

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107407>

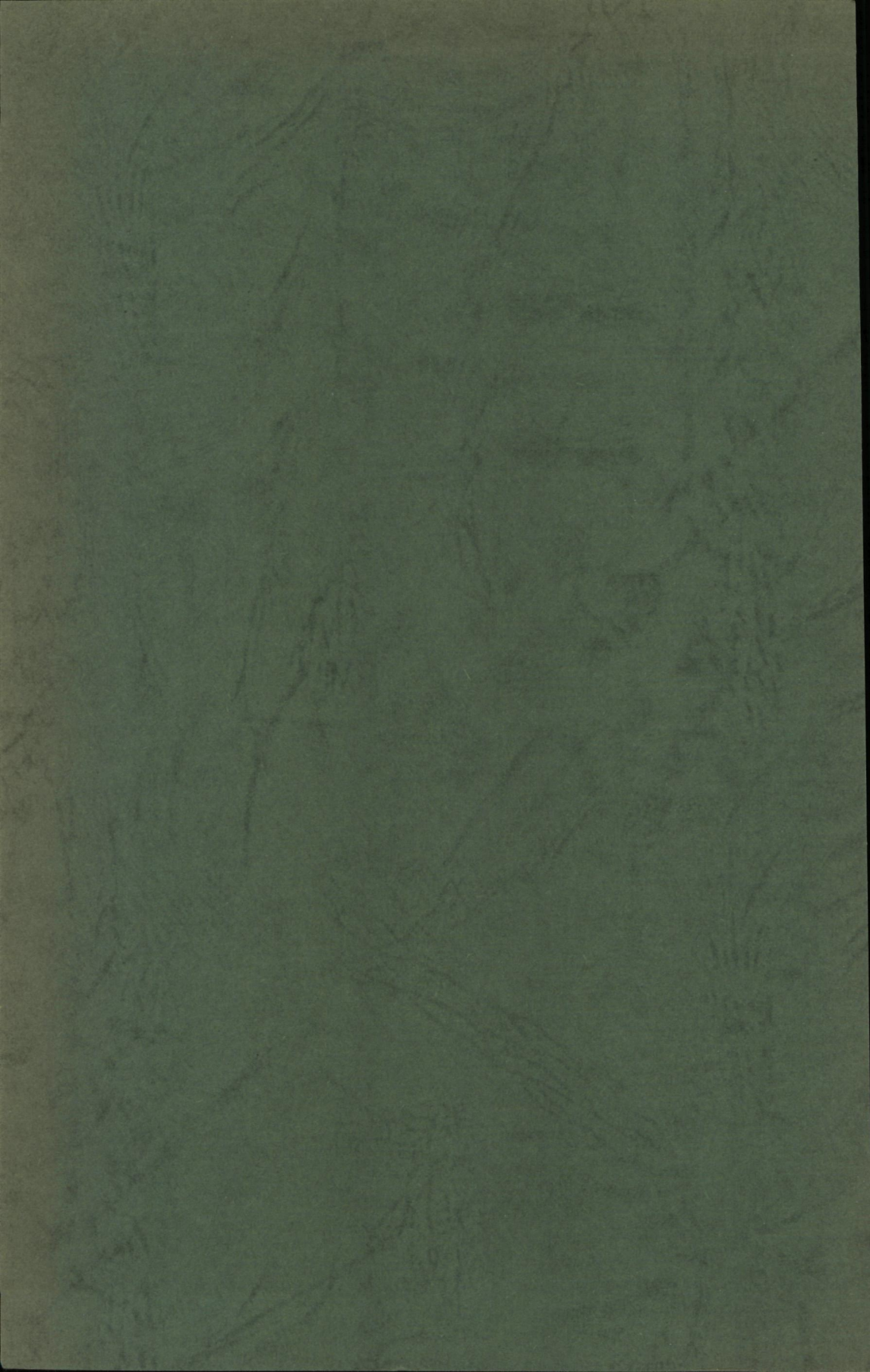
Please be advised that this information was generated on 2018-07-08 and may be subject to change.

