	n.b.	2150 .
11. Fleischer	1962	-	N	+	38	1289 .
12. Fountain e.a.	1962	-	145	+	.	1310 568
13. Ougier e.a.	1964	-	1470	+	0	1395 >1000
14. Cronberg e.a.	1965	+	1920	+	0	1433 2200
15. Silverstein	1968	-	n.b.	+	26	1312 280
16. Bensinger e.a.	1970	+	1000	+	0	1750 1030
17. " "	1970	-	N	+	1	3000 850
18. " "	1970	-	n.b.	+	3	2000 >1000
19. " "	1970	-	510	+	12	2300 1000
20. Dube e.a.	1971	-	270	+	3	1300 >1000

Afwezig (-), aanwezig (+), * = tijd in maanden tussen splenectomie en optreden van hemorragische diathese, n.b. = niet bekend, N = normaal.

Het voorkomen van trombose bij hemorragische trombocytemie.

Bij vijftien van de honderd ziektegevallen van hemorragische trombocytemie kwamen verschijnselen voor die toegeschreven zouden kunnen worden aan trombotische processen (tabel II-4). De trombotische verschijnselen zijn zelden die van een klassieke veneuze trombose aan de benen. Dit werd slechts bij één patient vermeld (Hardisty en Wolff 1955). Oppervlakkige tromboflebitis kwam bij drie patienten voor (Uotila 1938, Gunz 1960, Fountain en Losowsky 1962). Langdurige priapisme, toegeschreven aan trombose

Tabel II-4. Veneuze en arteriele trombose bij 15 van de 100 patienten met hemorragische trombocytemie.

Auteur	Jaar	Trombotische processen
1. Epstein e.a.	1933	Recidiverend gangreen van de tenen gevolgd door teenamputatie.
2. Uotila	1938	Voorbijgaande hemiparese. Oppervlakkige tromboflebitis van het linker been.
3. Mortensen	1948	Pijnlijke cyanose van eerste en vijfde teen rechts.
4. McGabe e.a.	1955	Pijnlijke cyanose van de vingers van de rechter hand.
5. Shaw	1955	Hemiplegie. Perifere circulatiestoornissen van de voet.
6. Hardisty e.a.	1955	Veneuze trombose van het linker been.
7. " "	1955	Pijnlijke voetzool en ischemische ulceratie van de rechter vijfde teen.
8. " "	1955	Cerebrale trombose. Priapisme.
9. Baikie	1958	Voorbijgaande hemiparese.
10. Gunz	1960	Oppervlakkige tromboflebitis van beide benen.
11. "	1960	Gangreen van de vierde en vijfde teen rechts.
12. Ozer e.a.	1960	Gangreen van de tenen. Priapisme.
13. " "	1960	Brandende pijn in voeten en vingertoppen. Voorbijgaande aanvallen van duizeligheid met dysarthrie.
14. Fountain e.a.	1962	Oppervlakkige tromboflebitis van het been.
15. Ougier e.a.	1964	Priapisme.

van de corpora cavernosa, trad driemaal op (Hardisty en Wolff 1955, Ozer e.a. 1960, Ougier e.a. 1964). Trombotische processen kwamen vakker tot uiting in perifere circulatiestoornissen (tabel II-4). De eerste als hemorragische trombocytemie beschreven patient (Epstein en Kretz 1930, Epstein en Goedel 1933) ontwikkelde in het verloop van vier jaar recidiverend gangreen van de tenen. Trombotische uitingen gingen vaak jaren vooraf aan de ontwikkeling van een hemorragische diathese (Uotila 1938, Mortensen 1948, McGabe e.a. 1954, Shaw en Oliver 1955, Gunz 1960). Pijnlijke acrocyanose werd bij drie patienten vermeld (Mortensen 1948, McGabe e.a. 1955, Ozer e.a. 1960) en gangreen van tenen bij vijf patienten (Epstein en Goedel 1933, Shaw en Oliver 1955, Hardisty en Wolff 1955, Gunz 1960, Ozer e.a. 1960). Voorbijgaande neurologische verschijnselen werden bij drie patienten beschreven (Uotila 1938, Baikie 1958, Ozer e.a. 1960) en hemiparese bij twee patienten (Shaw en Oliver 1955, Hardisty en Wolff 1955).

Trombotische trombocytemie.

Inleiding.

Nygaard en Brown (1937) beschreven een man van 47 jaar met aanvankelijk brandende, pijnlijke rode tenen, in het verloop van tien jaar gevolgd door blaarvorming en gangreen van een teen. Als mogelijke oorzaak werd trombocytemie aangegeven op grond van het sterk verhoogde aantal trombocyten in het perifere bloed. Annets en Tracy (1966) vermeldten ischemie van de tenen gevolgd door perifeer gangreen als eerste symptoom van idiopathische trombocytemie. Een patient met idiopathische trombose en recidiverende pijnlijke tenen en vingers met een persisterend verhoogd aantal trombocyten zonder verdere kenmerken van een myeloproliferatieve aandoening, werd beschreven door Vreeken en van Aken (1971). Perifeer gangreen (Preston e.a. 1974), microvasculaire occlusieve afwijkingen (Singh en Weatherley Mein 1977, Rhyner 1979) en perifere arteriële trombose (Hussain e.a. 1978) zijn pas in de laatste jaren als eerste uiting van primaire trombocytemie beschreven.

Het voorkomen van erytromelalgie bij polycytemia vera is reeds lang bekend (Osler 1908, Oppenheimer 1929, Brown en Griffin 1930, Brown 1932, Norman en Allen 1937). De samenhang van erytromelalgie met trombocytemie is veel later opgemerkt. Pas in en na 1972 werden enkele gevallen van erytromelalgie als trombocytemie herkend (Boneu e.a. 1972, Redding 1977, Singh en Weatherley Mein 1977,

Hardisty en Weatherley Mein 1974, Vera 1979). Weatherley Mein en zijn groep (Hardisty en Weatherley Mein 1974, Singh en Weatherley Mein 1977) stelden duidelijk vast dat erytromelalgie de eerste uiting kan zijn van primaire trombocytemie. De verschijnselen van erytromelalgie en de samenhang met trombocytemie zal aan de hand van waarnemingen bij eigen patienten uitvoerig worden besproken in hoofdstuk IV. Bij onderzoek van trombocytemie in de literatuur zijn in de ziektegeschiedenissen vaak typische beschrijvingen van erytromelalgie te herkennen en blijkt perifeer gangreen vaak op te treden (tabel II-5 en 6, addendum). Preston e.a. (1974) interpreteerden deze circulatiestoornissen bij vijf patienten met trombocytemie als trombotische trombocytemie en waren van mening dat het vaker voorkwam dan algemeen werd aangenomen.

Analyse van 99 gepubliceerde ziektegeschiedenissen.

Ziektegeschiedenissen van negenennegentig patienten met trombotische trombocytemie konden uit de literatuur worden verzameld (tabel II-5 en 6, addendum). Het betrof zevenenzestig patienten met primaire trombocytemie en tweeëndertig met polycytemia vera gepaard met trombocytemie en kenmerken van erytromelalgie en/of ischemische verschijnselen. De diagnose primaire trombocytemie werd gesteld op een persisterend verhoogd aantal trombocyten met toename van het aantal megakaryocyten in het beenmerg na uitsluiting van secundaire trombocytose.

In figuur II,15 is de leeftijdsverdeling weergegeven van de patienten met trombotische trombocytemie. De gemiddelde leeftijd was achtenvijftig jaar. De verdeling over mannen : vrouwen was 1.7 : 1. De perifere ischemie bij primaire trombocytemie verschilt in klinisch opzicht niet van polycytemia vera gepaard met trombocytemie (tabel II-7). Bij tachtig van de negenennegentig patienten met trombotische trombocytemie werden klachten over brandende, vaak ernstig pijnlijke, rode tenen en voeten (erytromelalgie) vermeld. Bij sommigen werd ook acrocyanose met koude voeten vastgesteld. Eenendertig van de negenennegentig patienten met erytromelalgie kregen in een latere fase van de ziekte perifeer gangreen. Bij tien van de negenennegentig patienten werd perifeer gangreen beschreven zonder vermelding van pijnlijke acra. In totaal hadden 41% van de patienten met trombotische trombocytemie perifeer gangreen ontwikkeld. Op tweeënzestig patienten waren de perifere arteriële pulsaties bij éénenvijftig normaal en bij elf verminderd

*Tabel II-7. Erytromelalgie en perifere circulatiestoornissen
bij 99 patienten uit de literatuur met
trombotische trombocytemie.*

	PT	PVT	Totaal T.T.
Totaal aantal	67	32	99
Erytromelalgie zonder perifeer gangreen	24	15	49
Erytromelalgie → perifeer gangreen	23	8	31
Perifeer gangreen	6	4	10
Erytromelalgie en/of perifeer gangreen	53	27	80
Sympatectomie	4	1	5
Teenamputatie	6	2	8
Sympatectomie en teenamputatie	5	-	5
Sympatectomie en/of teenamputatie	15	3	18
Angina pectoris	6	-	6
Myocardinfarct	3	3	6
	7	3	12
Aanvalsgewijze hersenischemie (A.H.I.)	3	3	6
A.H.I. → hemiparese	2	2	4
Hemiparese	6	2	8
	11	7	18
Diepe veneuze trombose	3	-	3
Longembolie	2	-	2
Amaurosis fugax	1	-	1
Oppervlakkige tromboflebitis	3	-	3

PT = primaire trombocytemie; PVT = polycytomia vera met trombo-
cytemie; TT = trombotische trombocytemie.

tot afwezig. Bij vijf patienten werd sympatectomie verricht, acht ondergingen teenamputaties en vijf zowel sympatectomie als teenamputatie (tabel II, 7). Sympatectomie gaf nooit verbetering van de klachten.

De lokalisatie van de perifere circulatiestoornissen bij trombotische trombocytémie was meestal aan de tenen en de voetzolen en slechts in enkele gevallen waren de vingers aangedaan (tabel II, 8). Bij zestien patienten met primaire trombocytémie werd arteriografie verricht. Bij slechts vier van hen werden vernauwingen of afsluitingen van de grote arteriën gezien, maar bij vier van de zes patienten met polycytémia vera gepaard met trombocytémie waren bij arteriografisch onderzoek vernauwingen of afsluitingen van de grote arteriën aanwezig.

Angina pectoris of myocard infarct kwam voor bij twaalf patienten. Voorbijgaande of blijvende neurologische uitvalsverschijnselen traden op bij achttien patienten. Diepe veneuze trombose werd driemaal, longembolie tweemaal, recidiverende oppervlakkige tromboflebitis viermaal vastgesteld (tabel II, 7).

Tabel II, 8. Lokalisatie van erytromelalgie en perifere gangreen bij trombotische trombocytémie.

Totaal aantal	PT	PVT	Totaal TT
	52	27	80
Tenen	35	17	51
Tenen/voetzolen	9	6	15
Enkels	3		3
Vingers	3	1	4
Tenen/vingers	4	4	8

PT = primaire trombocytémie; PVT = polycytémia vera met trombocytémie; TT = trombotische trombocytémie.

Splenomegalie bij trombotische trombocytémie.

Van de achtenzestig patienten was de milt bij zevenentwintig niet vergroot of niet palpabel, bij zesendertig licht vergroot en bij drie sterk vergroot. Twee patienten hadden een splenec-

tomie ondergaan. Bij éénendertig werd de grootte van de milt niet vermeld.

Het voorkomen van hemorragische diathese bij trombotische trombocytemie.

In zeven van de negenennegentig ziektegeschiedenissen van trombotische trombocytemie worden hemorragische verschijnselen vermeld in de vorm van subcutane hematomen in twee (Moolten e.a. 1949, Fanger 1954), ecchymosen in één (Shaw 1961), melena in één (Champion en Rook 1963) en nabloedingen na operaties in drie (Singh en Weatherley Mein 1977, Hussain e.a. 1978).

Hematologische bevindingen.

In alle ziektegeschiedenissen uit de literatuur van patienten met hemorragische trombocytemie en trombotische trombocytemie werd het aantal trombocyten, het aantal leukocyten, het hemoglobinegehalte en de morfologie van het beenmerg nagegaan. Indien meerdere waarden voor het aantal trombocyten en leukocyten zijn vermeld, werd het gemiddelde berekend.

Trombocyten.

De frequentieverdeling van het aantal trombocyten bij hemorragische trombocytemie en bij trombotische trombocytemie is weergegeven in tabel II, 9.

Het aantal trombocyten bij hemorragische trombocytemie was bijna altijd groter dan $1000 \times 10^9/l$. Trombotische trombocytemie trad in de helft van de gevallen op bij een trombocytenaantal tussen 500 en $1000 \times 10^9/l$ (tabel II, 9). Vijf patienten met polycytemia vera gepaard met erytromelalgie hadden zelfs een nog lager maar nog verhoogd trombocytenaantal (Alarcon Segovia 1966, Kremer e.a. 1972). Extreem hoge waarden, tot $6000 \times 10^9/l$, werden alleen gezien bij hemorragische trombocytemie. Het gemiddelde aantal trombocyten bedroeg bij hemorragische trombocytemie $2050 \pm 1107 \times 10^9/l$ en bij trombotische trombocytemie $1059 \pm 507 \times 10^9/l$. Dit verschil is significant ($P < 0.00001$) volgens de twee steekproeven toets van Mann Whitney. De morfologie van de trombocyten was vaak afwijkend. Reuzevormen werden niet vermeld.

Tabel II, 9. Frequentieverdeling van het aantal trombocyten bij 100 patienten met hemorragische trombocytemie (HT) en 96 patienten met trombotische trombocytemie (TT).

Aantal trombocyten	HT	TT
< 500 x 10 ⁹ /l	0 %	4 %
500 - 1000 x 10 ⁹ /l	7 %	47 %
1000 - 1500 x 10 ⁹ /l	32 %	31 %
1500 - 2000 x 10 ⁹ /l	21 %	14 %
2000 - 6000 x 10 ⁹ /l	40 %	4 %

Leukocyten.

De frequentieverdeling van het aantal leukocyten bij hemorragische trombocytemie en bij trombotische trombocytemie is weergegeven in tabel II, 10. Het gemiddelde aantal leukocyten bedroeg bij hemorragische trombocytemie $25 \pm 17 \times 10^9/l$ en bij trombotische trombocytemie $14 \pm 6 \times 10^9/l$. Ook dit verschil is significant ($P < 0.00001$). Deze leukocytose berust bij trombotische trombocytemie altijd, en bij hemorragische trombocytemie meestal, op toename van de granulocyten met hoogstens een geringe linksverschuiving. Bij hemorragische trombocytemie was in enkele gevallen de differentiatie sterk naar links verschoven (Brugsch 1933, McGabe e.a. 1955, Hardisty en Wolff 1955, Herman 1957, Fleischer 1962, Fountain en Losowsky 1962, Ougier e.a. 1964). Een lichte eosinofilie was vaak aanwezig. Er bestond geen correlatie tussen het aantal trombocyten en het aantal leukocyten. $r = 0.07$ en 0.24 voor respectievelijk HT en TT.

Het hemoglobinegehalte.

Patienten met hemorragische trombocytemie waren meestal anemisch. Dit kon bij de helft van de patienten worden toegeschreven aan langdurig gastroïntestinaal bloedverlies en was soms het gevolg van neusbloedingen en nabloedingen. In enkele gevallen kon geen bloedverlies worden aangetoond. De anemie berustte dan ook meestal op ijzergebrek. Er werden na ijzersubstitutie vaak verhoogde hemoglobinewaarden bereikt (Epstein en Kretz 1930, Drake 1936, Gunz 1960, Ozer e.a. 1960, Robertson 1970).

Tabel II, 10. Frequentieverdeling van het aantal leukocyten bij 86 patienten met hemorragische trombocytemie (HT) en 65 patienten met trombotische trombocytemie (TT).

Aantal leukocyten	HT	TT
4 - 10 x 10 ⁹ /l	10 %	23 %
10 - 15 x 10 ⁹ /l	21 %	46 %
15 - 20 x 10 ⁹ /l	14 %	19 %
20 - 90 x 10 ⁹ /l	55 %	12 %

Morfologie van het beenmerg.

Beenmerggegevens worden vermeld bij zesenvijftig patienten met hemorragische trombocytemie en tweeëndertig met trombotische trombocytemie gepaard met primaire trombocytemie. Er bestond altijd een uitgesproken megakaryocytose, die vaak vergezeld ging van trombocytenvelden. De celrijkdom van het beenmerg was toegenomen in 75% bij hemorragische en in 43% bij trombotische trombocytemie. Alle hematopoietische cellijnen waren in het algemeen toegenomen, maar de erytroïde lijn vaak in relatief sterkere mate.

In vijf gevallen van hemorragische trombocytemie werd chronische myeloïde leukemie vastgesteld op grond van sterke myeloïde proliferatie en toegenomen M/E-ratio in het beenmerg gepaard met een sterk naar links verschoven wit bloedbeeld. (Mortensen 1948, McGabe e.a. 1955, Herman 1957, Ozer e.a. 1960, Ougier e.a. 1964). Bij trombotische trombocytemie werd dit nooit beschreven. Bij één patient met hemorragische trombocytemie, een normaal wit bloedbeeld en in het beenmerg sterke toename van jonge megakaryocyten en enige toename van het aantal myeloblasten werd een Philadelphia-chromosoom gevonden (Ghosh 1972).

Bij vier patienten met hemorragische trombocytemie en bij één met trombotische trombocytemie werd, zonder vermelding van beenmerggegevens, de diagnose myelofibrose gesteld (Drake 1936, Hardisty en Wolff 1955, Gunz 1960, Bensinger e.a. 1970).

Bespreking.

Uit de geanalyseerde literatuurgegevens blijkt heel duidelijk dat trombocytemie gepaard kan gaan met een bloedingsneiging of met perifere circulatiestoornissen. De ziektebeelden van respektievelijk hemorragische trombocytemie en trombotische trombocytemie treden meestal afzonderlijk op, maar de scheiding is niet altijd zo strikt. Soms treden beide tegelijk op en er zijn ook overgangsvormen van trombotische trombocytemie naar hemorragische trombocytemie beschreven.

De klinische verschijnselen van hemorragische trombocytemie bestaan uit recidiverende slijmvliesbloedingen, voornamelijk van de tractus digestivus, neus en tandvlees. Nabloedingen na verwondingen en ingrepen treden vaak op. Huidbloedingen verschijnen nooit als petechiën, maar meer als grotere blauwe plekken, ecchymosen en subcutane bloedingen. De laatste zouden vaak beginnen als een pijnlijke nodulus van enkele centimeters in doorsnede, waaromheen vervolgens subcutane infarctering optreedt. Gewrichtsbloedingen worden in de literatuur niet vermeld. Andere bloedingen, bijvoorbeeld in de spieren en de tractus urogenitalis, zijn zeldzaam.

Bij hemorragische trombocytemie zou veneuze trombose volgens Gunz (1960) vaak optreden. Dit blijkt echter niet uit onze analyse van de literatuur. Diepe veneuze trombose van de benen is zeldzaam en oppervlakkige tromboflebitis komt soms voor. Het is de vraag of tromboses van de vena lienalis en de vena portae samenhangen met trombocytemie, omdat deze ook optreden bij myeloproliferatieve ziekten met een normaal aantal trombocyten. Mogelijk spelen hierbij factoren veroorzaakt door splenomegalie een rol. In tegenstelling tot veneuze trombose worden pijnlijke tenen of vingers en perifeer gangreen vaak vermeld. Deze perifere circulatiestoornissen kunnen worden gerekend tot de trombotische trombocytemie en kunnen in sommige gevallen jaren voorafgaan aan het optreden van een hemorragische diathese.

Bij hemorragische trombocytemie is de milt in de meerderheid van de gevallen licht tot sterk vergroot. Bij éénvijfde van de patienten was verwijdering van de milt, die gewoonlijk sterk vergroot was, het moment voor het manifest worden van hemorragische trombocytemie.

Bij laboratoriumonderzoek hebben de patienten met hemorra-

gische trombocytemie naast een sterke toename van, deels morfologisch afwijkende, trombocyten vrijwel altijd een uitgesproken leukocytose van segmentkernige granulocyten. Anemie wordt vaak gezien ten gevolge van acuut en chronisch bloedverlies. Kenmerkend voor hemorragische trombocytemie is dan ook de trias van Gunz (1960): trombocytose, leukocytose en ijzergebreksanemie.

Hemorragische trombocytemie wordt meestal beschouwd als een afzonderlijke ziekte binnen het chronisch myeloproliferatieve syndroom (Gunz 1960, Lazlo 1975). In meerdere gevallen echter ontwikkelde zich polycytemia vera na ijzersubstitutie. In enkele gevallen is extramedullaire hematopoïese, myelofibrose of chronische myeloïde leukemie vastgesteld. Op grond van de geanalyseerde gegevens lijkt het zeer waarschijnlijk dat hemorragische trombocytemie een utingsvorm is van primaire trombocytemie, polycytemia vera of myelofibrotische myeloïde metaplasie, maar ook dat deze kan optreden bij chronische myeloïde leukemie. De differentiatie tussen chronische myeloïde leukemie en trombocytemie kan moeilijk zijn. Jonge vormen van granulocyten in het perifere bloed pleiten voor chronische myeloïde leukemie (Spiers 1977), maar de vermelding door Ghosh (1972) van een geval van hemorragische trombocytemie met een normaal bloedbeeld in aanwezigheid van een Philadelphia-chromosoom in het beenmerg, illustreert dat de onderscheiding moeilijk kan zijn. In dit geval kwam de morfologie van de megakaryocyten overeen met chronische myeloïde leukemie. Het is niet bekend of trombocytemie met Philadelphia-chromosoom zich ontwikkelt tot een klassieke chronische myeloïde leukemie.

Trombotische trombocytemie komt in de laatste tien jaar in de literatuur naar voren onder het beeld van perifere circulatiestoornissen, voornamelijk van de onderste extremiteiten. Lokale pijn aan de extremiteiten is meestal het eerste symptoom, maar wordt niet als erytromelalgie herkend. Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat erytromelalgie in onbehandelde gevallen overgaat in gangreen, meestal van één of meer tenen. Het is kenmerkend dat de perifere arteriële pulsaties meestal normaal aanwezig blijven en dat arteriografisch de grote en kleine arteriën niet zijn aangedaan. Indien de aandoening niet wordt herkend worden de patiënten vaak onderworpen aan lumbale sympatectomie of zelfs amputaties die geen therapeutisch resultaat opleveren.

Andere belangrijke lokalisaties van arteriële vaatvernauwing betreffen de cerebrale vaten (18%) en de coronaire arteriën (12%).

Coronaire of cerebrale ischemie kan de eerste uiting zijn van trombocytemie. Bernstein e.a. (1965) vonden ischemische afwijkingen op het elektrocardiogram bij twee patienten met primaire trombocytemie en angina pectoris. Barr e.a. (1974) beschrijven "Prinz Metal" angina pectoris en een normaal coronairogram bij een veertigjarige patient met primaire trombocytemie. De neurologische verschijnselen bij primaire trombocytemie variëren van aanvalsgewijze hersenischemie tot blijvende neurologische uitval. Eénzijdige hoofdpijn en trigeminusneuralgie, dysfasie, afasie, dysartrie, centrale facialis parese, voorbijgaande parese van een arm, been of lichaamshelft, blijvende hemiparese en organische dementie zijn beschreven (Olivarius 1957, Kissel e.a. 1957, Alajouamine 1958, Levine en Swanson 1968, Singer 1969, Koreman 1969, Mundall 1972). Aanvalsgewijze hersenischemie treedt vaak in episoden op zonder progressief karakter. Mitchel (1878) beschrijft twee ziektegeschiedenissen van typische erytromelalgie waarin aanvalsgewijs convulsies, amnesie en voorbijgaande hemiparese optraden. Het is in dit verband zeer begrijpelijk dat Mitchel en Miller (1899) van mening waren dat erytromelalgie een aantasting zou zijn van zenuwuiteinden, perifere zenuwen of centraal zenuwstelsel.

Amaurosis fugax, voorafgegaan door flikkerscotomen, is bij vier patienten beschreven als eerste symptoom van primaire trombocytemie (Olivarius 1957, Levine en Swanson 1968, Singer 1969, Mundall e.a. 1972). Twee van hen werden blind door wat beschreven is als trombotische afsluiting van de arteria centralis retinae. Singer (1969) en Mundall e.a. (1972) zagen bij fundoscopisch onderzoek tijdens een aanval van amaurosis fugax vaatspasme onmiddellijk daarna intravasculaire wit-gele streepvormige lichaampjes, die zich in de arteriolen voortbewogen van centraal naar perifeer en verdwenen na enkele minuten onder terugkeer van de visus. Zij schreven dit toe aan trombocytentrombi. Mogelijk berustte dit verschijnsel op spontane intravasculaire aggregatie van trombocyten.

Diepe veneuze trombose van de benen en oppervlakkige tromboflebitis blijkt bij trombotische, evenals bij hemorragische trombocytemie, slechts zelden voor te komen. In tegenstelling tot de splenomegalie bij hemorragische trombocytemie is de milt bij trombotische trombocytemie maar in de helft van de gevallen weinig vergroot en in een enkel geval sterk vergroot. Incidenteel werd de milt verwijderd, gewoonlijk om diagnostische reden.

Het is opmerkelijk dat de perifere circulatiestoornissen bij

trombotische trombocytémie reeds optreden bij geringe verhoging van het aantal trombocyten, in tegenstelling tot hemorragische trombocytémie, waarbij het aantal trombocyten altijd sterk verhoogd is. Ook de leukocytose bij trombotische trombocytémie is minder sterk uitgesproken dan bij hemorragische trombocytémie.

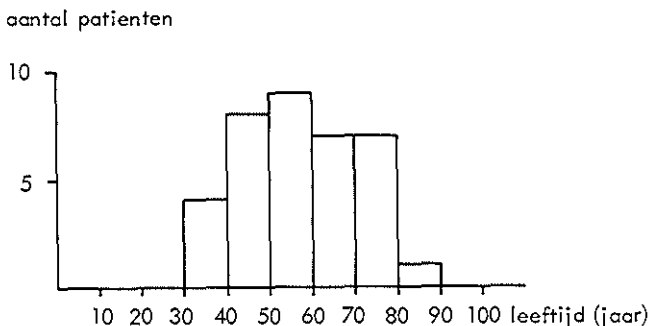
Trombotische trombocytémie wordt meestal gezien bij primaire trombocytémie, en trombocytémie bij polycytemia vera. De combinatie met myelofibrotische myeloïde metaplasie is zeldzaam en is nooit beschreven bij chronische myeloïde leukemie. Trombotische trombocytémie heeft een meer benigne verloop en toont minder vaak overgang naar myelofibrose dan hemorragische trombocytémie.

HOOFDSTUK III

ERYTROMELALGIE, CIRCULATIESTOORNISSEN EN HEMORRAGISCHE DIATHESE BIJ PRIMAIRE TROMBOCYTEMIE EN POLYCYTEMIA VERA

Eigen patienten, onderzoek, diagnose en behandeling.

In de periode van 1975 tot 1981 werden op de afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt zesendertig patienten met trombocytemie onderzocht, waarvan drieëntwintig mannen en dertien vrouwen. De verdeling van de leeftijden is weergegeven in figuur III-1.



*Fig. III-1. Frequentieverdeling van de leeftijden bij
36 patienten met trombocytemie.*

De gemiddelde leeftijd was 56.7 jaar met een spreiding van 33 - 86 jaar. De patienten werden onderverdeeld in drie groepen op grond van de aard van de symptomen bij het stellen van de diagnose.

- A. vierentwintig met erytromelalgische circulatiestoornissen; trombotische trombocytemie.
- B. zes met hemorragische diathese; hemorragische trombocytemie.
- C. zes zonder erytromelalgie en/of hemorragische diathese.

De ziektegeschiedenissen A1 - 24 met trombotische trombocytemie en B1 - 6 met hemorragische trombocytemie zijn beschreven in het addendum.

Klachten en bevindingen bij fysisch onderzoek.

Groep A: erytromelalgie en circulatiestoornissen

De klachten hierbij bestaan uit pijnlijke rode tot cyanotische tenen of vingers. De pijn is meestal prikkelend, stekend tot brandend van aard. De aangetaste gebieden van voorvoet en tenen of vingers zijn altijd gezwollen en drukpijnlijk. De patienten ervaren de klachten als stekende, prikkelende, kriebelende sensaties en gloeiende, schroeiende, branderige pijn. Op momenten dat de pijn brandend is doen zich daarbij ook plotselinge steken voor. Nadat de pijn door rust is weggetrokken, blijven de plaatsen waar de pijn zich heeft voorgedaan geruime tijd gevoelig bij aanraking. In lichte gevallen treden alleen klachten op van een prikkelend gevoel, dat meestal wordt aangegeven als speldeprik- of messteek-sensatie. In ernstige gevallen verergert de brandende pijn bij afhangen van de benen en kan bij lopen zo ernstig worden dat de patienten worden gedwongen tot absolute rust met hoogleggen van het been. Acrocyanose ontstaat of neemt toe bij afhangen en verdwijnt bij heffen van de betreffende extremiteit. Als er geen pijn is bestaat er vaak een koudegevoel in de acra. Naast erytromelalgische verschijnselen kunnen ischemische afwijkingen ontstaan, soms gelijktijdig maar vaak in aansluiting aan erytromelalgie. Een patient ontwikkelde een onpijnlijke, koude en cyanotische vingertop, waarschijnlijk door arteriële afsluiting terwijl de andere vingertoppen rood, gezwollen en drukpijnlijk waren (A12). Bij een andere patient was er sprake van een warme, pijnlijke, rood gezwollen grote teen naast een koud aanvoelende, diep cyanotische niet gezwollen derde teen (A11). Een derde patient had aanvankelijk typische erytromelalgische klachten, die gevolgd werden door koude, gezwollen acrocyanose van vier vingers van de linker hand (A24). Zeven patienten met lang bestaande klachten kregen in een latere fase van de ziekte verergering van de pijn met ischemische complicaties: acrocyanose met blaarvorming van de grote teen (A1), necrotische plek in de top van een teen (A1, 2, 4 en 20), ischemie van de nagelriem van de grote teen zonder tekenen van ontsteking (A4, 5 en 10) en necrose van de distale phalanx van een teen (A2 en 9). Kenmerkend in deze gevallen was het aanblijven van normale pulsaties van de arteriae dorsales pedis en arteriae tibiales posteriores. Er werd bij vier patienten arteriografie verricht (A1, 4, 9 en 24). De angiogrammen bij twee patienten (A1 en 9) met erytromelalgie en gangreen van de grote tenen tonen abrupte

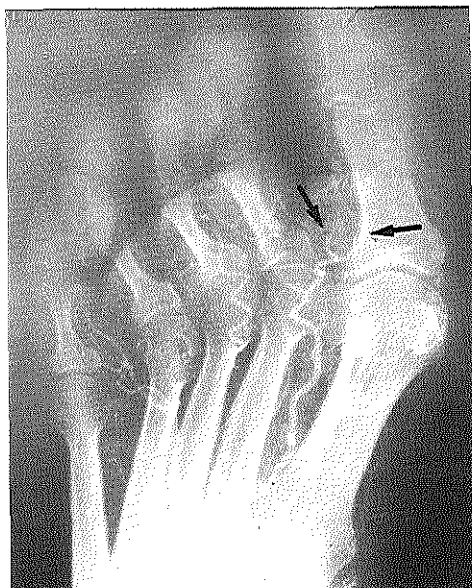


Foto III-1. Arteriogram van de rechter voet bij patient A1.



Foto III-2. Subtractie arteriogram van de linker hand bij patient A24.

afsluitingen in de teenarteriën zonder enige röntgenologische verandering van de aanvoerende arteriën (foto III-1). Bij een derde patient (A24) met aanvankelijk erytromelalgische klachten, later gevolgd door koude acrocyanose van vier vingers van de linker hand, werd de oppervlakkige arteriële handarcade niet gevuld. Ook vulling van vingerarteriën ontbrak of de arteriën vertoonden plotselinge afsluitingen (foto III-2). Patient A1 onderging beiderzijds sympatectomie wegens ischemische complicaties, zonder verbetering. Bij patient A2 werd tweemaal een necrotische teen geamputeerd.

Het is opvallend dat er in het algemeen een lange periode van gemiddeld 28 maanden verliep tussen het begin van de klachten van pijnlijke acra (erytromelalgie) en het stellen van de diagnose trombocytemie (tabel III, 1). Bij zestien patienten met erytromelalgie varieerde dit rond een gemiddelde van 21.8 maanden, terwijl bij zeven patienten met erytromelalgie gevolgd door perifeer gangreen het gemiddelde zelfs 40.6 maanden bedroeg.

Tabel III,1. Erytromelalgie en circulatiestoornissen bij 24
patienten met trombocytemie.

P	Diag.	E	P.G.	Lokalisatie			A	CC	NU
				voet tenen	vingers	huid			
A 1	PT	+	+	++		+	45		
A 2	PT	+	+	++			154	+	+
A 3	PT	+			+	+	60		+
A 4	PT	+	+	+			12	+	
A 5	PT	+	+	+			4		
A 6	PT	-					20	+	+
A 7	PT	+		++		+	60		+
A 8	PT	+		++	++	+	30		
A 9	PT	+	+	++			20		
A10	PT	+	+	+			30		
A11	PT	+		+			30		
A12	PVT	+		++			24		
A13	PVT	+			+	+	3		
A14	PVT	+		++			0		
A15	PVT	+	+	+			36	+	
A16	PVT	+		++			48		+
A17	PVT	+			++		1		
A18	PVT	+		++			18		+
A19	PVT	+		+			2		
A20	PVT	+	+	+			24		
A21	PVT	+			+		4		
A22	PVT	+			++	+	3		
A23	PVT	+		+	+		24		
A24	PVT	+			+		6		
Totaal:		23	8	17	8	6		4	6

P: patient; Diag.: diagnose; E: erytromelalgie; P.G.: perifeer gangreen; A: duur erytromelalgie tot diagnose trombocytemie in maanden; CC: circulatiestoornis coronairarteriën; NU: neurologische uitvalsverschijnselen; +: aanwezig; ++: dubbelzijdig.

Lokalisatie van de circulatoire afwijkingen.

I. Erytromelalgie.

De lokalisatie van erytromelalgie bij driesëntwintig patienten is weergegeven in tabel III-1. Deze betrof in zeventien patienten de voetzolen en tenen en bij acht patienten de vingers. Bij twee patienten waren zowel de voeten als de vingers aangetast. De bal van de voetzool en de tenen zijn de voorkeurslokalisatie in de voeten, in het bijzonder de grote en de kleine teen. In enkele gevallen was er uitbreiding naar de hiel, de enkel en het achillespeesgebied. De lokalisatie in de handen was meestal beperkt tot de vingertoppen. Zowel unilaterale als bilaterale maar vrijwel altijd asymmetrische lokalisaties kwamen voor (tabel III-1). Slechts bij één patient kon geen links-rechts verschil worden vastgesteld (A8). Bij twee patienten was de lokalisatie in de huid van de bovenbenen gekenmerkt door warme, rode, drukpijnlijke plekken (A7 en 8). Vier andere patienten toonden identieke verschijnselen, die tevoren waren gediagnosticeerd als recidiverende migrerende oppervlakkige tromboflebitis (A1, 3, 13 en 22).

II. Angina pectoris en myocardinfarct.

Een myocardinfarct was bij een man van 33 jaar zonder erytromelalgie de sleutel tot de diagnose trombocytemie (A6). Hij ontwikkelde later voorbijgaande neurologische verschijnselen. Een tweede patient (A15), die tevens erytromelalgie van de voeten bleek te hebben, leed na het doormaken van een myocardinfarct gedurende enkele jaren aan frequente aanvallen van angina pectoris. Deze bleven uit nadat het aantal trombocyten normaal was geworden door behandeling met busulfan. Een patient met erytromelalgie en gangreen van een teen was ook bekend met angina pectoris en coronaire insufficiëntie op het E.C.G. (A2). Een vierde patient (A4) met zowel circulatiestoornissen aan de tenen als angina pectoris toonde tijdens een angina pectoris-aanval ST-verhogingen op het E.C.G. (Prinz Metal variant angina pectoris). Bij de coronaire angiografie werd vernauwing van één van de coronaire vaten vastgesteld.

III. Voorbijgaande en blijvende neurologische uitvalsverschijnselen.

Herhaaldelijke, plotselinge wegrakingen van enkele minuten traden bij drie patienten met erytromelalgie op in de periode dat zij niet werden behandeld (A2, 3 en 16). Voorbijgaande hemiparesthesie met krachtsverlies van een half uur gepaard met geheugenverlies en desoriëntatie in de tijd trad enkele malen op bij een patient die een myocardinfaarct doormaakte (A6). Eén patient ontwikkelde na het staken van behandelingen met acetyl-salicylzuur telkens erytromelalgie gepaard gaande met ernstige hoofdpijn, misselijkheid en desoriëntatie in de plaats en tijd (A7). Een vierde patient met reeds enkele jaren bestaande primaire polycytemie gepaard met erytromelalgie had een ernstig neurologisch lijden ontwikkeld in de vorm van een irreversibel multi-infaarct syndroom (A18).

IV. Veneuze trombose.

Bij één patient ontstonden na prostatectomie wegens prostaat-hypertrofie ernstige nabloedingen gevolgd door bekkenvenetrombose (B3). Een andere patient kreeg vena portae trombose na splenectomie (A3).

Groep B. Hemorragische diathese.

Drie patienten met trombocytemie hadden een ernstige hemorragische diathese ten tijde van het onderzoek (B1, 2 en 3). Bij één (B1) bestond een uitgesproken bloedingsneiging die tot uiting kwam in onderhuidse bloeduitstortingen en zeer langdurig bloedverlies na een diagnostische botboring. Recidiverende neusbloedingen, die enkele dagen aanhielden en gepaard gingen met sterke daling van het Hb-gehalte waren bij twee patienten de aanleiding tot de diagnose trombocytemie (B2 en 3). Bij de laatste (B3) trad ook een ernstige bloeding op na prostatectomie, zodat bloedtransfusie noodzakelijk was.

Bij drie patienten waren anamnesticch aanwijzingen voor een geringe hemorragische diathese in de vorm van lichte neusbloedingen (B5), een groot hematoom op de knie na een val (B4) en een nabloeding na tandextracties (B6).

Het optreden van zowel erytromelalgie als hemorragische diathese.

Slechts bij drie van de vierentwintig patiënten met erytromelalgie bestonden anamnestic aanwijzingen voor een bloedingsneiging. Langdurige nabloedingen na tandextracties gepaard met daling van het hemoglobinegehalte traden op bij twee patiënten (A18 en 20). Een derde patient (A11) presenteerde zich met de combinatie van erytromelalgie en uitgebreide ecchymosen. Tevens had zij last van blauwe plekken na stoten, die begonnen met pijnlijkheid en centrale verharding, enkele dagen later gevolgd door blauwverkleuring met subcutane uitbreiding.

Patient B1 met een uitgesproken bloedingsneiging bij een trombocytenaantal van meer dan $2000 \times 10^9/l$ was enkele jaren tevoren bekend met erytromelalgie van de vingers bij een trombocytenaantal van $600 \times 10^9/l$.

Laboratorium.

Methoden.

Telling van erythrocyten, leukocyten en trombocyten en klinisch chemisch bloedonderzoek geschiedde in het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (AZRD).

Het erythrocytenvolume werd gemeten met ^{51}Cr (natriumchromaat) gemerkte autologe erythrocyten en het plasmavolume met ^{131}J -humaan serumalbumine. Deze bepalingen werden uitgevoerd in de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het AZRD.

Het morfologisch onderzoek van perifeer bloed en beenmerg met volledige differentiatie tot respectievelijk 100 en 1000 cellen werden uitgevoerd en beoordeeld op de afdeling Hematologie van het AZRD. Uitstrijken van perifeer bloed werden gekleurd volgens May-Grünwald-Giemsa. De leukocyten-alkalische fosfatase kleuring werd uitgevoerd met Na-naphtyl (Merck) en Fast Garnet G.B.C. Salt (Gurr) volgens Kaplow e.a. (1955). Het blauwgekleurde materiaal in het cytoplasma van 100 neutrofiele cellen van de patient en de controle werden gekodeerd van negatief tot 4+ (normaal score 15-85). Beenmergaspiraten werden gedaan uit de spina iliaca posterior superior. De beenmergpartikels werden met een spatel overgebracht op een objectglas en hierover uitgestreken onder lichte druk tussen twee objectglazen. Uitstrijken van beenmergvlokjes werden gekleurd volgens May-Grünwald-Giemsa. IJzerkleuring van uitgestreken beenmergvlokjes werd uitgevoerd met pruisisch blauw reagens volgens

Sundberg en Broman (1955).

De beenmergbipten werden bewerkt en beoordeeld in het pathologisch anatomisch laboratorium van het AZRD. Deze werden verkregen uit een spina iliaca posterior superior met behulp van een Jamshidi-naald. Behalve de hematoxyline- en eosinekleuring voor beoordeling van de histologie werd een kollageenkleuring volgens Mason en een reticulinekleuring volgens Gordon en Sweet uitgevoerd.

De celrijkdom van de beenmergbipten werd in drie gradaties verdeeld:

- N : normale celrijkdom.
- + : verhoogde celrijkdom met afname van vetcellen.
- ++ : sterke toename van celrijkdom met afwezigheid van vetcellen.

De mate van reticulinetoe name werd als volgt geklassificeerd:

- N : normaal.
- + : aanwezigheid van fijndradig reticulinenetwerk.
- ++ : diffuus fijndradig en grofdradig reticulinenetwerk.
- +++ : diffuus grofdradig reticulinenetwerk met aanwezigheid van kollageen.

Laboratoriumbevindingen en diagnose.

Hematologische diagnose.

De individuele gegevens van het hematologisch en aanvullend klinisch chemisch onderzoek zijn terug te vinden in tabel III-2 en tabel III-3, addendum. De criteria voor de diagnosen primaire trombocytemie, polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie zijn beschreven in hoofdstuk I. De verdeling van de trombocytemische patienten in verschillende groepen is weergegeven in tabel III-4.

Op een totaal aantal van zesendertig patienten werd bij achttien de diagnose primaire trombocytemie gesteld. Bij zeventien was er sprake van polycytemia vera gepaard met trombocytemie. Hiervan waren twee patienten met trombocytemie reeds langer bekend met polycytemia vera terwijl drie patienten, die een ijzergebreksanemie hadden bij het stellen van de diagnose trombocytemie, na ijzerssubstitutie polycytemia vera ontwikkelden. Bij één patient bestond de combinatie trombocytemie met myelofibrotische myeloïde metaplasie (M.M.).

Splenomegalie.

Van de achttien patienten met primaire trombocytemie was de milt

Tabel III-4. Verdeling van 36 patienten met trombocytemie.

Patientengroep	PT	PVT	MMM	Aantal
A. Erytromelalgie	11	13	0	24
B. Hemorragische diathese	5	1	0	6
C. Geen symptomen	2	3	1	6
Aantal	18	17	1	36

PT : primaire trombocytemie; PVT : polycytemische trombocytemie;
MMM: myelofibrotische myeloïde metaplasie.

bij dertien niet palpabel of scintigrafisch vergroot (>12 cm). Bij drie was de milt net palpabel en scintigrafisch 1 tot $1\frac{1}{2}$ cm vergroot. Eénmaal was de milt sterk vergroot (19 cm) en éénmaal was reeds een sterk vergrote milt verwijderd.

Van de zeventien patienten met polycytemische trombocytemie was slechts bij drie patienten geen milt palpabel. Bij twaalf was de milt net tot duidelijk palpabel en scintigrafisch 0.5 tot 4 cm vergroot. Bij de overige twee was in het verleden een sterk vergrote milt verwijderd.

Perifeer bloed.

Trombocyten. De frequentieverdelingen van het aantal trombocyten in de patientengroepen A, B en C zijn weergegeven in figuur III-2. Het gemiddeld aantal trombocyten in groep A met erytromelalgie was $1000 \pm 396 \times 10^9/l$, en in groep B met hemorragische diathese $1614 \pm 861 \times 10^9/l$. Dit verschil is significant ($p = 0.05$). Het gemiddeld aantal trombocyten in groep C zonder erytromelalgie of hemorragische diathese was $1177 \pm 696 \times 10^9/l$. Dit is niet significant verschillend van beide voornoemde groepen.

Erytromelalgie in groep A van vierentwintig patienten trad op in 60 % van de gevallen bij een trombocytenaantal tussen 500 en $1000 \times 10^9/l$, en in 40% tussen 1000 en $2000 \times 10^9/l$. Spontane bloedingsverschijnselen in groep B van zes patienten waren aanwezig bij twee met een trombocytenaantal van meer dan $2000 \times 10^9/l$, terwijl bij vier met bloedingen na een uitlokkend moment het aantal trombocyten veel lager was ($737 - 1503 \times 10^9/l$).

Uit figuur III-3 blijkt dat er geen verschil bestaat in aantal trombocyten tussen patienten met primaire trombocytemie en patienten met polycytemische trombocytemie.

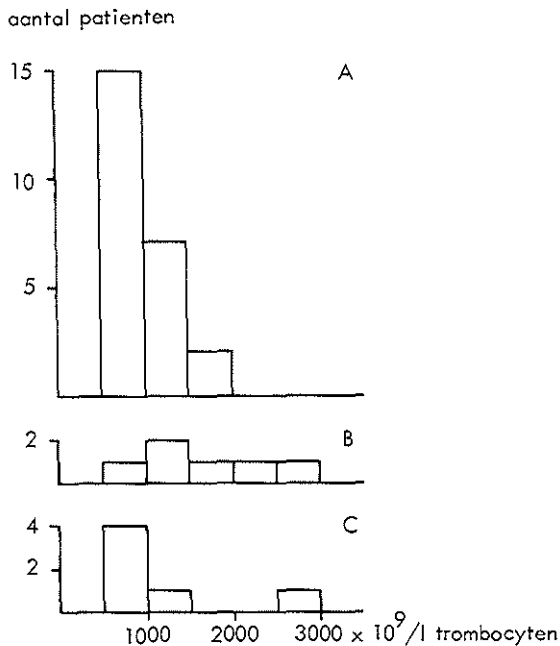


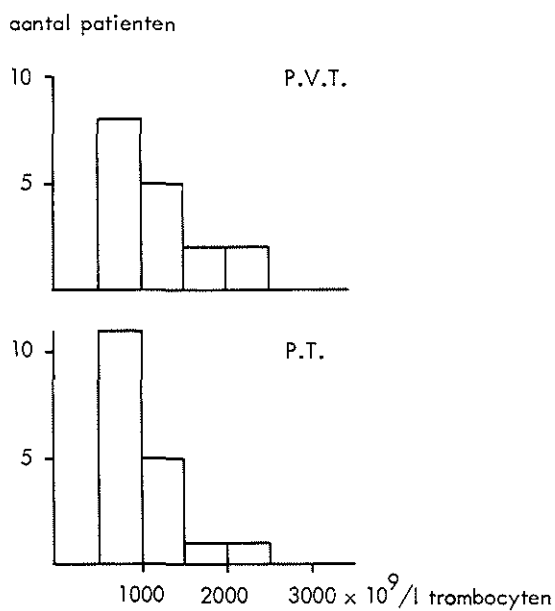
Fig.III-2. Frequentieverdeling van het aantal trombocyten bij 24 patienten met trombotische trombocytopenie (A), 6 patienten met hemorragische trombocytopenie (B) en 6 patienten met trombocytopenie zonder symptomen (C).

De morfologie van de trombocyten in de uitstrijken van het perifere bloed in de drie patientengroepen A, B en C was niet verschillend. Er waren wisselende beelden waarbij de trombocyten nogal eens geklonterd lagen of abnormale en grote vormen toonden. Megatrombocyten en fragmenten van megakaryocyten werden niet gezien.

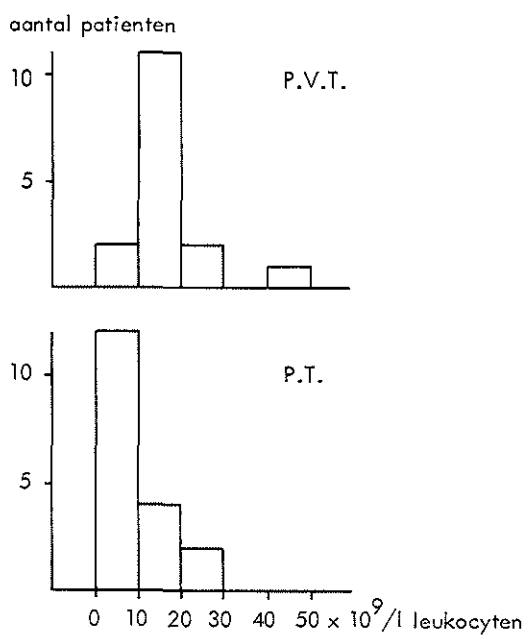
Leukocyten. Het gemiddeld aantal leukocyten in de drie groepen patienten A, B en C met trombocytopenie is niet significant.