HET  
BENIGNE  
REUZENLYMFOOM

EEN ONDERZOEK NAAR DE CORRELATIE TUSSEN DE  
KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN DE MORFOLOGIE

---

J. A. FLENDRIG



# HET BENIGNE REUZENLYMFOOM

EEN ONDERZOEK NAAR DE CORRELATIE TUSSEN DE  
KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN DE MORFOLOGIE



PROMOTORES:  
PROF. DR. C. L. H. MAJoor  
PROF. DR. P. H. M. SCHILLINGS

Dit proefschrift werd bewerkt in de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten (Directeur: Prof. Dr. C. L. H. Majoor) en het Instituut voor Pathologische Anatomie (Directeur: Prof. Dr. P. H. M. Schillings) van het St.-Radboud-ziekenhuis te Nijmegen.

# HET BENIGNE REUZENLYMFOOM

EEN ONDERZOEK NAAR DE CORRELATIE TUSSEN DE  
KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN DE MORFOLOGIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,  
OP GEZAG VAN  
DE RECTOR MAGNIFICUS MR S. F. L. BARON VAN WIJNBERGEN,  
HOOGLERaar IN DE FACULTEITEN DER RECHTSGELEERDHEID  
EN DER SOCIALE WETENSCHAPPEN,  
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAAT  
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN  
OP VRIJDAG 28 FEBRUARI 1969  
DES NAMIDDAGS TE 2 UUR  
DOOR

JOHANNES AUGUST FLENDRIG

GEBOREN TE GELEEN

1969

N.V. DRUKKERIJ 'HELMOND' - HELMOND

*Aan José*  
*Aan mijn ouders*

# INHOUD

<i>Hoofdstuk I</i>	blz.
<b>INLEIDING</b>	9
 <i>Hoofdstuk II</i>	
<b>BESCHRIJVING VAN 13 PATIËNTEN MET EEN BENIGNE REUZENLYMFOOM</b>	12
De laboratoriummethodieken, gebruikt bij het onderzoek van het bloed van de patiënten A, B en C	12
Patiënt A	13
Patiënt B	21
Patiënt C	28
Patiënt D	36
Patiënt E	39
Patiënt F	41
Patiënt G	43
Patiënt H	44
Patiënt I	46
Patiënt J	47
Patiënt K	48
Patiënt L	50
Patiënt M	52
Samenvatting	54
 <i>Hoofdstuk III</i>	
<b>BESPREKING VAN DE PATIËNTEN MET EEN REUZENLYMFOOM ZOALS BESCHREVEN IN DE LITERATUUR EN DE PATIËNTEN BESCHREVEN IN HOOFDSTUK II</b>	55
Het voorkomen bij mannen en vrouwen	57
De leeftijd van de patienten ten tijde van de extirpatie van het reuzenlymfoom	57



Het voorkomen bij verschillende rassen en volkeren	57
De voorgeschiedenis van de patiënten	62
De klachten van de patiënten met een reuzenlymfoom	64
Het lichamelijke onderzoek bij de patiënten met een reuzenlymfoom	65
De lokalisatie van het reuzenlymfoom	67
De ontdekking van de tumor, waarop bij patholoog-anatomisch onderzoek en diagnose reuzenlymfoom werd gesteld	68
De laboratoriumgegevens van de patiënten met een reuzenlymfoom	70
Enkele resultaten van andere onderzoek-methoden verkregen bij de patiënten met een benigne reuzenlymfoom	79
Enkele opmerkingen over het ziektebeloop voor de extirpatie van het benigne reuzenlymfoom	80
Enkele opmerkingen betreffende de heelkundige behandeling	80
Gegevens betreffende de medicamenteuze behandeling en de behandeling met radiotherapie	82
De verrassend snelle verbetering na de extirpatie van een klinisch actief reuzenlymfoom	84
De prognose op langere termijn	86
De grootte van de benigne reuzenlymfoom	86
Samenvatting	87

#### *Hoofdstuk IV*

<b>HET PATHOLOOG-ANATOMISCHE BEELD VAN DE REUZENLYMFOMEN</b>	90
I Het macroscopische beeld	90
II Het microscopische beeld	91
<b>HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFOOM VAN PATIËNT A, ALS PROTOTYPE VAN GROEP I</b>	91
<i>de kapsel</i>	91
<i>de septa</i>	91
<i>het interfolliculaire weefsel</i>	92
a. cellen	92
b. vaatpatroon	96
c. reticuline vezels	96
d. fibrose	97
e. kalkafzettingen	97
f. pigmenten	98
<i>de folliculaire structuren</i>	99
<b>HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFOOM VAN PATIËNT D, ALS PROTOTYPE VAN GROEP II</b>	104
<i>de kapsel</i>	104
<i>de septa</i>	105
<i>het interfolliculaire weefsel</i>	105
a. cellen	105