Van de totaal zesendertig trombocytopenische patienten was het aantal leukocyten bij negentien licht tot matig verhoogd ($10 - 20 \times 10^9/l$) en bij vijf bestond een sterke leukocytose ($> 20 \times 10^9/l$). Zoals blijkt uit fig. III-3 was het aantal leukocyten bij twaalf van de achttien patienten met primaire trombocytopenie niet verhoogd ($< 10 \times 10^9/l$) maar bij vijftien van de zeventien patienten met polycytemische trombocytopenie wel ($> 10 \times 10^9/l$). Dit verschil is significant.

I



II



Figuur III-3. Frequentieverdeling van het aantal trombocyten (I) en leukocyten (II) bij 18 patienten met primaire trombocytemie (PT) en 17 patienten met polycytemia vera gepaard met trombocytemie (PVT).

De leukocyten alkalische fosfatase score was verhoogd bij dertien van de achttien patienten met primaire trombocytemie en bij alle zestien trombocytemiepatienten met aanwezige of in het verleden doorgemaakte polycytemia vera (tabel III-5). Bij de patient met myelofibrotische myeloïde metaplasie was de leukocyten alkalische fosfatase score laag.

Tabel III-5. Splenomegalie, leukocytose, verhoging van leukocyten alkalische fosfatase score (LAF), celrijkdom en reticulinevezels in het beenmerg (BM) bij 18 patienten met primaire trombocytemie (PT) en 17 patienten met polycytemische trombocytemie (PVT).

	PT (18)		PVT (17)	
	Aantal	%	Aantal	%
Splenomegalie	5	28	14	82
Leukocytose	6	33	15	88
LAF	13	72	16	100
BM-celrijkdom normaal/toename	10/7	59/41	0/16	0/100
BM-reticuline vezels normaal/toename	8/9	47/53	0/16	0/100

Erythrocyten. Het perifere bloed toonde in het algemeen een lichte anisocytose, poikilocytose en polychromasie. Soms werden enkele macrocyten, sferocyten en ovalocyten gezien. Na splenectomie kwamen normoblasten en lichaampjes van Howell Jolly voor. Vier patienten hadden een hypochrome microcytaire ijzergebreksanemie, te weten twee met erytromelalgie (A12 en 13), één met een hemorragische diathese (B2) en één zonder symptomen (C3). Bij geen van hen waren er aanwijzingen voor het bestaan van macroscopisch of microscopisch bloedverlies in de ontlasting. Bij patient A12 waren er röntgenologisch aanwijzingen voor een oud ulcus duodeni. Na ijzersubstitutie ontwikkelden twee van de vier patienten polycytemia vera (A13 en C3).

Beenmerg.

De morfologie van het beenmerg werd beoordeeld in de uitstrijk-

en van de beenmergaspiraten. Er was altijd sprake van toename van het aantal megakaryocyten en een normoblastaire erythropoïese. De megakaryocyten hadden meestal een abnormale vorm met sterk gelobde kernen. In het cytoplasma van de megakaryocyten werden vaak gefagocyteerde erythrocyten en andere cellen aangetroffen. De granulopoïese toonde nooit afwijkingen. De M/E-ratio was verschoven ten gunste van de erytroïde reeks bij de helft van de patienten met primaire trombocytemie en bij de meeste patienten met polycytemische trombocytemie. In enkele gevallen werd een lichte eosinofilie gezien.

Weefselijzer ontbrak bij alle patienten met polycytemische trombocytemie of hemorragische trombocytemie, maar was aanwezig bij acht van de tien patienten met primaire trombocytemie gepaard met erytromelalgie.

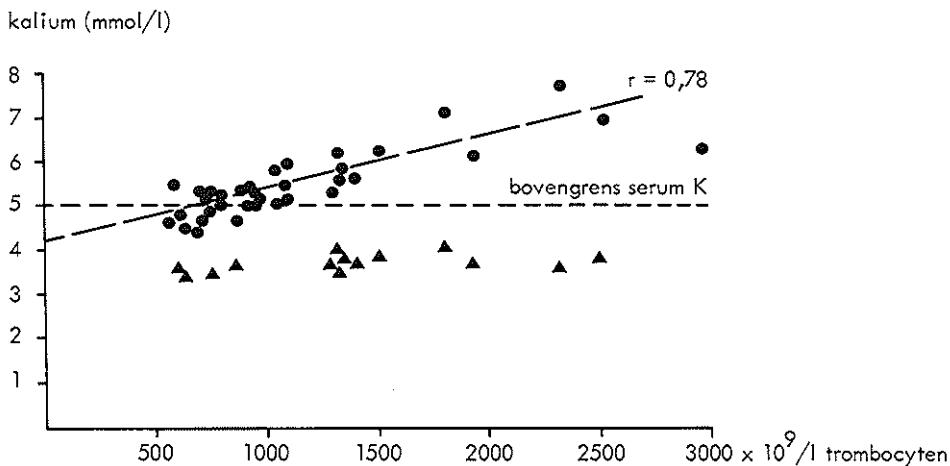
De celrijkdom en hoeveelheid reticulinevezels in het beenmerg werd beoordeeld in de beenmergbiopsieën. Een normale celrijkdom werd alleen gevonden bij tien patienten met primaire trombocytemie. Acht van hen hadden geen toename van reticulinevezels. Een duidelijke (+) tot sterke toename (++) van de celrijkdom en van de hoeveelheid reticulinevezels was aanwezig bij de helft van de patienten met primaire trombocytemie en alle patienten met polycytemische trombocytemie (tabel III-5). Gewoonlijk werden in de uitstrijken van de beenmergaspiraten veel trombocytenvelden en naaktkernige megakaryocyten aangetroffen, die niet konden worden teruggevonden in de beenmergbiopsieën. Bij drie patienten bestond het beenmergaspiraats geheel uit trombocytenvelden terwijl in de beenmergbiopsieën een toegenomen celrijkdom zonder trombocytenmassa's werd gezien, maar wel veel megakaryocyten.

Klinisch Chemisch Laboratorium.

Hierbij werden alleen afwijkingen vastgesteld van de urinezuur, kalium en LDH gehalten. Het urinezuur van het serum was verhoogd bij acht van de negen patienten met polycytemia vera en trombocytemie en bij drie van de achttien patienten met primaire trombocytemie.

Routinebepalingen van het kalium in het serum gaven vaak sterk verhoogde waarden maar bepaling van het kalium in het plasma leverde altijd normale waarden (tabel III-3, 4 addendum) op. Dit is kenmerkend voor pseudo-hyperkaliaemie. De verhoging van het kaliumgehalte in het serum correleert met het aantal trombocyten (figuur III-4). Het kaliumgehalte overschreed de bovengrens van

normaal bij meer dan $700 \text{ à } 800 \times 10^9/\text{l}$ trombocyten.



Figuur III-4. De relatie tussen het serum kalium gehalte (●), plasma kalium gehalte (▲) en het aantal trombocyten bij trombocytemie.

Behandeling van erytromelalgie en perifeer gangreen.

I. Behandeling met anticoagulantia.

Bij vijf patienten met primaire trombocytemie en erytromelalgie, waarvan vier patienten met perifeer gangreen, had langdurig ontstolling met een coumarinederivaat geen verbetering gegeven (A1, 2, 4, 8 en 9). Hetzelfde geldt voor behandelingen met rheo-macrodex, heparine en vaatverwijdende middelen, die werden toegepast bij twee patienten (A1 en 2).

II. Behandeling met aderlatingen.

Zes patienten met polycytemia vera gepaard met trombocytemie en erytromelalgie werden behandeld met aderlatingen (A16, 17, 18, 19, 23, 24) tot normale waarden voor hemoglobine en hematokriet werden bereikt. Hiermee verdwenen wel de subjectieve klachten van moeheid, hoofdpijn en duizeligheid, maar de erytromelalgie bleef aanwezig. Eén patient met polycytemia vera en trombocytemie had

aanvankelijk microvasculaire stoornissen van de tenen. Hij werd behandeld met aderlatingen en ontwikkelde later gangreen van de voorvoet met verdwijning van de perifere arteriële pulsaties (A15).

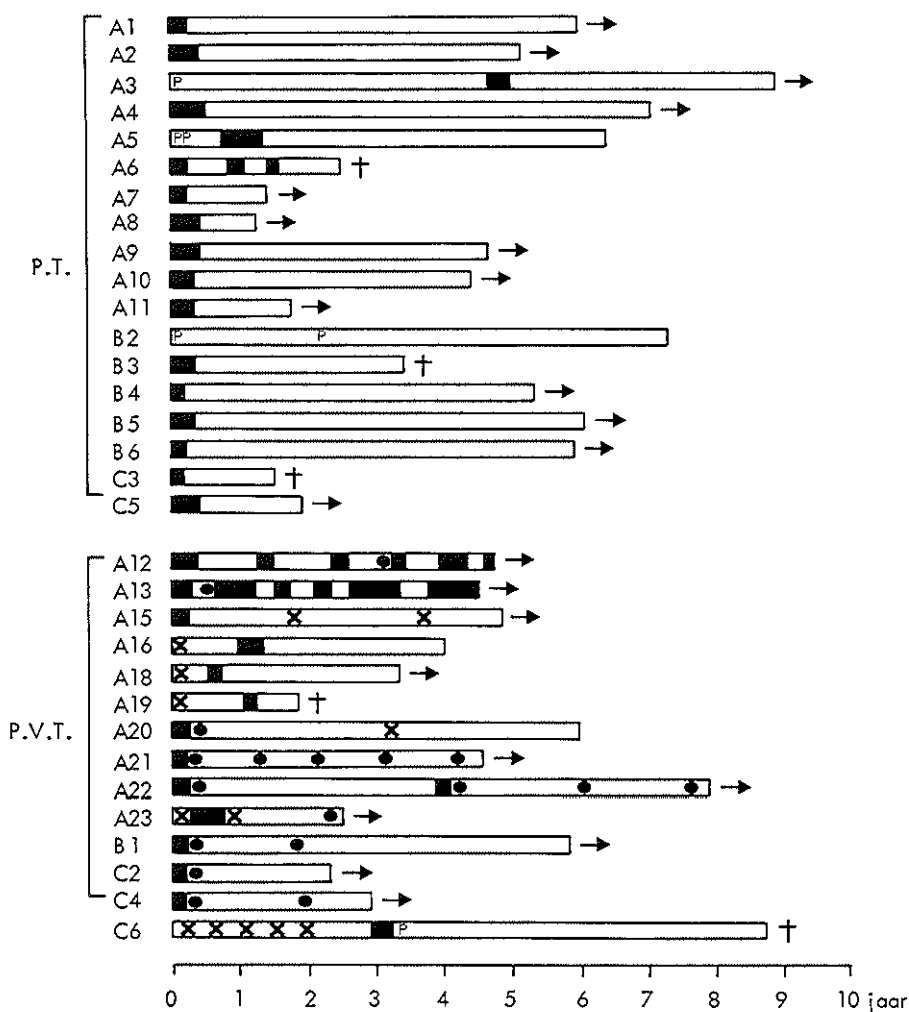
III. Behandeling met acetyl-salicylzuur.

Twintig patienten met erytromelalgie werden behandeld met calciumacetylsalicylaat-ureum (Ascal A.C.F.): 600 mg komt overeen met 500 mg acetylsalicylzuur. Na één lage dosis van 500 mg acetylsalicylzuur verdwenen na enkele uren zowel de klachten als ook de verschijnselen van roodheid, zwelling en warmte. Deze verschijnselen kwamen pas na twee tot vier dagen weer terug. Dit snelle en lang aanhoudende effect van acetyl-salicylzuur kon bij vijftien patienten worden vastgesteld. Sommige van deze patienten hadden het gunstige effect van acetylsalicylzuur zelf ontdekt en waren klachtenvrij bij een dosering van 2 à 3 x per week van een acetylsalicylzuur-bevattend tablet. Ook de vijf patienten met perifeer gangreen ervoeren het lang aanhoudende effect van acetyl-salicylzuur.

IV. Behandeling met busulfan

Alle patienten in de groepen A, B en C, uitgezonderd vijf (A14, 17, 24, B1 en C6), met primaire trombocytemie en met polycytemische trombocytemie werden behandeld met busulfan (Wellcome) tot het aantal trombocyten of de hematokriet waren gedaald tot normaal. Het effect van busulfan bij patienten met trombotische trombocytemie was klinisch bevredigend. De erytromelalgie verdween reeds voordat het aantal trombocyten normaal was geworden. Het laagste aantal trombocyten dat nog gepaard ging met erytromelalgie was $436 \times 10^9/l$. Het meest dramatische effect van de behandeling was het volledig verdwijnen van irreversibel lijkende perifere circulatiestoornissen. Bij patienten met hemorragische trombocytemie traden geen nieuwe bloedingen meer op.

De chemotherapie met busulfan werd hervat zodra het aantal trombocyten steeg tot meer dan $500 \times 10^9/l$ of bij pathologische toename van het erythrocytenvolume. De patienten werden vervolgd gedurende één tot negen jaar vanaf het stellen van de diagnose (figuur III-5). Vijf patienten overleden tijdens remissie van het myeloproliferatief syndroom als gevolg van een cerebrovasculair



Figuur III-5. Behandeling en remissieduur bij 17 patienten met primaire trombocytemie (PT) en 13 patienten met polycytemia vera met trombocytemie (PVT). Behandeling met busulfan van trombocytemie (■) en polycytemia vera (●). Behandeling met P³² (P). Behandeling met aderlatingen van polycytemia vera (x). → in leven, † overleden.

accident (B3 en C3), decompensatio cordis (A19 en B2) of bronchuscarcinoom (A20). De remissieduur bij primaire trombocytemie is opmerkelijk lang. Slechts drie van de zeventien patienten (A3, 5 en B2) kregen een recidief na respektievelijk vijf, zes en twee jaar. Bij de patienten met polycytemia vera gepaard met trombocytemie bleef de trombocytemie na behandeling met busulfan ook lang weg, uitgezonderd A12 en 13 met herhaalde terugkeer van trombocytemie. De polycytemie daarentegen recidiveerde vaak reeds binnen enkele jaren en maakte telkens behandeling met busulfan of aderlatingen noodzakelijk. Overgang van primaire trombocytemie naar polycytemia vera, myelofibrotische myeloïde metaplasie of akute leukemie werd waargenomen bij drie patienten. Patient A12 met recidiverende primaire trombocytemie, ontwikkelde na vier jaar ook polycytemia vera. Een patient met primaire trombocytemie (A6) en één met polycytemia vera (C6) kregen akute leukemie.

Bespreking.

Het onderzoek omvat een niet-geselecteerde groep van patienten met trombocytemie, die in de laatste vijf jaar op de afdeling Hematologie van het A.Z.R.-Dijkzigt werden behandeld. Trombocytemie blijkt in deze prospectieve studie veel vaker gepaard te gaan met erytromelalgie en circulatiestoornissen dan hemorragische diathese, hetgeen in overeenstemming is met de literatuur (Singh e.a. 1977, Hussain e.a. 1978, Rhyner e.a. 1979). De verschijnselen van erytromelalgie bij trombotische trombocytemie blijken volledig overeen te komen met vroegere beschrijvingen van primaire erytromelalgie (Mitchel 1878, Brown 1932, Smith en Allen 1938, Bab e.a. 1964). De verschijnselen van erytromelalgie bij onze patienten met trombotische trombocytemie variëren sterk. In milde gevallen zijn de klachten prikkelende, stekende messteek sensaties tot licht branderige pijn. Brown en Giffin (1930) spraken in deze gevallen van brandende acroparesthesie. De verschijnselen zijn wisselend van intensiteit, afhankelijk van inspanning, treden op met steeds kortere intervallen en gaan uiteindelijk over in de typische brandende pijn van erytromelalgie. De patienten mijden het dragen van warme sokken en pantoffels en slapen soms met de pijnlijke extremiteit buiten de dekens. In ernstiger gevallen hadden onze patienten gloeiende folterende pijn gepaard met acrocyanose. Bij éénderde van hen werd erytromelalgie gevolgd door gangreneuze

plekken in de toppen van de tenen tot zelfs gangreen van de gehele teen. Opvallend is dat daarbij de perifere arteriën meestal normaal pulseren. Arteriografisch blijken echter abrupte afsluitingen van de digitale arteriën te bestaan zonder pathologische veranderingen van de aanvoerende arteriën. Verder is het opmerkelijk dat arteriële vaatwandvernauwingen of afsluitingen frequent voorkomen in de cerebrale vaten (25%), en in de coronaire arteriën (17%).

Erytromelalgie en perifere arteriële trombose zijn pas in de laatste jaren beschreven als eerste uitingen van primaire trombocytemie (Boneu e.a. 1972, Preston e.a. 1974, Singh e.a. 1976, Hussain e.a. 1978, Rhyner e.a. 1979). Het samengaan van erytromelalgie en polycytemia vera is reeds lang bekend (Osler 1908, Oppenheimer 1929, Brown en Griffin 1930, Brown 1932, Norman en Allen 1938, Rosenthal en Bassen 1932, Bab e.a. 1964). Erytromelalgie gaat vaak vele jaren vooraf aan het stellen van de diagnose polycytemia vera (Alarcon Segovia e.a. 1966). Bij onze patienten blijkt dat erytromelalgie ook vaak het eerste en enige symptoom is van primaire trombocytemie en dat het aantal trombocyten altijd verhoogd is bij polycytemia vera die gepaard gaat met erytromelalgie. Vermindering van het bloedvolume door middel van aderlatingen breng de erytromelalgie bij polycytemia vera nooit tot verdwijning (zie ook Brown en Giffin 1930, Alarcon Segovia e.a. 1966), omdat aderlatingen de trombocytemie niet beïnvloeden. Erytromelalgie zagen wij niet bij secundaire trombocytose. In het verleden is wel onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire erytromelalgie op grond van het al of niet aanwezig zijn van een ziekte bijvoorbeeld polycytemia vera, hypertensie, diabetes en reumatische aandoeningen (Smith en Allen 1938, Bab e.a. 1964). Naar onze ervaring bestaat er geen verschil tussen primaire erytromelalgie en secundaire erytromelalgie bij polycytemia vera. Pijnlijke roodheid bij andere ziekten mag niet als typische erytromelalgie worden beschouwd. Op grond van ons onderzoek menen wij dan ook te kunnen stellen dat erytromelalgie altijd een uiting is van trombocytemie. Hiervoor pleit sterk het langdurige effect van acetylsalicylzuur en het feit dat erytromelalgie verdwijnt onder cytostatische behandeling als het aantal trombocyten weer normaal geworden is. Erytromelalgie heette refractair te zijn tegen behandeling tot het gunstige effect van acetylsalicylzuur bij enkele patienten werd beschreven door Smith en Allen in 1938. Pas ruim vijftientig jaar later is het een gangbare behandeling voor primaire erytromelalgie (Bab e.a. 1964, Alarcon Segovia 1966) en voor erytromelalgie gepaard met trombocytemie (Viala 1966, Vreeken en van Aken 1971, Biermé e.a. 1972, Boneu e.a. 1972, Barr e.a. 1974, Preston

1974, Vera 1979). Een analgetisch gezien lage dosis van 350 tot 500 mg geeft snelle verdwijning van de erytromelalgische verschijnselen. Dit effect houdt enige dagen aan en is veel langer dan de analgetische werking van acetylsalicylzuur (Smith en Allen 1938, Bab e.a. 1964, Vreeken en van Aken 1971, Boneu e.a. 1972, Preston e.a. 1974, Vera 1979). Dit effect is zo specifiek dat het als een diagnosticum voor erytromelalgie kan worden gebruikt (Bab e.a. 1964, Fairnbairn e.a. 1972). Merkwaardigerwijs blijft dit in veel hematologische en interne handboeken onvermeld. Andere analgetica zoals natriumsalicylaat, paracetamol, fenacetine, glafenine, die de functie van de trombocyten niet beïnvloeden hebben behalve een kortdurende analgetische werking geen effect op de verschijnselen van erytromelalgie. Ontstolling met coumarine geeft geen verbetering van erytromelalgie of perifeer gangreen. Het is belangrijk trombocytemie uit te sluiten als oorzaak van perifeer vasculaire verschijnselen voordat overgegaan wordt tot bijvoorbeeld sympatectomie. Deze ingreep geeft bij trombocytemie geen verbetering en kan bovendien gepaard gaan met excessieve nabloedingen. Voor de volledigheid moet worden opgemerkt dat erytromelalgie dient te worden onderscheiden van pijnlijke roodheid bij jicht, arteriosclerose, diabetes, systemische lupus erythematodes, reumatoïde artritis, eczeem, perniones etc.. Hierbij ontbreekt het lang aanhoudende effect van acetylsalicylzuur. In de literatuur zijn veel ziektegeschiedenissen beschreven als erytromelalgie die geen of slechts maar geringe overeenkomst met deze aandoening hebben (Cross 1962, Pepper 1968, Jelinek 1970, Mandell e.a. 1972, Alarcon Segovia 1973, Jorginson 1978).

Er blijkt vaak een lange periode te verlopen tussen het begin van erytromelalgische klachten en het stellen van de diagnose trombocytemie, zowel bij onze patienten als bij veel ziektegeschiedenissen uit de literatuur. Dit kan worden toegeschreven aan drie factoren: 1. erytromelalgie wordt meestal niet als zodanig herkend; 2. de oorzakelijke relatie tussen erytromelalgie en trombocytemie is onbekend; 3. primaire trombocytemie wordt door achterwege laten van een trombocytentelling vaak niet herkend. Bij primaire trombocytemie ontbreken de klachten over moeheid, hypermetabolisme en jeuk die kenmerkend zijn voor polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie. Bovendien is de milt bij primaire trombocytemie meestal niet vergroot. Ook het aantal leukocyten blijkt vaak niet toegenomen te zijn. Erytromelalgische verschijnselen kunnen reeds optreden bij geringe verhoging van het aantal trombocyten. Het laagste aantal trombocyten waarbij erytro-

melalgie optrad bedraagt $436 \times 10^9/l$ en is in overeenstemming met de bevinding van Rhyner ($432 \times 10^9/l$). Het perifere bloed en het beenmerg blijven in deze gevallen kenmerkend voor primaire trombocytemie. Trombocyten tonen vaak grote en abnormale vormen in de uitstrijk van het perifere bloed en in het beenmerg worden abnormale megakaryocyten gezien, vaak zonder toename van celrijkdom en reticulinevezels. Een verhoogde leukocyten alkalische fosfatase score is een steun voor de diagnose. Deze was aanwezig bij de meeste van onze patienten; Singh e.a. (1977) en Rhyner e.a. (1977) vonden dit bij de helft van hun patienten met primaire trombocytemie.

Het klinisch chemisch onderzoek kan behalve een pseudo-hyperkaliaemie verhoging van het LDH en urinezuurgehalte in het serum opleveren. Pseudo-hyperkaliaemie is een verhoging van het serum kalium die in vitro ontstaat. Het plasma kalium blijft normaal en er zijn dan ook geen klinische verschijnselen van hyperkaliaemie (Karturann 1958, Frick 1960, Ingram 1962, Meyerson 1960, Nilsson 1960, Fink e.a. 1979). Het verschijnsel blijkt bij onze patienten pas op te treden bij een trombocytenaantal van meer dan $700 \text{ à } 800 \times 10^9/l$. Het kalium komt namelijk vrij uit de trombocyten tijdens het stollingsproces (Hartman 1958, Frick 1960, Ingram 1962, Fink 1979). Het is opmerkelijk dat het urinezuurgehalte bij primaire trombocytemie meestal normaal is in tegenstelling tot polycytemia vera waarbij het altijd verhoogd is. Primaire trombocytemie blijft na cytostatische behandeling opvallend veel langer in remissie dan polycytemia vera en heeft een meer benigne verloop.

HOOFDSTUK IV

ONDERZOEK VAN TROMBOCYTENFUNKTIE EN BLOEDSTOLLING BIJ TROMBOCYTEMIE

Inleiding en literatuurgegevens.

Patienten met primaire trombocytemie ontwikkelen vaak hemorragische of trombotische complicaties. Volgens Walsh e.a. (1977) bestaat er bij primaire trombocytemie geen directe relatie tussen het aantal trombocyten en het optreden van trombose en bloedingen. In tegenstelling hiermee hebben wij in hoofdstuk II waarschijnlijk gemaakt, dat het aantal trombocyten vrijwel altijd sterk verhoogd is ($> 1000 \times 10^9/l$) bij hemorragische trombocytemie, terwijl trombotische trombocytemie reeds optreedt bij geringe tot matige verhoging van het aantal trombocyten ($> 450 \times 10^9/l$). Er zijn aanwijzingen dat patienten met polycytemia vera en een verhoogd aantal trombocyten een grotere kans hebben op het ontwikkelen van trombotische en hemorragische complicaties dan patienten met polycytemia vera en een normaal aantal trombocyten (Dawson en Ogstrom 1970). Patienten met myelofibrose en een verhoogd aantal trombocyten bloeden vaak, maar trombotische complicaties worden zelden vermeld (Lazlo 1975, Takacsi Nagy en Graft 1975). Bloeding is een ongewone complicatie bij chronische myeloïde leukemie met trombocytose en trombose treedt er zeer zelden bij op (Mason e.a. 1974). Ook reactieve trombocytose gaat in het algemeen niet gepaard met trombose of bloedingen (McClure e.a. 1966, Zucker en Mielke 1972, Ginsburg 1974). De incidentie van veneuze trombose bij voorbijgaande trombocytose na splenectomie is laag (Hayes e.a. 1963, Coon e.a. 1978, Starksen e.a. 1978). Tromboëmbolische complicaties treden daarentegen vaker op bij persisterende trombocytose, zoals na splenectomie bij patienten met hemolytische anemie (Lipson e.a. 1955, Hirsch en Dacie 1966). In tegenstelling hiermee gaat trombocytose na splenectomie bij myeloproliferatieve ziekten vaak gepaard met bloedingen of trombotische complicaties (Rosenthal 1925, Hayes e.a. 1963, Gordon e.a. 1978). De frequentie van hemorragische en trombotische complicaties blijkt dus sterk verschillend te zijn voor de verschillende ziekten bij vergelijkbare verhoging van het aantal trombocyten. Verder is ook bekend dat zowel hemorragische als trombotische verschijnselen bij patienten met myeloproliferatieve ziekten en verhoogd aantal trombocyten meestal verdwijnen en wegblijven nadat door cytostatische

behandeling het aantal trombocyten normaal is geworden. Mogelijk zijn kwalitatieve veranderingen van de trombocyten mede bepalend voor het optreden van genoemde complicaties.

Verschillende testen zijn beschikbaar om de trombocytenfunctie na te gaan. Belangrijke informatie kan worden verkregen uit metingen van de trombocytenaggregaties. Verminderde aggregatie van trombocyten op verschillende inductoren zijn vaak beschreven bij polycytemia vera, primaire trombocytemie, myelofibrose en chronische myeloïde leukemie (tabel IV,1). De adrenaline-aggregatie is het vaakst afwijkend, gevolgd door ADP, collageen en trombineaggregatie. Afwezigheid van de adrenaline-aggregatie en/of vermindering van de primaire fase van de adrenaline-aggregatie werd gezien bij 65%, verminderde gevoeligheid van de trombocyten voor het aggregerend effect van exogeen ADP bij 40%, afwezigheid van aggregatie of verlenging van de lag-fase van collageen geïnduceerde aggregatie bij 38% en afwezigheid van trombine-aggregatie bij 37%. De cijfers geven de indruk, dat er geen duidelijk verschil is in afwijkende aggregaties tussen de verschillende ziekten, primaire trombocytemie, polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie. Bij chronische myeloïde leukemie zijn de aggregaties minder vaak afwijkend (Adams e.a. 1974, Nomura 1974). Een of meer afwijkende aggregaties in verschillende combinaties treden meestal op, maar bloedingsneiging slechts in 26% van de gevallen (tabel IV,1). Verminderde aggregatie van trombocyten bij myeloproliferatieve ziekten met een verhoogd aantal trombocyten kon door verschillende auteurs niet in verband gebracht worden met een hemorragische diathese (Tangun 1971, Neemeh e.a. 1972, Berger e.a. 1973, Stathakis e.a. 1974, Adams e.a. 1974, Ginsburg 1975, Nomura 1975). Zoals uit tabel IV,2 blijkt zijn de aggregaties van de trombocyten bij secundaire trombocytose altijd normaal. Ginsburg (1975) concludeerde dat het vaststellen van verminderde trombocytenaggregaties bij patienten met een verhoogd aantal trombocyten verdacht is voor een myeloproliferatieve ziekte.

Spontane trombocytenaggregatie in vitro, die mogelijk een uiting is van een verhoogde aggregatieneiging van trombocyten, is beschreven bij patienten met primaire trombocytemie, die erytromelalgie en perifeer gangreen (trombotische trombocytemie) hadden ontwikkeld (Vreeken en van Aken 1971, Preston e.a. 1974, Wu 1978, Rhyner e.a. 1978), maar dit verschijnsel kwam niet voor bij patienten met secundaire trombocytose (Vreeken en van Aken 1971, Wu 1978). In een recente studie was geen spontane aggregatie aantoonbaar bij vier patienten met een primaire trombocytemie gepaard

Tabel IV,1. Literatuuroverzicht van trombocytenfunctiestoornissen bij chronisch myeloproliferatieve ziekten.

Referentie		Diagn.	Totaal		Trombo- cytemie	Afwijkende aggregatie				BT	B	T
						adren.	ADP	Koll.	Trombine			
Spaet e.a. Tangun	1969	PT	3	3	3	3	2	0	-	0	1	0
	1971	CML	19									
		PV	6	33	13	20	14	11	15	3	7	
Zucker e.a.	1972	MMM	8									
		CML	4									
		PV	3									
		PT	2	12	12	6	2	-	-	3	3	5
Neemeh e.a.	1972	MMM	3									
		CML	3									
		PT	1									
		PV	6	13	12	6	0	1	-	0	5	3
Berger e.a.	1973	MMM	3									
		PV	47	47	24	24	22	18	18	9	13	7
Adams e.a.	1974	PV	7		5	6	4	5			1	0
		PT	6	21	6	6	4	2	-	6	3	0
		CML	8		5	4	1	1			2	0
		PV	24	24	13	17	12	17	5	0	3	2
Stathakis e.a. Ginsburg	1974	PV	7									
	1975	PT	7	14	14	13	11	-	5	3	3	5
Nomura	197	PV	7		2	7	0	1	-	0	1	0
		PT	5	19	5	5	2	2	-	0	5	0
		CML	7		2	4	0	2	-	1	0	0
Totaal			186		116	121	74	60	43	25	47	22
%					62%	65%	40%	38%	37%	14%	26%	15%

BT : verlengde bloedingstijd; B : bloedingen; T : trombose; PT : primaire trombocytémie;
 PV : polycytenia vera met trombocytémie; MMM : myelofibrotische myeloïde metaplasie; CML : chronische
 myeloïde leukemie.

Tabel IV,2. Aggregaties bij reaktieve trombocytose.

Referentie	Aantal	Afwijkende aggregatie		
		adrenaline	ADP	kollageen
Neemeh e.a. 1971	3	0	0	0
Zucker e.a. 1972	6	0	0	0
Ginsburg 1975	16	1	1	0
Wu 1978	11	0	0	0

met arteriële trombose (Hussain e.a. 1978).

De bloedingstijd is een goede maat voor de trombocytenfunctie in vivo. In tegenstelling tot de hoge frequentie van afwijkende aggregaties was de bloedingstijd slechts bij weinig patiënten met myeloproliferatieve ziekten met een verhoogd aantal trombocyten verlengd (Tangun 1971, Berger e.a. 1973, Adams e.a. 1974, Ginsburg 1975). Dit ging vaak gepaard met hemorragische diathese (Tangun 1971, Adams e.a. 1974, Ginsburg 1975). Anderen daarentegen vonden bij patiënten met een hemorragische diathese een normale bloedingstijd (Spaet e.a. 1969, Neemeh e.a. 1972, Berger e.a. 1973, Stathakis 1974, Nomura 19..). Van de vierenzestig patiënten met een hemorragische trombocytemie beschreven in hoofdstuk II (tabel II, 1 addendum) was de bloedingstijd verlengd bij veertien en normaal bij vijftig.

De stolselretractie is bij trombocyten normaal of versneld. Een bekend verschijnsel hierbij is het vrijkomen van erythrocyten tijdens stolselretractie, de zogenaamde erythrocyten"uitval". Rosenthal (1949) vond bij trombolastografie een goede korrelatie tussen toename van trombocytenaantal en stolselretractiesnelheid ($r = +0.83$). Hierbij onstond een sterk gecontraheerd, klein stolsel met uitval van erythrocyten, waardoor het leek alsof er een slechte stolselvorming had plaatsgevonden. De bloedhematokriet had hierop nauwelijks invloed. Soulier e.a. (1957) en Goudemand e.a. (1965) schreven het verschijnsel van erythrocyten"uitval" toe aan opbreken van het stolsel door fibrinolyse. Volledige oplossing van het stolsel vond echter niet plaats. Deze afwijkende stolselvorming werd in verband gebracht met de bloedingsneiging bij polycytemia vera (Rosenthal 1949) en trombocytemie (Soulier e.a. 1957, Goudemand e.a. 1965).

Literatuur over stollingsonderzoek bij patiënten met hemorragische trombocytemie vermeldt over het algemeen geen afwijkingen. De stollings- en protrombinetijden waren vrijwel

altijd normaal (Epstein en Goedel 1933, Reid 1940, Mortensen 1948, Fanger e.a. 1954, Hardisty en Wolff 1955, Koller en Boumameux 1956, Herman 1957, Baikie e.a. 1958, Nilsson 1960, Shaw 1961, Fleischer 1962, Fountain en Losowski 1962, Cronberg e.a. 1965, Silverstein 1968, Yamshidi e.a. 1973, Dube e.a. 1971). In enkele gevallen werd bij patienten met primaire trombocytemie een geringe deficiëntie van faktor VIII (Nilsson 1960, Martinez e.a. 1973), van faktor VII (Niwirowski e.a. 1962) en van fibrinogeen (Martinez e.a. 1973) vastgesteld. Geringe chronische intravasculaire stolling kan voorkomen bij polycytemia vera (Stathakis e.a. 1974).

Uit de beschreven literatuur komt naar voren dat, hoewel verminderde aggregatie van trombocyten vaak is gemeten bij patienten met myeloproliferatieve aandoeningen, dit geen direkt verband lijkt te houden met het optreden van bloedingsverschijnselen. Ook de bloedingstijd was bij de meerderheid van de patienten met hemorragische trombocytemie normaal. De stollingsstoornissen bij sommige trombocytemische patienten zijn te gering om de hemorragische diathese te kunnen verklaren. Mogelijk is een afwijkende stolselvorming verantwoordelijk voor de bloedingsverschijnselen bij trombocytemie. Een verhoogde aggregatie van trombocyten (spontane aggregatie) is wel in verband gebracht met verschijnselen van erytromelalgie en perifere circulatiestoornissen bij trombocytemie (trombotische trombocytemie).

In dit hoofdstuk worden verder de resultaten beschreven van trombocytenfunctie- en stollingsonderzoek bij de eigen patienten met trombotische trombocytemie en hemorragische trombocytemie. De volgende vragen werden geformuleerd:

1. houdt het verschijnsel van spontane aggregatie van trombocyten verband met het optreden van erytromelalgie en perifere circulatiestoornissen bij trombocytemie;
2. is er verschil in trombocytenaggregatie tussen patienten met trombotische trombocytemie, hemorragische trombocytemie en secundaire trombocytose;
3. is de stolselretractie bij trombocytemie afwijkend en zo ja, is dit dan van betekenis voor het optreden van bloedingsverschijnselen;
4. zijn er aanwijzingen voor chronische intravasculaire stolling bij trombocytemie.

Methoden.

Veneus bloed werd afgenomen in polystyreen buizen met 0.11 M natriumcitraat (verhouding bloed - citraat 9 : 1) voor trombo-cytenaggregaties en antitrombine III-bepaling, en 0.55 M natriumcitraat (verhouding bloed - citraat 49 : 1) voor stollingsonderzoek. Plaatjesrijk plasma (PRP) werd bereid door citraat-bloed gedurende vijf minuten te centrifugeren op 120 x g bij kamertemperatuur. Plaatjesarm plasma (PAP) werd verkregen door tien minuten centrifugeren van citraatbloed of PRP op 1800 g bij kamertemperatuur. Plaatjesarm plasma voor bepaling van intrinsieke stollingsfactoren werd bereid bij 4°C. De bloedingsstijd werd gemeten in drievoud volgens Ivy. Trombocyten werden geteld met een Coulter teller, model Fn.

Trombocytenaggregatieproeven werden uitgevoerd bij 37°C, één tot twee uren na bereiding van PRP, met een roersnelheid van 450 RPM in een Payton aggregometer. Tenzij anders vermeld, bedroeg het aantal trombocyten bij de aggregatieproeven $200 \times 10^9/l$, bereid uit PRP door verdunning met PAP. De aggregatieproeven van de patiënten werden vergeleken met de aggregatiepatronen van normale personen, uitgevoerd in het hemostaselaboratorium van de afdeling Hematologie van het A.Z.R.-D. Als inductoren werden gebruikt kollageen (Sigma), 10^{-5} en $10^{-6}M$ ADP, 10^{-4} en $10^{-5}M$ adrenaline en 1.75 mg/ml ristocetine (Lundback). Ristocetine is een antibioticum afkomstig van de actinomyces nocardia lucida. Het veroorzaakt na intraveneuze toediening trombocytopenie door aggregatie van trombocyten. Spontane aggregatie werd nagegaan in onverdund PRP, waarin de aantallen trombocyten varieëerden, en in diverse verdunningen met PAP. Alle genoemde concentraties zijn eindconcentraties (gestandaardiseerd PRP). De stolsselretractie werd gemeten door 10 ml veneus bloed, waaraan trasylol was toegevoegd ter voorkoming van fibrinolyse, in een gecalibreerde buis gedurende drie uur te laten stollen bij 37°C. De stolsselretractie werd uitgedrukt als de hoeveelheid uitgeperst serum in procenten ten opzichte van de hoeveelheid plasma. De achtergebleven erythrocyten na stolsselretractie werden gemeten als de hematokriet van het serum na verwijdering van het stolssel. Stolsselretracties van verdund plasma werden gemeten met 0.5 ml PRP in 1 ml fysiologisch zout bij 37°C, vijf, tien en twintig minuten na toevoeging van 1/10 ml trombine 64 E en 1/10 ml calciumchloride 0.1 M.

De cefaloplastinetijd werd uitgevoerd met Actin TM (DADE), en de protrombinetijd met hersentromboplastine bereid volgens

Owren en Aas (1951). De stollingsaktiviteit van faktor VIII, IX, XI en XII werd bepaald volgens Veltkamp e.a. (1974). Faktor VIII antigeen, antitrombine III in plasma en fibrineafbraakprodukten (FDP) in het serum werden gemeten met behulp van immunoprecipitatie volgens Laurell met heterologe antisera. De alcohol-gel proef werd uitgevoerd volgens Godal en Abildgaard (1966).

Antitrombine III aktiviteit werd gemeten met behulp van het chromogene substraat S 2238 (Kabi) volgens Abildgaard e.a. (1976). Het serotoninegehalte van trombocyten werd gemeten zoals beschreven door Roo e.a. (1976).

Patienten.

De patienten met trombocytemie zijn, evenals in hoofdstuk III, verdeeld in twee groepen op basis van de aard van de klinische symptomen ten tijde van het onderzoek. De ziektegeschiedenissen van de patienten zijn beschreven in het addendum.

Groep A bestaat uit twintig patienten met symptomen van erythromelalgie of perifeer gangreen (trombotische trombocytemie; tabel IV, 3 addendum). Acht patienten hadden primaire trombocytemie en zes polycytemia vera met trombocytemie terwijl zes patienten met trombocytemie bekend waren als polycytemia vera in remissie.

Groep B bestaat uit zes patienten met een hemorragische diathese (hemorragische trombocytemie; tabel IV, 3 addendum). Het betrof vijf patienten met primaire trombocytemie en één patient met polycytemia vera met trombocytemie.

Kontrolegroep C bestaat uit acht patienten met reaktieve trombocytose op basis van ijzergebrek, Morbus Crohn, longabces, Morbus Hodgkin of splenectomie.

De patienten en de controlepersonen hadden gedurende tenminste tien dagen geen acetylsalicylzuur, indomethacine, fenylbutazon of andere geneesmiddelen, die de trombocytenfunctie kunnen storen, gebruikt.

Resultaten

Trombocytenaggregatieproeven.

I. Adrenalin-, ADP- en collageenaggregatie.

Een overzicht van de individuele gegevens van de aggregatieproeven met adrenaline, ADP en collageen voor groep A, B en C, is verwerkt in tabel IV,3 addendum en samengevat in tabel IV,4.

In groep A van twintig trombocytemische patienten met erytromelalgie toonden zeven patienten (35%) een normale aggregatie van trombocyten op zowel collageen, ADP 10^{-5} M als adrenaline 10^{-5} M. Bij één patient (5%) was alleen de aggregatie op ADP 10^{-6} M negatief. Bij zes patienten (30%) was de collageenaggregatie normaal en de aggregatie op ADP 10^{-6} M en adrenaline 10^{-5} M afwezig. Verder hadden zes patienten (30%) geen aggregatie op collageen, ADP 10^{-6} M en adrenaline 10^{-5} M. Twaalf patienten (60%) hadden bij een eindconcentratie van 10^{-5} M geen aggregatie op adrenaline en tien van hen (50%) evenmin bij 10^{-4} M. Dertien patienten (65%) toonden bij een eindconcentratie van 10^{-6} M ADP geen aggregatie, terwijl 10^{-5} M bij slechts één patient (5%) geen aggregatie gaf.

In groep B van zes trombocytemische patienten met hemorragische diathese toonden drie patienten (50%) een normale aggregatie op zowel collageen, ADP 10^{-6} M als adrenaline 10^{-5} M. Twee patienten (33%) hadden geen aggregatie op collageen, ADP 10^{-6} M en adrenaline 10^{-5} M. Bij één patient (22%) was de collageenaggregatie normaal en de aggregatie op ADP 10^{-6} M en adrenaline 10^{-5} M afwezig. Ook hier was de aggregatie op adrenaline 10^{-4} M negatief maar op ADP 10^{-5} M positief.

Verhoging van het aantal trombocyten in het gestandaardiseerde PRP tot 400 of 600 x 10^9 /l en in onverdund PRP gaf meestal normale aggregatiecurven op ADP, adrenaline en collageen.

Alle acht patienten met reactieve trombocytose in groep C hadden een normale aggregatie van trombocyten op collageen, ADP 10^{-5} M en adrenaline 10^{-4} en 10^{-5} M. Drie patienten (38%) hadden een normale en vijf (62%) geen aggregatie op ADP 10^{-6} M.

II. Ristocetine-aggregatie.

De ristocetine-aggregatie was aanwezig, zowel in groep A en B als bij de patienten met reactieve trombocytose.

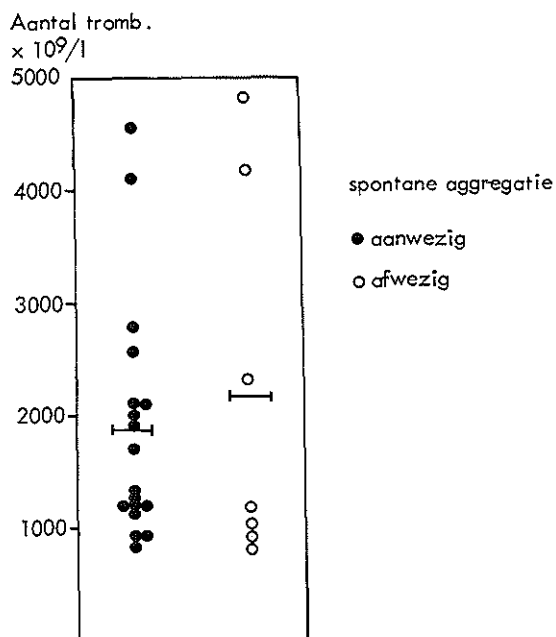
Tabel IV,4. Trombocytenaggregaties bij twintig trombocytemische patiënten met erytromelalgie (A), zes trombocytemische patiënten met hemorragische diathese (B) en acht patiënten met secundaire trombocytose.

		A		B		C	
		aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Aggregaties		20		6		8	
Kollageen	+						
Adrenaline $10^{-5}M$	+	7	35	3	50	3	38
ADP 10^{-5} , $10^{-6}M$	+						
Kollageen	+						
Adrenaline $10^{-5}M$	+	1	5	0	-	5	62
ADP $10^{-5}M$	+						
ADP $10^{-6}M$	-						
Kollageen	+						
ADP $10^{-5}M$	+	6	30	1	22	0	-
ADP $10^{-6}M$	-						
Adrenaline $10^{-5}M$	-						
Kollageen	-						
Adrenaline $10^{-5}M$	-						
ADP 10^{-6}	-	6	30	2	33	0	-
ADP 10^{-5}	+						
Adrenaline $10^{-5}M$	-	12	60	3	50	0	-
Adrenaline 10^{-4}	-	10	50	3	50	0	-
Spontane aggregatie	+	15	75	3	50	5	62

+ : aanwezig, - : afwezig

III. Spontane aggregatie.

Spontane aggregatie werd nagegaan in onverdund PRP waarin het aantal trombocyten bij de verschillende patiënten sterk wisselde, n.l. van 793 tot $4869 \times 10^9/l$ (tabel IV,3, addendum). Spontane aggregatie werd waargenomen bij vijftien patiënten (75%) uit groep A met trombotische trombocytemie, bij drie (50%) uit groep



Figuur IV-1. Spontane aggregatie en aantal trombocyten in plaatjesrijk plasma bij 25 patienten met trombocytemie.

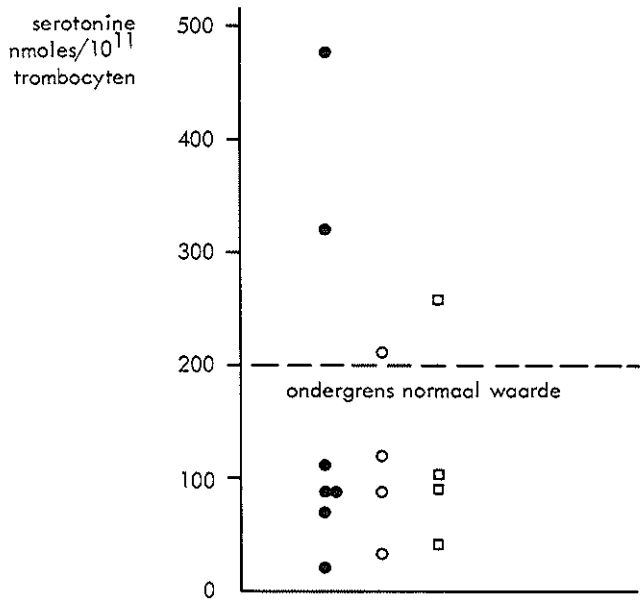
B met hemorragische trombocytemie en bij vijf patienten (62%) uit groep C met reactieve trombocytose (tabel IV,4). In groep A trad spontane aggregatie op bij zes van de zeven patienten met normale aggregatie op zowel collageen, ADP 10^{-6} M als adrenaline 10^{-5} M, maar ook bij negen van de twaalf patienten met afwezige aggregatie op ADP 10^{-6} M en adrenaline 10^{-5} M. Er bestond geen korrelatie tussen het optreden van spontane aggregatie en het aantal trombocyten in het PRP (tabel IV,3, addendum, laatste kolom en figuur IV-1). Na verdunning van het PRP tot $200 \times 10^9/l$ werd in geen geval spontane aggregatie meer waargenomen. De laagste trombocytenaantallen in PRP, van vijf patienten waarin spontane aggregatie optrad, bedroegen respectievelijk 350, 400, 500, 600 en $800 \times 10^9/l$. Slechts bij drie van de zestig controlepersonen, die gekeurd werden als donor bij de bloedbank van het Rode Kruis Rotterdam trad spontane aggregatie op in onverdund PRP. Het gemiddelde aantal trombocyten bedroeg $453 \times 10^9/l$.