b. vaatpatroon	106
c. reticuline vezels	106
d. fibrose	107
e. kalkafzettingen	107
f. pigmenten	107
<i>de folliculaire structuren</i>	107
HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFROOM VAN PATIËNT K, EEN OVERGANGSVORM TUSSEN HET TYPE I EN TYPE II?	115
<i>de kapsel</i>	115
<i>de septa</i>	116
<i>het interfolliculaire weefsel</i>	116
a. cellen	116
b. vaatpatroon	116
c. reticuline vezels	116
d. fibrose	116
e. kalkafzettingen	116
f. pigmenten	117
<i>de folliculaire structuren</i>	117
III De onderlinge relatie van de beschreven typen der reuzenlymfomen	118
Samenvatting	122

## Hoofdstuk V

OVERZICHT VAN DE MORFOLOGISCHE BEVINDINGEN BIJ DE REUZENLYMFOMEN, ZOALS BESCHREVEN IN DE LITERATUUR EN DE 13 IN DIT PROEFSCHRIFT DAARAAN TOEGEVOEGDE GEVALLEN	123
I Het macroscopische aspect van de benigne reuzenlymfomen	124
1. Het solitair- of multipel voorkomen	124
2. De grootte van de reuzenlymfomen	124
3. Het oppervlak van de reuzenlymfomen	125
4. De consistentie van de reuzenlymfomen	125
5. Het macroscopische aspect van het sneevlak	125
II Het histologische beeld van de benigne reuzenlymfomen	126
BIJ ZWAKKE VERGROTING	126
BIJ STERKE VERGROTING	127
<i>de kapsel</i>	127
<i>de septa</i>	128
<i>het interfolliculaire weefsel</i>	128
a. cellen	128
b. vaatpatroon	130
c. reticuline vezels	131
d. fibrose	131
e. kalkafzettingen	131
f. pigmenten	132

<i>de folliculaire structuren</i>	132
a. De lokalisatie	132
b. De randzône	132
c. Het centrum	133
Samenvatting en beschouwingen	135

### *Hoofdstuk VI*

DE CORRELATIE TUSSEN DE KLINISCHE GEGEVENS VAN DE PATIENTEN EN DE MORFOLOGIE VAN DE REUZENLYMFOMEN	140
Samenvatting	144

### *Hoofdstuk VII*

OPMERKINGEN OVER DE AARD EN DE PATHOGENESE VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN	145
Argumenten en theorieën ontleend aan de literatuur	145
I. Een reactief proces	147
II. Lymfoïd hamartoma of een lymfoïd choristoma	151
III. Vasculair hamartoma in een lymfklier	151
IV. Benigne neoplasma van andere aard	152
V. Combinatie van een benigne neoplasma en een ontsteking	152
VI. Metaplasie met hyperplasie van bindweefsel	152
Samenvatting van de meningen in de literatuur	152
Overwegingen omtrent de aard en de pathogenese van de benigne reuzenlymfomen, gebaseerd op de eigen bevindingen	152
SAMENVATTING	157
SUMMARY	162
ADDENDUM	167
LITERATUUR	173

## INLEIDING

Op een van de "Weekly Clinicopathological Exercises" van het Massachusetts General Hospital werd in 1954 door B. Castleman een patiënt gedemonstreerd, die zowel de klinici als aanvankelijk ook de patholoog-anatomen voor grote problemen stelde. De patiënt was een man van 40 jaar, bij wie op 27-jarige leeftijd een appendectomie werd verricht wegens recidiverende aanvallen van buikpijn, gepaard gaande met koorts. Negen maanden na deze operatie had hij weer een koortsaanval. Bij röntgenologisch onderzoek van de buik werden verkalkte klieren gezien en de diagnose werd gesteld op mesenteriale tuberculuze lymfadenitis. Het röntgenologisch onderzoek van de thoraxorganen leverde geen bijzonderheden op. Bij een routine-onderzoek van de longen 4 jaar later werd een intrathoracale tumorschaduw gevonden, dicht bij de aortaboog. Weer 1 jaar later, op 32-jarige leeftijd, werd de patiënt onderzocht wegens klachten over moeheid, algemene malaise, hoesten en transpireren. Behoudens de reeds bekende, onveranderde tumorschaduw op de thoraxfoto en een subfebriële temperatuur werden er geen afwijkingen vastgesteld. Op 40-jarige leeftijd werd de patiënt tenslotte in het ziekenhuis opgenomen. Er bestond een subfebriële temperatuur, een leukocytose, een anemie en een duidelijk verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten. De intrathoracale tumor was onveranderd aanwezig. Bij thoracotomie werd een tumor gevonden van 9 bij 11 bij 4 cm, die gelokaliseerd was in het mediastinum anterius dicht bij de hoofdstam van de linker arteria pulmonalis. In de omgeving van de tumor bevonden zich een groot aantal hypertrofische lymfklieren. De tumor was vrij week van consistentie en toonde op doorsnede een grijzig-roze kleur.

Microscopisch was de tumor opgebouwd uit lymfoïd weefsel met hyperplastische follikels, deels met en deels zonder kiemcentra. Een groot aantal kiemcentra bevatten hyaline foci, waardoor structuren ontstonden, die overeenkomst toonden met Hassallse lichaampjes uit de thymus. Daarnaast bestond er een sterke proliferatie van capillairen met hyperplasie van de endotheelcellen, zowel in de follikels als in het interfolliculaire weefsel. Verspreid in het



interfolliculaire weefsel waren veel plasmacellen. Castleman maakte het waarschijnlijk, dat deze tumor geen relatie had met de thymus, maar dat dit een hyperplastische lymfklier was.

Bij het opnieuw bestuderen van alle thymomen en andere mediastinale tumoren uit het archief van het "Armed Forces Institute of Pathology" vond hij nog 4 soortgelijke gevallen. Een aantal experts op het gebied van de lymfadenopathieën waren het met Castleman eens, dat dit geen thymomen waren. Dit ziektebeeld bleek tot dat moment nog niet beschreven en deed een van de klinici de opmerking maken: "This is a new disease syndrome that you are presenting to us". In de "Atlas of Tumor Pathology" beschreef Castleman (1955) de 5 gevallen, die hij had verzameld, onder de titel "Hyperplasia of mediastinal lymph nodes".

Een medewerkster van Castleman, Lalla Iverson, publiceerde in 1956 een overzichtsartikel over thymomen: "Thymoma, a review and reclassification". Onder een groep van 50 thymomen uit het archief van het "Armed Forces Institute of Pathology" vond zij 5 tumoren die abusievelijk als thymomen waren geklassificeerd, doch die bij 't opnieuw bestuderen, hyperplastische lymfklieren bleken te zijn. Zij gaf van deze tumoren een korte, gemeenschappelijke patholoog-anatomische beschrijving. Deze gevallen werden uitvoeriger beschreven in een volgende publikatie. In deze publikatie van Castleman, Iverson en Menendez (1956) "Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma", werd een uitstekend overzicht gegeven over de klinische en de patholoog-anatomische beelden van de lesies. Deze waarnemingen waren gebaseerd op 13 gevallen, verzameld uit de archieven van 7 grote patholoog-anatomische instituten. Twee van deze gevallen waren eerder gepubliceerd als ectopische thymustumoren, namelijk door Crane en Carrigan (1953): "Primary subpleural intrapulmonic thymoma" en door Forsee, Farinacci en Blake (1953): "Ectopia of primary thymic tumors".

Het merendeel van de patiënten had geen klachten. De mediastinale tumor werd meestal ontdekt bij een routine röntgenonderzoek van de thorax. De benigne aard van de tumor werd afgeleid uit het feit, dat de tumor röntgenologisch gedurende een aantal jaren, tot maximaal 8 jaar, niet toenam in grootte en dat geen recidieven werden waargenomen na extirpatie van de tumor.

In de literatuur zijn, voorzover kon worden nagegaan, 92 gevallen gepubliceerd van gelokaliseerde lymfklierhyperplasie. Hoewel de namen, die door de verschillende auteurs aan dit ziektebeeld werden gegeven nogal varieerden (zie hoofdstuk III, tabel 14,) werd in alle gevallen verwezen naar het syndroom, dat voor het eerst door Castleman werd beschreven. Een uitvoerig overzicht van de beschreven patiënten wordt gegeven in de hoofdstukken III en V.