Bloedingstijd.

Deze was licht verlengd bij één van de twintig patienten uit groep A en bij twee van de zes patienten uit groep B (tabel IV,3 addendum).

Serotoninegehalte van trombocyten.

Het serotoninegehalte van de trombocyten was bij elf van de vijftien patienten met trombocytemie verlaagd (figuur IV,2). Het betrof zowel patienten met erytromelalgie als met hemorragische diathese, maar ook patienten zonder symptomen.



Figuur IV-2. Serotoninegehalte van de trombocyten bij patienten met trombotische trombocytemie (●), hemorragische trombocytemie (○) en trombocytemie zonder symptomen (□).

Stolselretractie.

Dit onderzoek werd uitgevoerd bij vijf patienten met primaire trombocytemie, bij twee trombocytemische patienten met polycytemia vera en genormaliseerde hematokriet, en vier trombocytemische patienten met polycytemia vera en verhoogde hematokriet. De resultaten zijn weergegeven in tabel IV-5.

Tabel IV,5. Stolselretractie-onderzoek bij primaire trombocytemie (PT), trombocytemie en polycytemie met genormaliseerde hematokriet (T), trombocytemie en polycytemia vera met verhoogd hematokriet (PVT).

P	Diagn.	Stolsel retractie %	Aantal trombo's $\times 10^9/l$	Gewicht stolsel gram	Hemato- kriet (HTb)	ratio HTs/HTb
A5	PT	78	519	5.4	0.36	0.33
A6	PT	79	613	4.6	0.40	0.38
A4	PT	67	802	1.7	0.37	1.19
A2	PT	81	630	2.8	0.42	0.67
A8	PT	76	1176	1.6	0.50	1.08
A19	T	74	666	2.6	0.47	1.34
A14	T	85	776	1.6	0.40	1.05
A15	PVT	71	1050	0.2	0.67	1.38
A18	PVT	77	1260	0.8	0.56	1.29
A20	PVT	83	1236	0.8	0.57	1.11
B6	PVT	64	2135	1.1	0.55	1.33
Kontrole		75-90	250/350	4.3-6.1	0.35-0.44	0.25-0.91
10						

P : patient; HTb : hematokriet van vol bloed; HTs : hematokriet van het bloed na verwijdering van het stolsel.

De stolselretractie was normaal of marginaal verminderd, gemiddeld $76\% \pm 6$ met een spreiding van 64 - 85% (kontrole 75 - 90%). Echter, de stolsels waren klein, sterk gecontraheerd en te licht bij negen van de elf patienten (tabel IV, 5). Na stolselretractie bleek het grootste deel van de erythrocyten niet in het stolsel gevangen te zijn, maar uitgezakt op de bodem van de buis, zogenaamde erythrocyten"uitval". De hematokriet van het bloed na verwijdering van het stolsel (HTs) bleek hoger dan de oorspronkelijke hematokriet (HTb). Dit komt tot uitdrukking in

een ratio HTs/HTb van groter dan één bij acht van de elf. De verhouding HTs/HTb bij tien gezonde personen varieert van 0.25 tot 0.91 met een gemiddelde van 0.60 ± 0.23 (tabel IV,5). Deze verhouding is een maat voor de erythrocyten"uitval".

De invloed van de bloedhematokriet en het aantal trombocyten op de erythrocyten"uitval" tijdens stolsselretractie werd nagegaan bij drie patienten met polycytemia vera en trombocytemie voor en na aderlatingen. Er was een geringe toename van het stolsselgewicht van 0.5 naar 1.2 gram, maar geen effect op het trombocytenaantal en de ratio HTs/HTb (tabel IV, 6).

Tabel IV, 6. Het effect van aderlatingen op hematokriet en stolsselretractie bij drie patienten met polycytemia vera en trombocytemie.

Patient	hematokriet		gewicht stolssel(g)		HTs/HTb	
	voor	na	voor	na	voor	na
A15	67	40	0.2	0.8	1.38	1.11
A18	56	47	0.8	1.3	1.29	1.13
A20	57	38	0.3	1.6	1.11	1.16

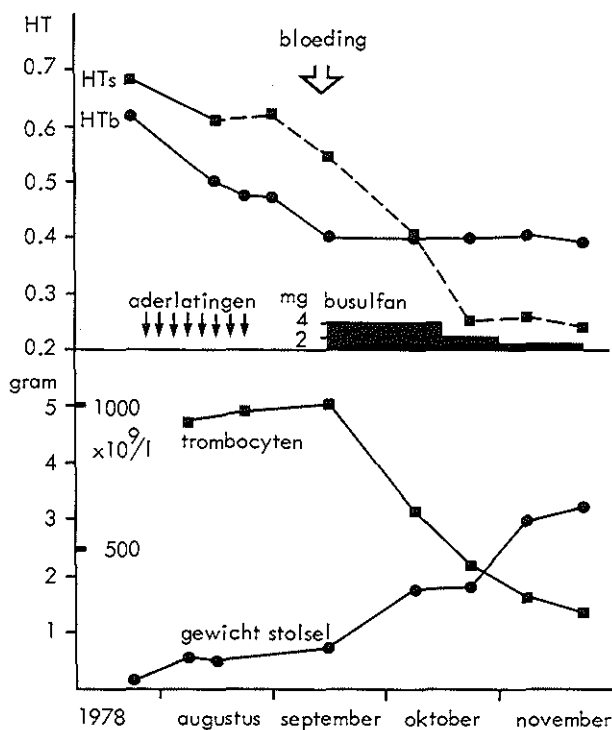
Tabel IV-7. Het effect van behandeling met busulfan op trombocytenaantal en stolsselretractie bij drie patienten met trombocytemie en normale hematokriet.

Patient	Trombo voor	$\times 10^9/l$ na	gewicht stolssel(g)		HTs/HTb	
			voor	na	voor	na
A15	1050	291	1.38	5.3	1.11	0.56
A18	1160	310	1.29	4.2	1.13	0.81
A20	1236	180	1.11	4.7	1.16	0.46

HTs/HTb verklaring zie tekst.

Vervolgens werd het aantal trombocyten teruggebracht tot normaal door cytostatische behandeling. Dit had tot gevolg dat het stolsselgewicht toenam tot normaal en het uitzakken van erythrocyten verdween, zodat de ratio HTs/HTb normaal werd (tabel IV,7).

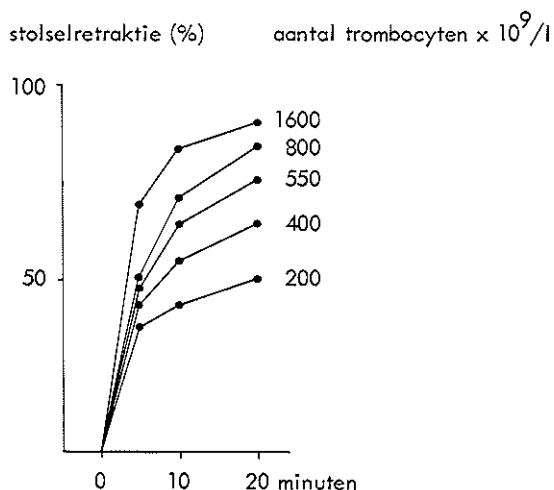
In figuur IV,3, zijn deze metingen bij één van de drie patienten met polycytemia vera en trombocytemie (A15) tijdens het verloop van de behandeling in grafiek weergegeven. Aderlatingen lieten de HTs/HTb verhouding ruim boven "1" en hadden geen invloed op trombocytenaantal of stolselgewicht. Erna trad zelfs een nabloeding (B) van enkele dagen op na een tandextractie. Trombocyten daling onder busulfan ging gepaard met normalisering van HTs/HTb en stolselgewicht.



Figuur IV-3. Het effect van aderlatingen en behandeling met busulfan op stolselretractie bij een patient met polycytemia vera en trombocytemie (A15) (HTs/HTb verklaring zie tekst).

De invloed van het trombocytenaantal op de stolselvorming werd in vitro ook nagegaan door meting van de retractie van het plasma-stolsel na toevoegen van trombine.

De snelheid en mate van stolsselretractie bleken toe te nemen parallel met het aantal trombocyten (figuur IV-4).

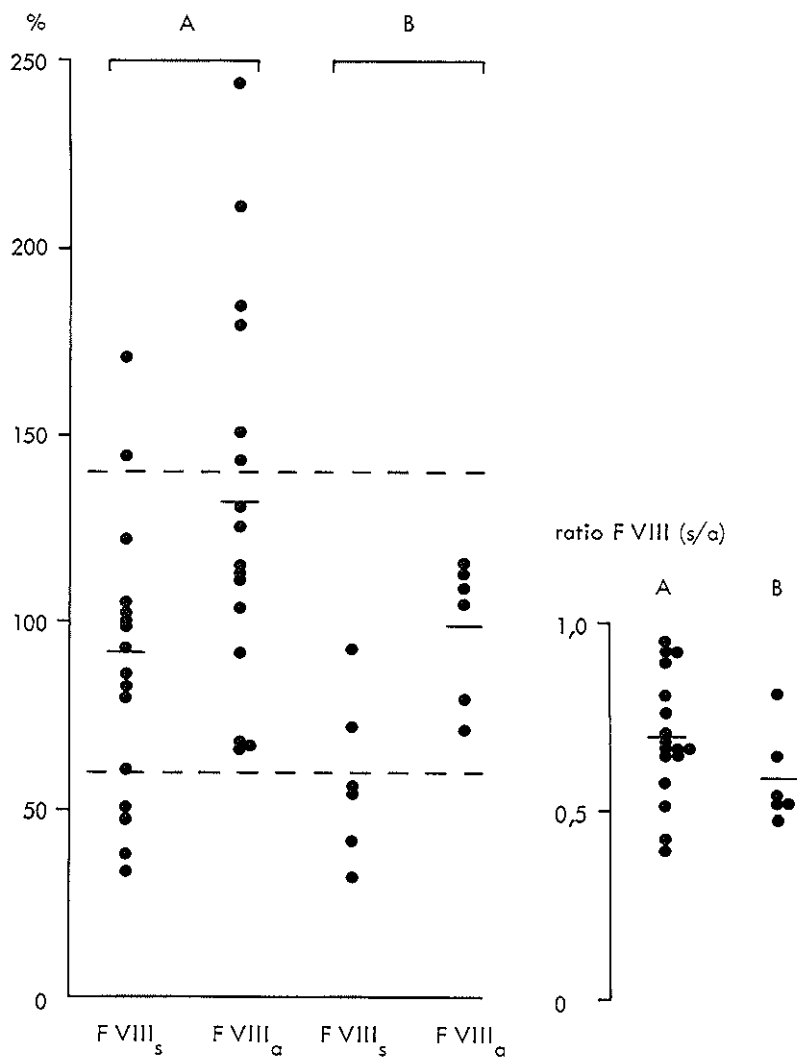


Figuur IV-4. Het effect van trombocytenaantal op de retractie van het plasmastolsel na 5, 10 en 20 minuten.

Stollingsonderzoek.

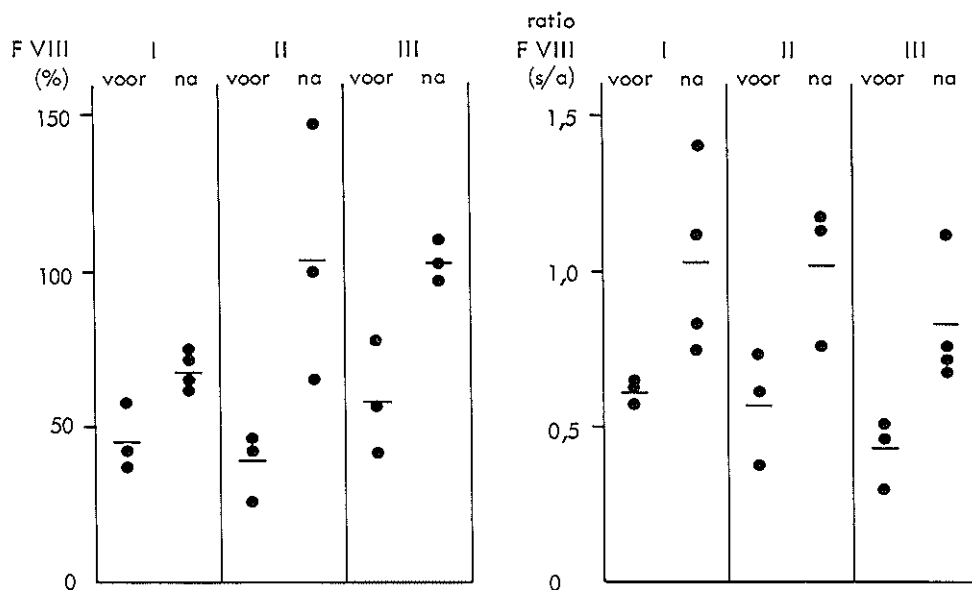
De resultaten van het stollingsonderzoek bij patienten uit groep A en B zijn weergegeven in tabel IV-7, addendum.

De cefaloplastinetijd was normaal met uitzondering van een lichte verlenging bij twee patienten uit groep A en één patient uit groep B. Het fibrinogeengehalte was normaal behalve bij twee patienten uit groep A en twee patienten uit groep B bij wie het fibrinogeen verhoogd was. In zowel groep A als groep B waren de protrombinetijden en de factoren V en VII/X normaal. De alcohol-gel proef was altijd negatief en fibrine-afbraakprodukten konden in het serum nooit worden aangetoond. Het antitrombine III-gehalte, voor zover bepaald, was niet verlaagd. De konklusie is dat er bij oriënterend hemostase-onderzoek geen aanwijzingen zijn voor diffuse intravasculaire stolling.



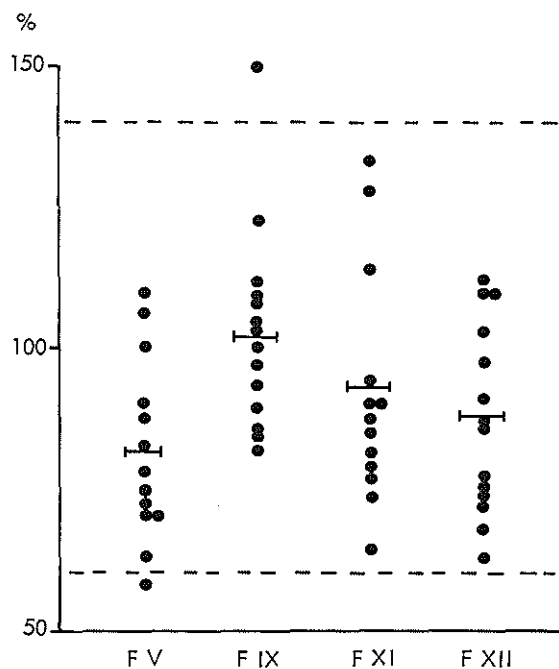
Figuur IV-5. Faktor VIII_s, faktor VIII_a en de ratio FVIII_{s/a} bij zestien trombocytemische patienten met erytromelalgie (A) en zes trombocytemische patienten met hemorrhagische diathese (B).

Bij meting van het faktor VIII-komplex werden sterk uiteenlopende waarden gemeten (figuur IV-5). Faktor VIII-stollingsactiviteit (FVIII-s) was verlaagd bij vier patienten (20%) uit groep A en bij vier patienten (66%) uit groep B. Verhoogde waarden van faktor VIII-komplex werden alleen gemeten in groep A; FVIII-s bij twee patienten (10%) en faktor VIII-antigeen (FVIII-a) bij zes patienten (30%). Zowel in groep A als groep B was FVIII-s lager dan FVIII-a. De verhouding FVIII-s/FVIII-a was altijd lager dan 1, gemiddeld 0.70 ± 0.16 in groep A en 0.59 ± 0.12 in groep B. Er was in geen van beide groepen verband tussen toename van het aantal trombocyten en verlaging van de ratio FVIII-s/FVIII-a. Bij de acht patienten met verlaagde waarden voor FVIII-s was ook de ratio FVIII-s/FVIII-a het laagste, gemiddeld 0.54 ± 0.11 . Om na te gaan of dit verband hield met de trombocytemie werd bij drie patienten na myelosuppressieve behandeling en bereiken van een normaal trombocytenaantal het faktor VIII-komplex opnieuw bepaald. De waarden voor FVIII-s en de ratio FVIII-s/FVIII-a bleken normaal geworden te zijn (figuur IV-6).



Figuur IV-6 en 7. Faktor VIII-s en de ratio faktor VIII-s/VIII-a bij drie patienten (I, II, III) met trombocytemie voor en na cytostatische behandeling.

In tegenstelling tot faktor VIII bleef de stollingsaktiviteit van de intrinsieke factoren IX, XI en XII altijd normaal (figuur IV-8).



Figuur IV-8. Stollingsaktiviteit van faktor V, IX, XI en XII bij 14 trombocytemie patienten.

Bespreking.

De resultaten van dit onderzoek bevestigen dat de aggregatie van trombocyten vaak afwijkend is bij myeloproliferatieve ziekten. Er kon geen verschil worden aangetoond tussen trombocytemische patienten met erytromelalgie en trombocytemische patienten met hemorragische diathese. De aggregatie van trombocyten op ADP was meestal verminderd. De adrenaline-aggregatie was in beide groepen bij de helft van de patienten, ook bij hogere concentraties, volledig afwezig. De ristocetine-aggregatie was altijd aanwezig en de collageenaggregatie was slechts in enkele gevallen afwijkend. In de groepen patienten met hemorragische trombocytemie of trombotische trombocytemie waren één of meer aggregaties van trombocyten verminderd of afwezig, respectievelijk in 65% en 50% van de gevallen. Spontane aggregatie van trombocyten in onverdund plaatjesrijk plasma werd vaker gezien bij de trombocytemie patienten met erytromelalgie (75%), dan die met hemorragische diathese (50%). Spontane aggregatie trad op bij meer dan de helft (62%) van de patienten met secundaire trombocytose, hoewel bij deze geen trombotische of hemorragische verschijnselen voorkomen. Spontane aggregatie, die onafhankelijk bleek te zijn van afwijkende trombocytenaggregatie op ADP, collageen of adrenaline, werd niet meer waargenomen wanneer het trombocytenaantal in het aggregatiemonster door verdunning tot de standaardwaarde van $200 \times 10^9/l$ was teruggebracht. Deze waarneming, dat spontane aggregatie samenhangt met het aantal trombocyten in het PRP, is in overeenstemming met recente waarnemingen van Cortelazzo e.a. (1980). Spontane aggregatie in vitro staat ook niet in samenhang met het aantal trombocyten in vivo en evenmin met de ernst van de symptomen. Het valt daarom te betwijfelen of spontane aggregatie in vitro in verband gebracht mag worden met het ontstaan van symptomen van erytromelalgie of ischemische circulatiestoornissen bij patienten met trombocytemie, zoals in de literatuur is gesuggereerd (Vreeken en van Aken 1971, Preston e.a. 1974, Wu 1978, Rhyner e.a. 1978). Het is nog de vraag of een afwijkende functie van trombocyten bij myeloproliferatieve ziekten een intrinsiek of een verworven defekt van de trombocyten betreft. Er zijn aanwijzingen dat de megakaryocyten bij myeloproliferatieve ziekten morfologisch afwijkend zijn (Maldonado e.a. 1974), wat mogelijk terug te voeren is tot een abnormale lijn van voorlopercellen in het beenmerg die leidt tot produktie van trombocyten met veranderde functie. Het is ook mogelijk dat de verminderde aggre-

gatie het gevolg is van het feit dat de "releasereactie" op gang komt tijdens het bereiden van PRP. Boughton e.a. (1977) stellen de hypothese, dat bij trombocytemie diffuse intravasculaire trombocytenaggregatie optreedt, die zou leiden tot microvasculaire symptomen in de vorm van erytromelalgie en perifeer gangreen. Desaggregatie en recirculatie van beschadigde trombocyten zou daarna aanleiding geven tot verminderde aggregatie in vitro. Het feit dat de aggregatie in vitro weer normaal wordt na vermeerdering van het aantal trombocyten in PRP wijst erop dat een deel van de trombocyten nog in staat is te aggregeren.

Het meten van een sterk verlaagd serotoninegehalte in de trombocyten is in overeenstemming met eerdere waarnemingen (Bigelow 1954, McClure e.a. 1966, Walsh e.a. 1977, Pareti e.a. 1979). Het zou kunnen berusten op een verworven "storage pool" deficiëntie (Walsh 1977, Pareti e.a. 1979). Het te lage serotoninegehalte bij trombocytemie zou echter kunnen samenhangen met een gelijkblijvende, buiten de trombocyten gelegen vorming van serotonine dat over meer trombocyten verdeeld moet worden.

Nishimura e.a. (1979) en Pareti e.a. (1979) vonden, dat het gehalte aan adenonucleotiden in niet-gestimuleerde trombocyten verlaagd was bij patienten met myeloproliferatieve ziekten en afwijkende aggregaties. Bovendien bleken de trombocyten sterk verminderde hoeveelheden adenonucleotiden te lozen in het plasma na stimulatie met collageen (Nishimura e.a. 1979). Deze afwijkingen zijn identiek aan die van de trombocyten bij "storage pool disease", waarin een selectieve depletie van de niet-metabole pool van adenonucleotiden bestaat (Holmsen en Wright 1970).

De vorming van arachidonzuur metabolieten en prostaglandines spelen mogelijk een belangrijke rol bij de secretie en aggregatie van trombocyten (figuur VI-1 volgende hoofdstuk). Keenan en Wharton (1978) opperden, op grond van verminderde lipid peroxiden van de trombocyten bij enkele patienten met myeloproliferatieve ziekten, die bloedingsneiging en afwijkende trombocytenaggregatie op adrenaline en collageen hadden, de mogelijkheid van een defekte prostaglandinesynthese door verminderde cyclo-oxygenase activiteit. Cortelazzo e.a. (1979) vonden daarentegen bij drie patienten met trombocytemie en perifeer gangreen een verhoogde malondialdehyde productie in de trombocyten. Cooper e.a. (1978) stelden een ongevoeligheid vast van de trombocyten voor fysiologische concentraties van prostaglandine D₂, dat adenylcyclase stimuleert en aggregatie remt. Dit zou een mogelijke verklaring zijn voor de

hoge incidentie aan trombose bij myeloproliferatieve ziekten. Walsh e.a. (1977) suggereerden de mogelijkheid dat een afname of toename van trombocyten stollingsaktivering bij de vroege initiëring van de intrinsieke stolling mogelijk verantwoordelijk is voor het optreden van bloeding of trombose bij patienten met toegenomen trombocyten. Semaro e.a. (1979) vonden een verminderde trombocyten stollingsaktivering van faktor Xa bij vijf trombocytemische patienten met hemorragische diathese maar ook bij één patient met perifere ischemie.

Het bloedstollingsonderzoek toont weinig afwijkingen. Uit eigen waarnemingen blijkt dat het gehalte aan faktor VIII vaak verlaagd is en de waarde van de faktor VIII-stollingsaktiviteit duidelijk lager is dan van het antigeengehalte. Dit verschil zou verklaard kunnen worden uit intravasculaire aktivatie van het stollingsmechanisme (Denson 1977). Echter, deze aktivering is bij trombocytemie niet zodanig, dat er een duidelijke diffuse intravasculaire stolling optreedt gezien de normale fibrinogeengehalten, de afwezigheid van fibrine-afbraakprodukten in het serum en de negatieve alcoholgel-proef van het plasma.

De schijnbaar paradoxale hemorragische diathese bij zeer hoge aantallen trombocyten vindt mogelijk een verklaring in het verschijnsel van de zogenaamde erythrocyten"uitval". Rosenthal (1949) en Abrahams e.a. (1961) hebben dit verschijnsel bij polycytemia vera in het verleden uitvoerig geanalyseerd. Zij vonden, evenals wij bij onze patienten, dat het sterk verhoogde aantal trombocyten hierbij de belangrijkste faktor was, maar stijging van de hematokriet nauwelijks van invloed. Door de versnelde en versterkte stolselretraktie bij veel trombocyten blijven veel minder erythrocyten in het fibrine-netwerk gevangen en opbreken van het stolsel door fibrinolyse vindt niet plaats. Dit resulteert in sterk gecontraheerde stolsels, die mogelijk een vaatverwonding onvoldoende kunnen afdichten en daardoor bijdragen tot de bloedingsverschijnselen bij patienten met trombocytemie. Het zou ook een verklaring kunnen zijn voor het gelijktijdig voorkomen van trombotische trombocytemie en hemorragische trombocytemie.

HOOFDSTUK V

ERYTROMELALGIE: ONDERZOEK NAAR INFLAMATOIRE KENMERKEN EN BEHANDELING MET TROMBOCYTEN-AGGREGATIE-REMMENDE MIDDELEN

Inleiding.

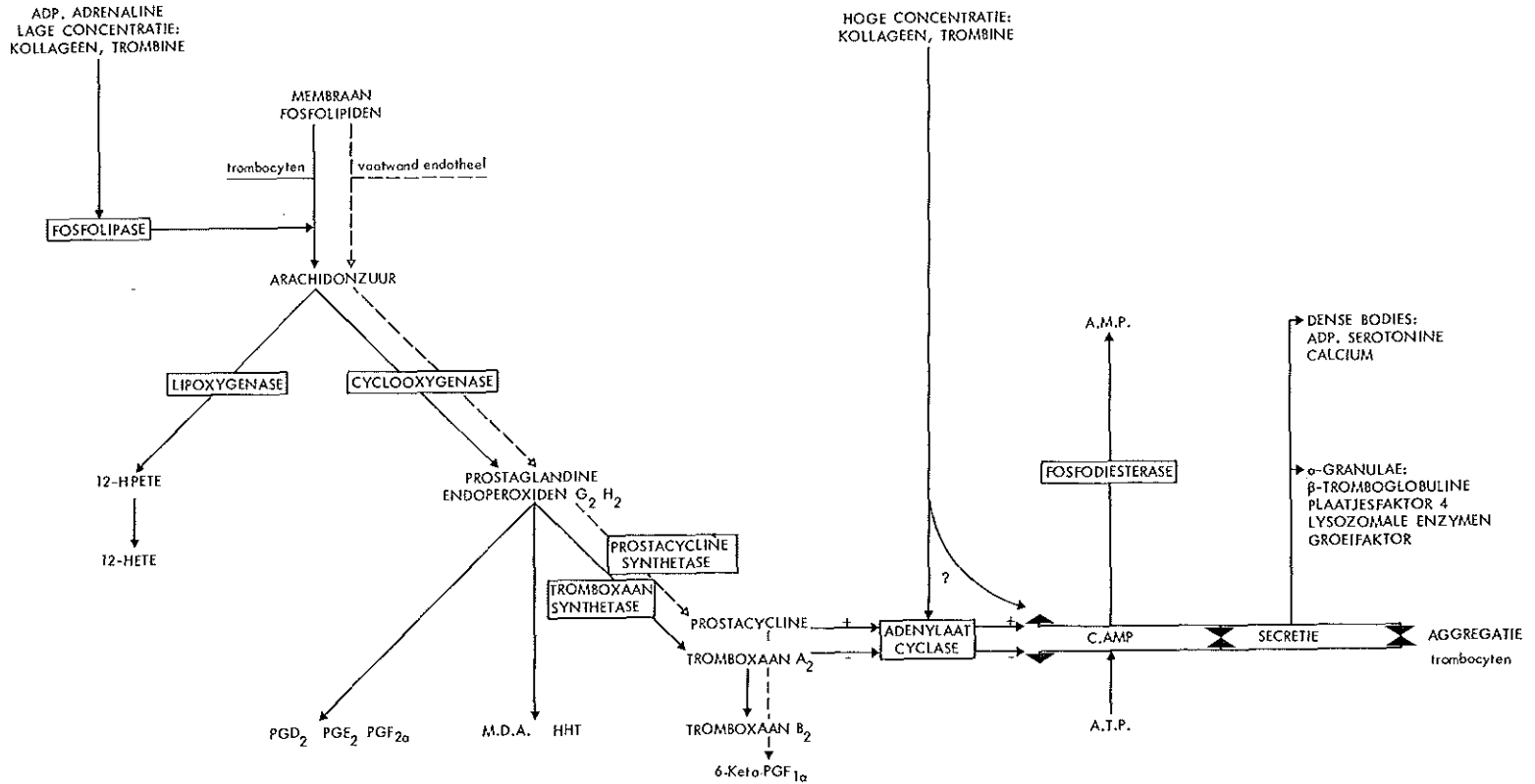
Erytromelalgie is, zoals is aangetoond in hoofdstuk III als regel een uiting van trombocytemie. In typische gevallen zijn alle kenmerken van een ontsteking aanwezig. De brandende pijnlijkheid gaat gepaard met rode, drukpijnlijke plekken met zwelling. Er is altijd verhoging van de huidtemperatuur van de aangedane gebieden (Brown 1932, Smith en Allen 1937). Het vaststellen van lokale warmte door palpatie is subjectief en ongevoelig. Thermografie is een objectieve methode die warmteverschillen veel gevoeliger kan vastleggen. Er worden in de literatuur geen thermografische onderzoeken bij erytromelalgie vermeld. Daarom werd in samenwerking met de afdeling Medische Fysica (Prof.J.Stekettee) overgegaan tot thermografische registratie van erytromelalgie. Hiermee kan bovendien het effect van therapeutische maatregelen vergelijkbaar worden gemeten.

Algemeen wordt aangenomen dat prostaglandinen betrokken zijn bij trombocytenaggregatie (Charo 1977, Moncada 1978, Marcus 1978, Wautier 1979) en ook bij ontstekingsreacties (Zurier 1974, Vane 1976). Bonta e.a. (1977) hebben beschreven dat prostaglandine-aktiviteit aanwezig is in ontstekingsvloeistof. In dit onderzoek werd in samenwerking met de afdeling Farmacologie (Prof.Dr.I.Bonta) de bijdrage van prostaglandinen tot het ontstekingsproces van erytromelalgie nagegaan door onderzoek van blaarvocht uit aangetaste gebieden.

Langdurige verbetering van erytromelalgie door acetylsalicylzuur is pathognomonisch. Deze kan niet worden toegeschreven aan de analgetische werking van acetylsalicylzuur, maar moet in verband gebracht worden met het langdurige effect van acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie (Vreeken en van Aken 1971, Barbui e.a. 1973, Boneu e.a. 1973, Preston e.a. 1974, Singh e.a. 1977) en komt waarschijnlijk tot stand door remming van de prostaglandinevorming in de trombocyten. In deze studie wordt het effect nagegaan van verschillende aggregatie-remmende middelen op de spontane aggregatie, op de prostaglandinevorming in de trombocyten en op de klinische verschijnselen van erytromelalgie.

Ter verduidelijking van de werking van de verschillende trombo-

cyten-aggregatie-remmende middelen zullen in het kort de belangrijkste biochemische reacties, die optreden bij stimulatie van trombocyten tot aggregatie worden besproken. Zij zijn schematisch weergegeven in figuur V-1. Voor uitvoerige gegevens wordt verwezen naar overzichtsartikelen (Gordon 1976, Charo 1977, Gerrardson 1978, Moncada 1978, Marcus 1978, Wautier 1979, Moncada en Vane 1979, MacIntire 1979). Na stimulatie van trombocyten door ADP, adrenaline, kollageen of trombine wordt arachidonzuur gevormd uit membraanfosfolipiden. Het arachidonzuur wordt mogelijk vrijgemaakt uit fosphotidylcholine en fosphotidylethanolamine door fosfolipase A2 en/of door een fosfolipase c in combinatie met een diglyceride lipase uit phosphatidylinositol (Broekman e.a. 1980, Bell e.a. 1979, Rittenhouse-Simons 1979). Cyclo-oxygenase katalyseert de omzetting van arachidonzuur tot de prostaglandine endoperoxiden, prostaglandine G2 en H2. Uit deze prostaglandine endoperoxide PgG2 en PgH2 wordt in de trombocyten tromboxaan A2 gevormd. Tromboxaan A2 is in staat trombocyten te laten aggregeren en geeft vasoconstrictie, zowel in vivo als in vitro. Het heeft een korte halfwaardetijd van $\pm$ 30 seconden en wordt spontaan afgebroken tot een stabielere stof, tromboxaan B2, dat geen aggregatie van trombocyten geeft. Tromboxaan A2 zou trombocytenaggregatie stimuleren door remming van adenylcyclase waardoor de cyclische AMP-concentratie in de trombocyten daalt. Naast tromboxaan A2 worden in de trombocyten kleine hoeveelheden prostaglandine E2 en D2 gevormd. Prostaglandine E2 kan ontstekingsverschijnselen en pijn veroorzaken. Prostaglandine D2 kan de trombocytenaggregatie remmen door stimulering van adenylcyclase (Mills en MacFarlane 1974). In afwezigheid van tromboxaanvorming ten gevolge van remming van cyclo-oxygenase door acetylsalicylzuur kunnen hoge concentraties kollageen en trombine zowel in vitro als in vivo nog aggregatie geven. Het mechanisme hiervan is onbekend. Tegelijk met irreversibele aggregatie treedt secretie van trombocyteninhoud op (Charo 1977). In de trombocyten zijn drie soorten secretiegranula aanwezig: "dense bodies", alpha granulae en lysosomen. De "dense bodies" bevatten ADP, ATP, calcium en serotonine. Deze geven aggregatie van trombocyten terwijl serotonine bovendien vasoconstrictief werkt. De alpha granulae bevatten een aantal trombocyt-specifieke eiwitten, beta-tromboglobulinen en plaatjesfactor 4, groeifactor en fibrinogeen. De functie van beta-tromboglobuline is onbekend. Plaatjesfactor 4 heeft een heparine neutraliserende werking. De groeifactor stimuleert de proliferatie van gladde spiercellen in de vaatwand (Ross 1974, Ross en Vogel 1978).



De lysosomen bevatten zure hydrolasen. De lokalisatie van proteolytische enzymen, cathepsine, elastase en kollagenase, die bij aggregeren van trombocyten vrijkomen, is onbekend, evenals de cathione eiwitten, die degranulatie van mestcellen geven (Gordon 1976, McIntire 1979). In de endotheelcellen van de vaatwand wordt prostacycline gevormd uit de prostaglandine endoperoxiden PgG₂ en PgH₂. In tegenstelling tot tromboxaan A₂ veroorzaakt prostacycline vasodilatatie en is het ook een sterke remmer van de trombocytenaggregatie. Het heeft een halfwaardetijd van twee tot drie minuten en wordt afgebroken tot prostaglandine 6-keto-PGF_{1α}. Prostacycline zou de trombocytenaggregatie remmen door stimulering van het adenylcyclase waardoor de cyclische AMP concentratie in de trombocyten stijgt. Moncada en Vane (1976) suggereren op grond van experimenteel onderzoek, dat de vaatwand, naast vorming van prostacycline uit eigen voorlopers, in staat is prostacycline te vormen uit prostaglandine endoperoxiden afkomstig van trombocyten. Hornstra e.a. (1979) vonden geen overdracht van endoperoxiden van trombocyten naar vaatwandendotheel. Marcus e.a. (1980) echter tonen aan, dat endotheelcellen prostacycline kunnen vormen uit endoperoxiden afkomstig van gestimuleerde trombocyten. Gryglewski e.a. (1978) en Moncada e.a. (1978) suggereren dat prostacycline een circulerend hormoon is. Een constante lage concentratie van prostacycline afkomstig uit de longen in de bloedcirculatie zou van belang zijn ter voorkoming van trombocytenaggregatie in vivo. Steer e.a. (1980) zijn van mening dat dit niet van fysiologische betekenis is. Echter, prostacycline speelt lokaal zeer waarschijnlijk een belangrijke rol bij het voorkomen van aggregatie van trombocyten en adhesie aan de vaatwand. Verstoring van het evenwicht tussen tromboxaan A₂ en prostacycline zou mogelijk een rol spelen bij de pathogenese van arteriële trombose door aggregatie van trombocyten.

Methoden.

Thermografie werd uitgevoerd met behulp van een Bofors Mark II camera (Steketee 1979). Hiermee kan de oppervlaktetemperatuur van de huid kontaktloos worden geregistreerd middels de door de huid uitgezonden infrarode straling. De straling wordt via een optisch systeem gefocusseerd op een detector die elektrische signalen afgeeft aan een televisiebuis, zodat het mogelijk wordt isothermogrammen te maken, waarin temperatuursgradaties worden weergegeven in verschillende kleuren. Het kleuren-isothermogram

wordt geijkt ten opzichte van een referentiebron met een bekende temperatuur. De kleuren-isothermogrammen zijn door de Audio-visuele Dienst van de Erasmus Universiteit bewerkt tot zwart-wit schakeringen. De thermografie werd uitgevoerd onder standaard-omstandigheden na acclimatisering gedurende twintig minuten bij 20°C.

Huidblaren werden getrokken met behulp van een blaartrek-systeem volgens Kristala (1968). Na desinfecteren werden zuignappen geplaatst op de huid bij een absolute luchtdruk van -200 mmHg. Er ontstonden dan na enkele uren blaren met een doorsnede van 3 mm. Het blaarvocht werd geaspireerd met behulp van een dunne naald en spuiten. Prostaglandines werden eruit geëxtraheerd volgens de methode van Unger en Allen (1971). Prostaglandine-activiteit werd gemeten op een geïsoleerde ratten-maagstrip met prostaglandine E2 als standaard volgens de oliebadtechniek van Ferreira en de Souza Costa (1976). De bepalingen werden verricht onder leiding van Dr.M.J.Parnham.

De produktie van malondialdehyde (M.D.A.) in plaatjesrijk plasma na inkubatie van N-ethylmaleimide werd gebruikt als een maat voor de remming van cyclo-oxygenase activiteit en prostaglandinevorming in de trombocyten. De M.D.A.-bepaling werd uitgevoerd volgens de methode van Smith e.a. (1976) en uitgevoerd onder leiding van Dr.H.H.D.M.van Vliet.

Spontane aggregatie werd nagegaan in onverdund plaatjesrijk plasma zoals beschreven in hoofdstuk IV.

Patienten.

Thermografie werd uitgevoerd bij drie patienten met erytromelalgie. Twee van hen (A 7 en 8) hadden een primaire trombo-cytemie en een derde patient (A23) leed aan polycytemia vera met trombocytemie.

Huidblaaronderzoek werd verricht, na voorafgaande toestemming, bij patient A7 in gebieden met erytromelalgie op beide bovenbenen.

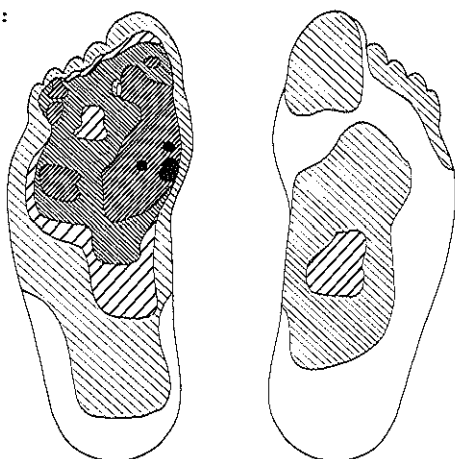
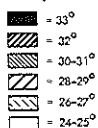
Bij de keuze van geneesmiddelen werd onderscheid gemaakt tussen trombocyten-aggregatie-remmende middelen met antiflogistische werking zoals acetylsalicylzuur, indomethacine, fenylbutazon of sulfinpyrazon, en trombocyten-aggregatie-remmende middelen zonder antiflogistische werking zoals dipyridamol of ticlopidine. Analgetica waarvan bekend is dat zij de functie van de trombocyten niet beïnvloeden, zoals natriumsalicylaat, glafenine, paracetamol en pentazocine, werden ook in het onderzoek betrokken.

Resultaten.

Thermografie.

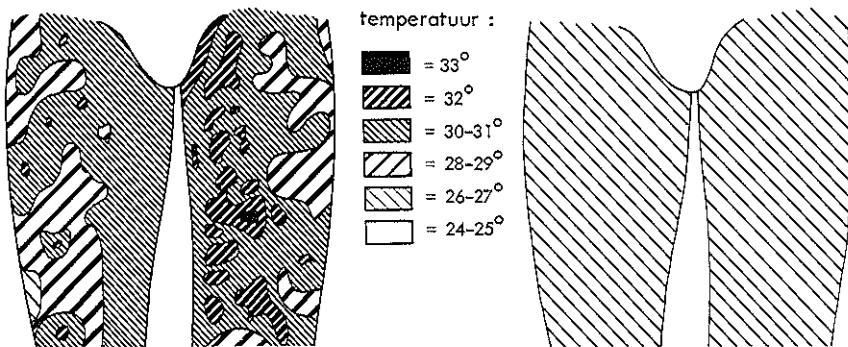
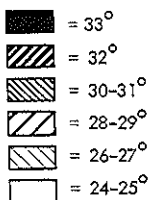
Bij patient A7 was de erytromelalgie aanwezig als vlekkelijke roodheid, drukpijnlijkheid en zwelling van de bal van de rechter voetzool en als kleine, rode, pijnlijke plekken in het linker bovenbeen. De thermografieën van voetzolen en bovenbenen zijn weergegeven in figuur V-1 en V-2. De zichtbare afwijkingen kwamen overeen met de gebieden waarvan de huidoppervlaktetemperatuur boven 31°C lag. Bij thermografie van de bovenbenen kwam zelfs een groter aantal warme plekken tevoorschijn dan zichtbaar waren (figuur V-2a).

temperatuur :



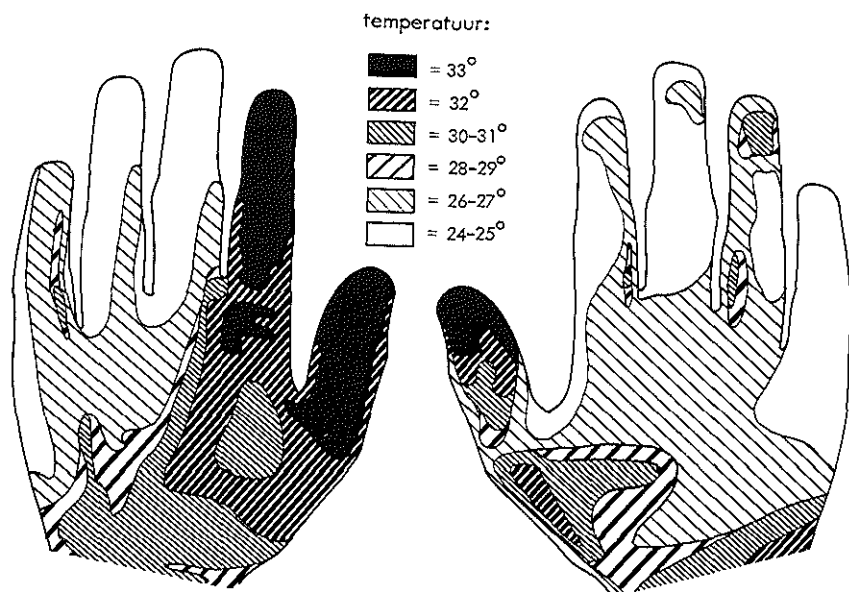
Figuur V-1. Isothermogrammen van beide voetzolen bij patient A7 met een eenzijdig gelokaliseerde erytromelalgie.

temperatuur :



Figuur V-2. Isothermogrammen van beide bovenbenen bij patient A7 met erytromelalgie (A); twee dagen na behandeling met acetylsalicylzuur (B).

Patient A23 had erytromelalgie in de voorvoetzool, de grote en de kleine teen van de rechter voet en bovendien in de top van de wijsvinger en duim van de linker hand (figuur V-3). Ook hier waren de thermografische afwijkingen van de handen uitgebreider dan de zichtbare verschijnselen. De warme gebieden breidden zich uit over de gehele linker wijsvinger, duim en duimmuis. Ook de rechter duimtop, waarvan zij geen last had, bleek aangedaan te zijn.

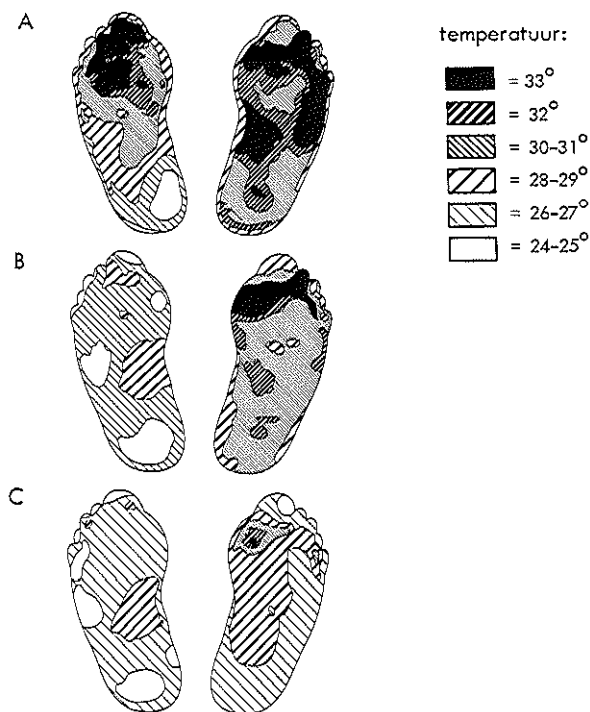


Figuur V-3. Isothermogrammen van beide handpalmen bij patient A23 met erytromelalgie.

Bij patient A8 leek de erytromelalgie symmetrisch gelokaliseerd in de voorvoetzolen en tenen maar de thermografie toonde aan dat de temperatuursverhoging van de linker voet meer uitgesproken en uitgebreider was dan de rechter voet (figuur V-4).

De hoogst gemeten temperatuur bereikte een waarde van 32 tot 34°C. Het grootste verschil ten opzichte van de contralaterale, niet-aangedane extremiteit varieerde van 7 tot 9°C (figuur V-1 en V-2).

Enkele uren na toediening van 500 mg acetylsalicylzuur was het thermogram niet veranderd, hoewel de pijn was verdreven. Tijdens voortgezette behandeling met acetylsalicylzuur, 500 mg per dag,



Figuur V-4. Isothermogrammen van beide voetzolen bij patient A8 vóór (a), één (b) en twee (c) dagen na behandeling met acetylsalicylzuur.

verminderden de links - rechts verschillen geleidelijk en waren de warme gebieden na één à twee dagen geheel of grotendeels verdwenen (figuur V-2a en b, figuur V-4a, b en c).

Prostaglandine-aktiviteit in weefsel.

De prostaglandine-aktiviteit in de vloeistof van huidblaren kan als representatief worden beschouwd voor het prostaglandine-gehalte in de weefsels. De gegevens van het prostaglandineonderzoek bij patient A7 zijn weergegeven in tabel V-1. De prostaglandine-aktiviteit in blaarvocht uit gebieden met actieve erytromelalgie, gemeten op twee verschillende tijden, blijkt duidelijk hoger dan in blaarvocht uit gebieden zonder erytromelalgie. Herhaling van het onderzoek na behandeling met acetylsalicylzuur toonde aan dat de prostaglandine-aktiviteit gedaald was tot een normale waarde.

Tabel V-1. Prostaglandine-aktiviteit (PG) in blaarvocht uit huidgebieden met en zonder erytromelalgie bij patient A7.

Volume blaarvocht	Totaal PG	PG/ml	EM
1.19 ml	6.43 µg	5.40 µg	+
1.29 ml	8.42 µg	6.53 µg	+
1.02 ml	0.82 µg	0.80 µg	-
1.36 ml	1.35 µg	0.99 µg	-*

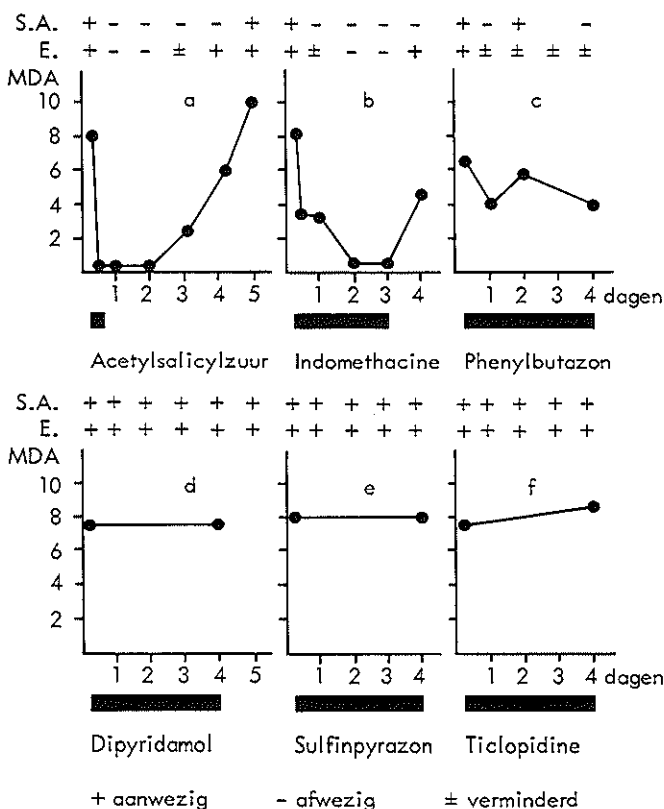
+ : erytromelalgisch huidgebied; - : niet-erytromelalgisch huidgebied; -* : erytromelalgisch huidgebied tijdens behandeling met acetylsalicylzuur.

Het effect van analgetica en trombocytenaggregatieremmende middelen.

I. Trombocytenaggregatieremmende middelen met antiflogistische werking.

Acetylsalicylzuur (figuur V-5).

Bij patient A7 was na toediening van 500 mg acetylsalicylzuur spontane aggregatie na enkele uren verdwenen en bleef gedurende vier dagen afwezig. De pijn van de erytromelalgie verdween eveneens na enkele uren maar kwam op de derde dag terug. De produktie van malonaldehyde (MDA) in plaatjesrijk plasma bleef twee dagen

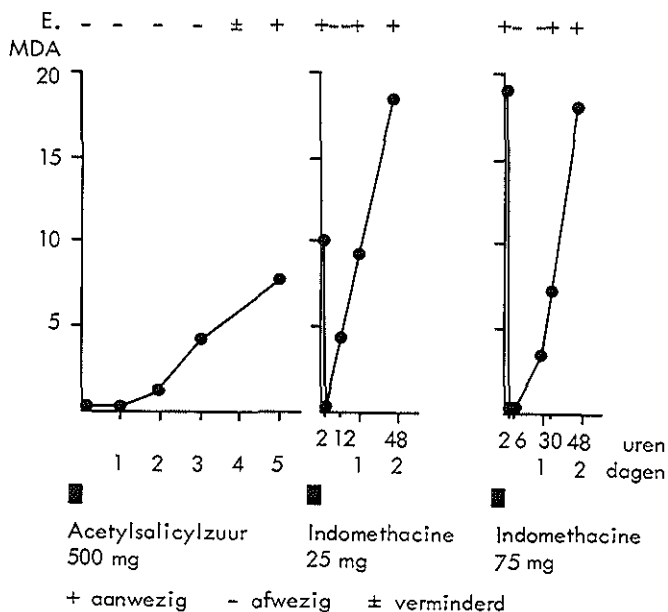


Figuur V-5. Het effect van trombocytenaggregatieremmende middelen op pijn (E), spontane aggregatie van trombocyten (S.A.) en malondialdehyde (M.D.A.) productie (nmol/10⁹ trombocyten) bij patient A7.

+ aanwezig - afwezig ± verminderd

a - f : zie tekst.

volledig onderdrukt en steeg hierna in enkele dagen tot normale waarden. Bij patient A25 werden overeenkomstige waarnemingen gedaan. Enkele dagen na het staken van een behandeling met acetylsalicylzuur, 500 mg per dag, steeg de M.D.A. produktie geleidelijk (figuur V-6). Bij beide patienten kwamen de erytromelalgische verschijnselen reeds terug voordat normale M.D.A. waarden waren bereikt.



Figuur V-6. Het effect van acetylsalicylzuur en indomethacine op pijn (E) en malondialdehyde (M.D.A.) produktie (nmol/10⁹ trombocyten) bij patient A25 met erytromelalgie.

+ aanwezig - afwezig ± verminderd

Indomethacine (figuur V-5b).

Bij patient A7 werden de metingen éénmaal per dag, 's-ochtends, uitgevoerd. Met indomethacine 3 x 25 mg per dag was de spontane aggregatie bij de meting na vierentwintig uur opgeheven. De pijn verdween na twee dagen, tegelijk met volledige remming van de MDA-produktie. Eén dag na het staken van indomethacine was spontane trombocytenaggregatie nog niet teruggekeerd, maar wel de erytromelalgie onder stijging van de M.D.A.-produktie.

Bij patient A25 bleek de pijn al te zijn verdwenen twee uur na 25 mg indomethacine en de produktie van M.D.A. onderdrukt. De waarde voor M.D.A. was twaalf uur later duidelijk gestegen en na vierentwintig uur normaal geworden onder terugkeer van de erytromelalgie. Deze effecten duurden met een eenmalige dosis van 75 mg indomethacine een halve dag langer (figuur V-6c).

Fenylbutazon (figuur V-5c).

Met fenylbutazon 800 mg per dag was spontane trombocytenaggregatie wisselend aanwezig. De erytromelalgie werd slechts gedeeltelijk onderdrukt en de produktie van M.D.A. was weinig verminderd.

Sulfinpyrazon (figuur V-5d).

Sulfinpyrazon, 800 mg per dag, had geen effect op de spontane trombocytenaggregatie en ook niet op de erytromelalgische verschijnselen, terwijl de M.D.A.-produktie normaal bleef.

II. Trombocytenaggregatieremmende middelen zonder antiflogistische werking.

Dipyridamol en ticlopidine (figuur V-5e en f).

Zowel dipyridamol, 400 mg per dag, als ticlopidine, 1000 mg per dag, hadden geen effect op de spontane trombocytenaggregatie, op de verschijnselen van erytromelalgie of de M.D.A.-produktie.

III. Andere analgetica.

Analgetica die geen effect hebben op de trombocytenfunctie en prostaglandinesynthese, zoals natriumsalicylaat, glafenine, paracetamol, pentazocine, hadden, behalve een gering en kortdurend analgetisch effect, geen invloed op de erytromelalgische verschijnselen (A1, 9, 16 en 22).

Bespreking.

Thermografie registreert de warmtekomponent van erytromelalgie en is daardoor waardevol voor het lokaliseren van de afwijkingen en vastleggen van het effect van medikamenteuze behandeling. Thermografie geeft een duidelijker beeld van de uitgebreidheid van de aandoening dan de zichtbare en voelbare afwijkingen. Er blijkt een duidelijke samenhang te zijn tussen de pijnklachten en verhoogde huidtemperatuur. Brandende pijn treedt op wanneer de huidtemperatuur stijgt boven de kritische grens van 31°C en neemt toe bij verdere stijging van de huidtemperatuur. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Brown (1932) en Smith en Allen (1938). De

prostaglandine-aktiviteit in weefselvocht blijkt verhoogd te zijn in erytromelalgische gebieden wat pleit voor een humorale ontstekingsreactie. Een sterk argument voor de betrokkenheid van de trombocyten hierbij is de duur van de pijnstilling door acetylsalicylzuur die parallel loopt met de remmende werking van acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie en prostaglandinevorming. Het gunstige effect van acetylsalicylzuur houdt tot enige dagen aan, wat duidelijk veel langer is dan de hoogstens enkele uren durende analgetische werking, en duurt zolang een eventueel aanwezige spontane trombocytenaggregatie (Vreeken en van Aken 1971) en de trombocytenaggregaties op ADP, adrenaline (Biermé e.a. 1972, Boneu e.a. 1972) en collageen (Preston e.a. 1974) onderdrukt zijn. Dit komt overeen met de tijd gedurende welke malondialdehydevorming in plaatjesrijk plasma van onze behandelde patienten onderdrukt of verminderd was (figuur V-5) en valt te verklaren uit de irreversibele remming door acetylsalicylzuur van cyclo-oxygenase in de trombocyten (Burch 1978, Szezechlik e.a. 1979). De symptomen van erytromelalgie komen geleidelijk terug, meestal na ongeveer twee tot drie dagen, als er voldoende niet-geremde, jonge trombocyten uit het beenmerg in de circulatie zijn gekomen.

Indomethacine is effectief bij erytromelalgie in een dosering van twee- tot driemaal daags 25 mg, maar is veel eerder uitgewerkt dan acetylsalicylzuur (figuur V-5b en 6b). Dit kan verklaard worden uit het feit dat de remming van cyclo-oxygenase door indomethacine reversibel is (Rook en Collins 1977, Rane e.a. 1978). Ook hier blijkt er een korrelatie te bestaan tussen het effect op de erytromelalgie en het onderdrukken van de trombocytenaggregatie en prostaglandinevorming. De onderzoeken van Rane e.a. (1978) geven aan dat deze werking voortduurt zolang er een voldoende concentratie indomethacine in het plasma aanwezig is. De dosering waarbij dit wordt bereikt varieert van 37.5 tot 150 mg per dag, maar binnen twaalf tot vierentwintig uur na staken van indomethacine komen de verschijnselen terug. Fenylbutazon gaf bij één van onze patienten in een dosering van 800 mg per dag slechts een gedeeltelijke verlichting van de erytromelalgie. Vreeken en van Aken (1971) toonden aan dat erytromelalgie werd onderdrukt met aminofenazon in een dosering van 1750 mg per dag. Beide geneesmiddelen geven, evenals indomethacine, reversibele remming van cyclo-oxygenase (Packham en Mustard 1977).

Uit het gepresenteerde onderzoek blijken sulfinpyrazon, dipyridamol en ticlopidine, die worden gebruikt als aggregatieremmen-

de middelen bij trombotische aandoeningen in het algemeen, geen invloed te hebben op erytromelalgie, evenmin als op de aggregatie van trombocyten en de prostaglandinevorming. Deze discrepantie kan als volgt worden verklaard. De aggregatieremmende werking van sulfinpyrazon berust op proeven in vitro. Het is een pyrazolidineverbinding evenals fenylbutazon en remt in vitro de trombocytenaggregatie (Zucker en Peterson 1971) en prostaglandinesynthese (Ali en McDonald 1977) in dezelfde mate als acetylsalicylzuur. Packham e.a. (1977) en Weisz (1976) echter hebben aangetoond dat sulfinpyrazon in vivo bij een dosering van 800 mg per dag geen effect heeft op de trombocytenaggregatie ofschoon het wel een bescherming zou geven tegen het optreden van myocardinfarct. Uit dierproeven is gebleken, dat de aggregatieremming van sulfinpyrazon pas wordt bereikt bij een meer dan tienmaal hogere dosering dan gebruikelijk is (Buchanan e.a. 1978).

Dipyridamol wordt ook toegepast als trombocytenaggregatieremmend middel. De mogelijk antitrombotische werking treedt op bij 400 mg per dag zonder dat de trombocytenaggregatie in vitro wordt beïnvloed (Packham en Mustard 1977). Een van de belangrijkste werkingen van dipyridamol is de remming van fosfodiësterase met als gevolg stijging van cAMP in de trombocyten, waardoor het remmende effect van prostacycline op de trombocytenaggregatie in vivo zou worden versterkt (Moncada en Korbust 1978).

Ticlopidine, dat onlangs in zwang is gekomen als trombocytenaggregatieremmend middel, zou werken door verhoging van prostaglandine D₂ zonder beïnvloeding van de vorming van prostaglandinen endoperoxiden uit arachidonzuur (Lagarde 1979). Blijkbaar hebben alleen die geneesmiddelen invloed op erytromelalgie, die cyclooxygenase inhiberen en daardoor de prostaglandinevorming in de trombocyten in vivo onderdrukken. Onze waarnemingen ondersteunen de suggestie (Vreeken en van Aken 1971, Preston e.a. 1974, Singh e.a. 1977, Hussain e.a. 1978, Rhyner e.a. 1979), dat intravasculaire aggregatie van trombocyten een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van erytromelalgie en perifere microvasculaire occlusieverschijnselen bij patiënten met trombocytemie, zowel in de primaire vorm als die bij polycytemia vera. Uit dit onderzoek is gebleken dat de pijnstillende werking van acetylsalicylzuur veel sneller optreedt dan er veranderingen in het thermogram ontstaan. De humorale ontstekingsreactie, die uitgelokt wordt door trombocyten, is kennelijk een proces dat snel gecoupeerd wordt, terwijl de histologische veranderingen tijd nodig hebben om zich te herstellen. Het gehele proces van trombocytensecretie en aggregatie

met aktivering van de prostaglandinevorming is kennelijk hierbij betrokken. Vaso-aktieve en ontstekingsbevorderende factoren, die bij de aggregatie van trombocyten vrijkomen, zouden dan verantwoordelijk kunnen worden gesteld voor de erytromelalgische verschijnselen. Volgens Kuehl e.a. (1976) zijn de prostaglandine endoperoxiden G₂ en H₂ zeer waarschijnlijk belangrijke ontstekingsmediatoren, Prostaglandine E₂, een eindprodukt van de prostaglandine synthese, kan ontstekingsverschijnselen en pijn veroorzaken (Vane 1976, Ferreira en Nakamura 1979). Uit arachidonzuur kunnen via lipxygenase H.E.T.E. (hydroxy-eicosatetra-een zuur) produkten worden gevormd (Marcus 1978). Deze hebben een chemotactische werking waardoor makrofagen worden aangetroffen (Gordon 1976). Uit gestimuleerde makrofagen zouden nog andere ontstekingsmediatoren vrijkomen en bijdragen tot ontsteking en pijn. Vaso-spasmen door tromboxaan A₂ en serotonine en vasodilatatie door prostacycline zouden kunnen bijdragen tot de circulatoire veranderingen bij erytromelalgie. Het lijkt voor de hand te liggen, dat aggregatie van trombocyten de doorbloeding van de microcirculatie zou kunnen belemmeren en verantwoordelijk zijn voor pijnlijke acrocyanose en perifeer gangreen. In het volgende hoofdstuk zal worden aangetoond dat dit gepaard gaat met verhoogd verbruik van trombocyten.

HOOFDSTUK VI

KINETISCH ONDERZOEK VAN TROMBOCYTEN BIJ PATIENTEN MET TROMBOCYTEMIE

Inleiding.

Uit voorgaande hoofdstukken is gebleken dat er een relatie bestaat tussen trombocytemie en het optreden van erytromelalgie. Het is echter niet alleen de verhoging van trombocyten zelf, die verantwoordelijk gesteld kan worden voor het ontstaan van erytromelalgie, aangezien bij secundaire trombocytose, of bij trombocytose bij chronische myeloïde leukemie, geen verschijnselen van erytromelalgie worden waargenomen. Ook ontwikkelen niet alle patienten met trombocytemie verschijnselen van erytromelalgie.

Een verhoogd verbruik van trombocyten bij patienten met erytromelalgische verschijnselen zou een indruk kunnen geven over de mate van betrokkenheid van de trombocyten. Meting van de levensduur van ^{51}Cr -gemarkte autologe trombocyten in de circulatie is een betrouwbare methode om verhoogd verbruik van trombocyten vast te stellen. Bovendien kan deze methode worden gebruikt om het effect van medikamenteuze behandeling te toetsen (Harker 1977). In dit hoofdstuk wordt dan ook een onderzoek ingesteld naar de levensduur van trombocyten bij trombocytemie, al of niet gepaard met erytromelalgie. Tevens wordt nagegaan in hoeverre een klinische verbetering van erytromelalgie door acetylsalicylzuur zijn weerslag vindt in verlenging van de levensduur van trombocyten.

Patienten.

Meting van de trombocytenlevensduur werd uitgevoerd bij acht patienten met trombocytemie tijdens erytromelalgie, en bij zes patienten met trombocytemie zonder erytromelalgie. Het betrof vijf patienten met primaire trombocytemie (PT), zes patienten met trombocytemie bij polycytemia vera na behandeling met aderlatingen (T), en twee patienten met trombocytemie bij myelofibrose (MF). PT, T en MF waren evenredig verdeeld over beide groepen. Toediening van acetylsalicylzuur werd tenminste acht dagen voor het begin van de metingen gestaakt.

Tevens werden levensduurstudies uitgevoerd bij zes patienten met trombocytose zonder erytromelalgie; drie van hen hadden

chronische myeloïde leukemie en drie trombocytose bij ijzergebrek, Morbus Crohn of longabces. Bovendien werden vier normale personen in het onderzoek betrokken. Toestemming van de onderzochte personen werd tevoren gevraagd en verkregen.

Levensduurstudies met radioactief gemerkte trombocyten.

Voor de levensduurstudies werd gebruik gemaakt van autologe trombocyten. De merking van de trombocyten met behulp van ^{51}Cr -natriumchromaat in steriel fysiologisch zout, specifieke activiteit 200 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, werd uitgevoerd volgens Aster en Jandl (1964), gemodificeerd door Koning e.a. (1975). In het kort omvat de methode de isolatie van trombocyten uit 250 ml ACD-bloed met behulp van centrifugatie bij 22°C , inkubatie van de trombocytensuspensie met het radioactieve natriumchromaat, wassen van de gemerkte trombocyten met autoloog plasma en intraveneuze toediening in een volume van 10 ml plasma. Bloedmonsters werden genomen twee uur nadien en vervolgens dagelijks om $\pm$ 9.00 uur gedurende zeven à acht dagen. Vijf ml bloed werd afgenomen in een gemerkte buis en ontsold met 30 μg natrium EDTA. Na centrifugatie gedurende vijfenveertig minuten bij $1900 \times g$ werd in het bloedcellenconcentraat en het bovenstaande plasma afzonderlijk de radioactiviteit gemeten met behulp van een gammaspectrometer, Nuclear Chicago type 1185. De radioactiviteit in de bloedcellenfractie (B) werd gecorrigeerd voor ingesloten plasma-activiteit (P) en eventueel voor erytrocyten-gebonden radioactiviteit (E) gemeten in een plaatjesvrije erytrocytenconcentraat. De trombocyten-gebonden radioactiviteit (T) werd berekend volgens de volgende formule: $T = B - E - 1/6 P$. De gegevens werden ongewogen verwerkt. Gemakshalve wordt in het vervolg gesproken over ^{51}Cr trombocyten. De metingen en berekeningen van de ^{51}Cr trombocytenlevensduur werden uitgevoerd in het Instituut voor Hematologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam (Dr.J.Lindemans).

Berekeningen.

A..De opbrengst.

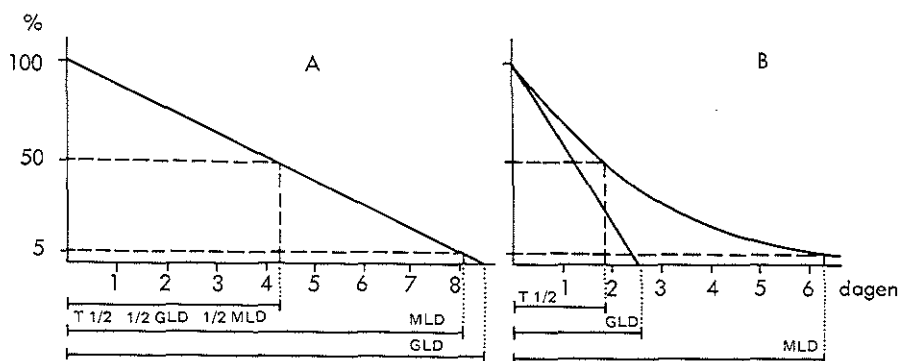
De totale circulerende hoeveelheid ^{51}Cr trombocyten, twee uur na toediening, werd berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{CPM/ml bloed} \times \text{totaal bloedvolume}}{\text{totaal CPM toegediend}} \times 100 \%$$

Het totaal bloedvolume werd berekend uit lichaamsgewicht en lengte.

B. De halfwaardetijd ($T_{1/2}$), de gemiddelde levensduur (GLD) en de maximale levensduur (MLD).

^{51}Cr trombocyten verdwijningscurven kunnen variëren bij verschillende patiënten tussen lineaire en exponentiële functies. Objektieve analyse is essentieel om significante verschillen te kunnen aantonen, in het bijzonder wanneer deze gering zijn (Branchög 1977, Harker 1977). Bij gezonde personen hebben de meeste trombocyten een overeenkomende levensduur in de circulatie ($9.5 \text{ dagen} \pm 0.6$, Harker 1977). Dit betekent dat er een constante aanmaak van trombocyten in het beenmerg en een constante afbraak perifeer plaats vindt. Van aselektief gemerkte trombocyten zal dagelijks een gelijk gedeelte uit de circulatie verdwijnen, waardoor de overlevingscurve een lineair verloop krijgt (figuur VI, 1A). De overlevingscurve voldoet aan de functie $N_t = N_0 - \frac{N_0}{T} \cdot t$ (I). N_t vertegenwoordigt de radioactiviteit op tijdstip t na inspuiting. N_0 is de uitgangswaarde direkt na inspuiting berekend door extrapolatie. T is de maximale levensduur. Wanneer trombocyten betrokken raken bij aggregatie of trombusvorming zal dit plaats vinden onafhankelijk van de leeftijd van de trombocyten. Het effect daarvan is, dat de overlevingscurve in toenemende mate een exponentiële verloop gaat krijgen. Bij een matig verbruik van trombocyten is de concave curve nog een combinatie van een lineair en een exponentiële verval (figuur VI-1B), maar bij een sterk verbruik wordt de lineaire component volledig overschaduwd door de exponentiële component, waardoor de meeste trombocyten hun normale levensduur niet meer bereiken. In het laatste geval volgt de overlevingscurve de functie $N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$ (II). De verklaring van de symbolen is dezelfde als in formule (I), met dien verstande dat de fraktie gemerkte trombocyten, die per tijdseenheid wordt weggevangen, niet meer evenredig is met de tijd. Bij matig verbruik van trombocyten voldoet de verdwijningscurve aan de formule waarin lineaire en exponentiële afname beide verwerkt zijn, namelijk $N_t = N_0 \left(1 - \frac{t}{T} - A (1 - e^{-\lambda t}) \right)$ (Branchög 1977).



Figuur VI-1. Lineaire (A) en concave (B) overlevingscurven.

De functieparameters N_0 , T , A en α werden berekend met behulp van een Digital PDP 11/60 computer op basis van minimaal vijf objectieve meetpunten volgens de "kleinste kwadraten" methode.

De halfwaardetijd ($T_{1/2}$) en de maximale levensduur (MLD) werden berekend uit de bovenvermelde formule en uitgedrukt als de tijd in uren, waarin respectievelijk 50 en 95% van de ingebrachte radio-activiteit uit de circulatie was verdwenen. De gemiddelde levensduur (GLD) van de ingespoten trombocyten wordt gegeven door $N_0 \cdot N'_0$. N'_0 is de richtings-coëfficiënt van de raaklijn aan de overlevingscurve op tijdstip 0. Na verwerking van de functieparameters wordt door de computer de berekende overlevingscurve uitgeschreven.

C. De gemiddelde omzet aan trombocyten werd berekend uit het trombocytenaantal, de opbrengst en de gemiddelde levensduur gecorrigeerd voor de sekwestratie in de milt volgens:

$$\frac{\text{trombocytenaantal} \times 10^9/\text{l} \times \frac{\text{correctiefactor}}{\text{opbrengst}}}{\text{gemiddelde levensduur in dagen}} = \text{omzet trombocyten} \times 10^9/\text{l}/\text{dag}.$$

De correctiefactor is vastgesteld op 0.90 op basis van metingen bij patiënten die een splenectomie hadden ondergaan (Branehög e.a. 1974). Om patientengroepen met ver uiteenlopende trombocytenaantallen met elkaar te kunnen vergelijken werd een gestandaardiseerde omzet per $100 \times 10^9/\text{l}$ trombocyten berekend. De statistische significantie van de verschillen tussen de patientengroepen werd beoordeeld met behulp van de "twee-steekproeven" toets van Wilcoxon.

Resultaten.

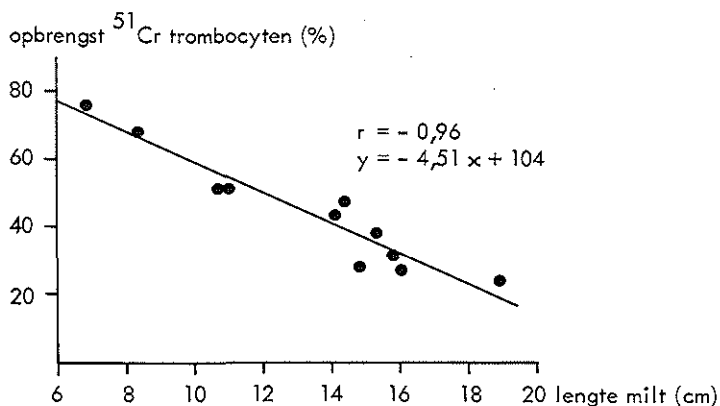
Het aantal trombocyten en de metingen van de opbrengst, de halfwaardetijd, de gemiddelde levensduur en de maximale levensduur van ^{51}Cr -gemarkte autologe trombocyten zijn weergegeven in tabel VI-1.

Aantal trombocyten.

De gemiddelde waarden en standaarddeviaties van het aantal trombocyten bedroeg bij vier gezonde personen 180 ± 131 , bij zes patiënten met C.M.L. en reactieve trombocytose 1178 ± 593 , bij vijf trombocytemische patiënten zonder erytromelalgie 918 ± 478 en bij acht trombocytemische patiënten met erytromelalgie $824 \pm 268 \times 10^9/l$. De drie groepen patiënten tonen onderling geen significante verschillen.

Opbrengst.

De gemiddelde opbrengst van ^{51}Cr -gemarkte trombocyten bij de controlegroep was $55\% \pm 6$ en bij patiënten met C.M.L. en reactieve trombocytose $65\% \pm 11$, een significant hogere waarde. De gemiddelde opbrengst bij trombocytemische patiënten zonder erytromelalgie, $48\% \pm 21$, verschilde niet van de $44\% \pm 10$ bij trombocytemische patiënten met erytromelalgie. Er kon een goede korrelatie worden vastgesteld tussen miltvergroting, gemeten als maximale lengte van de posterior opname op de miltscan, en verlaging van de opbrengst van ^{51}Cr trombocyten (figuur VI-2). De gemiddelde opbrengst van ^{51}Cr trombocyten bij vier trombocytemische patiënten met een milt van normale grootte was 56% en gelijk aan de controlegroep.



Figuur VI-2. De relatie tussen de opbrengst van ^{51}Cr trombocyten en de grootte van de milt.

Levensduur.

De levensduurmetingen van de onderzochte groepen zijn weergegeven in tabel VI-1 en figuur VI-3.

De halfwaardetijd ($T_{\frac{1}{2}}$) van ^{51}Cr trombocyten in de controlegroep was 3.9 ± 0.3 dagen. Bij C.M.L. en reaktieve trombocytose werden iets hogere waarden gemeten, die echter niet significant verschilden (4.1 ± 0.4 dagen, $P > 0.05$). Bij trombocytemiepatiënten zonder erytromelalgie was de $T_{\frac{1}{2}}$ 3.3 ± 0.3 dagen. Dit is niet significant verschillend van de controlegroep ($P > 0.05$), maar wel significant korter dan de groep patiënten met C.M.L. en reaktieve trombocytose ($P < 0.01$). Bij trombocytemiepatiënten met erytromelalgie was de $T_{\frac{1}{2}}$ 2.4 ± 0.4 dagen, wat significant korter is dan de $T_{\frac{1}{2}}$ van de eerder genoemde groepen ($P < 0.01$).

De gemiddelde levensduur (GLD) van ^{51}Cr trombocyten in de controlegroep was 6.9 ± 1.6 dagen. Bij C.M.L. en reaktieve trombocytose bedroeg deze 7.8 ± 1.2 dagen wat niet significant verschilt van de controlegroep ($P > 0.05$). Bij trombocytemiepatiënten zonder erytromelalgie was de gemiddelde levensduur 5.4 ± 0.7 dagen, niet significant verschillend van de controlegroep ($P > 0.05$), maar wel van patiënten met C.M.L. en reaktieve trombocytose. De trombocytemiepatiënten met erytromelalgie hadden een gemiddelde levensduur van 3.6 ± 1.3 dagen, significant korter dan zowel de controlegroep ($P = 0.01$), als de patiënten met C.M.L. en reaktieve trombocytose ($P < 0.01$) en de trombocytemiepatiënten zonder erytromelalgie ($P < 0.05$, > 0.01).

De maximale levensduur (MLD). De gemiddelde waarden voor de maximale levensduur zijn normaal bij patiënten met C.M.L. en reaktieve trombocytose en bij trombocytemiepatiënten zonder erytromelalgie met respectievelijke waarden van 8.9 ± 0.9 , 8.2 ± 0.7 en 8.0 ± 0.9 dagen. Bij trombocytemiepatiënten met erytromelalgie was echter de M.L.D. significant verkort 6.6 ± 0.8 dagen ($P < 0.05$, > 0.01).

Omzet van trombocyten.

De omzet van trombocyten bij C.M.L. en reaktieve trombocytose is met $203 \times 10^9/1 \pm 107$ significant lager ($P < 0.01$) dan bij trombocytemie. Het al dan niet aanwezig zijn van erytromelalgie leidt niet tot een significant verschil binnen de trombocytemie. Ook bij omrekening tot een standaard omzet veranderen de resultaten niet.

Tabel VI-1. Metingen van ^{51}Cr trombocytenlevensduur bij:

- I. 4 gezonde personen.
- II. 3 patienten (P) met chronische myeloïde leukemie (C.M.L.) en
3 patienten met reaktieve trombocytose (R.T.).
- III. 6 trombocytemische patienten zonder erytromelalgie
- IV. 8 trombocytemische patienten met erytromelalgie.

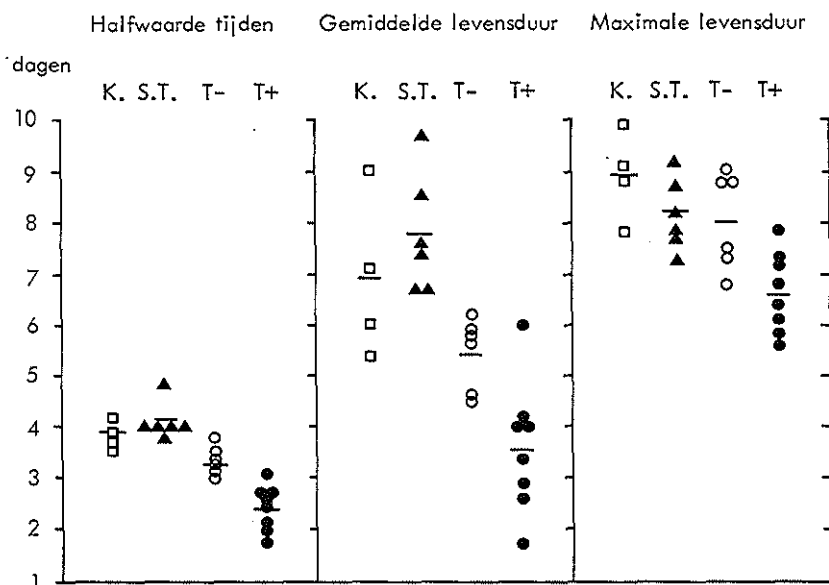
P	Diagnose	Trombo $\times 10^9/l$	Opbrengst %	T $\frac{1}{2}$ dg	GLD dg	MLD dg	Omzet a b	Milt cm
I.		210	47	3.6	5.4	9.9	76 36	n.p.
		181	60	4.2	9.0	9.1	30 17	n.p.
		193	60	3.9	7.1	7.3	41 21	n.p.
		138	52	3.7	6.0	8.8	40 29	n.p.
Gem.		180	55	3.9	6.9	8.9	46 26	
S.D.		31	6	0.3	1.6	0.9	20 8	
II.	C.M.L.	722	48	4.0	8.6	8.2	158 22	13
	C.M.L.	1487	90	3.9	7.6	7.3	198 13	o
	C.M.L.	2244	69	4.0	7.4	7.7	401 11	11
	R.T.	1015	63	4.0	6.7	8.7	203 15	n.p.
	R.T.	736	64	4.0	6.6	7.8	147 21	n.p.
	R.T.	866	82	4.9	9.7	9.2	99 11	n.p.
Gem.		1178	65	4.1	7.9	8.2	203 17	
S.D.		593	11	0.4	1.2	0.7	107 4	
III.	P.T.	1722	68	3.4	5.9	6.8	392 23	8.3
	P.T.	1167	51	3.0	4.6	7.3	450 39	10.9
	M.F.	511	24	3.1	4.5	3.8	435 95	18.9
	T.	985	44	3.8	6.2	9.0	323 33	0
	T.	506	28	3.5	5.8	8.8	203 56	16
	T.	614	76	3.3	5.7	7.5	130 21	6.8
Gem.		918	48	3.3	5.4	8.0	335 43	
S.D.		478	21	0.3	0.7	0.9	119 24	
IV.	P.T.	666	54	2.1	2.9	6.4	407 61	11.2
	P.T.	637	51	2.6	4.0	6.8	289 45	10.8
	P.T.	1013	28	2.7	4.2	7.2	796 78	14.8
	M.F.	539	57	1.8	2.6	6.1	335 62	0
	T.	489	32	2.7	4.0	7.9	341 70	15.8
	T.	1028	39	2.5	1.7	7.3	1391 135	15.3
	T.	1036	43	2.0	3.4	5.6	645 62	14.1
	T.	1180	47	3.1	6.0	5.8	376 32	14.4
Gem.		824	44	2.4	3.6	6.6	572 68	
S.D.		268	10	0.4	1.3	0.8	374 31	

T $\frac{1}{2}$: halfwaarde tijd; G.L.D.: gemiddelde levensduur; M.L.D. maximale levensduur.

a: totale omzet en b: gestandaardiseerde omzet aan trombocyten $\times 10^9/l$ per dag.

P.T.: primaire trombocytemie; M.F. myelofibrose; T: trombocytemie bij polycytemia vera in remissie; Gem.: gemiddeld; S.D.: standaard deviatie.

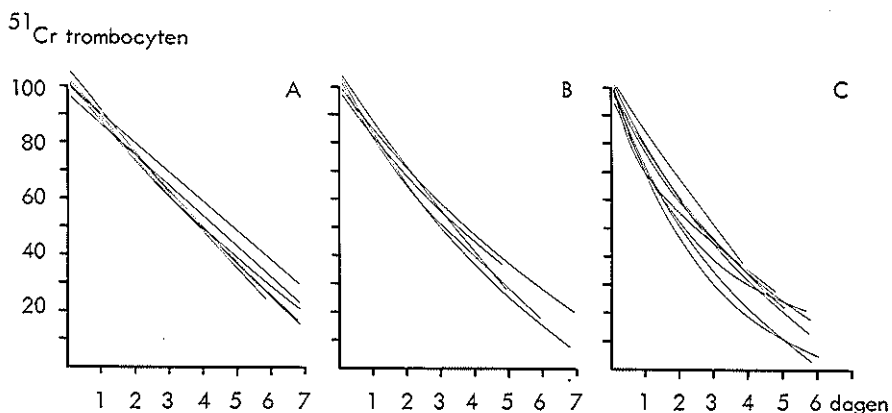
Groep IV betreft de ziektegeschiedenissen A7, 8, 11, 14, 17, 19, 21 en 23.



Figuur VI-3. Halfwaardetijden, gemiddelde en maximale levensduur gemeten aan ^{51}Cr -gemerkte autologe trombocyten bij normale controlepersonen (K) en bij patiënten met: chronische myeloïde leukemie met trombocytose en secundaire trombocytose (S.T.); trombocytemie zonder erythromelalgie (T-); trombocytemie met erythromelalgie (T+).

Overlevingscurven.

In figuur VI-4 zijn de berekende overlevingscurven van drie patientengroepen weergegeven. Bij chronische myeloïde leukemie of secundaire trombocytose toont de trombocytenlevensduur normale lineaire overlevingscurven (figuur VI-4A), waarbij de gemiddelde levensduur en de maximale levensduur van trombocyten gelijk zijn en de $T\frac{1}{2}$ de helft van de maximale levensduur bedraagt. Dit geeft aan dat de trombocyten de circulatie verlaten als gevolg van veroudering (Harker 1977). De ^{51}Cr trombocytenlevensduur bij trombocytemiepatiënten met erythromelalgie is significant verkort en gaat gepaard met een concave verdwijningscurve, die meer uitgesproken is naarmate de trombocytenlevensduur korter is (figuur VI-4c). De gemiddelde levensduur van trombocyten is hier significant korter dan de maximale levensduur ($P = 0.01$). Dit bewijst dat er bij erythromelalgie tevens verhoogd verbruik van trombocyten plaats



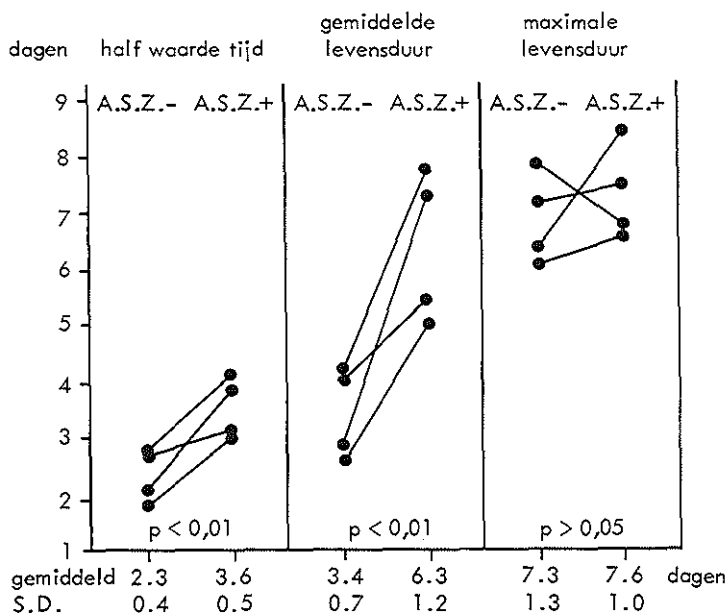
Figuur VI-4. Overlevingscurven bij A. zes patienten met chronische myeloïde leukemie of trombocytose; B. zes patienten met trombocytemie zonder erythromelalgie en C. acht patienten met trombocytemie en erythromelalgie.

vindt. Bij trombocytemiepatienten zonder erythromelalgie werd een geringe, maar toch nog significant verkorte ^{51}Cr trombocytenlevensduur vastgesteld in vergelijking met chronische myeloïde leukemie of secundaire trombocytose, wat zijn weerslag vindt in een minder uitgesproken concave verdwijningscurve (figuur VI-4B). Dit wijst op een licht verhoogd verbruik van trombocyten.

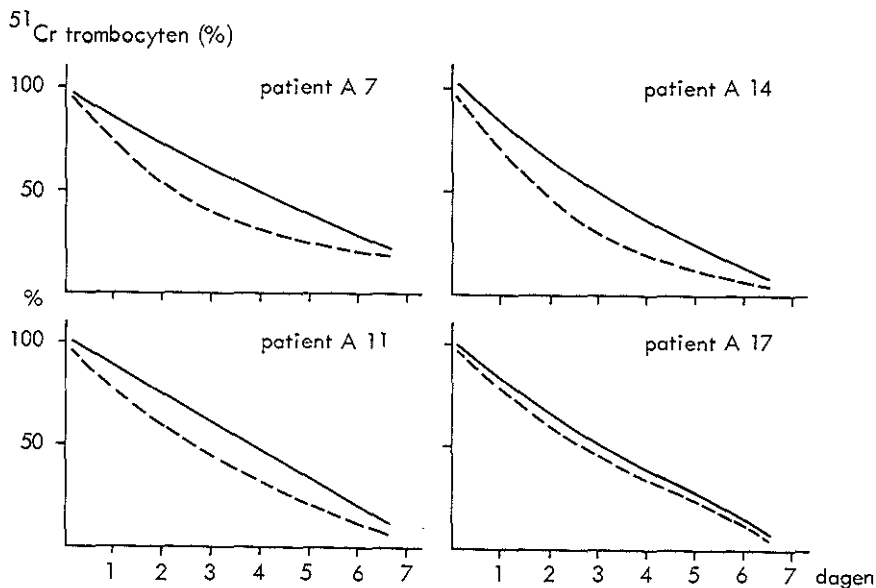
Het effect van acetylsalicylzuur.

De trombocytémische patienten met erythromelalgie en verkorte trombocytenlevensduur werden oraal behandeld met 500 mg acetylsalicylzuur per dag. Erythromelalgische symptomen verdwenen altijd volledig. Meting van de trombocytenlevensduur werd herhaald bij vier patienten na tenminste enkele weken voortgezette therapie. Bij een vijfde patient werd de trombocytenlevensduur herhaald na cytostatische behandeling toen het trombocytenaantal normaal was geworden.

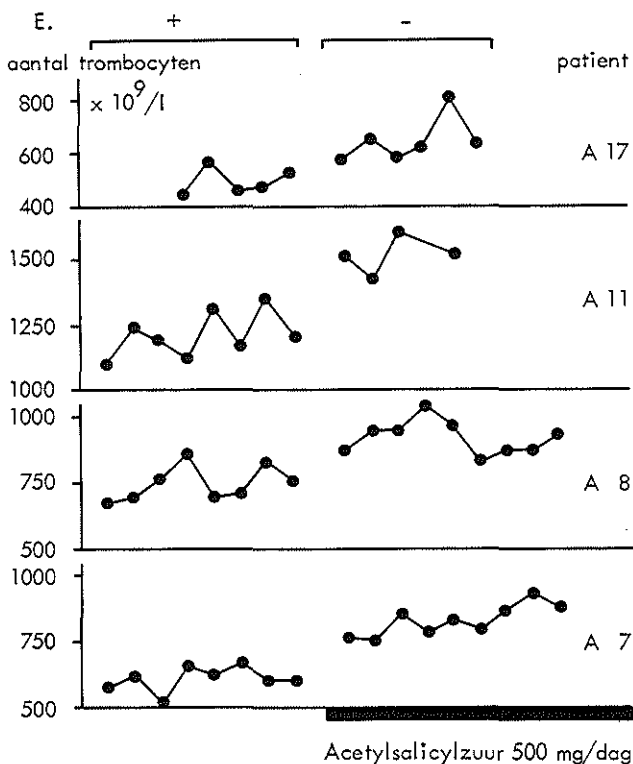
De uitkomsten van de trombocytenlevensduur voor en tijdens behandeling zijn weergegeven in figuur VI-5. De opbrengst van ^{51}Cr trombocyten bleef voor en tijdens behandeling met acetylsalicylzuur gelijk, respectievelijk 43% en 42%. De halfwaardetijd ($T_{1/2}$) steeg significant van 2,3 naar 3,6 dagen ($P > 0.01$) en de verkorte gemiddelde levensduur van 3,4 werd normaal 6,3 dagen



Figuur VI-5. Levensduur van ^{51}Cr gemerkte autologe trombocyten bij 4 patienten met trombocytemie gepaard met erytromelalgie: a) zonder acetylsalicylzuur (A.S.Z.-), b) tijdens behandeling met acetylsalicylzuur (A.S.Z.+).



Figuur VI-6. Verdwijningscurven van ^{51}Cr gemerkte autologe trombocyten bij 4 patienten met trombocytemie en erytromelalgie: zonder acetylsalicylzuur ——— tijdens behandeling met acetylsalicylzuur ———.



*Figuur VI-7. Aantal trombocyten bij vier trombocytemische patiënten met erytromelalgie voor en tijdens behandeling met acetylsalicylzuur.
E.: erytromelalgie, + : aanwezig, - : afwezig.*

($P > 0.01$). Dit wijst op een vermindering van trombocytenverbruik tijdens behandeling met acetylsalicylzuur en kan worden verduidelijkt met verdwijningscurven in figuur VI-6. Voor behandeling met acetylsalicylzuur zijn de verdwijningscurven concaaf en deze worden tijdens behandeling meer lineair. Ook na terugbrengen van het trombocytenaantal tot normaal met cytostatische behandeling verdwenen bij één patient de erytromelalgische symptomen onder normaal worden van de trombocytenlevensduur. Zeer opvallend zijn de uitgesproken stijgingen van de trombocyten in het perifere bloed tijdens behandeling met acetylsalicylzuur (figuur VI-7).

Bespreking.

Kinetisch onderzoek van trombocyten is een belangrijk hulpmiddel bij het vaststellen, behandelen en voorkomen van afwijkingen waarbij trombocyten betrokken zijn. De opbrengst aan ^{51}Cr trombocyten enkele uren na intraveneuze toediening is een maat voor de sekwestratie van trombocyten, die grotendeels in de milt plaats vindt. De normale milt bevat een uitwisselbare opslag van één derde van de totale hoeveelheid trombocyten. Er bestaat bij onze patiënten een significante korrelatie tussen vermindering aan de opbrengst van ^{51}Cr trombocyten en de grootte van de milt. Dit is in overeenstemming met literatuurgegevens (Kotilainen 1969, Harker en Finch 1969, Kutti e.a. 1972, Kutti e.a. 1973, Weinfeld 1975). Miltvergroting bij polycytemia vera gaat gepaard met lichte tot matige verkorting van de trombocytenlevensduur, onafhankelijk van het aantal trombocyten (Kutti e.a. 1972, Kutti e.a. 1973, Weinfeld 1975). Ook bij polycytemia vera en primaire trombocytemie zonder miltvergroting wordt vermeld dat opbrengst en levensduur van trombocyten in geringe mate verminderd zijn (Branehög e.a. 1975, Weinfeld e.a. 1975). Harker en Finch (1969) vonden bij de door hen onderzochte patiënten met primaire trombocytemie, secundaire trombocytose en polycytemia vera gepaard met trombocytemie meestal een normale trombocytenlevensduur. Uit onze gegevens blijkt dat dit probleem meer genuanceerd is. Bij chronische myeloïde leukemie of reaktieve trombocytose is de trombocytenlevensduur normaal. Bij trombocytemie zonder erytromelalgie is deze in geringe mate verkort. De patiënten met trombocytemie en erytromelalgie hadden een significante kortere trombocytenlevensduur dan trombocytemische patiënten zonder erytromelalgie. De kortere ^{51}Cr trombocytenlevensduur bij patiënten met de combinatie trombocytemie en erytromelalgie kan niet worden toegeschreven aan splenomegalie daar de trombocytenlevensduur gelijk was bij patiënten met een normale of vergrote milt. Er was ook geen verschil in miltgrootte tussen trombocytemiepatiënten met of zonder erytromelalgie. Er lijkt dus een directe relatie te bestaan tussen erytromelalgie en verkorting van de trombocytenlevensduur. Deze konklusie is in overeenstemming met enkele bevindingen uit de literatuur. O'Neil en Ferkin (1964) vonden bij vier patiënten met trombocytemie, die verder geen klachten hadden, een normale trombocytenlevensduur maar bij één patient, die tevens pijnlijke ischemische necrose van de tenen had, een verkorte levensduur. Harker en Finch (1969), die zeven patiënten met trombocytemie be-

studeerden, vonden verkorte overleving bij twee van wie één verschijnselen had van microvasculaire occlusie. Branchög e.a. (1975) bestudeerden zes patienten met primaire trombocytemie zonder splenomegalie. Zij vonden slechts bij twee patienten, die ook aanwijzingen hadden voor microvasculaire afwijkingen van de acra, een verkorte trombocytenlevensduur. Recent beschreven Hansen e.a. (1979) vijf patienten met myelofibrose en trombocytemie na splenectomie. Bij drie van hen met trombotische complicaties uiteenlopend van erytromelalgie tot recidiverende arteriële trombose en perifeer gangreen, was de trombocytenlevensduur sterk verkort. Bij de andere twee patienten, zonder vasculaire complicaties was de trombocytenlevensduur normaal. De verkorte ^{51}Cr trombocytenlevensduur bij onze patienten met de combinatie trombocytemie en erytromelalgie, ging, in tegenstelling tot trombocytemie zonder erytromelalgie, gepaard met een uitgesproken concave verdwijningscurve. Dit wijst erop dat bij erytromelalgie naast veroudering een verhoogd verbruik van trombocyten plaats vindt. Normalisering van de verkorte trombocytenlevensduur met een terugkeer naar een lineaire overlevingscurve werd altijd bereikt na behandeling van de erytromelalgie met acetylsalicylzuur. Dit ging gepaard met een significante stijging van het aantal trombocyten in het perifere bloed ook al was dit aantal reeds verhoogd. Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat erytromelalgie gepaard gaat met verbruik van trombocyten. Het is mogelijk dat aktivering en aggregatie van trombocyten plaatselijk optreedt en dat deze trombocyten na desaggregeren en recirculatie elders worden weggevangen, bijvoorbeeld in de milt. Echter, trombocyten kunnen na desaggregeren een normale levensduur in vivo behouden (Reimers e.a. 1976). Het is waarschijnlijk dat intravasculaire aggregatie van trombocyten leidt tot circulatoire veranderingen. De histologische afwijkingen, die hierbij optreden worden besproken in het volgende hoofdstuk.

HISTOLOGISCH VAATONDERZOEK BIJ ERYTROMELALGIE

Inleiding.

Mitchel (1878) en Mitchel en Spiller (1899) schreven de symptomen van erytromelalgie toe aan "neuritis" van de zenuwuiteinden en secundaire vasomotore veranderingen, waardoor pijnlijke rode acra zouden ontstaan. Zij voeren hiervoor geen overtuigende histologische argumenten aan. Sachs en Wiener (1899) kwamen tegelijkertijd op grond van histologisch onderzoek tot de conclusie dat erytromelalgie een symptoom is van een op zich zelf staande ziekte, die veeleer berust op een oblitererende arteritis van de perifere arteriën dan op aantasting van de perifere zenuwen. Bevindingen van anderen uit deze historische periode komen hiermee overeen (Dehio 1896, Shaw 1903, Lannois 1903). Deze gegevens berusten op histologisch onderzoek van grotere voet- en onderbeensarteriën verkregen bij obductie of amputatie. Het gezaghebbende boek van Fairbairn e.a. (1972) over perifere vasculaire ziekten vermeldt: "very few is known about the histopathology of erythromelalgia inasmuch as the opportunity to examine tissue from the involved extremities has seldom been available". Uit de recente literatuur zijn ons alleen gegevens over de histologie van erytromelalgie bekend, in een recente beschrijving van Redding (1977). Hij vond trombotische afsluiting van arteriolen in de dermis van erytromelalgische gebieden bij een patient met primaire trombocytemie. De onvolledigheid van de gegevens over het morfologisch substraat bij erytromelalgie was een reden tot nader onderzoek.

Materiaal.

Histologisch onderzoek werd uitgevoerd bij vijf patienten met erytromelalgie en primaire trombocytemie (patient A1, 2, 7, 8 en 25). Het doel van het onderzoek werd besproken met de patienten en zij gaven toestemming hieraan mee te werken.

Bij patient A1 werd een wigexcisie verricht uit een pijnlijk gezwollen cyanotische grote teen met blaarvorming bij lang bestaande onbehandelde erytromelalgie. Bij patient A2 werd materiaal verkregen van een wegens necrose geamputeerde teen. Diepe huidstansen met een doorsnede van 3 tot 6 mm werden genomen volgens de methode van Keyes onder oppervlakte-anaesthesie met chloor-ethyl-

ether bij de patienten A7 en A8 uit gebieden met acute verschijnselen van erytromelalgie, met name de bal van de voetzool waarvan de thermografieën in hoofdstuk V zijn beschreven. Bij patient A25 werd een wigexcisie verricht uit een pijnlijk gezwollen cyanotische vierde teen rechts bij een half jaar bestaande onbehandelde erytromelalgie.

Een huidbiopsie uit het gebied van de erytromelalgie werd bij patient A7 herhaald een half jaar nadat een remissie van de primaire trombocytemie met opheffing van de erytromelalgie was bereikt door behandeling met busulfan. Controlebiopsien uit de bal van een normale voetzool werden verkregen bij obducties.

Methoden.

Histologisch onderzoek.

Het weefsel werd gefixeerd in met fosfaat gebufferde 4% formaldehyde-oplossing (pH 7.4), gedehydreerd in alcohol en ingebed in paraplast, waarna coupes werden gesneden met een dikte van 2 - 4 μ op een Spencer A.O. microtoom. De coupes werden gekleurd met hematoxyline azophloxin, perjood "acid schiff", elastica van Gieson en reticulinekleuring volgens Gomori en werden beoordeeld in het Pathologisch-Anatomisch Instituut, Erasmus Universiteit Rotterdam (F.J.W. ten Kate, Dr.V.D.Vuzevski).

Immunofluorescentie onderzoek.

Delen van de biopsien werden ingevroren in vloeibare stikstof en 2 tot 4 mikron dikke cryostaat coupes werden onderzocht volgens de indirecte immunofluorescentietechniek (Coons 1955). Bij de eerste stap werd gebruik gemaakt van konijnen antisera tegen humaan IgG, IgM, IgA, complementfactoren B1a en Clq, fibrinogeen, stollingsfactor VIII (C.L.B. Amsterdam) en glad spierweefsel (Pathologisch-Anatomisch Instituut Erasmus Universiteit). De tweede stap bestond uit incubatie met paarden antiserum tegen immuunglobulines van konijnen (C.L.B. Amsterdam). Als negatieve controle werd een coupe meegenomen, die in de eerste stap bewerkt was met normaal konijneserum. Dit onderzoek werd uitgevoerd in het Pathologisch-Anatomisch Instituut van de Erasmus Universiteit Rotterdam (F.J.W. ten Kate).

Resultaten.

Lichtmicroscopie.

De histologische beelden van een biopt uit de rechter voet-zool van patient A7, dat genomen werd tijdens een recidief van de erytromelalgie, één week na het staken van een drie maanden durende behandeling met acetylsalicylzuur, zijn weergegeven in foto's VII-1, 2 en 3. Er zijn afwijkingen te zien aan de kleinere arteriolen gelegen in de diepe reticulaire dermis. De venulen, capillairen en zenuwen zijn normaal. De overlangs getroffen arteriole (foto VII-1) en twee andere arteriolen (foto VII-2 en 3) tonen sterke proliferatieve en degeneratieve vaatwandveranderingen. De cellen van het bekledende endotheel zijn gezwollen en hebben grote kernen. De afwijkingen in de arteriolen bestaan uit sterke verbreding van de binnenste laag van de vaatwand door proliferatie van endotheelcellen of van gladde spiercellen. De cellen zijn niet goed te onderscheiden als gevolg van vacuolisering en degeneratieve zwelling van het cytoplasma. Door de proliferatie is de membrana elastica interna niet goed zichtbaar. Er is een duidelijke toename van intercellulair materiaal. De zône van geprolifereerde, deels gevacuoliseerdem cellen van twee à drie lagen dik is duidelijk afgrensbaar van de lagen gladde spiercellen van de media. Er is een gering ontstekingsinfiltraat in en rond de aangetaste vaten met enige perivasculaire fibrose.

Een tweede biopt, dat een week later werd genomen uit de rechter voetzool toont een afsluiting van een arteriole door een recente trombus met weinig vaatwandreactie (foto VII-4). Enkele endotheelcellen lijken gezwollen. Overigens zijn er geen noemenswaardige vaatwandveranderingen.

De coupes van het biopt uit de voetzool bij patient A8, dat genomen is uit een recidief erytromelalgie drie weken na het staken van enkele maanden behandeling met acetylsalicylzuur, zijn weergegeven in foto VII-5, 6, 7 en 8. Ook hier zijn de kleinere arteriolen aangetast en tonen de venulen, capillairen en zenuwen geen afwijkingen. Er is hier sprake van een verder gevorderd stadium van de ziekte met verder voortgeschreven zwelling en vacuolisering van de cellen van de binnenste laag van de vaatwand en een sterk perivasculair oedeem met gering ontstekingsinfiltraat. Ook de hoeveelheid extracellulair materiaal is toegenomen ten opzichte van het eerdere biopt. Een arteriole toont een uitgesproken proliferatie van de binnenste subendotheliale laag van de vaatwand

waardoor het lumen duidelijk vernauwd is (foto VII-5). In de elastica kleuring volgens van Gieson blijkt de membrana elastica interna geheel opgesplitst en vertakt tussen de prolifererende cellen (foto VII-6). Een andere arteriële toont een murale trombus waarover het endotheel zich gesloten heeft (foto VII-7). Een derde arteriële met proliferatief verdikte vaatwand, is volledig geobliteerd door een trombusformatie, waarin resten van endotheelcellen te zien zijn (foto VII-8). Deze trombus lijkt gedeeltelijk vers te zijn, maar gedeeltelijk ook georganiseerd te worden gezien de aanwezigheid van fibroblasten.

De histologische beelden van een wigexcisie uit de vierde teen rechts van patient A25 met langbestaande en onbehandelde erytromelalgie zijn weergegeven in foto VII-9 en 10. Een arteriële met verdikte media is volledig afgesloten door een deels georganiseerde trombus met tekenen van rekanalisatie. De trombus heeft een fijn korrelige structuur. Een andere arteriële is gedeeltelijk afgesloten door een recente trombus met een duidelijk fijn korrelige structuur. Dit zou kunnen passen bij een trombocytentrombus of klonter.

De histologische coupes van wigexcisies bij patient A1 en A2 met onbehandelde erytromelalgie en perifeer gangreen zijn weergegeven in foto VII-11 en 12. De bipten tonen naast de bovengenoemde afwijkingen, voornamelijk arteriolen met volledige obstructie van het lumen door een georganiseerde trombus. Opvallend is de circulaire rangschikking van spoelvormige fibroblasten. Foto VII-12 toont een fraaie uitschilstructuur als uiting van vasculaire en perivasculaire fibrose. Ontstekingsinfiltraat is in dit stadium niet meer aanwezig. In de reticulinekleuring volgens van Gieson is de membrana elastica interna vrijwel volledig uiteengevallen, terwijl ook de membrana elastica externa grotendeels verbroken is.

De histologie van één van de controlebiopsieën en van de biopsie bij patient A7 tijdens remissie zijn weergegeven in foto VII-13 en 14. Opvallend is de fysiologische verdikking van de wand van de arteriolen in de voetzool. Er is geen proliferatie of vacuulaire degeneratieve zwelling van de binnenste lagen van de vaatwand. Intravasculaire trombusformatie en ontstekingsinfiltraat komen evenmin voor. De membrana elastica interna in de elastica kleuring volgens van Gieson is intact.

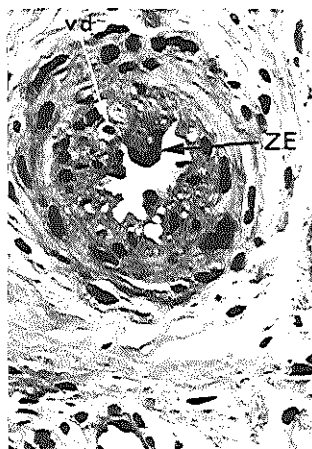
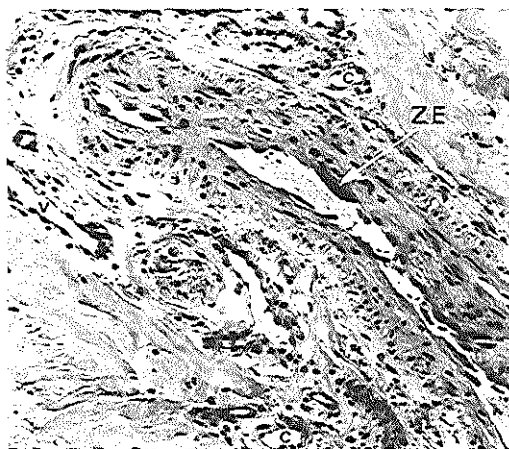


Foto VII-1. Hematoxyline-Azophloxin
HA 60 x.

Foto VII-2.
Ha 150 x.

Arteriolen met swelling van endotheelcellen (Z.E.), proliferatie van cellen van de binnenste laag van de media en degeneratieve vacuolaire swelling van cytoplasma (v.d.). Normale venule (v), capillairen (c) en zenuwen (z).

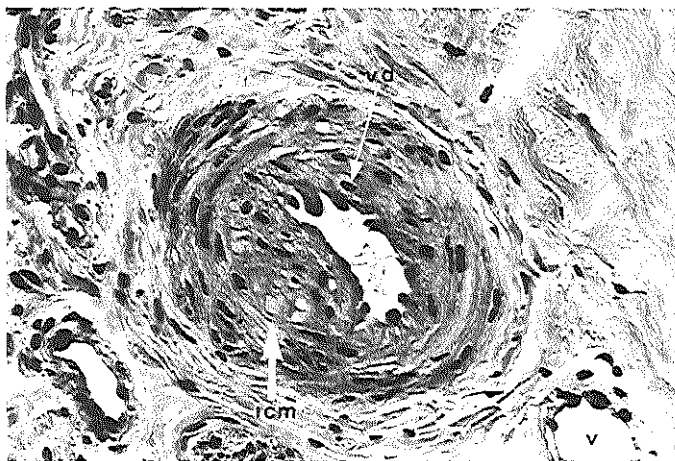


Foto VII-3. HA 150 x.

Arteriële met sterke proliferatie van media en "intima", degeneratieve vacuolaire swelling van cytoplasma (v.d.) en vernauwing van het lumen. Toename van intercellulair materiaal (i.c.m.).

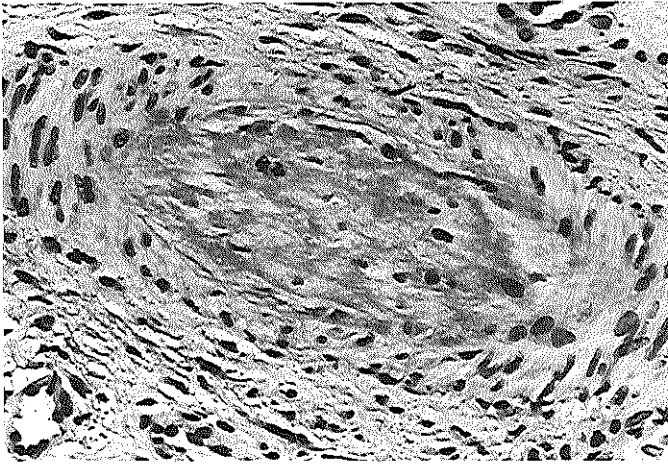


Foto VII-4. HA 150 x.
Afsluiting van arteriole door recente fibrinetrombus met een
veselige structuur. Geen duidelijke vaatwandreactie.

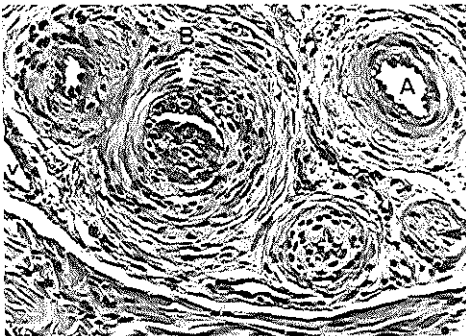


Foto VII-5. HA 60 x.
Vaatsenuwstreng waarin normale
venule (v), zenuw (z), arteriole
(A) en sterke proliferatief-
degeneratieve vaatwandverande-
ringen van arteriole (B) met
vernauwing van het lumen.

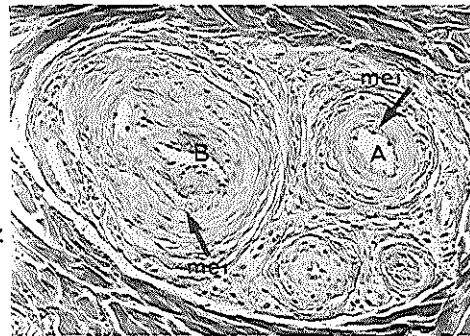
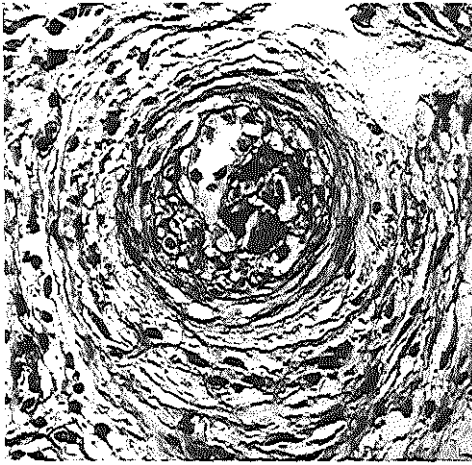


Foto VII-6. Elastica volgens van
Gieson. 60 x.
Overeenkomstige coupe als 5.
Normale membrane elastica interna
(m.e.i.) in arteriole A. Opsplit-
sing en fragmentatie van mem-
brane elastica interna tussen
prolifererende cellen in
arteriole B.



*Foto VII-7. HA 150 x.
Afsluiting door fibrinetrombi van arteriolen met proliferatieve veranderingen.*

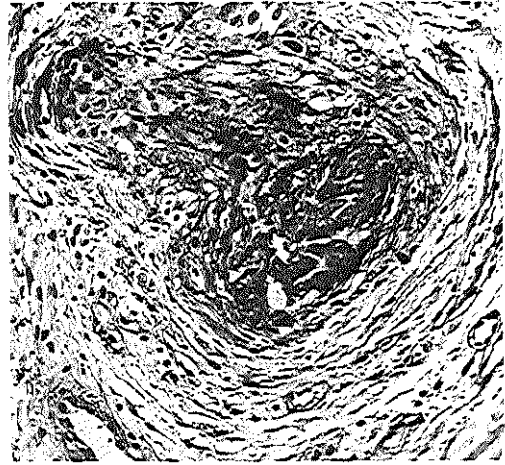
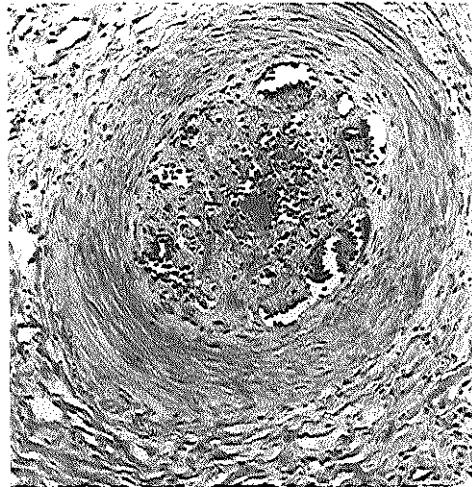


Foto VII-8. HA 150 x.



*Foto VII-9. HA 150 x.
Trombocytentrombi met een fijn korrelige structuur.*

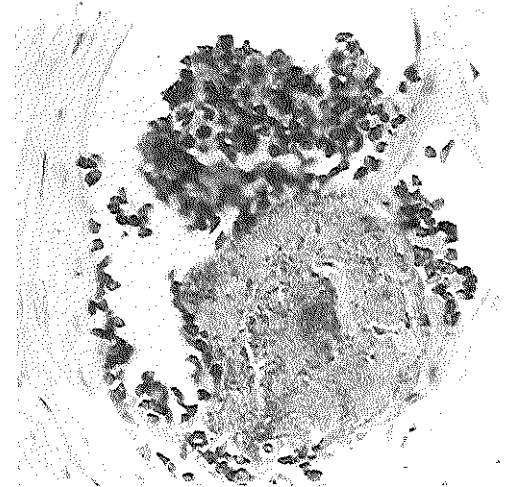


Foto VII-10. 250 x.

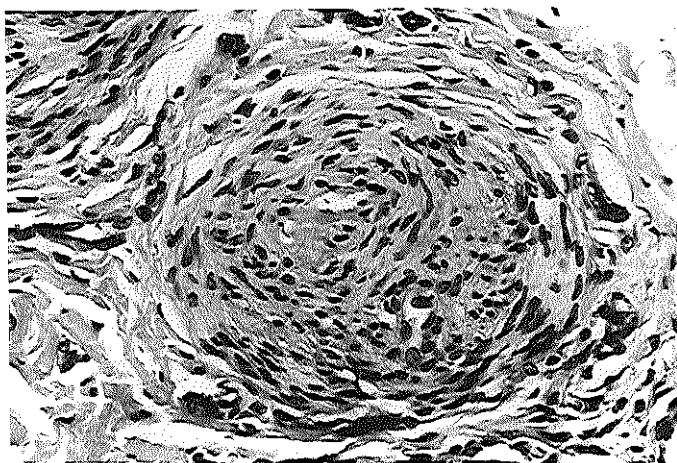


Foto VII-11. HA 150 x.

Afgesloten arteriole door "intima"-proliferatie en georganiseerde trombus. Perivasculaire fibrose.

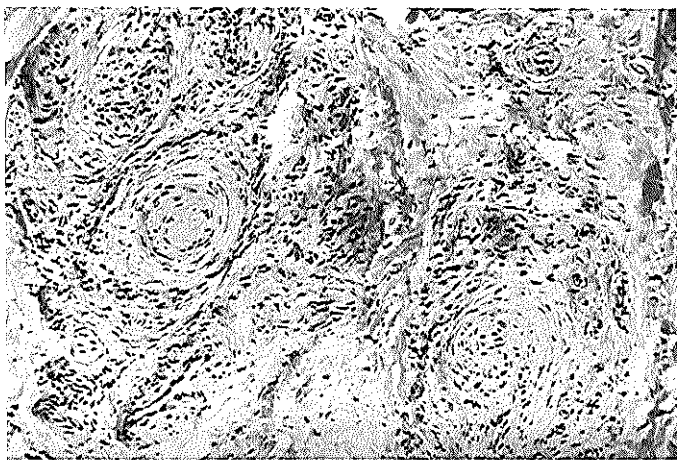
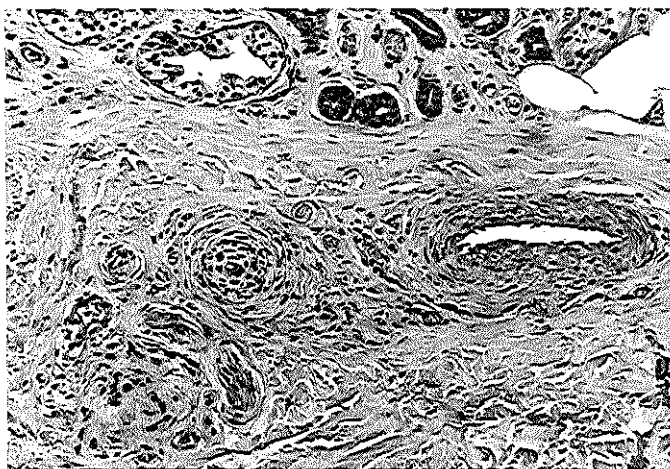


Foto VII-12. HA 60 x.

Uierschilstructuur door vasculaire en perivasculaire fibrose.



*Foto VII-13. HA 150 x.
Normale arteriolen na behandeling van primaire trombocytemie.*



*Foto VII-14.
Coupe met normale arteriolen van controlebiopsie.*

Immunofluorescentie-onderzoek.

Immunofluorescentie-onderzoek met antisera tegen IgG, IgA, IgM liet geen specifieke afwijkingen zien. Er werden granulaire deposities in de wanden van meerdere bloedvaten gezien met antiserum tegen B1A. Met ansisera tegen fibrinogeen werd rond enkele vaten en subendotheliaal in de vaatwand een diffuse fluorescentie aangetroffen. Dit immunofluorescentie-onderzoek bevestigt het bestaan van een ontstekingsproces, maar mist de kenmerken van een immunologische oorsprong.

Zoals eerder vermeld werd bij histologisch onderzoek een verbrediging gezien van de binnenste laag van de arteriolen door proliferatie van óf endotheel óf gladde spiercellen. Om hiertussen te differentiëren werd immunofluorescentie uitgevoerd met antiserum tegen stollingsfactor VIII, dat aanwezig is in endotheelcellen, en met antiserum tegen glad spierweefsel.

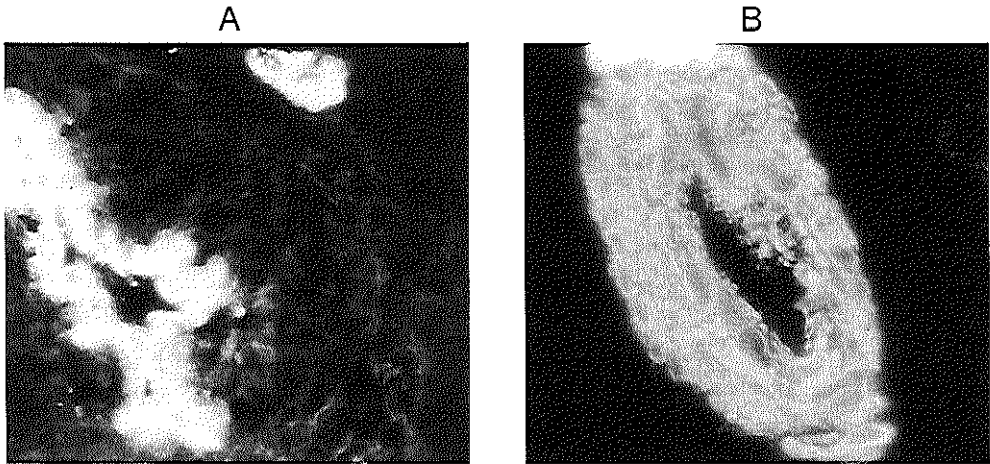


Foto VII-15 A en B. Immunofluorescentie (I.F.) 150 x.
Geprolifereerde arteriole met één laag endotheel cellen
(A: I.F. konijneantiserum tegen factor VIII) en proliferatie
van gladde spiercellen (B: I.F. met konijnenantiserum tegen
glad spierweefsel).

Een afwijkende arteriole in het biopt van patient A8 toont met antiserum tegen faktor VIII een bekledende binnenste wand van één laag fluorescerende cellen (foto VII-15A). Met antiserum tegen gladde spiercellen wordt in een vergelijkbaar vat een sterke fluorescentie gezien van de cellen in de geprolifereerde subendotheliale zone en de rest van de media (foto VII-15B). De verdikking van de arteriolaire wand blijkt dus te berusten op een proliferatie van gladde spiercellen.

Bespreking.

Uit het histologische onderzoek van biopsieën uit erytromelalgische gebieden blijkt, dat er een perifeer vaatlijden bestaat van de arteriolen in de reticulaire dermis, waarbij de venulen, capillairen en zenuwen niet zijn aangetast. De gegevens wijzen erop dat bij actieve erytromelalgie aanvankelijk reversibele vaatwandveranderingen optreden, die gekenmerkt zijn door zwelling van endotheelcellen en proliferatie van gladde spiercellen van de binnenste laag van de media. Vaak tonen de prolifererende gladde spiercellen ook degeneratieve veranderingen met een vacuolair aspect van het cytoplasma en een verlies van morfologische herkenbaarheid. Dit gaat gepaard met duidelijke toename van intercellulair bindweefsel en opsplitsing van de membrana elastica interna. Dat heeft geleid tot zogenaamde fibromusculaire intimaverdikking, vaak samen met vernauwing van het lumen zonder tekenen van trombose. Het gaat gepaard met weinig ontstekingsinfiltraat en perivasculaire fibrose. Opvallend is het frequente voorkomen van intravasculaire trombi in verschillende stadia, vers tot georganiseerd, in arteriolen met of zonder vaatwandreactie. Hieruit kan voor een belangrijk deel het verhoogde verbruik van trombocyten bij onze trombocytemische patienten met erytromelalgie worden verklaard. Uiteindelijk komt het tot irreversibele fibrosering van volledig afgesloten arteriolen. Deze histologische afwijkingen vormen een duidelijke verklaring voor de symptomen van erytromelalgie. In de beginfase zijn er ontstekingsverschijnselen en proliferatieve vaatwandveranderingen, met of zonder trombose, en uiteindelijk leiden irreversibele occlusieve vasculaire afwijkingen tot ischemische circulatiestoornissen in de vorm van acrocyanose en perifeer gangreen.

Deze, tot de arteriolen beperkte, vaatwandveranderingen lijken een kenmerkend beeld te zijn voor erytromelalgie. Ontstekingsinfiltraat, granulaire deposities van complement B1a in de wanden

van bloedvaten en exsudatie van fibrinogeen bevestigen het bestaan van een ontstekingsproces. Een duidelijk pre-exsistent ontstekingsproces ontbreekt hierbij. Bovendien zijn er geen kenmerken van een immunologische genese, zoals die worden gezien bij de immuuncomplex vasculitiden: bijvoorbeeld vasculitis allergica, Morbus Henoch-Schönlein, polyarteriitis nodosa, lupus erythematosus en kollageenziekten. De klinische verschijnselen en de histologische afwijkingen verschillen ook van arteriitis obliterans, trombangitis obliterans, polyarteriitis nodosa, reuscelarteriitis, perniosis, en arterosclerosis (Symmers 1976, Fairbairn 1972).

Endarteritis obliterans is een vaatziekte met vernauwing van de kleine arteriën tengevolge van fibromusculaire intimaproliferatie, die soms leidt tot volledige obliteratie van het lumen. De aan-doening toont geen eigen pathologisch beeld, maar is meestal een reactief proces van de arteriële vaatwand op een aantal schadelijke invloeden. Trombangitis obliterans begint als een ontstekingsreactie van middelgrote arteriën en breidt zich, in tegenstelling tot erytromelalgie, uit tot in de omgeving van de venen en de zenuwen. De ontstekingsreactie wordt snel gekompliceerd door het optreden van trombose van zowel venen als arteriën. In het eindstadium vindt men diffuse fibrose rond arteriën, venen en zenuwen. Bij polyarteriitis nodosa zijn de middelgrote en kleine arteriën van de diepe dermis aangetast. De histologische afwijkingen bestaan uit fibrinoïde necrose van de arteriële vaatwand, ontstekingsreactie in en rond de arterie, trombose, aneurysmavorming en perivasculaire fibrose. Reuscelarteritis, waarvan men aanvankelijk dacht dat deze beperkt blijft tot de temporale arteriën, kan ook in de aorta en vertakkingen voorkomen maar lokalisatie aan de acra is niet bekend. Histologisch bestaat er een ophoping van histiocyten, lymfocyten en plasmacellen, en in meer of mindere mate van eosinofiele granulocyten en reuscellen. Perniosis bestaat uit fibromusculaire intimaproliferatie en verdikking van de arteriële vaatwand met perivasculaire infiltratie van lymfocyten, monocyten en neutrofiele leukocyten. Arteriolaire fibromusculaire intimaproliferatie wordt ook gezien bij hypertensie en diabetes maar de kenmerkende hyalinisatie van de vaatwand, ontbreekt bij erytromelalgie. Bij arteriosclerose is afsluiting van de arteriën distaal van de enkel zonder aantasting van de grote proximale arteriën zeer zeldzaam. Het zogenaamde "blauwe teen syndroom" (Karmody e.a. 1976), een acute ischemie bij arteriosclerose is het gevolg van atheromateuze microembolieën en gaat niet gepaard met erytromelalgische verschijnselen.

In de vorige hoofdstukken werd een oorzakelijk verband aangenomen tussen erytromelalgie en trombocytemie. Argumenten hiervoor waren het verdwijnen van erytromelalgie door remming van de trombocytenaggregatie met acetylsalicylzuur en de gelijktijdige opheffing van een verhoogd verbruik van trombocyten. Ook werden in een huidbiopsie, die genomen werd na behandeling geen fibromusculaire intimaproliferatie en intravasculaire trombose waargenomen. Deze gegevens ondersteunen de eerder gestelde hypothese dat intravasculaire aggregatie van trombocyten bepalend is voor de pathogenese van erytromelalgie. In hoofdstuk IV is besproken dat vaso-actieve factoren en ontstekingsmediatoren, die bij het aggregeren van trombocyten vrijkomen, zouden kunnen bijdragen tot de pijnlijke ontstekingsverschijnselen. De proliferatieve vaatwandveranderingen zouden vanuit deze hypothese gezien kunnen worden als gevolg van plaatselijke trombocytenaggregaties. Wij hebben namelijk aangetoond dat erytromelalgie in de beginfase gekenmerkt is door proliferatie van gladde spiercellen met toename van intercellulair materiaal (kollageen), opbreken van de membrana elastica interna en behoud van één laag endotheelcellen. Deze zogenaamde fibromusculaire intimaproliferatie kan optreden zonder trombocytenaggregaten of trombi. Het is bekend dat de bij aggregatie van trombocyten vrijkomende groeifactor uit alpha-granulae gladde spiercellen kan aanzetten tot proliferatie (Ross 1974, Ross en Vogel 1978, Harker en Ross 1979, Stemerman 1980). Hierbij treedt geen proliferatie van endotheelcellen op (Ross en Vogel 1978). Spaet e.a. (1975) hebben aangetoond, dat gladde spiercellen vanuit de media van de vaatwand kunnen migreren door de fenestrae van de membrana elastica om zich in de intima te nestelen. Door het vermogen van de gladde spiercellen om extracellulair kollageen te vormen kan de zogenaamde fibromusculaire intimaproliferatie ontstaan en zou in dat licht gezien kunnen worden als het gevolg van plaatselijke trombocytenaggregaties. Deze worden in de histologische coupes niet waargenomen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat prostacycline uit de endotheelcellen van de vaatwand het verstrikt raken van de gevormde trombocytenaggregaten in de microcirculatie voorkomt. Prostacycline dat adhesie van geactiveerde trombocyten aan endotheel tegengaat (Stemerman 1980) remt ook de aggregatie en kan zelfs desaggregatie van trombocyten geven (Moncada en Vane 1979). Trombocyten, die hun inhoud hebben gecreteerd kunnen na desaggregeren een normale levensduur in vivo behouden (Reimers e.a. 1976).

Trombotische afsluitingen van arteriolen blijken ook op te

treden bij erytromelalgie. Ze lijken vaak op fibrinetrombi met vezelige structuur, maar fijn granulaire structuren verdacht voor trombocytentrombi of klonters hebben wij ook vastgesteld. Het verhoogde verbruik van trombocyten bij de trombocytemische patienten met erytromelalgie vindt kennelijk eerder plaats in een trombotisch proces dan door wegvanging van trombocytenaggregaten in de capillairen of elders. Dit trombotische proces is mogelijk secundair aan de genoemde vaatwandverandering of zou mede kunnen optreden door aktivering van bloedstollingsfactoren als gevolg van overmatige trombocytenaggregatie. In het gepresenteerde onderzoek van de bloedstolling in hoofdstuk IV zijn hiervoor argumenten aanwezig. Bovendien zijn er in de literatuur aanwijzingen voor een verhoogd verbruik van stollingsfactoren gezien het feit dat de fibrinogeenoverleving vaak verkort is bij patienten met trombocytemie (Brodsky e.a. 1972, Martinez e.a. 1973). Ook wij konden dit bij enkele trombocytemische patienten met erytromelalgie bevestigen.

Samenvatting.

Dit proefschrift handelt over de pathogenese en behandeling van erytromelalgie, perifeer gangreen en hemorragische diathese bij trombocytemie.

In hoofdstuk I wordt de historische ontwikkeling van het begrip "chronisch myeloproliferatief syndroom" geschetst. Primaire trombocytemie, polycytemia vera en myelofibrotische myeloïde metaplasie vormen een syndroom van nauw verwante myeloproliferatieve aandoeningen waarvan chronische myeloïde leukemie op basis van klinische, biochemische en cytogenetische kenmerken afgescheiden kan worden. De hematologische kenmerken en overgangsvormen van de verschillende ziektebeelden worden besproken.

Analyse van 199 ziektegeschiedenissen uit de literatuur in hoofdstuk II laten duidelijk zien dat trombocytemie tot uiting kan komen in twee tegengestelde, meestal afzonderlijk optredende, ziektebeelden: a. hemorragische trombocytemie en b. trombotische trombocytemie.

Hemorragische trombocytemie is een syndroom van recidiverende slijmvliesbloedingen, voornamelijk van tractus digestivus, neus en tandvlees, van huidbloedingen en nabloedingen, gepaard met sterke toename van de trombocyten en meestal ook van de segmentkernige granulocyten. Petchiën komen er niet bij voor. IJzergebreksanemie en splenomegalie zijn vaak aanwezig. Verwijdering van een vergrote milt blijkt bij een myeloproliferatieve ziekte vaak het uitlokkend moment te zijn geweest voor het optreden van hemorragische symptomen.

Trombotische trombocytemie komt in de laatste jaren in de literatuur naar voren onder het beeld van perifere circulatiestoornissen, voornamelijk van de onderste extremiteiten. Erytromelalgie wordt vaak pas laat of niet herkend als het eerste symptoom van trombotische trombocytemie. Het gaat na verloop van tijd in een groot deel van de gevallen over in gangreen van één of meer tenen. Coronaire of cerebrale ischemie en amaurosis fugax zijn beschreven als eerste symptoom van primaire trombocytemie. Klassieke veneuze trombose treedt er zelden bij op, de milt is in de regel niet of licht vergroot. Perifere circulatiestoornissen bij trombotische trombocytemie kunnen reeds optreden bij betrekkelijk geringe verhoging van het aantal trombocyten in het perifere bloed, in tegenstelling tot de sterke verhoging bij hemorragische trombocytemie. Zowel primaire trombocytemie als trombocytemie bij polycytemia vera, en soms ook trombocytemie bij myelofibrotische myelo-

ide metaplasie, kunnen zich presenteren als hemorragische of trombotische trombocytemie. Deze beelden worden echter vrijwel nooit gezien bij trombocytose bij chronische myeloïde leukemie of door andere oorzaken.

In hoofdstuk III worden vierentwintig patienten met trombotische trombocytemie en zes patienten met hemorragische trombocytemie beschreven, die in de jaren 1975 - 1981 in de afdeling hematologie van het A.Z.R.-Dijkzigt werden geobserveerd. Erytromelalgie was het belangrijkste symptoom van trombotische trombocytemie. De typische uitingsvorm, zoals deze beschreven is voor "primaire"erytromelalgie, wordt gekenmerkt door prikkelende, stekende, brandende pijn in de acra met lokale verschijnselen van roodheid, zwelling en warmte, meestal van de voorvoetzool en tenen en soms van de vingertoppen. Deze symptomen verergeren door staan, lopen en warm worden en zij nemen af of verdwijnen door rust en hoogleggen van de aangedane extremiteit. Afkoeling geeft meestal enige verlichting. De symptomen kunnen variëren van acroparesthesie tot extreem pijnlijke acrocyanose. Bij éénderde van onze patienten trad gangreen op van één of meer tenen. De perifere arteriën, arteria dorsalis pedis en tibialis posterior, pulseerden normaal maar angiografisch waren abrupte afsluitingen van digitale arteriën aantoonbaar zonder pathologische veranderingen van de aanvoerende arteriën.

Erytromelalgie is vaak het enige symptoom van primaire trombocytemie en komt bij polycytemia vera alleen voor als er tevens trombocytemie bestaat. Aderlatingen brengen erytromelalgie nooit tot verdwijning omdat zij de trombocytemie niet opheffen. Bij andere ziekten komt typische erytromelalgie niet voor ook al is er sterke toename van het aantal trombocyten. Ontstolling of sympactomie geven geen verbetering van de verschijnselen. Acetylsalicylzuur heeft echter een langdurig pijnverdrijvend effect dat zo specifiek is, dat het als een diagnosticum kan worden gebruikt. Na één lage dosis van 500 mg verdwijnt de erytromelalgische pijn voor de duur van twee tot drie dagen. Voortgezette behandeling met acetylsalicylzuur, 350 tot 500 mg per dag of om de dag, doet de erytromelalgische symptomen uitblijven en gaat gepaard met sterke verbetering van de perifere doorbloedingsstoornissen. Dit effect berust naar alle waarschijnlijkheid op de trombocytenaggregatiemremmende werking van acetylsalicylzuur. Ook cytostatische therapie is op den duur werkzaam als het aantal trombocyten normaal is geworden. Deze feiten pleiten sterk voor een oorzakelijke relatie

tussen trombocytemie en erytromelalgie.

Er verloopt vaak een lange tijd tussen het begin van erytromelalgische klachten en het herkennen van de trombocytemie. Dit moet worden toegeschreven aan de onbekendheid van deze samenhang, die in de betreffende naslagliteratuur niet of nauwelijks wordt vermeld. Vroege herkenning van trombocytemie is mogelijk op grond van een hoog trombocytenaantal en inspektie van de bloeditstrijk. Het voorkomen van veel, vaak abnormale gevormde trombocyten met aggregaatvorming is kenmerkend. Beenmerguitstrijken kunnen sterk verschillende beelden tonen, van toename van afwijkende megakaryocyten en normale erytro- en myelopoiese tot overheersing door grote trombocytenvelden. In de beenmergbiopsieën zijn de megakaryocyten altijd toegenomen, maar de zogenaamde trombocytenvelden niet te herkennen. De alkalische fosfatase score van de leukocyten is opvallend vaak verhoogd. De milt is meestal niet vergroot en hyperuricemie is zelden aanwezig bij primaire trombocytemie in tegenstelling tot polycytemische trombocytemie. Men moet bedacht zijn op pseudo-hyperkaliëmie van het serum, die ontstaat door het vrijkomen van kalium uit de trombocyten bij de bloedstolling.

In hoofdstuk IV worden de resultaten beschreven van het onderzoek naar de trombocytenfuncties en de bloedstolling bij trombocytemische patienten met betrekking tot het optreden van trombotische en hemorragische complicaties. In overeenstemming met de literatuur was de aggregatie van trombocyten op verschillende inductoren bij myeloproliferatieve ziekten meestal afwijkend, en normaal bij secundaire trombocytose. Bij de helft van de twintig trombocytemische patienten met erytromelalgie en zes trombocytemische patienten met hemorragische diathese was de adrenaline-aggregatie volledig afwezig, bij de meesten was de ADP-aggregatie slechts verminderd, de collageen-aggregatie was soms afwijkend en de ristocetine-aggregatie was altijd normaal. Niet alle trombocyten lijken in functie geremd te zijn, gezien het feit dat normale aggregatiecurven werden verkregen door verhoging van het aantal trombocyten in het plaatjesrijke testplasma (PRP). Spontane aggregatie van trombocyten in onverdund PRP werd gezien bij de meeste van onze trombocytemie-patienten met erytromelalgie, bij de helft van de trombocytemie-patienten met hemorragische diathese en ook bij ruim de helft van de patienten met secundaire trombocytose. Het feit, dat spontane aggregatie niet meer optreedt in PRP na verdunning tot een standaard aantal trombocyten, wijst erop dat het aantal trombocyten in PRP hierbij de bepalende faktor is.

Spontane aggregatie is niet gerelateerd aan het aantal trombocyten in het perifere bloed en ook niet aan de ernst van de symptomen. Het valt daarom te betwijfelen of spontane aggregatie in vitro in verband gebracht mag worden met het ontstaan van erytromelalgie of met ischemische circulatiestoornissen bij patienten met trombocytemie.

De verminderde aggregatie van trombocyten op ADP en adrenaline zou op een defekt van de trombocyten kunnen berusten veroorzaakt door het op gang komen van de secretiereactie tijdens de bereiding van PRP. Een tweede mogelijkheid is dat er bij trombocytemie episoden optreden van plaatselijke intravasculaire trombocytenaggregatie, die leidt tot erytromelalgie. Verminderde aggregabiliteit van de trombocyten in vitro zou dan kunnen berusten op terugkeer in de circulatie van gedesaggregeerde trombocyten. Een verworven "storage pool" deficiëntie zou hiermee in overeenstemming zijn. Het gevonden lage serotoninegehalte van de trombocyten zou ook hierop kunnen berusten of hangt mogelijk samen met een gelijkblijvende, buiten de trombocyten gelegen vorming van serotonine, dat over meer trombocyten verdeeld moet worden. Ook zouden intrinsiek afwijkende megakaryocyten op basis van myeloproliferatieve woekering kunnen leiden tot produktie van trombocyten met veranderde funktie.

Onderzoek van de bloedstollingsfactoren levert bij trombocytemie weinig afwijkingen. Alleen de waarden voor faktor VIII-stollingsaktiviteit zijn soms verlaagd, waarbij faktor VIII-stollingsaktiviteit meestal duidelijk lager is dan het faktor VIII-antigeengehalte. Dit zou kunnen wijzen op intravasculaire aktivatie van het stollingsmechanisme. Echter, andere aanwijzingen voor diffuse, intravasculaire stolling worden niet gevonden.

De meeste trombocytemische patienten met afwijkende trombocytenaggregaties hebben een normale bloedingstijd. Het schijnbaar paradoxe verschijnsel van een hemorragische diathese bij trombocytemie kan mogelijk verklaard worden naar analogie van het in vitro optredende verschijnsel van de erythrocyten "uitval" bij de bloedstolling. De overmaat aan trombocyten geeft namelijk als gevolg van versnelde en versterkte stolselretractie aanleiding tot sterk gecontraheerde kleine stolsels, waarin de erythrocyten niet gevangen blijven maar op de bodem van de buis uitzakken. De primaire hemostase is bij een kleine verwonding, zoals die gemaakt wordt bij de meting van de bloedingstijd, niet gestoord. Bij een grotere verwonding kan door de overmatige stolselretrak-

tie en de aanwezigheid van veel vrijgekomen cellen de af-dichtende functie van de stolselforming tekort schieten.

In hoofdstuk V worden de ontstekingsverschijnselen van erytromelalgie en het effect van een behandeling met trombocyten-aggregatie-remmende middelen besproken. Thermografie geeft een duidelijker beeld van de uitgebreidheid van de erytromelalgie dan de zichtbare en tastbare afwijkingen. Brandende pijn treedt op wanneer de huidtemperatuur boven 31°C stijgt. Er wordt verhoogde prostaglandine-aktiviteit gevonden in blaarvocht uit gebieden van erytromelalgie. Dit pleit voor een humorale ontstekingsreactie, die waarschijnlijk uitgelokt wordt door de trombocyten. De duur van het pijnwerende effect van acetylsalicylzuur komt overeen met de bekende irreversibele remming van cyclo-oxygenase in de trombocyten. Hierdoor worden er geen prostaglandinen meer gevormd en de trombocyten aggregeren niet meer. Reversibele remmers van cyclo-oxygenase zoals indomethacine en fenylbutazon hebben ook een gunstig effect op erytromelalgie, maar die blijft beperkt tot de tijd dat de concentratie in het plasma voldoende is om de trombocytenaggregatie en prostaglandinesynthese tijdelijk te onderdrukken. Blijvende pijnbestrijding met deze middelen kan dan ook pas worden bereikt met het toedienen van meerdere doses per dag. Andere trombocytenaggregatie-remmende middelen, sulfinpyrazon, dipyridamol en ticlopedine bleken geen invloed te hebben op erytromelalgie. Sulfinpyrazon remt de trombocytenaggregatie in vitro in dezelfde mate als acetylsalicylzuur, maar het heeft in de dosering die gebruikelijk is bij de tromboseprofylaxe geen effect op de trombocytenaggregatie. De aggregatieremmende werking van dipyridamol en van ticlopedine komt tot stand zonder beïnvloeding van de vorming van prostaglandine-endoperoxiden uit arachidonzuur. Blijkbaar hebben alleen geneesmiddelen, die de prostaglandinevorming in de trombocyten onderdrukken, een gunstig therapeutisch effect op erytromelalgie. Intravasculaire aggregatie van trombocyten lijkt een belangrijke rol te spelen bij de pathogenese van erytromelalgie. Vaso-actieve stoffen, prostaglandinen en andere factoren die daarbij vrijkomen zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor de ontstekingsverschijnselen. Aggregaten van trombocyten zouden microvasculaire obstructie kunnen geven met als gevolg acrocyanose en uiteindelijk perifeer gangreen. Hierop wordt in hoofdstuk VII nader ingegaan.

In hoofdstuk VI worden de levensduurmetingen van autologe met ^{51}Cr -gemerkte trombocyten beschreven bij acht trombocytemische

patienten met erytromelalgie, bij zes trombocytemische patienten zonder erytromelalgie en bij zes patienten met trombocytose bij chronische myeloïde leukemie of een andere ziekte. Er blijkt een verlaagde opbrengst van met ^{51}Cr trombocyten te zijn bij trombocytemie, die wordt veroorzaakt door vergroting van de milt zonder samenhang met het al of niet aanwezig zijn van erytromelalgie. Bij trombocytemie met erytromelalgie zijn de gemiddelde waarden van de trombocytenlevensduur in dagen als volgt: $T\frac{1}{2}$ 2.4 ± 0.4 , gemiddelde levensduur (GLD) 3.6 ± 1.3 en maximale levensduur (MLD) 6.6 ± 0.8 . Deze waarden zijn significant lager dan die bij trombocytemie zonder erytromelalgie: $T\frac{1}{2}$ 3.3 ± 0.3 , GLD 5.4 ± 0.7 , MLD 8.0 ± 0.9 . De trombocytenlevensduur bij trombocytose is normaal: $T\frac{1}{2}$ 4.1 ± 0.4 , GLD 7.8 ± 0.7 en MLD 8.0 ± 0.9 . De verschillen van $T\frac{1}{2}$ en GLD bij trombocytemie zonder erytromelalgie en trombocytose zijn gering maar nog wel significant.

De verdwijningscurve van de trombocyten bij de patienten met trombocytemie en erytromelalgie wordt gekenmerkt door een concave vorm, die meer uitgesproken is naarmate de levensduur korter is. Daarentegen is er een lineaire verdwijningscurve bij trombocytose. Dit betekent dat de trombocyten bij erytromelalgie in verhoogde mate worden verbruikt. Ook zonder erytromelalgie is er mogelijk nog toegenomen verbruik van trombocyten gezien de geringe verkorting van de trombocytenlevensduur ten opzichte van die bij trombocytose. Normalisering van de trombocytenlevensduur met terugkeer naar een lineaire vervalscurve trad op na behandeling met acetylsalicylzuur, gepaard gaande met een verdere stijging van het reeds verhoogde aantal trombocyten in het perifere bloed. Blijkbaar gaat de verdwijning van erytromelalgie door acetylsalicylzuur samen met opheffing van het verhoogde gebruik van trombocyten. Deze waarneming steunt de eerder gedane veronderstelling dat erytromelalgie wordt veroorzaakt door plaatselijke trombocytenaggregatie.

Hoofdstuk VII gaat over het histologisch onderzoek van biopten uit erytromelalgische huidgebieden. Literatuurgegevens hierover zijn schaars en onvolledig. Biopten van vijf patienten met primaire trombocytemie tonen aan dat het een aandoening betreft van perifere arteriolen zonder verandering van venulen, capillair- en of zenuwen. Bij actieve erytromelalgie treden aanvankelijk reversibele vaatwandveranderingen op die gekenmerkt zijn door zwelling van endotheelcellen, proliferatie van gladde spiercellen met vacuolaire degeneratie van het cytoplasma en toename van intercellulair kollageen. Bovendien is er gering ontstekingsinfiltraat en perivasculaire fibrose. Naast deze fibromusculaire intima-

proliferatie komt occlusieve arteriolaire trombose in verschillende stadia opvallend vaak voor. Uiteindelijk raken de arteriolen gefibroseerd. Deze veranderingen vormen het substraat van de ischemische circulatiestoornissen in de vorm van acrocyanose en perifeer gangreen. De specifiek arteriolaire afwijkingen verschillen van andere vormen van arteriitis en lijken een typisch beeld te zijn voor erytromelalgie. Immunofluorescentieonderzoek met antisera tegen immunoglobulinen en komplement-factoren steunt het bestaan van een ontstekingsproces zonder kenmerken van een immunologische vasculitis.

Onze waarnemingen in hoofdstuk V en VI kunnen erop wijzen dat erytromelalgische symptomen worden veroorzaakt door lokale aggregatie van trombocyten. De hierbij vrijkomende groeifactor uit alpha-granulae van trombocyten kan mogelijk verantwoordelijk zijn voor de fibromusculaire intimaproleferatie. Duidelijke trombocytenaggregaten werden echter in de biopsieën niet waargenomen, mogelijk omdat deze onder invloed van prostacycline uit vaatwandendotheel niet beklijven. Literatuurgegevens geven aan, dat prostacycline behalve remming van adhesie en aggregatie ook desaggregatie van trombocyten kan geven. De arteriolaire trombose in de biopsieën lijkt vaak het meest op fibrinetrombi met vezelige structuur en trombocytenrijke trombi met fijn granulaire structuur zijn ook gezien. De verkorte trombocytenlevensduur bij onze trombocytemische patienten met erytromelalgie zou verenigbaar kunnen zijn met gebruik van trombocyten in een actief trombotisch proces, secundair aan de vaatwandveranderingen of als gevolg van een door trombocyten geïnduceerde aktivering of stollingsfactoren.

Summary.

This thesis deals with the pathogenesis and treatment of erythromelalgia, peripheral gangrene and hemorrhagic diathesis in thrombocythaemia.

In chapter I the historical development of the concept "myeloproliferative syndrome" is reviewed. Primary thrombocythaemia, polycythaemia vera and myelofibrotic myeloid metaplasia form a syndrome of related myeloproliferative disorders from which chronic myeloid leukemia can be separated on the basis of clinical, biochemical and cytogenetic aspects. The haematological characteristics and transitional forms of the myeloproliferative diseases are discussed.

Analysis of 199 case histories from the literature in chapter II reveals that thrombocythaemia may manifest itself in two opposite clinical pictures: hemorrhagic thrombocythaemia and thrombotic thrombocythaemia.

Haemorrhagic thrombocythaemia is a clinical syndrome of recurrent bleeding in the mucous membranes of the gums, nose and digestive tract, bruises and secondary hemorrhage associated with very high platelet counts and increase of mature granulocytes. Petechiae are never reported. Iron deficiency anaemia and splenomegaly are frequently present. Removal of an enlarged spleen in myeloproliferative diseases often has provoked the hemorrhagic symptoms by postsplenectomy thrombocythaemia.

Thrombotic thrombocythaemia appears in the recent literature as a clinical picture of peripheral occlusive microvascular disease especially of the lower extremities. Erythromelalgia, which is often not recognised as such, is usually the first symptom and progresses in the majority of untreated cases into peripheral gangrene of one or more toes. Amaurosis fugax, myocardial or cerebral ischemia are described as the presenting symptom of primary thrombocythaemia. Deep venous thrombosis is a rare complication. The spleen is as a rule not or only slightly enlarged. Peripheral microvascular occlusion in thrombotic thrombocythaemia occurs already when platelet counts are only moderately elevated. Hemorrhagic and thrombotic variants of thrombocythaemia may be present in patients with primary thrombocythaemia and thrombocythaemia associated with polycythaemia or myelofibrotic myeloid metaplasia, but they are exceptional in thrombocythaemic chronic myeloid leukaemia or secondary thrombocytosis.

In chapter III twentyfour patients with thrombotic thrombocythaemia and six patients with hemorrhagic thrombocythaemia are described. They have been observed during the period of 1975 - 1981 in the department of Hematology of the University Hospital Dijkzigt-Rotterdam. Erythromelalgia was the most important symptom of thrombotic thrombocythaemia. Its typical expression, as it has been described for primary erythromelalgia, is characterized by prickling, burning pain and local redness, swelling and warmth of the distal extremities. The sole of the forefeet and toes are more frequently involved than the tips of the fingers. The symptoms increase during walking, standing and warming and they decrease during rest, especially when the extremity is kept elevated. In our patients the erythromelalgic symptoms vary widely from acroparesthesia, to painful acrocyanosis. In one third it progressed to gangrene of one or more toes. Peripheral arterial pulsations remain as a rule normal, but abrupt occlusions of digital arteries have been seen on arteriograms.

Erythromelalgia is very often the first and single symptom of primary thrombocythaemia and its presence in polycythaemia vera always indicates concomitant thrombocythaemia. In polycythaemia blood letting does not improve the erythromelalgia as it does the polycythaemic symptoms. Typical erythromelalgia does not occur in other diseases with elevated platelet counts. Anticoagulation with coumarin or heparin does not improve the erythromelalgic or ischemic symptoms. However, acetylsalicylic acid gives longlasting painrelief and this is so specific that it can be used as a diagnostic criterium. One low dose of acetylsalicylic acid induces disappearance of erythromelalgic pain for two to three days. Continued treatment with 350 to 500 mg per day or every other day abolishes the erythromelalgic symptoms completely, which is followed usually by improvement of ischemic lesions. This phenomenon in all probability can be ascribed to the platelet inhibiting action of acetylsalicylic acid. Reduction of the platelet number with cytostatic treatment also leads to definitive relief of the erythromelalgia. These observations give strong support for a causal relationship between thrombocythaemia and erythromelalgia. Usually a period of several months to years elapses from the first erythromelalgic pain to the diagnosis of thrombocythaemia. This can largely be ascribed to the unfamiliarity of this syndrome, which is not or barely dealt with in most current handbooks of medicine. Early diagnosis of primary thrombocythaemia depends on

the recognition of a high platelet count, which is possible by careful inspection of peripheral blood smears, which reveal morphologically abnormal platelets and, often, platelet aggregates. Bone marrow aspirates may show a variable pattern of increased and often abnormal megakaryocytes in the presence of a normal erythropoiesis and myelopoiesis. Sometimes the smears consist largely of confluent platelet masses. Biopsies of bone marrow usually show normal or increased cellularity and reticulinfibers. The leukocyte alkaline phosphatase score in primary thrombocythaemia is very often elevated. The spleen size is normal or slightly enlarged. Thrombocythaemia in association with polycythaemia vera is usually recognised at an earlier stage as a coincidence of typical polycythaemia symptoms, which are not present in primary thrombocythaemia. Hyperuricaemia is rare in primary thrombocythaemia in contrast to polycythaemic thrombocythaemia. One has to be aware of the occurrence of serum pseudohyperkalaemia in thrombocythaemia caused by the release of potassium from the many platelets during blood coagulation.

In chapter IV the results of platelet function and coagulation studies in thrombocythaemic patients are described in relation to the presence of thrombotic or hemorrhagic complications. As reported in the literature platelet aggregation in thrombocythaemia is decreased or absent in somewhat more than half of the cases, but is normal in secondary thrombocytosis. In twenty thrombocythaemic patients with erythromelalgia and in six thrombocythaemic patients with hemorrhagic diathesis platelet aggregation by adrenalin was absent in half of the cases. The aggregation on ADP was in most cases only decreased and the aggregation by ristocetin was always normal. Only part of the platelets seemed to be inhibited because aggregation curves became more normal after elevation of the platelet numbers in platelet rich test plasma (PRP). Spontaneous platelet aggregation in undiluted PRP was seen in the majority of our thrombocythaemic patients with erythromelalgia and in half of the thrombocythaemic patients with hemorrhagic diathesis, but also in some more than half of the patients with secondary thrombocytosis. The fact that spontaneous aggregation did not occur in PRP after dilution to a normal platelet count implicates that the number of platelets in PRP is a determining factor. Spontaneous platelet aggregation cannot be related to the platelet count in peripheral blood or to the severity of microvascular symptoms. In our experience it is very doubtful if spontaneous platelet aggregation in vitro is connected

with the pathogenesis of erythromelalgia or peripheral ischemic symptoms in patients with thrombocythaemia. The decreased platelet aggregation may be the consequence of an intrinsic or acquired platelet defect. It may e.g. be the result of induction of the release reaction during preparation of PRP. Another possibility is, that in thrombocythaemia intravascular aggregation of platelets occurs, which may lead to local symptoms of erythromelalgia. After disaggregation and recirculation these injured platelets may be responsible for a decreased aggregation in vitro. Our finding of a low serotonin content in the platelets of thrombocythaemic patients is in agreement with this supposition or may be due to the fact that a constant production of serotonin outside platelets has to be distributed over more platelets. The abnormal platelet functions in myeloproliferative disorders may also be based on an intrinsic defect of platelets stemming from megakaryocytes being abnormal because of the myeloproliferative disorder.

Coagulation factors are normal except for a variable factor VIII coagulant activity which is sometimes decreased. In addition factor VIII coagulant activity is usually lower than factor VIII antigen. This may be due to intravascular activation of the coagulation mechanism, but other evidence for intravascular coagulation activation has not been found.

Most thrombocythaemic patients with abnormal platelet aggregation show a normal bleeding time. The appearance of a hemorrhagic diathesis in thrombocythaemia seems to be paradoxical but may find its counterpart in the in vitro phenomenon of erythrocyte fall-out from thrombocythaemic blood clots. This results from accelerated and increased clot reaction producing strongly contracted, small clots from which erythrocytes are expressed. The primary haemostasis is not impaired, but excessive clot reaction and the presence of many expelled erythrocytes interfere with a lasting effectiveness of the haemostatic plug formation.

In chapter V the inflammatory symptoms of erythromelalgia and the effect of treatment with platelet inhibiting drugs are analysed. Erythromelalgia was visualized by means of thermography, which is more objective and accurate than physical examination. Burning pain appears when the skin temperature exceeds 31°C. Prostaglandin activity in artificial blisters of erythromelalgic areas was determined and found to be elevated. This indicates a humoral inflammation, which is in all probability provoked by the platelets. The analgetic effect of acetylsalicylic acid on ery-

thromelalgia, which lasts for two to three days, runs parallel with the irreversible inhibition of cyclo-oxygenase. Reversible inhibitors of cyclo-oxygenase such as indomethacin and phenylbutazone also have a favorable effect on erythromelalgia as long as sufficiently high plasma levels are sustained to suppress platelet aggregation and prostaglandin synthesis. Lasting pain prevention with these drugs can only be obtained when they are taken two to four times per day.

It was established that other platelet inhibiting drugs, sulfinpyrazone, dipyridamole and ticlopidine have no effect on erythromelalgia. Sulfinpyrazone inhibits platelet aggregation in vitro to the same degree as acetylsalicylic acid. However, in a dose customary for thrombosis prophylaxis it does not inhibit platelet aggregation. Dipyridamole and ticlopidine inhibit platelet aggregation without affecting cyclo-oxygenase. Apparently only the drugs, which suppress prostaglandin synthesis have a favorable effect on erythromelalgia. It seems therefore to be probable that intravascular aggregation is involved in the pathogenesis of erythromelalgia. In this process, vaso-active substances, prostaglandins and other factors, released during aggregation, may account for the inflammatory symptoms. Intravascular platelet aggregates may lead to microvascular occlusion with symptoms of acro-cyanosis. Ultimately irreversible vascular occlusion may cause peripheral gangrene. This view is further elaborated in chapter VII.

In chapter VI survival studies of ^{51}Cr -labeled autologous platelets are reported in eight thrombocythaemic patients with erythromelalgia, in six thrombocythaemic patients without erythromelalgia and in six patients with thrombocytosis due to chronic myeloid leukemia or another disease. Decreased recovery of ^{51}Cr -labeled platelets may be due to splenomegaly and is not related to erythromelalgia. The platelet survival times (in days) in thrombocythaemic patients with erythromelalgia are the following: half-life time 2.4 ± 0.4 , mean life span 3.6 ± 1.3 and maximal life span 6.6 ± 0.8 days. This is significant shorter than the values in thrombocythaemia without erythromelalgia: half-life time 3.3 ± 0.3 , mean life span 5.4 ± 0.7 , maximal life span 8.0 ± 0.9 days. The platelet survival in thrombocytosis is normal: half-life time 4.1 ± 0.4 , mean life span 7.8 ± 1.2 , maximal life span 8.2 ± 0.7 . The difference in half-life time and mean life span between thrombocythaemia without erythromelalgia and thrombocytosis is slight but significant. The disappearance curve of ^{51}Cr -

platelets in thrombocythaemia with erythromelalgia is curvilinear and this becomes more pronounced with shorter survival times, whereas a normal platelet survival with linear disappearance pattern is seen in thrombocytosis. This means that in the presence of erythromelalgia platelet consumption is increased. Also without erythromelalgia platelet consumption is possibly slightly increased, because of the somewhat decreased platelet survival compared to survival in thrombocytosis. The shortened platelet survival is returning to normal with a linear disappearance curve after treatment with acethylsalicylic acid. This is accompanied by a significant increase of an already high platelet count in the peripheral blood, indicating that the increased platelet consumption in erythromelalgia is corrected by acethylsalicylic acid. This phenomenon sustains our supposition in chapter V, that erythromelalgic symptoms are initiated by local aggregation of platelets.

In chapter VII the histopathology of erythromelalgia is presented. In the literature very few can be found on this subject. Biopsies from erythromelalgic areas in five patients with primary thrombocythaemia show arteriolar lesions without involvement of venules, capillaries or nerves. In active erythromelalgia reversible alterations occur, which are characterized by swelling of endothelial cells, proliferation of smooth muscle cells with vacuolar degeneration of the cytoplasm, and increase of intercellular collagen. Moreover there is slight infiltration of inflammatory cells and perivascular fibrosis. Fibromuscular intima proliferation and occlusive intravascular thrombosis of different stages is often seen. This process leads to ischemic symptoms of acro-cyanosis and peripheral gangrene. Ultimately the arterioles become completely fibrosed. These lesions are different from other forms of arteritis and seem to be specific for erythromelalgia. Immunofluorescence with antisera against immunoglobulins and complement factors confirmed the existence of an inflammatory reaction without features of an immune vasculitis.

As has been stated in chapter V en VI, erythromelalgic symptoms may be provoked by local aggregation of platelets. The secretion of platelet growth factor in this proces may be held responsible for the fibromuscular intima proliferation. Data from the literature indicate that prostacyclin, which inhibits adhesion and aggregation of platelets, can also induce aggregation. The morphology of arteriolar thrombosis often resembles fibrin thrombi but "platelet" thrombi are also seen. The shortened platelet

survival in our thrombocythaemic patients with erythromelalgia is consistent with a consumption of platelets in an ongoing thrombotic proces, which may be secondary to the vascular lesions or the consequence of a platelet mediated activation of coagulation factors.

A D D E N D U M

Tabel II-1. Honderd ziektegeschiedenissen met hemorragische trombocytemie uit de literatuur.

Auteur	Jaar	♂ ♀	Lft. jaar	Milt	Trombo x10 ⁹ /l	Leuko x10 ⁹ /l	% Hb g%	Type bloeding	BT
1. Epstein	1933	♂	56	a	1735	13	44	tandvlees, nabloeding, neus	
2. Brugsch	1933	♂	50	s	1347	30	26	neus, nabloeding	N
3. Drake	1936	♀	55	3 cm	2475	28		neus, nabloeding, subcutaan	N
4. Rowlands	1938	♂	59	np	1568	13	28	gastroïntestinaal	
5. Uotila	1938	♂	64	np	2700	26	46	hematemesis, subcutaan, nabloeding	N/↑
6. Rosenthal	1938	♂	69	p	1500	24	100	gastroïntestinaal	
7. "	"	♂	62	4 cm	2000	21	47	gastroïntestinaal	
8. Reid	1940	♀	71	p	3000	18	14	bruises, nabloeding, subcutaan	
9. Holst	1948	♂	40	np	932	31	59	hematemesis, melena, neus	
10. Mortensen	1948	♂	64	p	4265		32	melena, hematemesis, tandvlees, nabloeding	
11. Moolten	1949			s	2800			tandvlees, bruises	
12. Revol	1950	♂	41	s	3655	36		tandvlees	N
13. McCabe	1954	♂		p	5000	13		melena, hemoptysis	
14. Fanger	1954	♀	63	s	4353	22	9.2	neus	↑
15. "	"	♂	37	p	6000	12		bruises, ecchymosen	
16. McCabe	1955	♂	44	>10 cm	3100			melena	
17. Hardisty	1955	♀	45	s	1750	50		neus	↑
18. "	"	♂	46	a	1395	19	8.2	neus, nabloeding, hematemesis, melena	N
19. "	"	♂	40	s	2735	28		nabloeding, hematemesis, melena, neus, tandvlees, hematurie	N
20. "	"	♀	53	6 cm	1200	51		hematemesis, melena, hematomen, neus, nabloeding	N
21. "	"	♀	73	p	2015			hemoptysis, neus, hematurie, melena, hematemesis	N
22. Woodrow	1955	♀	54	p	1804	10		bruises, metrorragie, ecchymosis, neus	
23. Shaw	1955	♀	55	.	2475			neus	
24. "	"	♂	32	.	1250	14		ecchymosen, hematurie	
25. "	"	♀	43	p	1460			nabloeding	
26. "	"	♂	55	.	845	11		melena, hematemesis	
27. "	"	♀	84	.	1450	9		ecchymosen	
28. "	"	♂	64	.		12		nabloeding, melena	

29.	Binswanger	1955	♀	33	s	4750	35	50	tandvlees, sugilaten, nabloeding	N
	Koller	1956							melen	
30.	Spaet	1956	♀	71	p	5000	30	59	gastroïntestinaal, hematomen, neus	
31.	Goudsmit	1956	♀	76	3 cm	1806	34	53	melen	
32.	Herman	1957	♂	80	8 cm	1815	38	7.7	nabloeding, subcutaan	N
33.	Baikie	1958	♀	66	12½ cm	915	82	44	hematemesis	
34.	"	"	♀	51	10 cm	1750	24	98	nabloeding, bruisen	N
35.	Wasserman	1958	♀	69	np	1950	10		gastroïntestinaal, neus, ecchymosen, cerebraal	↑
36.	"	"	♀	33	p	5475	21		tandvlees, intra-abdominaal	N
37.	"	"	♀	46	p	850	8		conjunctiva	
38.	Kupfer	1958	♂	23	s	3275	29	21	nabloeding, tandvlees	
39.	Gunz	1960	♂	40	s	4000	87	7.5	melen, retroperitoneaal	
40.	"	"	♀	53	3 cm	2250	28	8.5	subcutaan	
41.	"	"	♀	74	3 cm	1400	33	9	melen	N
42.	"	"	♂	79	p	1400	47	7	neus, gastroïntestinaal	
43.	"	"	♂	30	s	>3000	56	4.5	melen, nabloeding, hematemesis	
44.	Nelson	1959	♀	69	p	1000	24	57	melen, hematomen	
45.	Ozer	1960	♀	12	8 cm	2515	21	12.3	nabloeding, neus, hematemesis	
46.	"	"	♂	60	p	1273			melen	
47.	"	"	♀	53	p	1720	26	6.3	rectaal, neus	N
48.	"	"	♂	52	s	1325	24	11	nabloeding, hematemesis, neus, tandvlees, bruisen	
49.	"	"	♀	58	>5 cm	2125	20	16.8	ecchymosen, tandvlees, nabloeding	
50.	"	"	♀	49	>5 cm	1209	14	5	melen, hemoptoe, ecchymosis	↑
51.	Meilleur	1961	♂	42	18 cm	3000	44		hematomen, ecchymosen, neus, tandvlees	
52.	"	"	♂	68		1000	45		bruisen, neus	
53.	Pedersen	1961	♀	51	s	2150		10.5	hematemesis, melen, subcutaan, neus, nabloeding	
54.	Shaw	1961	♀	57	p	2695	15		neus	↑
55.	Ingram	1962	♀	78		1362	23	8.4	neus	
56.	Fleischer	1962	♂	48	s	1289	43	22	neus, tandvlees, subcutaan	
57.	Fountain	1962	♂	58	a	2110	73	55	neus, melen, hemoptysis	N
58.	"	"	♂	53	s	1310	48	9.6	melen	N
59.	"	"	♂	64	p	1100	24	5.5	occult bloedverlies	N
60.	"	"	♂	71	3 cm	1500	26	7.1	occult bloedverlies	N

Auteur	Jaar	♂ ♀	Lft. jaar	Milt	Trombo x10 ⁹ /l	Leuko x10 ⁹ /l	%	Hb g%	Type bloeding	BT
61. Fountain	1962	♀	42	p	927	5		10.5	neus, hematemesis	N
62. "	"	♀	45	p	1225	14		11	melen, neus	
63. "	"	♀	74	p	3000	15		7.4	gastroïntestinaal	
64. "	"	♂	73	p	2660	30		10	neus	↑
65. Forsberg	1962	♀	71		1782	15		28	nabloeding, tandvlees	
66. Ougier	1964	♂	20	s	1395	47			nabloeding	↑
67. Fountain	1958	♂	73	.	2660	30		10.1	neus, occult bloedverlies	↑
68. Webb	1963	♀	36	np	1787	17		9.3	hematemesis, melen, bruises, nabloeding	
69. Cronberg	1965	♀	46	s	1433	24		10	neus, nabloeding	↑
70. "	"	♀	39	16 cm	1045			12.5	menorrhagieën, bruises, nabloeding	↑
71. "	"	♀	65	np	1700	7		7.5	neus	
72. "	"	♂	64	np	2000	9		7.5	melen	N
73. Hall	1965	♀	52	18 cm	1450	34		4.6	occult bloedverlies	N
74. Ohler	1965	♀	63	3 cm	1795	22		7.9	kuit	
75. Silverstein	1968	♀	62	np	2055	16		10.8	gastroïntestinaal	N
76. "	"	♀	61	np	2051	27		7.4	anemie	
77. "	"	♀	52	s	1312	26			gastroïntestinaal	
78. Robertson	1970	♀	59	3 cm	2300	16		11.5	subcutaan	N
79. "	"	♂	70	p	2290			6.2		
80. "	1970	♀	56	np	1400	23		17.5	bruises	
81. Bensinger	1970	♀	54	s	1750	22		12.3	hematemesis	
82. "	"	o	67	s	3000	93		4.4	melen	
83. "	"	o	41	s	2000				melen	
84. "	"	o	48	s	2300	17		8.0	gastroïntestinaal	
85. Dube	1971	♀	43	s	1300	13			subcutaan, neus, tandvlees, hematurie nabloeding	N
86. Ghosh	1972	♀	75	np	1500	9		8	hematemesis	N
87. Singh	1977	♀	61	np	2100	12		7.4	ecchymosis, bruises	
88. "	"	♂	38	p	1500	8		13.5	bruises, nabloeding	
89. "	"	♀	52	p	735	12		15.2	melen, hematemesis	

90. Singh	1977	♀	61	p	1605	6	14.0	bruises
91. "	"	♀	40	np	1640	14	13.6	bruises
92. "	"	♂	48	np	1240	7.0	15.3	hematoom
93. "	"	♀	66	p	1226	9	11.8	bruises
94. "	"	♀	57	np	1444	13	14.0	melena, hematemesis, bruises
95. "	"	♂	57	p	1000	4.4	9.2	melena
96. "	"	♀	46	np	1068	12.0	11.0	bruises
97. "	"	♀	62	p	1600	17	10.3	hematomen
98. "	"	♂	51	>10 cm	1019	25	15.6	nabloeding
99. Tsao	1977	♂	70	>10 cm	840	14	7.2	nabloeding, gastroïntestinaal
100. Hussain	1978	♂	77	np	1300	20	10.2	nabloeding

B.T. : bloedingstijd ; N : normaal ; : verlengd ; a : asplenie ; p : milt palpabel ;
n.p. : milt niet palpabel ; cm : milt palpabel in cm onder de ribbenboog ;
s : splenectomie.

Tabel II-5. Zevenenzestig ziektegeschiedenissen uit de literatuur met primaire trombocytemie en circulatiestoornissen.

Auteur	Jaar	♂ ♀	Lft. jaar	Milt	Trombo x10 ⁹ /l	Leuko x10 ⁹ /l	Hb g%	Pijnlijk acra/circulatiestoornissen	P.A.P.
1. Nygaard	1937	♂	47	n.p.	2450	18	15	brandende, pijnlijke rode tenen; pre-gangreen teen 4, 5 links	N
2. Monto	1952		65	p	906		12.7	pijnlijke, blauwe, koude tenen Re.; gangreen tenen links; amputatie	N
3. Fanger	1954	♂	67	n.p.	1470	5	12.3	pijnlijke, blauwe, koude teen I; sub-cutane hematomen	
4. Kissel	1957		43	s	1700	9		angina pectoris; myocard infarct; voorbijgaande blijvende hemiparese	
5. Nilsson	1960	♂	71		2100	23		recidiverende oppervlakkige tromboflebitis, hemiplegie	
6. "	"	♂	50		1350			recidiverende oppervlakkige tromboflebitis	
7. Meilleur	1961		58	s	900	25		pijnlijke, rode, gezwollen tenen	
8. Shaw	1961	♂	37		1250			perifere circulatiestoornissen voeten; sympatectomie; hemiplegie; hematurie ecchymosen	
9. Lemaire	1958	♀	27		800			pijnlijke vingers en tenen; gangreen	
10. Ingram	1962	♀	76		1850	31	11.9	hemiparese, angina pectoris, myocard infarct	
11. Champion	1963	♀	51	p	3500	10	14.4	pijnlijke blauwe tenen, gangreen	N
12. "	"	♂	58	n.p.	1250	12	13.8	pijnlijke ulceraties enkels, melena	N
13. "	"	♀	62	n.p.	1000	14	14.4	pijnlijke blauwe teen 2, 3 en 5 links, gangreen, blauwe plekken	N
14. Annets	1966	♂	67	n.p.	1252	15	12	pijnlijke warme rechter voet/tenen, gangreen teen 5 links, 3 rechts; amputatie; recidiverende oppervlakkige tromboflebitis; sympatectomie	N
15. "	"	♂	63	p	1385		15	pijnlijke koude cyanose tenen; sympatectomie	N
16. "	"	♂	44		736			warme voeten, gangreen teen 1, 3 en 5; sympatectomie; amputatie teen 1, 3 en 5	N

17. Wellens	1967	♀	62		1000				gangreen tenen	
18. "	"	♂	38		1500				gangreen tenen	
19. Leques	1967	♂	60	n.p.	600				livedo reticularis enkel	N
20. "	1968	♀	60		850		15.4		pijnlijke blauwe tenen/voetrand, hiel;	
21. Viala	1968	♀	54	p	712	9			gangreen tenen	N
22. "	"	♂	61	p	660	11	14.8		brandend pijnlijke, roodblauwe teen 1 en 5, voetrug; hemiplegie	N
23. "	"	♀	61	n.p.	1250	13	14.4		pijnlijke, rode vingertoppen; gangreen in top ringvinger; angina pectoris	N
24. "	"	♂	61	n.p.	1000	18			pijnlijke, roodblauwe, warme vingertoppen	N
25. Levine	1968	♀	40	p	648				pijnlijke blauwe tenen en hiel; gangreen teen 5	N
26. Dugois	1969	♀	84	n.p.	1180	17	11.7		amaurosis fugax, occlusie centralis retinae; prikkeling linker hand	a
27. Koreman	1969	♀	40	p	1500	9.4	7.5		ulcus cruris	
28. "	"	♂	69	n.p.	1226	17	12.2		pijnlijke cyanose handen/voeten; afasie; fluctuerende cerebrale dys-functie	
29. "	"	♂	56		1033	8.8	13.6		pijnlijke voet-zolen; voorbijgaande ernstige, organische cerebrale stoornis	
30. "	"	♂	81		1872	7.1	12		convulsies, hemiparese	
31. "	"	♂	76	p	896	10	10.6		oppervlakkige tromboflebitis, hemiparese rechts, homonieme hemianopsie	
32. Singer	1969	♂	37		1144				intermitterende trigeminus neuralgie	
33. Vreeken	1971	♂	52	n.p.	751	5	16.6		amaurosis fugax, afasie, hemiplegie	
34. Biermé	1972	♂	55		1400				pijnlijke, gezwollen, blauwe warme tenen; pijnlijke vingertoppen; gangreen teen 2 - 3 Re.; diepe veneuze trombose; longembolie	N(a)
35. Boneu	1972	♀	66		1400	15			pijnlijke tenen	a
36. Mundall	1972	♀	63		740				pijnlijke, roodblauwe tenen	
37. Gillspie	1973	♂	75	n.p.	1500		12.3		amaurosis fugax	N
38. "	"	♂	67	n.p.	859		12.2		gangreen teen 3 en 4	N
39. Preston	1974	♂	42	n.p.	850	15	15.6		pijnlijke, blauwe tenen; gangreen teen 1, 5 Li. en Re.; zeer pijnlijke, roodblauwe tenen Li./Re.; gangreen teen 1, 5 Li. en Re.; amputatie	N

Auteur	Jaar	♂ ♀	Lft. Jaar	Milt	Trombo x10 ⁹ /l	Leuko x10 ⁹ /l	Hb g%	Pijnlijke acra/circulatiestoornissen	P.A.P.
40. Preston	1974	♂	45	n.p.	1250	11	12.2	pijnlijke tenen; gangreen; sympatec- tomie; amputatie	N
41. "	"	♂	55	n.p.	750	9	14.9	pijnlijke tenen; gangreen teen 1; amputatie; diepe veneuze trombose; myocard infarct	N
42. "	"	♂	52	n.p.	690	7	16.4	pijnlijke tenen; gangreen 2 tenen; amputatie; sympatectomie	N
43. "	"	♂	59	n.p.	825	9	16.2	pijnlijke, cyanose tenen; gangreen teen 4; amputatie; diepe veneuze trombose	N
44. "	"	♀	61	n.p.	750	12	15.6	zeer pijnlijke tenen; gangreen teen 2; sympatectomie; amputatie; amaurosis fugax	N
45. Barr	1974	♀	40		963	8	15.4	angina pectoris, myocard ischemie, coron.gram normaal	
46. Redding	1977	♀	72		1700	13	13.5	brandende pijn, roodheid en warmte voorvoet en tenen	N
47. Amblard	1977	♂	72	p	1000	9		gangreen teen 1, 2 Li., 4, 5 Re.; ulcera cruris	a
48. Singh	1977	♀	33	p	615	8	16.8	angina pectoris; gangreen	N
49. "	"	♂	46	p	540	9	15.5	gangreen	N
50. "	"	♂	54	p	748	12.0	14.5	gangreen; amputatie	N
51. "	"	♂	62	p	1124	21.0	13.7	gangreen; sympatectomie en nabloeding	N
52. "	"	♀	66	n.p.	887	11	12.1	gangreen	N
53. "	"	♂	60	10cm	1605	12.7	15.6	brandende pijn, roodheid van 1 of meer tenen; gangreen	N
54. "	"	♀	58	p	536	6.7	14.2	pijnlijke tenen; gangreen	N
55. "	"	♂	45	n.p.	600	12.0	17.1	pijnlijke tenen; gangreen, amputatie	N
56. "	"	♂	74	p	775	30	14.8	pijnlijke tenen; sympatectomie, nabloeding	N
57. Hussain	1978	♂	83	n.p.	1720	13	12.6	pijnlijke, blauwe tenen; nabloeding	N
58. "	"	♀	46	p	1010	13	15.9	pijnlijke, blauwe tenen	a
59. "	"	♀	68	p	2260	43	13.7	pijnlijke, blauwe tenen	(N)a
60. "	"	♂	67	p	1010	12	15.2	pijnlijke, blauwe tenen	N

61.	Hussain	1978	♀	80	n.p.	1180	17	13.4	cerebro vasculair accident	N
62.	"	"	♂	59	p	1500	17	16.2	coronaire insufficiëntie	N
63.	"	"	♀	72	p	1180	8	12.0	pijnlijke, blauwe tenen	a
64.	"	"	♂	66	p	1030	12	14.9	duizeligheid	N
65.	"	"	♂	76	p	880	12	13.7	pijnlijke, blauwe tenen	N
66.	Vera	1979	♂	75	n.p.	928	10	13.1	pijnlijke, blauwe vingers en tenen gangreen teen 4	N
67.	Salem	1980	♀	74	p	1200			pijnlijke voeten	N

P.A.P. : perifeer arteriële pulsaties ; N : normaal ; P : milt palpabel ; n.p. : milt niet palpabel; s : splenectomie.

Tabel II-6. Tweeëndertig ziektegeschiedenissen uit de literatuur met polycytemia, trombocytemie en circulatiestoornissen.

Auteur	Jaar	♂ ♀	Lft. jaar	Milt	Trombo x10 ⁹ /l	Leuko x10 ⁹ /l	Hb	Ht	E	pijnlijke acra/ circulatiestoornissen	P.A.P
1. Oppenheimer	1929	♂	49	p	560	9	135%		13.8	brandend pijnlijke, rode zwelling van de tenen Re. voet; toename bij warmte	N
2. "	"	♂	37	p	620	22	128%		8	pijnlijke, rode zwelling tenen li.voet	N
3. Rowlands	1938	♀	40	5cm	864	12	108%		7.1	pijnlijke,blauwe tenen 4, 5 Re.;gangreen;epistaxis	N
4. Moolten	1949				1224				6.4	gangreen voet;amputatie teen. oude coronaire en cerebrale trombose; subcutane pijn- lijke hematomen	
5. Schupbach	1954		45		1045	15	110%		5.7	hemiplegie	
6. Forsberg	1962	♂	59		605	10			5.5	gangreen tenen	N
7. Moore	1964	♂	70		443		20.5	0.64	7.5	pijnlijke, blauwe teen; gangreen	
8. "	"	♂	71		1193		15.3			gangreen tenen;amputatie	
9. Alarcon Segovia	1966	♀	62		352	12	17	0.61	6.1	brandende pijn in de voeten en handen sedert zes jaar	
10. "	"	♂	62			24	13	0.50	6.0	polycytemia vera na fleboto- mie;brandende pijn in handen en voeten met lokale warmte en roodheid sedert 12 jaar	
11. "	"	♂	68	p		7	19	0.74	8.1	brandende pijn Re.voet sedert twee jaar	↓
12. "	"	♀	43		373	14	17.3	0.61		brandende pijn in de voeten sedert vijf jaar	
13. "	"	♀	70		1049	14	15.6		5.8	sedert 14 jaar brandende pijn in de voeten. Ader- latingen geen effect.	
14. "	"	♀	62	p		16	14	0.51	5.1	polycytemia vera na fleboto- mie; brandende pijn Re.voet	

15.	Alarcon Segovia	1966	♀	61	n.p.	837		17	0.62	6.3	brandende pijn met roodheid Li.hand en voeten; fleboto- mie geen effect	
16.	"	"	♂	57	5cm		9	12.4		11.0	brandende pijn in teen 1 en voetzool sedert 3 jaar, ontwikkelt MMM	
17.	Edwards	1970	♂	54		1310	9	16	0.59		pijnlijke Li.voet, acrocyanose; gangreen teen 5 Li.	N
18.	"	"	♂	63		905	6				pijnlijke,rode teen en acro- cyanose	N
19.	"	"	♂	61		1000			0.57		pijnlijke tenen Re.voet,acro- cyanose;teenamputatie; myocard- infarct,voorbijgaande hersen- ischemie	N
20.	Barabas	1973	♀	66	p	602	11	16.7	0.57		pijnlijke,ischemische plek voetzool,gangreen teen 5	N
21.	"	"	♂	56		640	12	19.5			amputatie teen 2, 3;hemiplegie	N
22.	Gillespie	1973	♂	62	p	1790		18			pijnlijke cyanose voorvoet en teen;gangreen teen	N
23.	Biermé/ Boneu	1972	♂	58	n.p.	750	14			6.2	brandende pijn vingers en tenen 3 jr. gangreen vingers en tenen sympatectomie,voorbijgaande ischemie vertebro basilaris	A
24.	"	"	♂	66	p	760	26			5.9	pijnlijke voorvoetzool	A
25.	Kremer	1972	♀	56	p	430	10.6	20			pijnlijke acra/circulatie- stoornissen,branderige acro- paresthesie Li.hand/voet; hoofdpijn Re.frontaal	
26.	"	"	♀	39	p	430	12.4	17.7			voorbijgaande hemiparese	
27.	"	"	♂	45	p	385	11.3	19.9			dysfasie; hemiparese	
28.	Getaz	1975	♀	45	4cm	625	15	17.7			pijnlijke tenen sedert 10 jaar gangreen teen 5	
29.	Boughton	1977	♂	70	p	865	18				voorbijgaande blijvende hemi- parese;angina pectoris, myocard- infarct	
30.	Redding	1977	♀	68		710	13	18.1		8.1	erytromelalgie	
31.	Salem	1980	♂	64	n.p.	750					pijnlijke voeten,toename na wandelen	N
32.	"	1980	♀	68	p	680					pijnlijke voeten	N

Ziektegeschiedenissen.

A-1, vrouw, geb. 29-8-1910.

In december 1970 ontstonden intermitterend klachten van pijnlijke, rode zwelling van de rechter voorvoet en tenen. Bij onderzoek in juni 1970 was de rechter voorvoet en de grote teen rood-blauw verkleurd, gezwollen en extreem drukpijnlijk. De perifere arteriële pulsaties waren normaal. De inwisselende mate van intensiteit aanwezige symptomen namen opnieuw sterk toe in december 1971. Lumbale sympatectomie rechts echter gaf geen verbetering.

In augustus 1972 ontstond een necrotische plek in de top van de rechter grote teen, ook de linker voet was nu aangedaan. De pijn was gloeiend van aard, 's-nachts erger dan overdag en nam toe bij lopen. Bij afhangen van de benen verkleurden de laterale voetrand en de grote teen rechts diepblauw, door de patiënte aangegeven als een zwarte teen. Gezien er geen aanknopingspunten waren voor polycytemia vera werd de diagnose gesteld op trombocytose e.c.i., (trombocyten $650 \times 10^9/l$). Het arteriogram, (hoofdstuk III, foto 1) toonde abrupte afsluitingen in de arteriën van de grote teen. Er werd een biopsie genomen uit de rechter grote teen, waarvan de histologie in hoofdstuk VII wordt besproken. De voetklachten werden toegeschreven aan arteriële insufficiëntie. Door behandeling met een coumarinederivaat vanaf 1970, waarbij het gebruik van acetylsalicylzuur was ontraden, was geen verbetering opgetreden. Ook behandeling met heparine, rheomacrodex, complamine, atromidine, glafenine en pentazocine bleek niet effectief te zijn.

Vanaf 1974 waren de klachten voornamelijk in de linker voet gelokaliseerd. In april 1974 verergerden de symptomen met brandende, folterende pijn in de linker voorvoet en tenen. Bij onderzoek waren de gehele voorvoet en tenen rood gezwollen en drukpijnlijk met bovendien vervelling van de tweede teen en blaarvorming van de grote teen links. De arteriële pulsaties waren ook nu aanwezig. Na lumbale sympatectomie links bleven de klachten bestaan. Na overplaatsing naar de afdeling Hematologie van het A.Z.R.D. werd de diagnose gesteld op primaire trombocytemie met erytromelalgie en beginnend perifeer gangreen. Na een lage dosis acetylsalicylzuur (500 mg) verdwenen de pijnklachten en sliep zij voor het eerst de gehele nacht zonder pijn. Met 500 mg acetylsalicylzuur per dag was zij klachtenvrij. Drie dagen na het staken van acetylsalicylzuur kwam de pijn terug, natriumsalicylaat was niet effectief. Na behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleef patiënte tot heden klachtenvrij.

A-2, man, geb. 4-9-1920.

In 1959 ontwikkelde hij pijnlijke, gezwollen, blauwe tenen. In 1961 werd de top van de tweede linker teen gangreneus en geamputeerd. In 1963 ontstonden opnieuw pijnlijk gezwollen blauwe tenen. De perifere arteriële pulsaties waren normaal. Het aortogram toonde normale arteriën tot in de periferie. Tijdens klinische behandeling met absolute bedrust, complamine en acenocoumarol trad tijdelijk verbetering op. De klachten kwamen terug na een lange wandeling. In 1964 werd acenocoumarol gestaakt wegens melena. De periode tussen 1963 en 1972 is gekenmerkt door herhaaldelijke episoden van pijnlijke blauwverkleuring van één of meer tenen. Hij werd door zijn huisarts behandeld met analgetica. Spontane aanvallen van typische angineuze klachten van korte duur (tien minuten) traden op in de periode van 1969 tot 1971. Rust en inspanning hadden geen invloed op het ontstaan, de ernst en de duur van de

klachten. Het elektrocardiogram toonde coronaire insufficiëntie.

In 1972 traden gedurende enkele maanden plotseling aanvallen op van wegraken zonder misselijkheid of draaizuizelingen, waarbij hij op de grond neerviel als hij geen steun kon vinden. Neurologisch onderzoek en E.E.G. leverden geen afwijkingen op. In 1973 ontstond gangreen van de distale phalanx van de linker vijfde teen in een periode van pijnlijke, gezwollen, blauwe tenen, die hem het lopen belette. De perifere arteriële pulsaties waren ook nu normaal. De vasculaire afwijkingen werden toegeschreven aan eind-arteriële stenose e.c.i. Na klinische behandeling met absolute bedrust, rheomacrodex, coumarine, ronicol, complamine en indomethacine verdwenen de verschijnselen, zodat werd afgezien van een voorgenomen sympsectomie. Echter, in november 1974 ontstonden opnieuw ernstig pijnlijke gezwollen blauwe tenen van de rechter voet. De rechter vijfde teen werd gangreneus en geamputeerd. Na verwijzing naar de afdeling Hematologie van het A.Z.R.D. werd primaire trombocytemie vastgesteld. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en verdwenen de circulatiestoornissen. De remissie houdt tot op heden aan.

A-3, vrouw, geb. 9-9-1923.

In augustus 1965 werd zij opgenomen met recidiverende oppervlakkige tromboflebitiden aan de benen ondanks behandeling met acenocoumarol. Deze werden beschreven als pijnlijke, verspringende, rode plekken met wisselende lokalisaties aan onder- en bovenbenen. De milt was tot 5 cm onder de ribbenboog palpabel. Op verdenking van een maligne proces werd in november 1969 splenectomie verricht. Ondanks ontstolling met acenocoumarol ontstonden postoperatief ernstige, recidiverende, oppervlakkige tromboflebitiden aan beide benen en ontwikkelde zij vage buikklachten. Bij röntgenologisch onderzoek van de maag waren er aanwijzingen voor varices in het distale deel van de oesophagus. Bij laparotomie in december 1969 werd trombose van de vena portae vastgesteld. Ondanks voortgezette ontstolling traden in augustus 1970 kortdurende aanvallen op van een doof, prikkelend gevoel rond de linker mondhoek en in de linker arm. Bovendien ontstonden pijnlijke, rode, gezwollen vingertoppen van de linker hand. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie (aantal trombocyten $1700 \times 10^9/l$). Op behandeling met P 32 werd het aantal trombocyten normaal en verdwenen de pijnlijke vingers, oppervlakkige tromboflebitiden en de voorbijgaande neurologische uitvalsverschijnselen. In april 1975 kreeg zij opnieuw last van pijnlijke vingertoppen bij een trombocytenaantal van 654 tot $911 \times 10^9/l$. Op acetylsalicylzuur verdwenen de klachten gedurende drie dagen. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleef zij klachtenvrij.

A-4, man, geb. 15-5-1925.

In mei 1972 kreeg hij voor het eerst pijn in de rechter vijfde teen. De pijn nam toe bij lopen en breidde zich uit naar de rechter laterale voetrand en voorvoet. In december 1972 werd pijnlijke roodheid met blauwverkleuring vastgesteld. Begin januari 1973 ontstond verdere progressie van de klachten met blaarvorming. Hij werd behandeld met bedrust, rheomacrodex-infuzen, vaatverwijdende middelen en ontstolling met coumarine. Eind januari 1973 verdwenen de klachten maar hij kreeg last van kortdurende, spontane, samensnoerende, retrosternale pijn aanvallen. Deze aanvallen traden onafhankelijk van inspanning en emotie op, zowel overdag als 's nachts met een frequentie van twee à driemaal per etmaal. Het E.C.G. tijdens een angineuze pijn aanval toonde verhoging van ST-segmenten (Prins Metal variant van angina pectoris). Bij coronaire angiografie was de ramus descendens van de linker coronaire arterie vrijwel geheel afgesloten.

Bij preoperatief stollingsonderzoek bleek het aantal trombocyten verhoogd, $694 \times 10^9/l$. De milt was 2 cm onder de ribbenhoog palpabel. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie. Er werd een veneuze bypass aangelegd tussen de aorta en ramus descendens anterior van de linker coronaire arterie. Postoperatief werd ontsteld met coumarine in combinatie met acetylsalicylzuur 500 mg per dag. Enkele maanden na behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. De behandeling met acetylsalicylzuur werd gestaakt en coumarine voortgezet. Patient bleef klachtenvrij tot januari 1981. Hij kreeg nu brandende pijn in de voor- en onderzijde van de eerste en tweede teen rechts, en in de toppen van de duim, wijsvinger en pink rechts. De pijnlijke huidgedeelten waren vlekkelig donkerrood, warm en licht gezwollen. De pijn ontstond in de ochtend na lopen, nam toe in de loop van de dag en verdween 's-nachts. In rust met de rechter voet omhoog verdween de pijn geleidelijk. Nadat de pijn was weggetrokken bleven de plaatsen, waar de pijn zich had voorgedaan, geruime tijd gevoelig. Het aantal trombocyten was verhoogd, $487 \times 10^9/l$. Er was hier sprake van een recidief primaire trombocytemie met erytromelalgie. Natriumsalicylaat had geen effect. Enkele uren na toedienen van 500 mg acetylsalicylzuur verdween de pijn gedurende twee tot drie dagen.

A-5, man, geb. 20.1.1928.

Begin 1974 kreeg hij last van een pijnlijke, linker grote teen met aanvankelijk rode, later blauwe verkleuring. 's-Nachts was de pijn erger en sliep hij met de linker voet buiten de dekens. De pijn wisselde in ernst van prikkelend tot brandend en nam toe bij lopen en staan. In april 1974 was de linker grote teen cyanotisch gezwollen met een strakke atrofische huid, drukpijnlijk en voelde warm aan. Later ontwikkelde zich een steriele nagelriemnecrose. De perifere arteriële pulsaties waren alle aanwezig. Het aantal trombocyten was bij herhaling hoog, $930 \times 10^9/l$. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie met erytromelalgie. Na behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleven de klachten uit.

A-6, man, geb. 18-9-1940.

Begin juni 1973 kreeg hij voor het eerst kortdurende typische angineuze klachten gevolgd door een myocardinfarct op 20 juli 1973. Het aantal trombocyten bleek verhoogd, $810 \times 10^9/l$. Tijdens behandeling met marcoumar constateerde zijn huisarts in september 1973 een aanval van geheugenverlies en desoriëntatie in de tijd van gedurende één uur. De milt was twee vingers palpabel. Op grond van toename van de trombocyten ($740 \times 10^9/l$) en toename van megakaryocyten in het beenmerg met atypische vormen werd de mogelijkheid van primaire trombocytemie overwogen.

Van juli tot december 1974 traden enkele aanvallen van voorbijgaande neurologische uitvalsverschijnselen op. Deze bestonden uit krachtsverlies, met prikkelingen van de linker lichaamshelft gepaard met een doof gevoel rond de linker mondhoek. Het E.E.G. toonde wisselende stoornissen van het fronto-temporale gebied, wat goed zou kunnen oassen bij vasculaire stoornissen. Het aantal trombocyten was nog steeds verhoogd, $742 \times 10^9/l$. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleef patient klachtenvrij.

A-7, man, geb. 41-1-1932.

Hij werd in december 1977 verwezen naar de afdeling Hematologie met reeds vijf jaar bestaande pijn in beide voorvoetzolen en grote tenen, rechts meer uitgesproken dan links. De klachten varieerden van een opgezet prikkelend gevoel tot brandende en kloppende pijn, die altijd gepaard ging met lokale roodheid, enige blauwverkleuring en warmtegevoel. De symptomen verminderden duidelijk in rust, in het bijzonder met het been omhoog, een houding waartoe hij vaak wegens de ernstige pijn gedwongen was. De klachten namen toe bij het dragen van dichte schoenen en warme sokken, bij lopen en staan. 's Nachts sliep hij meestal met de voeten buiten de dekens. Wandelen met blote voeten in koud water langs de zee kust gaf opmerkelijke verbetering van de pijn. Herhaaldelijk traden ook lokale rode, kleine, pijnlijke plekken aan de bovenbenen op. Door verschillende specialisten, die hij bezocht, werd geen diagnose gesteld. Er bleek hier sprake van primaire trombocytemie gepaard met erytromelalgie. Met indomethacine 3 x dd 25 mg verdwenen de klachten. Een dag na staken van de indomethacine traden prikkelingen in de bal van de rechter voet op, welke na enkele dagen toenamen tot een brandende pijn. Dit belette hem het normale afwikkelen van zijn voeten bij lopen. Bij afhangen van de benen verergerde de pijn en trad acrocyanose op. Ook waren opnieuw pijnlijke rode geïndureerde plekken aanwezig met een doorsnede van enkele centimeters in de huid van het rechter bovenbeen. Thermografie van beide voetzolen en bovenbenen worden besproken in Hoofdstuk V. Bij onderzoek was de huid van de bal van de rechter voet zool vlekkelig rood en gezwollen, drukpijnlijk en voelde warm aan. Enkele uren na toedienen van 500 mg acetylsalicylzuur verdwenen de symptomen volledig gedurende twee tot drie dagen. Met 500 mg acetylsalicylzuur was hij geheel klachtenvrij. Na herhaaldelijk staken van acetylsalicylzuur ontstonden dezelfde symptomen. Zes dagen na staken van acetylsalicylzuur werden huidbiopsieën verricht uit de bal van de rechter voet zool voor histologisch onderzoek. Deze worden besproken in hoofdstuk VII.

A-8, man, geb. 13-10-1940.

In mei 1979 zagen wij hem wegens sedert drie jaar bestaande, heftige pijn in beide voorvoeten en tenen. Aanvankelijk waren de tenen matig pijnlijk met het gevoel alsof er splinters in staken. In de loop van de jaren was er een duidelijke verergering van de klachten, waarbij uiteindelijk de patient liep met de tenen opgetrokken of op de hielen. Beide voorvoeten en tenen waren erg warm, rood en gezwollen, zodanig dat zijn schoenen hem niet meer pasten. De klachten namen toe bij lopen en verminderden pas na uren rusten met de benen omhoog. Er was enige toename van pijn bij het nemen van een warme douche. Koud water baden gaven enige en kortdurende verlichting van de pijn. 's Nachts sliep hij met beide voeten buiten de dekens. De laatste maanden kreeg hij tintelingen in beide handen met roodheid van de vingertoppen.

Met 500 mg acetylsalicylzuur verdween de pijn na enkele uren en de verschijnselen van roodheid, zwelling en warmte in de loop van enkele dagen. De diagnose primaire trombocytemie met erytromelalgie werd gesteld. Na tijdelijk staken van acetylsalicylzuur kwamen bovengenoemde symptomen na verloop van drie dagen in alle hevigheid weer op. Ook ontstonden er enkele pijnlijke rode plekken in de huid van beide bovenbenen. Thermografie van beide voetzolen worden besproken in hoofdstuk V. Vijftien dagen na staken van acetylsalicylzuur werden huidbiopsieën genomen uit de bal van de rechter voet zool. De histologische coupes van het biopsie worden besproken in hoofdstuk VII. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten

normaal. De erytromelalgische klachten bleven na staken van acetylsalicylzuur uit.

A-9, man, geb. 6-3-1921.

In 1972 kreeg hij last van pijn in de vierde teen links. Een cardioloog vond in maart 1973 cyanose van de vierde en vijfde teen links met bovendien een gangreneus defekt van de nagelriem van de vierde teen links. De perifere pulsaties van de beenarteriën waren bij palpatie en oscillografie normaal. De gangreneuze plek van de vierde teen genas na enkele weken. Ondanks behandeling met vaatverwijdende middelen en phenprocoumon bleven de tenen in de periode van 1973 tot 1975 pijnlijk en blauwverkleurd. Het aantal trombocyten was bij herhaling verhoogd van 524 tot 605 x 10⁹/l. De klachten namen toe bij lopen tot een brandende pijn. Bij afhangen van de benen trad sterke cyanose van de voorvoet en tenen op. Bij zitten met de benen horizontaal verdween de pijn en acrocyanose. In oktober 1975 ontstond plotseling een gangreneuze plek in de top van de vierde teen rechts, een maand later gevolgd door gangreen van de distale phalanx, zonder tekenen van infectie. Bij onderzoek waren bovendien de gehele linker voorvoet en tenen pijnlijk, rood en gezwollen. Na verwijzing naar de afdeling Hematologie van het A.Z.R.D. stelden wij de diagnose primaire trombocytemie met erytromelalgie en gangreen van een teen. Het analgetisch effect van acetylsalicylzuur hield langduriger aan. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. De microvasculaire stoornissen genazen volledig. Tot op heden bleef patient klachtenvrij en het aantal trombocyten normaal.

A-10, man, geb. 15-7-1930.

Hij kreeg in 1972 last van een pijnlijke rechter grote teen met geringe cyanose. De perifere arteriële pulsaties waren normaal. Het urinezuurgehalte was licht verhoogd. Verschijnselen van jicht ontbraken. Op behandeling met indomethacine tweemaal daags 25 mg verdween de pijn. In 1974 werd wegens een gangreneuze ontsteking van de nagelriem van de rechter grote teen nagelextractie verricht. In de periode van 1974 tot 1976 trad met perioden pijn in de rechter voet op. In april 1976 werd hij verwezen naar de afdeling Hematologie met ernstige pijn in de rechter voorvoet en tenen gepaard met gangreen van de nagelriem van de rechter grote teen. De pijn nam toe bij lopen. Hij sliep met de voet buiten de dekens. Bij absolute rust met het been omhoog had hij geen klachten en waren beide voeten koud, vooral de rechter grote teen. Bij afhangen van de benen trad acrocyanose op, die verdween bij heffen van het been. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie met erytromelalgie, gevolgd door perifeer gangreen van een teen. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. De ischemische symptomen verdwenen. De remissie handhaafde zich tot op heden.

A-11, vrouw, geb. 7-10-1906.

In december 1978 zagen wij haar met een hemorragische diathese bij gebruik van analgetica wegens pijn in de rechter voet. Sedert tweeënhalf jaar had zij last van brandende pijn in de rechter voorvoet, met name in de bal, de grote en derde teen en in de hiel. De pijn nam toe bij lopen en het dragen van pantoffels. Zij sliep met de rechter voet buiten de dekens. Door de pijn liep zij moeilijk en rustte veel, meestal met het been omhoog, wat duidelijk verlichting gaf. De pijn was zodanig ernstig, dat zij niet buiten analgetica kon. Enkele uren na één tablet Orphenisal (225 mg acetylsalicylzuur, 160 mg fenacitine, 30 mg coffeïne en

25 mg orfenadrinecitraat) verdween de pijn en bleef twee dagen weg. Wegens hoofdpijn, die werd toegeschreven aan orphenisal werd brufen voorgeschreven waarvan het analgetische effect slechts twaalf uur aanhield. Zij had vaak blauwe plekken na stoten. Wegens ecchymosen op de laterale thoraxwand links en op de stuit werd zij verwezen naar de polikliniek hematologie. Binnen een dag na staken van brufen op 5-12-1978 ontwikkelde zij opnieuw pijn in de rechter voorvoet en tenen. Na enkele dagen waren bij onderzoek de grote teen, de bal van de rechter voet en het achillespeesgebied rood, warm, drukpijnlijk en gezwollen. De perifere arteriële pulsaties waren normaal aanwezig. De milt was twee vingers palpabel. De diagnose primaire trombocytemie gepaard met erytromelalgie werd gesteld. Met 500 mg acetylsalicylzuur per dag verdween de pijn en voelden de tenen koud aan. De huid van de voorvoet en tenen was atrofisch en werd sterk cyanotisch na afhangen van het been. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. Tot op heden heeft zij geen pijn en traden geen bloedingsverschijnselen meer op.

A-12, man, geb. 23-8-1912.

In december 1975 werd hij door zijn huisarts verwezen met een ijzergebreksanemie (Hb 3.8 mmol/l) en sterke toename van het aantal trombocyten ($1932 \times 10^9/l$). Sedert enkele jaren klaagde hij over prikkelende pijn in de voeten, rechts meer uitgesproken dan links. De pijn nam toe na lopen en was in rust meestal afwezig. Na één aspirine verdween de pijn en kwam na twee tot drie dagen terug. Om deze reden gebruikte hij sedert ruim een jaar één-tot tweemaal per week één aspirine. Er waren geen aanwijzingen voor een bloedingsneiging. Bij röntgenologisch onderzoek van de tractus digestivus werd een oud ulcus duodeni vastgesteld. De faeces benzidine reactie was bij herhaling negatief. De diagnose primaire trombocytemie werd gesteld. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. Na substitutie met ferrofumaraat steeg het hemoglobinegehalte tot 10 mmol/l.

In mei 1977 ontstond een recidief trombocytemie (aantal trombocyten $1900 \times 10^9/l$), met prikkelende pijn in de linker voorvoet. Een volgend recidief trombocytemie in maart 1978 (aantal trombocyten $1500 \times 10^9/l$), ging gepaard met pijnlijke voeten. Met busulfan werd de trombocytemie telkens in remissie gebracht. Hier ontstond in 1979 een polycytemia vera (Hb 11.1 mmol/l, Ht 0.56, ery's $6.5 \times 10^{12}/l$, erytrocytenvolume 58 ml/kg, plasmavolume, 52 ml/kg), gepaard met trombocytemie (trombocyten $2100 \times 10^9/l$). Ook nu had hij geen last van pijnlijke voeten.

A-13, vrouw, geb. 21-7-1909.

In mei 1976 ontstond een pijnlijke, koude, cyanotische wijsvinger en pijnlijke rode, warme, gezwollen vingertoppen van de overige vingers van de rechter hand. De pijn was prikkelend van aard en wisselde in intensiteit. Bij vastpakken van voorwerpen nam de pijn toe. Het distale deel van de rechter wijsvinger was diep cyanotisch en voelde koud aan, terwijl de toppen van de andere vingers rood, glanzend gezwollen, pijnlijk en warm waren. Daarnaast traden sinds een jaar spontaan pijnlijke rood-blauwe plekken op, verspreid over het lichaam, met name in de knieholten, kuit, bovenbenen, nates en rug, welke zonder te verkleuren spontaan verdwenen. Deze pijnlijke plekken werden geduid als recidiverende aderontstekingen. Er was hier sprake van primaire trombocytemie, gepaard met erytromelalgie van vier vingers en ischemie van één vinger van de rechter hand. Bovendien bestond er een lichte ijzergebreksanemie (Hb 7.1, Ht 0.35, ery's $4.9 \times 10^{12}/l$, MCV 71 fl, serum ijzer 8 $\mu\text{mol/l}$, transferrine 106 $\mu\text{mol/l}$). Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal.

De pijn in de vingertoppen verdween. Na substitutie met ferrofumaraat stegen het hemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten tot polycytemische waarden (Hb 11.9 mmol/l, Ht 0.63, ery's $7.1 \times 10^{12}/l$). Herhaaldelijke recidieven trombocytemie werden behandeld met busulfan en acetylsalicylzuur.

A-14, man, geb. 25-3-1917.

Hij was sedert twaalf jaar bekend met polycytemia vera en werd afwisselend behandeld met aderlatingen en busulfan. In mei 1978 werd wegens sterke miltvergroting tot 14 cm onder de ribbenbogg en een matige pancytopenie (Hb 5.0 mmol/l, leukocyten $3.7 \times 10^9/l$, trombocyten $66 \times 10^9/l$) splenectomie verricht. De milt woog 2095 gram, waarin extramedullaire hematopoïese en enkele miltinfarcten werden gezien. Postoperatief herstelden de bloedwaarden zich : Hb 8.3 mmol/l, leukocyten $13.9 \times 10^9/l$. Hij werd profylactisch behandeld met 500 mg acetylsalicylzuur per dag wegens het stijgen van het aantal trombocyten, $1028 \times 10^9/l$. Na staken hiervan ontstond na enkele dagen een pijnlijke rode zwelling van de grote en kleine teen en van de laterale voetrand rechts. De pijn was prikkelend van aard en nam bij lopen toe. Bij zitten met het been omhoog was de pijn vrijwel geheel afwezig. Na 500 mg acetylsalicylzuur verdween de pijn na een half uur gedurende drie dagen. Met 500 mg acetylsalicylzuur om de dag was hij klachtenvrij. Van behandeling met busulfan werd afgezien wegens sterke myelofibrose in het beenmergbipt.

A-15, man, geb. 29-4-1918.

In juli 1971 kreeg hij voor het eerst typische angineuze klachten gevolgd door een myocard infarct, waarop behandeling met marcoumar en inderal werd ingesteld. In september 1971 ontstonden pijnlijke voeten, links erger dan rechts. De pijn nam toe bij lopen. In rust met de benen horizontaal had hij vrijwel geen last. In oktober 1971 werd de tweede linker teen pijnlijk en cyanotisch met een gangreneuze plek in de top. In februari 1972 had hij enige tijd last van een zeer pijnlijke linker voet die hem het lopen belette. De arteria dorsalis pedis en tibialis posterior waren beiderzijds duidelijk palpabel. Bij reflex plethysmografie waren in de linker grote teen de arteriële pulsaties sterk verminderd en in de rechter grote teen verzwakt aanwezig. De diagnose polycytemia werd gesteld. Het aantal trombocyten was $600 \times 10^9/l$. De behandeling bestond uit aderlatingen. In januari 1975 werden de circulatiestoornissen in linker voet progressief. Hij werd uiteindelijk opgenomen met gangreen van de hele voorvoet op de afdeling Chirurgie en werd door ons in consult gezien. Er bleek hier sprake van trombocytemie (trombocytenaantal $830 \times 10^9/l$) bij polycytemia vera in remissie (Hb 8.2 mmol/l, Ht 0.44, erythrocyten $6.1 \times 10^{12}/l$, MCV 72 fl). Bij arteriografie werden vernauwingen en afsluitingen van de grote arteriën vastgesteld. Op 12 februari 1975 werd onderbeensamputatie verricht. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal.

A-16, vrouw, geb. 26-3-1912.

Sedert 1972 had zij last van pijnlijke vingers en tenen met blauwverkleuring. Daarnaast klaagde zij sedert enkele jaren over vaak continu aanwezige hoofdpijn, voornamelijk rechts gelokaliseerd. Sedert 1975 traden plotselinge aanvallen van duizeligheid op, waarbij zij slap ter been werd, door de knieën zakte en steun zocht om vallen te voorkomen. Tijdens zo'n aanval geraakte zij enige minuten bewusteloos. Haar was opgevallen dat na één tablet aspirine de pijn in de vingers en de hoofdpijn snel verdwenen en pas na enkele dagen terugkwamen. Zij gebruikte op eigen initiatief twee à driemaal per week aspirine en was hiermee

klachtenvrij. Zij werd in juni 1976 opgenomen wegens primaire polycytemie (Hb 13 mmol/l, Ht 0.68, erythrocyten $7.9 \times 10^{12}/l$, trombocyten $602 \times 10^9/l$). Er bleek hier ook sprake van trombocytemie gepaard met erytromelalgie. Na behandeling van de polycytemia vera met aderlatingen bleef de trombocytemie bestaan. In oktober 1976 ontstond drie dagen na staken van acetylsalicylzuur prikkelende brandende pijn met roodheid en zwelling van alle vingertoppen, van de voorvoetzool, laterale voetrand, eerste en vijfde teen van de rechter voet. Rust met het been horizontaal gaf duidelijke verlichting, de pijn was dan uit te houden. Bij afhangen van de benen nam de pijn in geringe en bij lopen in ernstige mate toe, zodanig dat deze haar het lopen volledig belette.

Bij onderzoek waren alle vingertoppen, de eerste en de vijfde teen, de laterale voetrand en voorvoetzool van de rechter voet diep rood van kleur, drukpijnlijk, warm en gezwollen bij palpatie. Anderhalf uur na 500 mg acetylsalicylzuur verdween de pijn en de volgende ochtend waren ook de roodheid en zwelling verdwenen. Het gunstige effect hield twee tot drie dagen aan. Glafenine en pentazocine tot zes tabletten per dag gaven nauwelijks verlichting van de pijn. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleven de klachten uit.

A-17, vrouw, geb. 24-10-1930.

Sedert 1977 werd zij wegens polycytemia vera behandeld met P32 en aderlatingen. In augustus 1978 ontstonden pijnklachten in de vingertoppen van de linker hand. De gehele linker hand was pijnlijk, met een stijf gevoel en verminderde spierkracht. Vastpakken van voorwerpen met de linker hand was pijnlijk. De pijn werd omschreven als prikkelend, kriebelend en gloeiend van aard. Koud water gaf kortdurende verlichting.

Bij onderzoek was de linker hand duidelijk gezwollen zonder tekenen van oedeem. De vingertoppen waren dieprood van kleur met geringe cyanose, gezwollen met glanzend strakke huid, warm en drukpijnlijk bij betasten. Het aantal trombocyten was verhoogd, $600 \times 10^9/l$. De diagnose werd gesteld op trombocytemie gepaard met erytromelalgie bij polycytemia vera in remissie. 500 mg acetylsalicylzuur had direkt een gunstig effect op de klachten en hield enkele dagen aan. Patiënte weigerde behandeling met busulfan. Met 350 mg acetylsalicylzuur per dag bleef zij klachtenvrij. Herhaaldelijke aderlatingen als behandeling van de polycytemia vera waren noodzakelijk.

A-18, man, geb. 8-11-1909.

In september 1975 trad de eerste duizeling met valneiging op. Hij bemerkte bij het lopen krachtsverlies in het rechter been. Vanaf deze periode had hij ook vaak last van pijnlijke cyanose van de rechter voet en soms ook van de vingertoppen van de linker hand. Wegens pijnlijke voeten gebruikte hij pijntabletten waarin acetylsalicylzuur. Drie dagen na staken van deze tabletten kreeg hij pijn in de rechter voet, gelokaliseerd in de vouden van de tenen, de hiel en de bal van de voet. Het nam toe tot een branderige en zoals hij het zelf uitdrukte "helse pijn" die hem het lopen belette en waardoor hij genoodzaakt was medische hulp in te roepen.

In juni 1977 werd hij opgenomen op de afdeling Hematologie van het A.Z.R.D. met een uitgesproken beeld van polycytemia vera. Hij was op de afdeling neurologie bekend met een hemi-parkinsonisme gekombineerd met pyramidale afwijkingen in het kader van een multi-infarct dementieel beeld.

Bij onderzoek was de rechter voorvoetzool rood-blauw, drukpijnlijk, gezwollen en voelde warm aan.

Het laterale deel van het rechter onderbeen en de enkel toonde een drukpijnlijke, rode, warme zwelling. De diagnose werd gesteld op polycytemia vera gepaard met trombocytemie en erytromelalgie. Natriumsalicylaat had geen effect op de pijn. Na 500 mg acetylsalicylzuur verdween de pijn volledig. Dit gunstige effect hield twee dagen aan. Patient drukte het als volgt uit: "aspirine stilt de pijn en voorkomt de pijn op langere termijn dan je zou mogen verwachten". Bij 500 mg acetylsalicylzuur om de twee dagen had hij geen last. Na behandeling van de polycytemia vera met aderlatingen bleef het aantal trombocyten verhoogd. Drie dagen na staken van acetylsalicylzuur ontstonden opnieuw bovengenoemde klachten en symptomen in de rechter voet en onderbeen. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleven de klachten uit.

A-19, man, geb. 8-7-1906.

In 1977 werd polycytemia vera vastgesteld. Hij werd behandeld met aderlatingen. Een jaar later ontwikkelde hij een pijnlijke rechter voorvoet en enkel. De pijn nam toe bij lopen en verminderde in rust. Bij onderzoek was het gebied rond de malleolus medialis rechts rood gezwollen, drukpijnlijk en voelde warm aan. Ook de rechter voorvoet was aangedaan met uitgesproken rode, pijnlijke zwelling van de grote teen. Enkele uren na acetylsalicylzuur verdween de pijn gedurende drie dagen. De diagnose werd gesteld op trombocytemie gepaard met erytromelalgie bij polycytemia vera in remissie. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. De erytromelalgie bleef na staken van acetylsalicylzuur uit.

A-20, man, geb. 19-11-1910.

In januari 1975 werd hij opgenomen op de afdeling hematologie van het A.Z.R.D. met microvasculaire, occlusieve verschijnselen van de tenen. Hij was sinds 1965 bekend met polycytemia vera en werd behandeld met aderlatingen. Het aantal trombocyten was vanaf 1965 persistent verhoogd met waarden tussen $800 - 1000 \times 10^9/l$. In 1970 traden recidiverende neusbloedingen en een ernstige nabloeding na tandextractie op. In oktober 1974 trad een prikkelende pijn met cyanose van de derde teen rechts op. In december 1974 nam dit toe tot een aanhoudend prikkelend, vervelend gevoel van de gehele voorvoet en tenen. In januari 1975 was de pijn zodanig in intensiteit toegenomen dat hij op kantoor met schoenen uit en de benen omhoog werkte. De pijn nam toe bij lopen. Er ontwikkelde zich een necrotische plek in de top van de derde teen rechts.

Bij onderzoek waren de rechter voorvoet en tenen paars-rood, drukpijnlijk, warm en gezwollen met een necrotische plek in de top van de derde teen rechts. Er was hier sprake van polycytemische trombocytemie gepaard met erytromelalgie en perifere ischemie. Acetylsalicylzuur had een gunstig effect dat enkele dagen aanhield. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleef patient klachtenvrij.

A-21, vrouw, geb. 12-10-1919.

Zij kreeg in juli 1976 klachten van gloeiende, brandende pijn gepaard met zwelling en acrocyanose van de linker duim en wijsvinger. Daarbij was zij vermoeid, had last van hoofdpijn en jeuk na een warm bad. De huisarts verwees haar met de waarschijnlijke diagnose polycytemia vera met trombocytose en perifere doorbloedingsstoornissen, die het gevolg zouden kunnen zijn van microtrombotische fenomenen. Op behandeling met acetylsalicylzuur verdwenen de klachten. Drie dagen na staken van acetylsalicylzuur ontstonden opnieuw dezelfde klachten van goed

uithoudbare, prikkelende, brandende pijn in alle vingertoppen. De vingertoppen waren rood, cyanotisch, gezwollen, drukpijnlijk en warm bij palpatie. Vastpakken van voorwerpen met de vingers was pijnlijk. De diagnose polycytemia vera en trombocytemie werd bevestigd en ging gepaard met erytromelalgie. Met 500 mg acetylsalicylzuur om de dag was zij klachtenvrij. Op behandeling met busulfan daalde het aantal trombocyten tot normale waarden en bleven de klachten uit. Bij een volgend recidief van polycytemia vera in 1978 met een normaal aantal trombocyten had zij geen last van pijnlijke vingers.

A-22, vrouw, geb. 27-10-1911.

In de periode 1970 - 1972 had zij last van branderige, rode gloeiende plekken rond de enkels en op onder- en bovenbenen beiderzijds, welke gedurende meerdere dagen tot een week aanwezig waren en restloos verdwenen. Zij had toen ook een zeer pijnlijke, rood-blaauwe gezwollen duim. Daarnaast klaagde zij over vermoeidheid, hoofdpijn en jeuk na een warm bad. De milt was 3 cm onder de ribbenboog palpabel. De diagnose werd gesteld op polycytemia vera. Het aantal trombocyten bedroeg $482 \times 10^9/l$. Zij werd behandeld met aderlatingen gevolgd door busulfan. Het hemoglobinegehalte en trombocytenaantal werden normaal en alle klachten verdwenen tot 1976. Zij kreeg toen prikkelende, brandende pijn in de vingertoppen links gepaard met zwelling en roodheid. Bij vastpakken van een warme beker melk nam de pijn toe. Er was sprake van een recidief polycytemia vera en trombocytemie, gepaard met erytromelalgie. Bij dubbelblind onderzoek had acetylsalicylzuur direct effect dat twee tot drie dagen aanhield. Dit in tegenstelling tot glafenine, dat slechts gering en zeer kortdurend pijnstilling gaf. Met 500 mg acetylsalicylzuur per dag was zij klachtenvrij. Op behandeling met busulfan werd de polycytemia vera met trombocytemie in remissie gebracht en bleven de klachten uit.

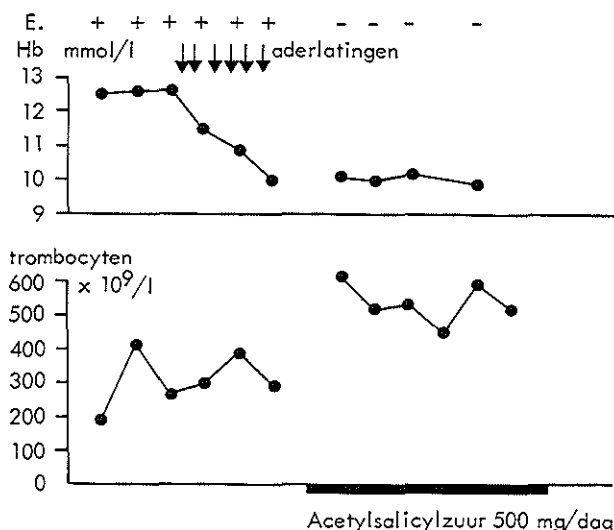
A-23, vrouw, geb. 30-1-1904.

In mei 1978 werd zij opgenomen met klachten van moeheid, hoofdpijn, duizeligheid en jeuk na een warm bad. Zij was zes kilogram vermagerd bij een goede eetlust. Ook klaagde zij over een pijnlijke, rode, warm aanvoelende rechter voorvoet en grote teen. De pijn was goed uit te houden, nam toe bij lopen en verminderde in rust. Zij sliep met de voeten buiten de dekens. De milt was twee vingers onder de ribbenboog palpabel. Met 500 mg acetylsalicylzuur per dag verdween de pijn. De diagnose werd gesteld op polycytemia vera met trombocytemie en erytromelalgie. Na behandeling van de polycytemia vera met aderlatingen verdwenen de klachten van moeheid, hoofdpijn en duizeligheid. De trombocytemie bleef bestaan. Twee dagen na staken van acetylsalicylzuur ontstond opnieuw branderige pijn met roodheid en warmte van de rechter voorvoetzool en grote teen, maar nu ook in de linker wijsvinger. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal en bleven de klachten uit.

A-24, man, geb. 1-8-1909.

Hij kreeg in februari 1980 last van prikkelende en branderige pijn met een warm gevoel in de vingertoppen links. Dit breidde zich uit tot de vingers en de handpalm behalve de duim. Hij was huiverig met de linker hand iets vast te pakken om uitlokking of verergering van pijn te voorkomen. De aangedane vingers waren rood, gezwollen en werden cyanotisch bij afhangen van de arm. In juni 1980 werden deze vingers koud, blauw, maar bleven gezwollen en pijnlijk met bewegingsbeperking en verminderde knijpkracht in de linker hand. De pinkmuis was vlekkelig rood gezwollen, drukpijnlijk en voelde warm aan. De arteria radialis pulseerde goed. De milt

was palpabel tot 4 cm onder de ribbenboog. Bij laboratoriumonderzoek werd polycytemia vera vastgesteld: Hb 12.5 mmol/l; Ht 0.66; erythrocyten $9.9 \times 10^{12}/l$; MCV 67 fl; leukocyten $19 \times 10^9/l$; trombocyten 292 tot $400 \times 10^9/l$. Na behandeling van de polycytemia vera met aderlatingen, Hb 10.0 mmol/l; Ht 0.53; erythrocyten $8.0 \times 10^{12}/l$, bleven de klachten in de linker hand onveranderd aanwezig (figuur x). Een huidbiopsie uit de pinkmuis toonde typische afwijkingen voor erytromelalgie. Met 500 mg acetylsalicylzuur per dag verdween de erytromelalgie van de pinkmuis en ook de pijn uit de vingers en steeg het aantal trombocyten significant tot $533 \pm 61 \times 10^9/l$ (figuur x).



Figuur x. Het effect van aderlatingen en behandeling met acetylsalicylzuur op erytromelalgie (E) en aantal trombocyten bij een patient met polycytemia vera.
+ : aanwezig; - : afwezig.

De aangedane vingers waren tijdens behandeling met acetylsalicylzuur na enkele weken niet meer gezwollen maar voelden koud aan. Bij arteriografie van de linker hand, verkregen middels punctie van de arteria brachialis, werd de oppervlakkige handarcade niet gevuld. Vingerarteriën ontbraken of vertoonden plotselinge afsluiting (hoofdstuk III, foto 2). De verminderde functie van de linker hand herstelde zich na enkele maanden. De diagnose kon worden gesteld op polycytemische trombocytemie met erytromelalgie gevolgd door arteriële insufficiëntie van de vingers van de linker hand.

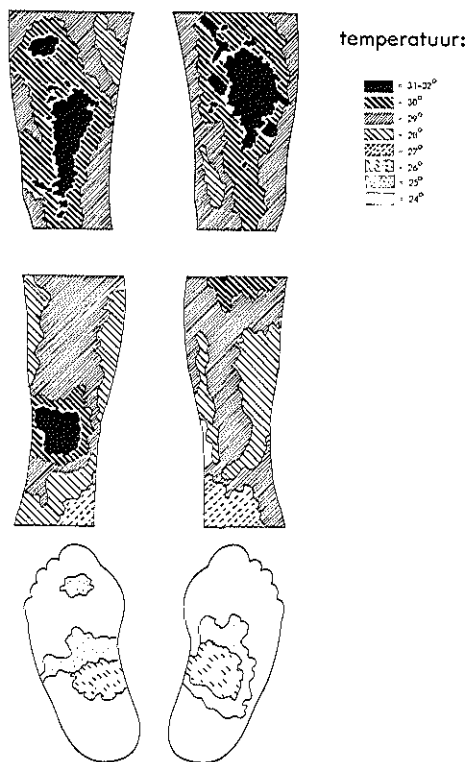
A-25, man, geb. 21-10-1939.

In de zomer van 1979 ontstond pijnlijke, rood-blaauwe zwelling van de vierde en vijfde teen rechts. Toename van pijn, cyanose, door de patient aangeduid als "zwarte" tenen, en een necrotische plek in de top van de kleine teen rechts traden op in september 1979. Later kreeg hij last van een rode, brandend pijnlijke plek in het distale deel van het linker onderbeen. Bij opname op een chirurgische afdeling in januari 1980 werden pijnlijke, warme, rood-blaauwe vierde en vijfde teen rechts en derde teen links vastgesteld. Bij rust en hooghouden van het been nam de

pijn af en verdween de cyanose. In warm water nam de pijn toe. De capillaire "refill" was goed. De arteriële pulsaties waren normaal. De histologie van een wigexcisie uit de vierde teen rechts werd als volgt beschreven: "Een huidlapje van 8 bij 5 mm toonde aan het oppervlak loslating van de epidermis door necrose. De arteriolen hadden een verdikte intima met vernauwd lumen door proliferatie van fibroblastachtige cellen zonder overtuigende tekenen van vasculitis. Meerdere arteriolen waren geheel of gedeeltelijk afgesloten door verse of organiserende trombus massa (hoofdstuk VII, foto 9 en 10). De ziekte van Bürger werd overwogen.

Patient werd roken ontraden en ontstolt met coumarine. De pijn bleef. Glafenine hielp niet. Uiteindelijk bleek met 25 mg indomethacine de pijn na één tot twee uur te verdwijnen en werden de tenen minder warm. De volgende dag kwamen weer stekende prikkelende sensaties opzetten. Met tweemaal daags 25 mg indomethacine had hij geen klachten. Een geconsulteerde internist stelde de diagnose trombocytemie met erytromelalgie, schreef acetylsalicylzuur 500 mg per dag voor en verwees patient in december 1980 naar de afdeling hematologie van het A.Z.R.D. voor specieel onderzoek. Enkele dagen na staken van Ascal ontstonden rode, warme, drukpijnlijke plekken in beide bovenbenen. Een grote, rode, warme zwelling verscheen op het distale deel van het linker onderbeen en ging gepaard met "verschrikkelijke gloeiende brandende pijn als vuur". Hij had nu geen last van de voetzolen of tenen. Het thermogram is weergegeven in figuur Y.

Figuur Y. Isothermogram van beide benen lateraal en van de voetzolen bij patient A25 met erytromelalgie.



B-1, man, geb. 22-6-1922.

In 1972 ontwikkelde hij pijnlijk gezwollen, warm aanvoelende acrocyanose van de top van de rechter ringvinger en rechter pink. In de top van de rechter ringvinger ontstond vrij plotseling een kleine gangreneuze plek. De diagnose werd gesteld op polycytemia vera. Het aantal trombocyten bedroeg $600 \times 10^9/l$. De behandeling bestond uit aderlatingen. Drie jaar later in oktober 1975 ontwikkelde zich voor het eerst een hemorragische diathese bestaande uit grote blauwe plekken na stoten met een doorsnede van tien à vijftien centimeter. In februari 1974 trad een ernstige nabloeding op na extractie van een hoektand. Dit ging gepaard met veel bloedverlies, voornamelijk in klonters. Ondanks tamponade bloedde de wond tot de volgende dag en na overhechting, hoewel in mindere mate, nog drie dagen na. In de overhechte wond van een botboring in de crista anterior rechts in oktober 1975 ontstond een groot hematoom gevolgd door uitgebreide subcutane infarctering. De diagnose werd gesteld op polycytemia vera met trombocytemie. Het aantal trombocyten bedroeg $2300 \times 10^9/l$.

B-2, vrouw, geb. 7-12-1885.

Op zesentachtig jaar in augustus 1972 werd zij opgenomen wegens heftige recidiverende neusbloedingen, die enkele dagen aanhielden ondanks tamponeren. De milt was 3 cm onder de ribbenhoog palpabel. Er bestond een ijzeregreksanemie, een sterk verhoogd aantal trombocyten, leukocytose en aanwijzingen voor een myeloproliferatieve ziekte in het sternumpunctaat. De diagnose werd gesteld op hemorragische trombocytemie. Op ijzersubstitutie steeg het hemoglobinegehalte tot normale waarden, met p32 werd het aantal trombocyten normaal. In 1974 recidiveerde de trombocytemie zonder bloedingen of perifeer vasculaire verschijnselen en zij werd opnieuw behandeld met p32.

B-3, man, geb. 17-1-1897.

In 1974 werd hij opgenomen wegens ernstige hematurie bij aanwezigheid van een forse prostaat en een blaassteen. Direct na prostatectomie volgens Miller, waarbij tevens de blaassteen werd verwijderd, traden ernstige bloedingen op uit de blaas gedurende enkele dagen, waarvoor 8 E bloedtransfusie nodig waren. Op de negende dag postoperatief ontstond een trombosebeen rechts, waarvoor hij werd ontsd met phenprocoumon. In juli 1974 ontstonden ernstige, lang aanhoudende neusbloedingen met een daling van het hemoglobinegehalte tot 5.5 mmol/l . Het aantal trombocyten bleek sterk verhoogd, $1500 \times 10^9/l$. Bij verwijdering van de Bellocqtampon trad enkele dagen later opnieuw een ernstige neusbloeding op. Uiteindelijk kwam na herhaaldelijk tamponeren de neusbloeding tot staan. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. Bloedingen traden daarna niet meer op.

B-4, vrouw, geb. 27-6-1930.

In augustus 1975 zagen wij haar wegens een groot hematoom prepatellair en uitgebreide sugilaten van het bovenbeen na een val met de bromfiets. Zij had de laatste tijd snel blauwe plekken na stoten. De milt was net palpabel. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie. Op behandeling met busulfan werd het aantal trombocyten normaal. Nieuwe bloedingsverschijnselen traden niet meer op.

B-5, man, geb. 25-4-1923.

Op éénenvijftig jaar had hij gedurende enkele maanden last van herhaaldelijke aanvallen van een drukkende pijn op de borst, onafhankelijk van inspanning of emoties. Het E.C.G. toonde repolarisatiestoornissen van het ischemische type. De transaminasen waren bij herhaling normaal. In februari 1975 trad een fikse neusbloeding op, die ophield na lokaal dichtbranden. Het aantal trombocyten was verhoogd. De diagnose werd gesteld op primaire trombocytemie.

B-6, man, geb. 10-4-1913.

In 1974 werd hij verwezen voor preoperatief stollingsonderzoek wegens nabloedingen na kiesextractie in 1973. Een verhoogd aantal trombocyten kon worden toegeschreven aan primaire trombocytemie.

Tabel III-8. De miltgrootte en gegevens van het perifere bloed bij 24 tromboocytemische patienten met erytromelalgie (A1 - 24), 6 tromboocytemische patienten met hemorragische diathese (B1 - 6) en 6 patienten met tromboocytemie zonder symptomen (C1 - 6).

P	Lft. jaar	♂/ ♀	Diagn.	Milt		PERIFERE BLOED							
				np/p	scan cm	Trombo 10 ⁹ /l	Hb mmol/l	Ht	MCV	Ery's 10 ¹² /l	Leuco 10 ⁹ /l	L.A.F. score	E/P volume
A 1	60	♀	PT	np	10.6	792	10.4	0.49	73	6.7	10	183	31 41
A 2	39	♂	PT	np	9.8	887	10	0.51	85	6.0	9	155	
A 3	42	♀	PT		5	911	8.9	0.47	87	5.4	8	109	
A 4	47	♂	PT	p	13.5	614	8.0	0.39	86	4.5	7	101	26 37
A 5	46	♂	PT	np	10.5	930	8.3	0.40	91	4.4	16	128	
A 6	33	♂	PT	p	14.3	742	9.8	0.49	85	5.8	7	139	
A 7	45	♂	PT	np	11.2	567	9.5	0.46	88	5.2	8	127	32 43
A 8	39	♂	PT	np	10.8	875	8.8	0.43	87	4.9	10	38	
A 9	51	♂	PT	np	11.2	690	8.8	0.45	86	5.5	10	103	
A10	40	♂	PT	p	14.4	1440	8.6	0.43	91	4.7	11	60	59 52
A11	72	♀	PT	p	14.8	1435	9.4	0.46	75	6.1	13	113	
A12	63	♂	PVT	np	8.0	1932	3.8/11.0	0.56 0.22 / 0.62	73	3.0 / 6.5	10	207	
A13	75	♀	PVT	np		1800	7.1/12.5	0.35/		4.9 / 7.6	28	193	45 38
A14	61	♂	PVME		5	952	8.3	0.45	80	5.6	13	236	
A15	53	♂	PVT	p	13.1	636	7.7	0.39	72	5.4	11	103	
A16	60	♀	PVT	p	14.5	1065	13.4	0.68	79	7.9	17	243	

A17	49	♀	PVT	p	15.8	728	10.9	0.57	76	7.5	8	186	60 51
A18	66	♂	PVT	p	15.9	1035	12.2	0.64	90	7.1	14	184	63 50
A19	71	♂	PVT	p	15.3	1320	13.3	0.70	105	6.4	16	219	50 40
A20	65	♂	PVT	p	14.9	1300	11.9	0.65	86	7.6	18	128	38 52
A21	55	♀	PVT	p	14.1	1085	12.1	0.61	84	7.1	13	170	43 37
A22	59	♀	PVT	p	12.5	708	11.0	0.59	79	7.5	17	168	42 35
A23	74	♀	PVT	p	14.4	950	13.1	0.72	79	9.1	9	219	54 42
A24	71	♂	PVT	p	16.6	609	12.5	0.66	66	9.9	18	215	82 46
B 1	50	♂	PVT	p		2316	10.2	0.52	83	6.3	46		38 36
B 2	86	♀	PT	p	19	2975	5.3	0.32	73	4.4	24	235	
B 3	77	♂	PT	np	11.4	1503	6.3	0.31	89	3.5	8	49	
B 4	45	♀	PT	np	13.8	1074	8.1	0.41	89	4.6	7	105	
B 5	51	♂	PT	np	10.1	1080	8.3	0.42	85	4.9	10	47	
B 6	61	♂	PT	np	11.4	737	9.0	0.49	96	5.1	8	121	
C 1	34	♂	MF	p	18.9	699	8.3	0.42	91	4.0	5	20	28 58
C 2	49	♀	PVT	s		918	11.3	0.38	74	7.3	14	140	58 62
C 3	70	♂	PT	p	15	1400	8.0	0.39	87	4.5	24	63	
C 4	58	♂	PVT	np	11.3	2500	5.0/12.7	0.63/82	60/82	6.0/7.7	23	140	44 51
C 5	58	♂	PT	np	9.9	810	10.8	0.53	98	5.1	18	118	30 38
C 6		♂	PVT	p	16	737	8.5	0.43		5.3	19	253	

L.A.F. : leukocyten alkalische fosfatase SCORE. E/P : erythrocyten/plasmavolume.

Tabel III-4. Beenmerg- en chemisch laboratoriumonderzoek bij 24 tromboocytemische patienten met erytromelalgie (A1 - 24), 6 tromboocytemische patienten met hemorragische diathese (B1 - 6) en 6 patienten met tromboocytemie zonder symptomen (C1 - 6).

P	Diagn.	Trombo 10 ⁶ /l	BEENMERG					CHEMISCH LABORATORIUM OR.				
			megakaryo- cyten	celrijk- dom	reticu- linevezels	M/E ratio	ijzer	BSE	Kreatinine	Urine- zuur	Kalium	L.D.H.
A 1	PT	792	+	N	N	2.1	-	2	73	0.29	5.0	425
A 2	PT	887	+	N	N	2.9	+	0	11	0.37	5.4	700
A 3	PT	911	++	++	+	3.3	+	1	61	0.24	5.0	565
A 4	PT	614						4	89	0.35	4.8	390
A 5	PT	930	+	N	N	3	+	2	81	0.39	5.2	530
A 6	PT	742	+	N	N	3.1	+	6	65	0.31	4.9	385
A 7	PT	567	+	N	N	2.9	+	3	85	0.36	4.6	350
A 8	PT	875	++	+	+		+	3	74	0.48	4.6	850
A 9	PT	690	+	+	+	3.2	+	52	84	0.39	4.4	530
A10	PT	1440	+	N	N	4.0	+	5	97	0.43	5.0	376
A11	PT	1435	++	+	++	1.9	-	3	73	0.35	5.6	676
A12	PVT	1932	+	++	+	1.1	-	75	84	0.24	5.1	452
A13	PVT	1800	++	++	N	1.7	-	2	97	0.53	7.1	511
A14	PVT	952	++	++	++	1.1	-	4	91	0.33	5.1	828
A15	PVT	636	++	+	+	1.6	-	63	88	0.36	4.5	362
A16	PVT	1065	++	++	+	1.2	-	3	95	0.52	5.0	743
A17	PVT	728	+	+	+	0.6	-	1	69	0.47	5.2	434

A18	PVT	1035	++	+	+	2.2	-	2	95	0.45	5.8	670
A19	PVT	1320	++	++	+	3.3	-	1	135	0.69	6.1	572
A20	PVT	1300	++	+	+	1.2	-	3	107	0.53	5.3	435
A21	PVT	1085	++	++	++	2.1	-	1	82	0.46	5.1	530
A22	PVT	708	++	++	++	1.3	-	0	73	0.54	5.3	680
A23	PVT	950	++	++	+	0.5	-	2	102	0.46	5.0	540
A24	PVT	609				1.3	-	0	95	0.77	5.5	514
B1	PVT	2316	++	++	++			0	93	0.49	7.7	700
B2	PT	2975	++	++	++	0.6	-	1	83	0.40	6.3	329
B3	PT	1503	++	N	+	2.2	+	4	84	0.24	6.2	391
B4	PT	1074	+	N	N	2.5	-	7	90	0.26	5.9	297
B5	PT	1080	++	++	++			2	85	0.32	5.4	450
B6	PT	737	+	N	+	1.8	+	36	73	0.22	5.3	324
C 1	MF	699	-	++	+++		-	3	95	0.42	4.6	806
C 2	PVT	918	++	++	++	0.6	-	1	58	0.30	5.4	911
C 3	PT	1400	++	+	++		-	16	94	0.37	5.6	685
C 4	PVT	2500	++	++	+	2.6	-	2	80	0.38	6.8	520
C 5	PT	810	+	N	N	2.5	-	1	102	0.32	5.2	460
C 6	PVT	737	++	+	++	2.1	-	6	83	0.36	4.9	633

M/E : myeloide/erythroide ratio.

Tabel IV-3. Bloedingstijd en trombocyten-aggregaties bij
twintig trombocytemische patienten met erythro-
melalgie (groep A) en zes trombocytemische
patienten met hemorragische diathese (groep B).

P	Dia.	BT	Tromb. x 10 ⁹ /l	Ht	Koll.	ADP 10 ⁻⁵ -10 ⁻⁶			Adrenaline 10 ⁻⁴ -10 ⁻⁵		SPA	PRP
A 4	PT	1 ⁴⁵	614	0.39	+	+	+	+	+	+	+	871
A 5	PT	1 ³⁰	990	0.40	+	+	+	+	+	-	-	849
A 6	PT	2 ¹⁵	742	0.49	+	+	+	+	+	+	+	1141
A 7	PT	2 ⁰⁰	567	0.46	+	+	+	+	+	+	+	1239
A 8	PT	2 ¹⁵	875	0.43	+	+	+	+	+	+	+	1345
A 9	PT	2 ⁰⁰	690	0.45	+	+	-	-	-	-	-	1933
A10	PT	2 ¹⁵	1440	0.43	-	+	-	-	-	+	+	2000
A11	PT	6 ¹⁵	1435	0.51	+	+	-	-	-	+	+	2105
A12	T	2 ¹⁵	1932	0.22	+	+	-	-	-	+	+	4321
A13	T	3 ³⁰	1800	0.34	-	-	-	-	-	+	+	4561
A15	T	1 ¹⁵	636	0.39	+	+	+	+	+	+	+	1280
A16	T	3 ¹⁵	1065	0.49	+	+	+	+	+	+	+	1829
A14	T	1 ³⁰	952	0.45	+	+	-	+	-	+	+	.
A17	T	2 ¹⁵	528	0.48	+	+	-	+	+	-	-	793
A18	PVT	1 ⁴⁵	1035	0.64	-	+	-	+	-	+	+	1780
A19	PVT	-	1320	0.53	-	+	-	-	-	-	-	2471
A20	PVT	2 ¹⁵	1300	0.55	-	+	-	-	-	+	+	940
A21	PVT	2 ³⁰	1085	0.61	-	+	-	-	-	+	+	1923
A22	PVT	1 ³⁰	708	0.59	+	+	-	-	-	-	-	1241
A23	PVT	2 ⁰⁰	950	0.67	+	+	-	-	-	+	+	1300
B 5	PT	2 ¹⁵	1080	0.42	+	+	+	+	+	-	-	2391
B 6	PT	2 ⁴⁵	737	0.49	+	+	+	+	+	+	+	1249
B 3	PT	2 ³⁰	1503	0.31	+	+	+	+	+	+	+	2589
B 4	PT	2 ¹⁵	1074	0.41	-	+	-	-	-	+	+	2108
B 2	PT	5 ¹⁵	2975	0.32	+	+	-	-	-	-	-	4869
B 1	PVT	4 ³⁰	2316	0.52	-	+	-	-	-	-	-	4229
Kontrole					+	+	+	+	+	-	-	

P : patient; Dia : diagnose; BT : bloedingstijd; Ht : hematokriet; SPA :
spontane aggregatie; PRP : plaatjesrijk plasma; PT : primaire trombocytemie;
T : trombocytemie met polycytemia vera in remissie; PVT : polycytemia vera met
trombocytemie. + : aggregatie aanwezig; - : aggregatie afwezig.

Tabel IV-7. Protrombinetijd (PTT), cefaloplastinetijd (CT), fibrinogeen (FI) en faktor VIII-stollings-activiteit (FVIII-s) en antigeen (FVIII-a) bij twintig trombocytemische patienten met erytromelalgie (groep A) en zes trombocytemische patienten met hemorragische diathese (groep B).

P	Diagn.	Tromb.	PTT	CT	FI	FVIII-s	FVIII-a	Ratio FVIII-s/a
A 4	PT	614	17	31	3.1	144	212	0.68
A 5	PT	990	15		2.5			
A 6	PT	742	16		2.9	172	185	0.93
A 7	PT	567	19	30	2.4	102	151	0.68
A 8	PT	375	16	30	2.3	36	92	0.94
A 9	PT	690	18	27	4.3	51	66	0.77
A10	PT	1440	18	40	3.2	93	104	0.93
A11	PT	1435	15	37	2.7	39	67	0.58
A12	T	1932	16	35	3.4	195	130	0.31
A13	T	1800	17	33	2.4	44	111	0.40
A15	T	636	15	31	4.6			
A16	T	1065	17	34	4.7	100	140	0.71
A14	T	952	16	32	2.9	140	244	0.52
A17	T	528	14	30	2.2	83	125	0.66
A18	PVT	1035	16	35	1.9	48	112	0.43
A19	PVT	1320	16	29	3.9	122	130	0.68
A20	PVT	1300	16		2.3			
A21	PVT	1085	17	42	2.3	61	67	0.91
A22	PVT	708	16		3.1	80	115	0.66
A23	PVT	950	15	29	2.1	98	144	0.68
B 5	PT	1080	17	25	4.2	57	105	0.54
B 6	PT	737	14	39	3.1	33	72	0.53
B 3	PT	1503	18	30	3.6	93	113	0.82
B 4	PT	1074	17	32	2.9	72	110	0.65
B 2	PT	2975	16	35	2.5	56	116	0.48
B 1	PVT	2316	16		4.3	42	80	0.53
Normaal waarde		<350	16 +2	30 +5	1.9- 3.9	60- 140	60- 140	

P : patient; PT: primaire trombocytemie; T : trombocytemie na behandeling van polycytemia vera; PVT : polycytemia vera met trombocytemie.

Literatuur

- Abels, J. (1970) persoonlijke mededeling.
- Abildgaard, U., Lie, M., Odegard, O.R. (1976). A simple amidolytic method for the determination of functionally active antithrombin III. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 36 : 109 - 113.
- Abraham, J. Ulutin, O.M., Johnson, S.A., Caldwell, M.J. (1961). A study of the defects in the blood coagulation mechanism in polycythemia vera. *Am. J. Clin. Path.*, 36 : 7 - 15.
- Adams, T., Schutz, L., Goldberg, L. (1974). Platelet function abnormalities in the myeloproliferative disorders. *Scand. J. Haemat.*, 13 : 215 - 224.
- Adamson, J.W., Fialkow, P.J., Murphy, S., Pechal, J.F., Steinmann, L. (1976). Polycythaemia vera : stem cell and probably clonal origin of the disease. *New Eng. J. Med.*, 295: 913 - 916.
- Alajouanine, Th., Gastaigne, P., Fournier, E., Cambier, J. et Auzepy, Ph. Multinévrite avec gangrène ischémique des doigts chez une femme présentant une thrombocytemie. Guérison après application de P 32. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1958, 98: 772 - 777.
- Alarcon-Segovia, D. (1973). Erythralgia in systemic lupus erythematoses. *Am. J. Science*, 226 : 149 - 151.
- Ali, M., McDonald, J.W.D. (1977). Effects of sulfinpyrazone on platelet prostaglandin synthesis and platelet release of serotonin. *J. Lab. Clin. Med.*, 89 : 868 - 870.
- Amblard, P., Leques, B., Sligneurin, W., Verdaquer, S., Raymond, J.L. (1977). Manifestations cutanées des thrombocytemies. *Ann. Derm. Venerol.*, 104 : 115-120.
- Annetts, D.L., Tracy, G.D. (1966). Idiopathic thrombocythaemia presenting with ischaemia of the toes. *Med. J. Austr.*, 2: 180 - 182.
- Aster, R.H. and Jandl, J.H. (1964). Platelet sequestration in man. *J. Clin. Invest.*, 43 : 843 - 869.
- Bab, R.R., Alarcon-Segovia, D., Fairbairn, J.F. (1964). Erythralgia. *Circulation*, 29 : 136 - 141.
- Baikie . (1958). Thrombocythaemia and thrombocytosis in the myeloproliferative syndromes. *Scott. Med. J.*, 3 : 26 - 30.
- Barabas, A.P., Offen, D.N., Meinhard, E.A. (1973). The arterial complications of polycythaemia vera. *Brit. J. Surg.*, 60 : 183 - 187.
- Barr, I., Cohen, P., Berken, A., Lown, B. Thrombocythemia and myocardial ischemia with normal coronary angiogram. *Arch. Intern. Med.*, 1974, 134 : 528 - 533.
- Bell, R.L., Kemmerly, D.A., Stanford, M., Majerus, P.W. (1979). Diglyceride lipase : A pathway for arachidonate release from human platelets. *Proc. Natl. Sci. U.S.A.*, 76 : 3238 - 3241.
- Bellevue, R., Dosik, H., Spergel, D., Gussoff, B.D. (1975). Pseudohyperkalemia and extreme leukocytosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 85 : 660 -
- Bensinger, T.A., Loque, G.L. Rundler, R.W. (1970). Haemorrhagic thrombocythaemia : control of postsplenectomy thrombocytosis with Melphalan. *Blood*, 36 : 61 - 69.

- Berger, S., Aledort, L.M., Gilbert, H.S., Hauson, J.P., Wasserman, L.R. (1973). Abnormalities of platelet function in patients with polycythemia vera. *Cancer Res.*, 33 : 2683 - 2687.
- Bernstein, A. (1965) Primary thrombocytosis and anginal syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 16 : 159 - 164.
- Biermé, R., Boneu, B., Guiraud, B., Pris, J. (1972). Aspirin and recurrent painful toes and fingers in thrombocythaemia. *Lancet* I 432.
- Bigelow, F.S. (1954). Serotonin activity in blood. *J. Lab. Clin. Med.*, 43 : 759 - 773.
- Binswanger, D., Schaub, F., Scheitlin, W. (1955). Zur hämorrhagischen Diathese bei extremer Vermehrung der Thrombocyten (Thrombocythaemia haemorrhagica). *Acta Haemat.*, 14 : 382 - 386.
- Boneu, B., Pris, J., Guiraud, B., Boneu, A., Auvergnat, A., Corberand, J., Monnier, J., Biermé, R. (1972). Anomalies de l'agrégation plaquettaire au cours des thrombocytémies essentielles. *Nouv. Presse Med.* I : 2383 - 2388.
- Bonta, I.L., Bult, H., Parnham, M. (1977). The presence of prostaglandinlike material in carrageenin induced rat hindpaw inflammation. *Br. J. Pharmacol.*, 60 : 290 - 293.
- Boughton, B.J., Corbett, W.E., Ginsburg, A.D. (1977). Myeloproliferative disorders : a paradox of in vivo and in vitro platelet function. *J. Clin. Path.*, 30 : 228 - 234.
- Branehög, I., Kutti, I., Weinfeld, A. (1974). Platelet survival and platelet production in idiopathic purpura (ITP). *Brit. J. Haematol.*, 27 : 127 - 143.
- Branehög, I., Ridell, B., Sivolin, B., Weinfeld, A. (1975). Megakaryocyte quantifications in relation to thrombokinetics in primary thrombocythaemia and allied diseases. *Scand. J. Haematol.*, 15 : 321 - 332.
- Branehög, I., Ridell, B., Weinfeld, A. (1977). On the analysis of platelet survival curves and the circulation of platelet production and destruction. *Scand. J. Haematol.*, 19 : 230 - 241.
- Brodsky, I., Kahn, S.B., Ross, E.M., Petkov, G. (1972). Platelet and fibrinogen kinetics in the chronic myeloproliferative disorders. *Cancer* 30 : 1444 - 1450.
- Broekman, M.J., Ward, J.W., Marcus, A.J. (1980). Phospholipid metabolism in stimulated platelets. *J. Clin. Invest.*, 66 : 275 - 283.
- Brown, G.F., Giffin, H.Z. (1930). Peripheral arterial disease in polycythemia vera. *Arch. Int. Med.*, 46 : 705 - 717.
- Brown, G.F. (1932). Erythromelalgia and other disturbances of the extremities accompanied by vasodilation and burning. *Amer. J. M. Sc.*, 183 : 468 - 485.
- Brugsch, H. (1933). Persistierende Thrombocythämie und Leukämie nach Milzentfernung. *Folia Haemat. Lpz.*, 49 : 454 - 465.
- Buchanan, M.R., Rosenfeld, J., Hirsch, J. (1978). The prolonged effect of sulfinpyrazone on collagen-induced platelet aggregation in vivo. *Thrombosis Research*, 13 : 883 - 892.
- Champion, R., Rook, A. (1963). Idiopathic thrombocytemia, cutaneous manifestations. *Arch. Derm.*, 87 : 302 - 305.

- Coon, W.W., Penner, J., Clagett, P., Eos, N. (1978). Deep venous thrombosis and postsplenectomy thrombocytosis. Arch. Surg., 113 : 429 - 431.
- Coons, A.M., Leduc, E.H., Conolly, J.M. (1955). Studies on antibody production I. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application for a study of the hyperimmune rabbit. J. Exp. Med., 102 : 49 - 60.
- Cooper, B., Schafer, A.I., Puchalsky, D., Haudin, R.I. (1978). Platelet resistance to prostaglandin D₂ in patients with myeloproliferative disorder. Blood, 42 : 618 - 626.
- Cooper, B. (1979). Diminished platelet adenylate cyclase activation by prostaglandin D₂ in acute thrombosis. Blood, 54 : 684 - 693.
- Cortelazzo, S., Barbiu, T., Viero, P., Bassan, R., Dini, E., Ferro Milone (1979). Platelet malondialdehyde and spontaneous aggregation during ischemic attacks of patients with polycythaemia vera. Throm. Haemostas., 42 : 1344 - 1346.
- Cortelazzo, S., Barbiu, T., Bassan, R., Dini, E. (1980). Abnormal aggregation and increased size of platelets in myeloproliferative disorder. Thromb. Haemostas., 43 : 127 - 130.
- Cronberg, S., Nilsson, I.M., Gydell (1965). Haemorrhagic thrombocythaemia due to defect platelet adhesiveness. Scand. J. Haematol., 2 : 208 - 219.
- Crook, D., Collins, J. (1977). Comparison of effects of aspirin and indomethacin on human platelet prostaglandin synthetase. Ann. Rheum. Dis., 36 : 459 - 463.
- Cross, E.G. (1962). The familial occurrence of erythromelalgia and nephritis. Canad. Med. Ass. J., 87 : 1 - 4.
- Dameshek, W. (1951). Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood, 6 : 372 - 375.
- Dawson, A.A., Ogston, D. (1970). The influence of platelet count on the incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in polycythemia vera. Postgrad. Med. J., 46 : 76 - 78.
- Dehio, K. (1896). Ueber Erythromelalgia. Berliner Klin. Wschr., 817 - 821.
- Denson, K. (1977). The ratio of factor VIII-related antigen and factor VIII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting. Thromb. Res., 10 : 107 - 119.
- DiGuglielmo, G. (1920). Eritroleucemia e piastrinemia. Folia Medica, 6 : 36.
- Drake, C. (1936). Leukemia with thrombocytosis. JAMA, 106 : 1005 - 1006.
- Dube, B., Bajpai, H.S., Chawla, S.C., Supta, Y.N. (1971). Platelet defects in post-splenectomy thrombocythaemia. Acta Haemat., 46 : 221 - 227.
- Dugois, P., Amblard, P., Imbert, R. et de Bignicourt, B. (1969). Ulcères de jambes d'origine artérielle avec hyperplaquettose et gammapathie monoclonale IgG. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 76 : 383 - 386.
- Edwards, E.A., Cooley, M.H. (1970). Peripheral vascular symptoms as the initial manifestation of polycythemia vera. JAMA, 214 : 1463 - 1467.

- Epstein, E., Kretz, J. (1930). Über einen Fall von hochgradiger Thrombocytenvermehrung. *Klin. Wchschr.*, 25 : 1177 - 1178.
- Epstein, E. Goedel, A. (1934). Hämorrhagische Thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. *Virch. Arch.*, 293 : 233 - 247.
- Fairbairn, J.F., Juergens, J.L., Spittell, J.A. (1972). *Peripheral vascular diseases*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Fanger, H., Cella, L.J., Litchman, H. (1954). Thrombocythemia. *New Eng. J. Med.*, 250 : 456 - 462.
- Ferreira, S.H., De Souza Costa, E. (1976). *Eur. J. Pharmac.*, 39 : 377 - 381.
- Ferreira, S.H., Nakamura, M. (1979). Pathogenesis and pharmacology of pain. *Adv. Inflamm. Res.* vol. I. Weismann et al. Raven Press, New York.
- Fialkow, P.J., Jacobson, R.J., Papayanopoulos, T. (1977). Chronic myelocytic leukemia : clonal origin in a stem cell common to the granulocyte platelet and monocytic macrophage. *Am. J. Med.*, 53 : 125 - 130.
- Fink, M., Hiller, E., Huhn, D., Bruswicker, F. (1979). Pseudohyperkaliämie bei myeloproliferativen Erkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.*, 104 : 1639 - 1641.
- Fleischer, J. (1962). Anhaltende leukämoide Reaktionen und hämorrhagische Thrombozytosen nach Milzextirpation. Primär myeloproliferatives Syndrom. *Folia Haematologica*, 6 : 409 - 423.
- Forsberg, S.A. (1962). Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Acta Med. Scand.*, 171 : 209 - 220.
- Fountain, J.R., Losowsky, M.S. (1962). Haemorrhagic Thrombocythaemia and its treatment with radioactive phosphorus. *Quart. J. Med.*, 122 : 207 - 220.
- Fountain, J.A. (1958). Haemorrhagic thrombocythaemia. *Brit. J. Med.*, 2 : 126 - 130.
- Franzen, S., Strenger, S., Zajick, G. (1961). Microplanimetric studies on megakaryocytes in chronic leukemia and polycythemia vera. *Acta Haematol.*, 26 : 182 - 193.
- Frick, P.G. (1960). Pseudohyperkaliämie bei Thrombocytosis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 90 : 433 - 435.
- Gerrard, J., Stoddard, S., Shapiro, R., Coccia, P., Ramsay, H., Nesbit, M., Rao, G., Krimit, W., White, J. (1978). Platelet storage pool deficiency and prostaglandin synthesis in chronic granulocytic leukaemia. *Brit. J. Haemat.*, 40 : 597 - 607.
- Getaz, P., Jacobs, P., Louw, J. (1975). Peripheral gangrene in polycythemia vera. *Postgrad. Med. J.*, 51 : 733 - 734.
- Ghosh, M.L. (1972). Primary haemorrhagic thrombocythaemia with Philadelphia chromosome. *Post. Grad. Med. J.*, 48 : 686 - 688.
- Gillespie, G. (1973). Peripheral gangrene as the presentation of myeloproliferative disorders. *Brit. J. Surg.*, 601 : 377 - 380.
- Ginsburg, A.D. (1975). Platelet function in patients with high platelet counts. *Ann. Int. Med.*, 82 : 506 - 511.
- Glasser, R., Walker, R. (1969). Transitions among the myeloproliferative disorders. *Ann. Int. Med.*, 71 : 285 - 306.

- Godal, H.C., Abildgaard, U. (1966). Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. *Scand. J. Haematol.*, 3 : 342 - 346.
- Gordon, D.H., Schoffner, D., Bennett, J.M., Schwartz, S.I. (1978). Postsplenectomy thrombocytosis. *Arch. Surg.*, 113 : 713 - 728.
- Gordon, J.L. (1976). Platelets in biology and pathology. North Holland, Amsterdam.
- Goudemand, M., Parquet-Gerne, A., Hutin, A., Habbay, D., Polspoel, B. (1965). Les thrombocythémies. *Sem. Hôp. Paris*, 41 : 2521 - 2532.
- Goudsmit, R. (1956). Essentielle thrombocytemie, chronische myeloide leukemie of polycythaemia vera?. *N.T.v.G.*, 100 : 1236 - 1239.
- Greenberg, B.R., Wilson, F.D., Wood, L., Jenks, H.M. (1978). Cytogenetics of fibroblast colonies in Ph-positive chronic myelogenous leukaemia. *Blood*, 51 : 1039 - 1044.
- Gryglewski, R.J., Korbut, R., Ocetkiewicz, . (1978). Generation of prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation, *Nature* 273 : 765 -767.
- Gunz, F.W. (1960). Hemorrhagic Thrombocythemia. A critical review. *Blood*, 15 : 706 - 723.
- Gunz, F.W. (1977). Essential thrombocythemia. *Hematology* 2nd ed., Williams, W.J., Beutler, F., Erslev, A., Rundles, R.W.
- Hall, W.J. (1965). Hemorrhagic thrombocythemia. *JAMA*, 192 : 912 - 914.
- Han, P., Turpe, G.G., Genton, E. (1979). Plasma betha-thromboglobulin : Differentiation between intravascular and extravascular platelet destruction. *Blood*, 54 : 1192 - 1196.
- Hansen, M.S., Christensen, B.F., Jonsson, V. (1979). The effect of acetyl salicylic acid and dipyridamol on thromboembolic complications in splenectomized patients with myelofibrosis. *Scand. J. Haematol.*, 23 : 177 - 181.
- Hardisty, R.M., Wolff, H.N. (1955). Haemorrhagic thrombocythaemia. *Brit. J. Haematol.*, 1 : 390 - 405.
- Hardisty, R.M. and Weatherall, D.J. (1974). *Blood and its disorders*. Blackwell.
- Harker, L.A. (1977). The kinetics of platelet production and destruction in man. *Clin. Haematol.*, 6 : 671 - 693.
- Harker, L.A., Ross, R. (1979). Pathogenesis of arterial vascular disease. *Sem. Thromb. Haemost.* V, 274 - 292.
- Hartmann, R.C., Auditore, J.V., Jackson, D.P. (1958). Studies on thrombocytosis. I. Hyperkaliaemia due to release of potassium from platelets during coagulation. *J. Clin. Invest.*, 37 : 699 - 707.
- Hayes, D.M., Spurr, C.L., Hutaff, L.W., Sheets, J.A. (1963). Postsplenectomy thrombocytosis. *Ann. Int. Med.*, 58 : 259 - 267.
- Hermann, R.E. (1957). Thrombocytosis. Its occurrence and association with abnormal bleeding. *Ann. Surg.*, 145 : 238 - 243.
- Heuck, G. (1879). Zwei Falle von Leukämie mit eigenthumlichen Blut resp. Knochenmarks-befund. *Virchows Arch.*, 78 : 475.
- Holst, J.E. (1948). Hemorrhagical thrombocythemia. *Acta Med. Scand.*, 130 : 507 - 514.

- Hornstra, G., Haddeman, F., Don, J.A. (1979). Blood platelets do not provide endo peroxides for vascular prostacyclin production. *Nature*, 279 : 66 - 68.
- Hussain, S., Schwartz, J.M., Friedman, S.A., Chua, S. (1978). Arterial thrombosis in essential thrombocythemia. *Amer. Heart J.*, 96 : 31 - 36.
- Ingram, R.H., Masafumi, S. (1962). Pseudohyperkalemia with thrombocytosis. *New Engl. J. Med.*, 267 : 895 - 900.
- Ivy, A.C., Nelson, D., Bucker, G. (1941). The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. *J. Lab. Clin. Med.*, 26 : 1812 - 1819.
- Jacobsen, R.J., Salo, A., Fialkow, P.J. (1978). Agnogenic myeloid metaplasia : a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrose. *Blood*, 51 : 189 - 194.
- Jamshidi, K., Ansari, A., Windschitl, H.E., Swaim, W.R. (1973). Primary thrombocythaemia. *Geriatrics*, 121 - 133.
- Jelinek, K. (1970). A study in erythromelalgia. *Aust. Ann. Med.*, 2 : 139 - 144.
- Kaplow, L.S. (1955). Histochemical procedure for localizing and evaluating leucocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and bone marrow. *Blood*, 10 : 1023 - 1026.
- Kay, H.E.M., Lawler, S.D., Millard, R.E. (1966). The chromosomes in polycythaemia vera. *Brit. J. Haematol.*, 12 : 507 - 528.
- Kaywin, P., McDonough, M., Insel, P., Shattil, S. (1978). Platelet function in essential thrombocythaemia. *New Engl. J. Med.*, 299 : 505 - 509.
- Keenan, J. Wharton, J. (1977). Defective platelet lipid peroxidation in myeloproliferative disorders. *Brit. J. Haemat.*, 35 : 275 - 283.
- Kissel, P., Faivre, G., Craus, B., Delry, G., Schmitt, J., Remigy, E. (1957). Thrombocytémie essentielle et thrombocytémie secondaire. *Bull. Soc. Med. Paris*, 73 : 447 - 453.
- Kissel, P., Dureux, J.B., Schmitt, J., Tridon, P. (1958). Les complications nerveuses des thrombocytémies. *Rev. Neurol. (Paris)*, 98 : 766 - 772.
- Klein, . (1973). Polycythaemia. Theory and management. Charles and Thomas, Illinois, U.S.A.
- Koller, F., Boumameaux, Y. (1956). Hämorrhagische Diathese nach Splenektomie, Thrombocythaemia Haemorrhagica. *Bull. Schweiz. Akad. D. Med. Wiss.*, 12 : 248 - 260+
- Koning, J. (1975). Diagnostische en therapeutische aspecten van ideopathische thrombocytopenie. Proefschrift.
- Koreman, G. (1969) Neurologic syndromes. associated with primary thrombocythemia. *J. Mount Sinai Hosp.* 36 : 317 - 323.
- Kremer, M., Lambert, C.D., Lawton, N. (1972). Progressive neurological deficits in primary polycythaemia. *Brit. Med. J.*, 3 : 216 - 218.
- Kristala, U. (1968). Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. *J. Innest. Dermatol.*, 50 : 129 - 132.
- Kuehl, F.A., Humes, J.L., Egan E.A., Van Arman, (1977). Role of prostaglandin endoperoxide in inflammatory processes, *Nature*, 265 : 170 - 173.

- Kupfer, H.G., Ebbels, B.J., Miller, J.N., Thoma, S.W., Russi, M. (1958). Essential thrombocythaemia. *Ann. Int. Med.*, 48 : 685 - 697.
- Kutti, J., Weinfeld, A. (1972). Platelet production and platelet survival in polycythaemia vera with special reference to the spleen size. *Scand. J. Haematol.*, 9 : 97 - 105.
- Kutti, J., Ridell, B., Weinfeld, A., Westin, J. (1973). The relation of thrombokinesis to bone marrow megakaryocytes and to the size of the spleen in polycythaemia vera. *Scand. J. Haematol.*, 10 : 88 - 95.
- Lagarde, M., Ghazi, I., Dochavanne, M. (1979). Effects of ticlopidine on platelet prostaglandin metabolism. *Prostaglandins and Medicine*, 2 : 433 - 440.
- Lagerhof, B. (1972). Cytoplanimetric study of megakaryocytes ploidy in polycythemia vera and chronic granulocytic leukemia. *Acta Cytol.*, 16 : 240.
- Laszlo, M., Porot, A. (1963). Erythromelalgie suivie de gangrène des extrémités. *Revue Méd.*, 824 - 838.
- Lemaire, A., Debray, J. et Housset, F. (1958). Les hyperplaquetoses et les désordres vasculaires qu'elles engendrent. *Algérie Méd.*, 62, 1 - 8.
- Lèques, B., Texier, L. et Verdaguer, J. (1967). Livedo inflammatoire et thrombocytémie idiopathique. Action thérapeutique remarquable de l'hydroxyurée. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 4 : 545 - 548.
- Lèques, B., Texier, L., Hoffman-Martinot, R., Verdaguer, S., Paulet, C. et Moine, M. (1968). 2. Observation de livedo inflammatoire symptomatique d'une thrombocytémie. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 406 - 408.
- Levine, J., Swanson, Ph. (1968). Idiopathic thrombocytosis. *Neurology*, 18 : 711 - 714.
- Lewis, Th. (1933) clinical observations and experiments relating to burning pain in the extremities and to so-called "erythromelalgia" in particular.
- MacIntyre, D.E. (1979). Modulation of platelet function by prostaglandins, *Haemostasis*, 8 : 274 - 293.
- Maldonado, J.E., Pintado, I., Pierre, R.V., (1974). Dysplastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases. *Blood*, 43 : 797 - 809.
- Mandell, F., Folkman, J., Matsumoto, S. (1977). Erythromelalgia. *Pediatrics*, 59 : 45 - 48.
- Marcus, A.J. (1978). The role of lipids in platelet function : with particular reference to the arachidonic acid pathway. *J. Lipid. Res.*, 19 : 793 - 826.
- Marcus, A.J., Wekster, B., Jaff, A., Broekman, M.J. (1980). Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells.
- Martinez, J., Shapiro, S.S., Holburn, R.R. (1973). Metabolism of human protrombin and fibrinogen in patients with thrombocytosis secondary to myeloproliferative states. *Blood*, 42 : 35 - 46.

- Mason, J.E., DeVita, V.T., Canellas, G.P. (1974). Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia : Incidence and clinical significance. *Blood*, 44 : 483 - 487.
- McCabe, W.R., Bird, M.R., McLaughlin, R.A. (1955). Is primary hemorrhagic thrombocythaemia a clinical myth. *Ann. Int. Med.*, 43 : 182 - 190.
- McClure, P.D., Ingram, G.I., Stacey, R.S., Glass, H.H., Matchet, M.O. (1966). Platelet function tests in thrombocythaemia and thrombocytosis. *Brit. J. Haemat.*, 12 : 478 - 498.
- Meilleur, P.A., Meyers, M.C. (1961). Thrombocytosis, a postsplenectomy complication in agnogenic myeloid metaplasia. *Amer. J. Med., Sci.*, 241 : 63 - 70.
- Mills, D.C., MacFarlane, D.F. (1974). Stimulation of human platelet adenylate cyclase by prostaglandin D2. *Thromb. Res.*, 5 : 401 - 406.
- Minot, G.R., Buckman, Th. E. (1923). Erythremia (polycythemia rubra vera). *Amer. J. Med. Sci.*, 166 : 469 - 489.
- Mitchell, S.W. (1878). On a rare vaso-motor neurosis of extremities and on the maladies with which it may be confounded. *A. J. Med. Sc.*, 76 : 2 - 36.
- Mitchell, S.W., Spiller, W.G. (1899). A case of erythromelalgia. *Amer. J. Med. Scs.*, 117 : 1 - 19.
- Moncada, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S., Vane, J.R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263 : 663 - 665.
- Moncada, S., Korbut, J. (1978). Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*, I : 1286 - 1289.
- Moncada, S., Korbut, R., Bunting, S., Vane, J.R. (1978). Prostacyclin is a circulating hormone. *Nature*, 273 : 767 - 769.
- Moncada, S., Vane, J.R. (1978). Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Brit. Med. Bull.*, 34 : 129 - 135.
- Moncada, S., Vane, J.R. (1979). Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New Engl. J. Med.*, 300 : 1142 - 1147.
- Moncada, S., Amezcua, J.L. (1979). Prostacyclin, tromboxane A2 interactions in haemostasis and thrombosis. *Haemostasis*, 8 : 252 - 265.
- Monto, R.W., Griest, W.D., Sziliagyi, D.F. (1952). Essential thrombophilia. *Arch. Int. Med.*, 90 , 54 - 63.
- Moolten, S.E., Vroman, L., Vroman, G.S., Goodmann, B. (1949). Role of blood platelets in thromboembolism. *Arch. Int. Med.*, 84 : 667 - 710.
- Moore, W.S., Blaisdell, F., Hall, A.W. (1964). Polycythemia vera, peripheral vascular manifestations. *Calif. Med.*, 100 : 92 - 96.
- Mortensen, O. (1948). Thrombocythaemia Hemorrhagica. *Acta Medica Scandinavia CXXIX*, 547 - 559.
- Mosckowitz, E. (1948). *Biology of Disease*. New York, Grune and Stratton, pp. 48 - 60.

- Mundall, J., Quintero, P., von Kaulla, K.H., Harmon, R., Austin, J. (1972). Transient monocular blindness and increased platelet aggregability treated with aspirin. *Neurology*, 22 : 280 - 285.
- Myerson, R.M., Frumin, A.M. (1960). Hyperkalemia associated with the myeloproliferative disorder. *Arch.Int.Med.*, 106 - 479.
- Neemeh, J.A., Boneu, E.J., Thompson, J.H., Didesheim, P., Owen, C.A. (1972). Quantitation of platelet aggregation in myeloproliferative disorders. *A.J.C.P.*, 57 : 336 - 347.
- Nelson, F., Stevenson, B.Ch. (1959). Hemorrhagic thrombocythaemia. *Irish J.Med.Sci.*, 235 - 243.
- Neumann, E. (1968). Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. *Zentr.Med.Wiss.*, 6 : 689.
- Niewiarowski, S., Zywicka, H., Latallo, Z. (1962). Coagulation disorders in thrombocythaemia. *Tromb.Diath. Hemorrh.*, 7 : 114 - 128.
- Nilsson, I.M., Skanse, B., Björkman, S.E., Serin, E. (1960). Platelet function in thrombocythaemia. The effect of platelets and serotonin on serum potassium and bilirubin. *Acta Med.Scand.*, 167 : 535.
- Nishimura, J., Okamoto, S., Ibayashi, H. (1979). Abnormalities of platelet adenine nucleotides in patients with myeloproliferative disorders. *Thromb.Haemostas.*, 41 : 787 - 795.
- Nomura, T., Onozawa, Y. (197.). Platelet aggregation in myeloproliferative disorders.
- Nowel, P.C., Hungerford, D.A. (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 132 : 1497.
- Nygaard, K.K., Brown, G.E. (1937). Essential Thrombophilia. *Arch.Int.Med.*, 59 : 82 - 106.
- Ohler, W.G.A., Friederici, L., Cassenholz, A. (1965). Kasuistischer Beitrag zur Krankheitsbild der hämorrhagischer Thrombozythämie. *Med.Welt*, 19 : 1034 - 1037.
- Olivarius, B. (1957). Cerebral manifestations in Thrombocythaemia. *Acta Psychiat.Neurol.Scand.*, 32 : 77 - 82.
- O'Neill, B., Firkin, B. (1964). Platelet survival studies in coagulation disorders, thrombocythaemia and conditions associated with atherosclerosis. *J.Lab.Clin.Med.*, 64 : 188 - 201.
- Oppenheimer, B.S. (1929). Vasculair occlusion in polycythaemia vera. *Tr.A. Am. Physicians*, 44 : 338 - 344.
- Osler, W. (1903). Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen. A new clinical entity. *Amer. J. Med. Sci.*, 126 : 187 - 201.
- Osler, W. (1908). A clinical lecture on erythraemia. Polycythaemia vera with cyanosis. *Maladie du Vasquez. Lancet*, 1 : 143 - 145.
- Ougier, J., Page, G., Mensius, C. (1964). Hyperplaquettose decouverte après splenectomie et traité par le myleran. *La presse medicale*, 72 : 1959 - 1961.
- Owren, P.A. (1943). Thrombocythaemie essentielle. *Gastroenterology*, 68 : 148 - 153.
- Owren, P.A., Aas, K. (1951). The control of dicoumarol therapy. *J.Clin. Lab. Invest.*, 3 : 207

- Ozer, F.L., Wayne, E.I., Miesch, D.C., Levin, W.C. (1960). Primary hemorrhagic thrombocythemia. *Amer. J. Med.*, 807 - 823.
- Packham, M.A., Warrior, E.S., Glynn, M.F., Semyi, A.S., Mustard, J.F. (1967). Alteration of the response of platelets for surface stimuli by pyrazole compounds. *J. Exp. Med.*, 126 : 171 - 188.
- Packham, M., Mustard, J.F. (1977). Clinical pharmacology of platelets. *Blood*, 50 : 555 - 573.
- Pareti, F., Manucci, P., Guarini, A., Gugliotta, L., Tura, S. (1979). Acquired storage pool disease in myeloproliferative disorders. *Thromb. Haemostas.*, 42 : 44.
- Pederson, B., Videback, A. (1961). A case of Haemorrhagic Thrombocytosis, treated with cytotoxics. *Acta Haemat.*, 26 : 372 - 377.
- Pepper, H. (1968). Primary erythremalgia. *JAMA*, 203 : 1066 - 1067.
- Preston, F.E., Emmanuel, I.G., Winfield, D.A., Malia, R.G. (1974). Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *Brit. Med. J.*, 3 : 548 - 552.
- Rane, A., Velz, O., Frolich, J.C., Seyberth, H.W., Sweetman, B.J., Watson, J.Th., Wilkinson, S.R., Oates, J.A. (1978). Relation between plasma concentration of indomethacin and its effect upon prostaglandin synthesis and platelet aggregation in man. *Clin. Pharm. Ther.*, 23 : 658 - 668.
- Redding, K.G. (1977). Thrombocythemia as a cause of erythremalgia. *Arch. Dermatol.*, 113 : 468 - 471.
- Reid, J. (1940). Haemorrhagic Thrombocythaemia. *Lancet* II, 584 - 587.
- Revol, L. (1950). La myelose hyperthrombocytaire. *Thrombocytémie hemorrhagique. Sang*, 21 : 409 - 423.
- Reimers, H.J., Cazenave, J.P., Senyi, A.F., Hirsch, R.L., Kinlough-Rathbone, M.A., Packham, M.A., Mustard, J.P. (1976). In vitro and in vivo functions of trombin-treated platelets. *Tromb. Haemostas.*, 35 : 151 - 166.
- Rhyner, H., Blättler, W., Bauer, W., Bollinger, A. (1979). Die primäre Thrombozythämie. *Schweiz. Med. Wschr.*, 109 : 467 - 471.
- Rittenhouse-Simons, S. (1979). Production of diglyceride from phosphatidylinositol in activated human platelets. *J. Clin. Invest.*, 63 - 580 - 587.
- Robertson, J.H. (1970). Uracil mustard in the treatment of thrombocythaemia. *Blood*, 35 : 288 - 297.
- Roo, G.H.R., White, J.G., Jackimowicz, A.A., Witkop, C.J. (1976). An improved method for the extraction of endogenous platelet serotonin. *J. Lab. Clin. Med.*, 87 : 129 - 137.
- Rosenthal, M. (1925). Clinical and hematological studies on Banti's disease. *JAMA*, 84 : 1887 - 1891.
- Rosenthal, M.C. (1950). Extra medullary hematopoiesis: myeloid metaplasia. *Bull. New Eng. Med. Cent.*, 12 : 154 - 160.
- Rosenthal, M., Bassen, F.A. (1932). Course of polycythemia. *Arch. Int. Med.*, 62 : 903 - 917.

- Rosenthal, R.L. (1949). Blood coagulation in leucemia and polycythaemia vera. *J. Lab. Clin. Med.*, 34 : 1321 - 1335.
- Ross, R., Glomset, J., Kary, B., Harker, L. (1974). A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 71 : 1207 - 1270.
- Ross, R., Vogel, A. (1978). The platelet-derived growth factor. *Cell*, 14 : 203 - 210.
- Rowlands, R.A., Vairey, J.M. (1938). Primary thrombocythaemia. *Lancet*, 1217 - 1222.
- Rywlin, A.M. (1976). Histopathology of the bone marrow. Little, Brown and Company, Boston.
- Sachs, B., Wiener, A. (1899). Die Erythromelalgie. *Dtsch. Zschr. Nervenheilkunde*, 286 - 296.
- Salem, H.H., Van der Weyden, M.B., Koutts, J., Firkin, B.G. (1980). Leg pain and platelet aggregates in thrombocytic myeloproliferative disease. *JAMA*, 244 : 1122 - 1123.
- Schüpbach, A., Hermann, E. (1954). Thrombosekrankheit bei essentieller Thrombocythämie. *Schweiz. Med. Wschr.*, II, 95 - 97.
- Semeraro, N., Cortellazzo, S., Colucci, M., Barbin, T. (1979). A hitherto undescribed defect of platelet coagulant activity in polycythaemia and essential thrombocythaemia. *Thromb. Res.*, 16 : 795 - 802.
- Shaw, H.B. (1903). The morbid anatomy of erythromelalgia based upon the examination of the amputated extremities of three cases. *Brit. Med. J.*, I : 662 - 663.
- Shaw, S., Oliver, R.A.M. (1955). Primary hemorrhagic thrombocythaemia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 768 - 772.
- Shaw, S. (1961). Haemorrhagic thrombocythaemia. *Brit. Med. J.* I : 1437 - 1438.
- Singer G. (1969) Migrating emboli of retinal arteries in thrombocythaemia. *Brit. J. Ophthalmol.*, 53 : 279 - 281.
- Singh, A.K., Wetherley-Mein, G. (1977). Microvascular occlusive lesions in primary thrombocythaemia. *Brit. J. Haem.*, 36 : 553 - 564.
- Silverstein, M.N. (1968). Primary hemorrhagic thrombocythaemia. *Arch. Intern. Med.*, 122 : 18 - 22.
- Smith, J.B., Ingeman, C.M., Silver, M.J. (1976). Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets. *J. Lab. Clin. Med.*, 88 : 167 - 172.
- Smith, L.A., Allen, F.V. (1938). Erythromelalgia (erythromelalgia) of the extremities. A syndrome characterized by redness, heat and pain. *Amer. J. Med.*, 16 : 175 - 188.
- Spaet, Th.H., Lesnicks, I., Gagnor, E., Goldstein, M.L. (1969). Defective platelets in essential thrombocythaemia. *Arch. Int. Med.*, 124 : 135 - 141.
- Spaet, T.H., Stemerman, M.B., Veith, F.J., Lejnicks, I. (1975). Intima injury and regrowth in the rabbits aorta : medial smooth muscle cells as a source of neo-intima. *Circ. Res.*, 36 : 58 - 70.
- Spangberg, J., Zettergren, L. (1949). A case of thrombocythemia essentialis. *Acta Medica Scandinavica* CXXXV, 175 - 184.

- Spiers, A.S.D. (1977). The clinical features of chronic granulocytic leukemia. Clin. Haematol., 6 : 77 - 95.
- Spiers, A.S.D., Kiew, A., Baikie, A.S. (1975). Neutrophil alkaline phosphatase score in chronic granulocytic leukemia. J. Clin. Pathol., 28 : 517 - 523.
- Stathakis, N.E., Papayannis, A.G., Arapakis, G., Gardikas, C. (1974). Haemostatic defects in polycythaemia vera. Blut, 24 : 77 - 86.
- Starksen, N.F., Day, A.T., Gazzinga, A.B. (1978). Does splenectomy result in a higher incidence of limb deep venous thrombosis? Amer. J. Surg., 135 : 202 - 206.
- Steketee, J. (1979). Thermografie. Tijdschr. Gen. Onderzoek, 2 : 389 - 396.
- Stemerman, M.B. (1980) in Contemporary Hematology/Oncology. Volume 1. Edited by J. Lobue. New York.
- Symmers, W. (1976). Systemic pathology. Volume 1. Churchill Livingstone.
- Sundberg, R.D., Broman, H. (1955). The application of the prussian blue stain to previously stained smears of blood and bone marrow. Blood, 10 : 160 - 165.
- Szceklik, A., Grylewski, R.J., Grodzinska, L., Musial, J., Serwonska, M., Marcinkiewicz, E. (1979). Platelet aggregability, thromboxane A2 and malonaldehyde formation following administration of aspirin to man. Throm. Res., 15 : 405 - 413.
- Takacs-Nagy, L., Graf, J. (1975). Definition, clinical features and diagnosis of myelofibrosis. Clin. Haemat., 4 : 291 - 305.
- Tangün, Y. (1971). Platelet aggregation and platelet factor 3 activity in myeloproliferative disorders. Throm. Diath. Haemorrh., 25 : 241 - 252.
- Ts'ao, C., Rossi, E.C., Lestina, F.C. Abnormalities in platelet function and morphology in a case of thrombocythemia. Arch. Pathol. Lab. Med., 1977, 101 : 526 - 533.
- Unger, , Allen, (1971).
- Uotila, U. (1938). On hemorrhagic thrombocythemia. Acta Med. Scand., XCV : 136 - 150.
- Vane, J.R. (1976). Prostaglandin as mediators of inflammation. Adv. Prost. Thromb. Res., 2 : 791 - 801.
- Vaughan, J.M., Harrison, C.V. (1939). Leuco-erythroblastic anaemia and myelosclerosis. J. Path. Bact., 48 : 339 - 352.
- Vaquez, M.H. (1892). Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. Comptes Rendues des seances de la Societé de Biologie, 44 : 384 - 388.
- Veltkamp, J.J., Van Tilburg, H.H. (1974). Autosomal hemophilia: A variant of Von Willebrand's disease. Br. J. Haematol., 26 : 141 - 152.
- Vera, J.C. (1979). Antiplatelet in the treatment of thrombotic complications of primary thrombocythaemia. C.M.A. Journal, 120 : 60 - 61.
- Viala, J.-J., Brun, F. et Chataing, B. (1968). Les manifestations vasculaires des hyperplaquettes. Lyon Méd., 23, 1907 - 1920.

- Vreeken, J., van Aken, W.S. (1971). Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic and recurrent painful toes and fingers. *Lancet* II : 1394 - 1397.
- Walsh, P.M., Murphy, S., Barry, W.E. (1977). The role of platelets in the pathogenesis of thrombosis and hemorrhages in patients with thrombocytosis. *Thromb. Haem.*, 38 : 1085 - 1096.
- Ward, H.P., Block, M.T. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine*, 50:357-419 (1971).
- Wasserman, L.R., Vroman, L., Gelin, G. (1958). Hémorragies et thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle. *Sang*, 29 : 560 - 572.
- Wautier, J.C., Caen, J.P. (1979). Pharmacology of platelet-suppressive agents. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 4 : 293 - 316.
- Webb, A.T., Meyer, F.L., Louser, E.R. (1963). Hemorrhagic thrombocythemia. *Arch. Int. Med.*, 111 : 280 - 285.
- Weil, P.E., Perles, S. (1938). La maladie erythroblastique de l'adulte. *Ann. de Med.*, 45 : 5.
- Weinfeld, A., Bränehög, I., Kutti, J. (1975). Platelets in myeloproliferative disorders. *Clin. Haematol.*, 4 : 373 - 392.
- Weiss, H.J. (1976). Antiplatelet drugs. *Am. Heart. J.*, 92 : 86 - 102.
- Wellens, W. (1967). Un cas d'hyperplaquettose avec lésions vasculaires périphériques. *Phlebologie* 20 : 447 - 448.
- Woodrow, J.C., Cope, S. (1955). Haemorrhagic thrombocythaemia treated with radioactive phosphorus. *Brit. Med. J.*, 3, 1069.
- Wu, K.K. (1978). Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocythaemia. *Ann. Int. Med.*, 88 : 7 - 11.
- Zucker, M.B., Peterson, J. (1971). Effect of acetyl-salicylic acid, other nonsteroid anti-inflammatory agents and dipyridamol on human blood platelets. *J. Lab. Clin. Med.*, 75 : 66 - 70.
- Zucker, M.B., Mielke, C.H. (1972). Classification of thrombocytosis based on platelet function tests. *J. Lab. Clin. Med.*, 80 : 385 - 394.
- Zurier, R.B. (1974). Prostaglandins, inflammation and asthma. *Arch. Int. Med.*, 133 : 101 - 110.

Dankwoord.

Iedereen die aan dit proefschrift heeft bijgedragen wil ik hartelijk dankzeggen. In het bijzonder dank ik de patienten voor hun medewerking, vaak in de vorm van het verdragen van erytromelalgische pijn, waardoor experimenteel onderzoek mogelijk werd.

De analisten H.van Daele, F.den Holder, K.van Lom, I.Ravenschlag en anderen van onze afdeling Hematologie verrichtten met grote toewijding de vele laboratoriumonderzoekingen.

Dr.J.G.Bernisse, Hoofd Bloedbank van het Academisch Ziekenhuis Leiden dank ik voor de gelegenheid die hij mij bood, de techniek van het merken van trombocyten te leren zich eigen te maken.

De collegae internisten, chirurgen, orthopeden, neurologen, cardiologen en dermatologen, die patienten verwezen of medische gegevens ter beschikking stelden ben ik zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

I.Vermeijden van de afdeling dermatologie verrichtte de huidbiopsieën.

De afdeling Pathologische Anatomie droeg in belangrijke mate bij tot de beschrijving van erytromelalgie en trombocytemie. Dr.J.Noorduyn beoordeelde de beenmergbiopsieën, Dr.V.D.Vuzevski verzorgde de histologische beoordeling van de huidbiopten. F.J.W. ten Kate ben ik zeer erkentelijk voor zijn enthousiaste medewerking en het verrichten van immunofluorescentieonderzoek.

Prof.J.Steekete dank ik hartelijk voor zijn kleurrijke bijdrage.

C.de Vries, B.Grashoff, V.Gribling, H.Knefel van de grafische studio van het Audiovisueel Centrum Erasmus Universiteit vervaardigden op kundige wijze de figuren.

Dr.J.Lindemans en Dr.H.H.D.M.van Vliet, die fundamentele bijdragen leverden en zonder wie het onderzoek niet had kunnen gebeuren, ben ik veel dank verschuldigd. De vriendschappelijke sfeer waarin wij hebben samengewerkt zal mij lang bijblijven.

Prof.Dr.I.Bonta en Prof.Dr.J.Vreeken leverden als co-referenten waardevolle opmerkingen, waarvan dankbaar gebruik werd gemaakt.

Mevr.J.W.H.Vlasveld-de Groot en Mevr.L.P.van Waning-Poldermans verzorgden nauwgezet het voorbereidende typewerk en het manuscript.

Prof.Dr.J.Abels ben ik zeer dankbaar voor de stimulerende prikkels tot wetenschappelijk onderzoek en de bewerking van dit proefschrift.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 23 september 1937 geboren te Wanroy. Hij behaalde in 1959 het diploma HBS-B aan het Chrisostomus Kollege te Boxmeer. Aansluitend studeerde hij geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Hij was na het Kandidaatsexamen in 1962 enkele jaren werkzaam als student-assistent op de afdeling Neurologie / Psychiatrie (Hoofd Prof.Dr. J.H.G. Prick). In februari 1969 werd het artsexamen afgelegd. Na een aantal waarnemingen als huisarts ving hij in mei 1969 zijn specialisatie in de Inwendige Geneeskunde aan op de afdeling Inwendige Geneeskunde (Hoofd Dr.J.H.J.Enneking) van het St.Canisius Ziekenhuis te Nijmegen. Op 15 mei 1974 werd hij ingeschreven in het specialistenregister. Sinds december 1973 is hij verbonden aan de afdeling Hematologie (Hoofd Prof.Dr.J.Abels) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Aldaar werd het hier beschreven onderzoek verricht.