In enkele jaren tijd zagen wij in de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis (Prof. Dr. C. L. H. Majoor) drie patiënten, die diagnostisch en therapeutisch veel problemen opleverden. De diagnose werd in alle drie gevallen uiteindelijk gesteld op een gelokaliseerde lymfklier-hyperplasic. De klinische gegevens, de op het laboratorium verkregen uitkomsten en ook het patholoog-anatomische beeld van deze drie patiënten waren in overeenstemming met de eerste patiënt van Castleman. In het vervolg zal dit syndroom aangeduid worden als "het benigne reuzenlymfoom".\*

Na een voordracht over dit onderwerp voor de Nederlandse patholoog-anatomen op 30-3-1968 te Amsterdam (Flendrig en Schillings - 1968) werden bij een enquête onder hen nog de gegevens betreffende 10 patiënten verzameld.

Deze studie is bedoeld als overzicht van de gegevens, die bekend zijn over het syndroom van deze benigne reuzenlymfomen. Tevens worden de nog niet gepubliceerde ziektegeschiedenissen van de dertien bovengenoemde, in Nederland herkende en behandelde, patiënten besproken. Hierbij wordt de nadruk gelegd op de ernstige afwijkingen, die bij klinisch-chemisch onderzoek soms aanwezig blijken te zijn en waarover in de literatuur slechts sporadisch melding wordt gemaakt. Bij nauwkeurige bestudering van de literatuurgegevens en de eigen gegevens blijkt er een correlatie te bestaan tussen het voorkomen van de bij klinisch-chemisch onderzoek gevonden afwijkingen en het patholoog-anatomische beeld van de reuzenlymfomen.

\* Argumenten voor de keuze van deze naam worden aangevoerd in hoofdstuk VII.

## BESCHRIJVING VAN 13 PATIENTEN MET EEN BENIGNE REUZENLYMFOOM

Dit hoofdstuk bevat de ziektegeschiedenissen van de drie patiënten die in de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis werden onderzocht (patiënten A, B en C), alsmede de gegevens betreffende de 10 patiënten die door middel van de in de inleiding genoemde enquête onder de Nederlandse patholoog-anatomen werden opgespoord (patiënten D, E, F, G, H, I, J, K, L en M).

### DE LABORATORIUMMETHODIEKEN, GEBRUIKT BIJ HET ONDERZOEK VAN HET BLOED VAN DE PATIENTEN A, B EN C.

Het hemoglobinegehalte in het bloed werd bepaald met de hemoglobine-cyanidemethode (normale spreidingsbreedte voor mannen: 140 - 160 g/l, voor vrouwen: 120 - 140 g/l). Voor het serumijzer en de totale ijzerbindingscapaciteit werd de methode van Ramsay (1957) gebruikt (normale spreidingsbreedten serumijzer: 75 tot 150  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , totale ijzerbindingscapaciteit: 275 tot 400  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). De eiwitspectra werden tot oktober 1966 bepaald door middel van papierelectroforese, met amido-zwart als kleurstof. De gekleurde eiwitfracties werden geëluëerd. Er werd geen correctie voor de kleurstofbinding toegepast. Na oktober 1966 vond de electroforese op cellulose-acetaat plaats. De gekleurde eiwit-fracties werden densitometrisch bepaald. De normale spreidingsbreedten waren bij beide methodieken nagenoeg gelijk. (Totaal eiwit: 60 tot 75 g/l, albumine: 40 - 48 g/l,  $\alpha_1$  globuline: 1 - 2 g/l,  $\alpha_2$  globuline: 5,5 - 7,5 g/l,  $\beta$  globuline: 5,5 - 7,5 g/l,  $\gamma$  globuline: 7 - 12 g/l). De immunoelectroforese van het serum werd verricht volgens de micro-methode van Scheidegger (1955). Bij de bepaling van de alkalische fosfatase activiteit in het serum werd gebruik gemaakt van de methode van Bessey (1946) (normale spreidingsbreedte: 0,8 tot 3,5 mmol E). De leucine-amino-peptidase activiteit werd colorimetrisch bepaald, gebruik makend van het substraat leucine-p-nitranilide, bij 25°C en pH: 7,2 (normale spreidingsbreedte: 8 - 22 E/l). Ter bepaling van het vermogen van de lever om broom-sulfaleïne uit te scheiden werd de retentie van deze stof in het serum gemeten, 45 minuten na de intraveneuze injectie van 0,1 mg B.S.P./kg lichaamsgewicht. De concentratie van B.S.P. werd bepaald door het meten van de extinctie van een verdunning van serum in alkalisch milieu bij 480 nm welke werd vergeleken met de extinctie van een op gelijke wijze verdund serum, afgenomen vóór de injectie van B.S.P. (normale spreidingsbreedte van de retentie van B.S.P. na 45 minuten: 0 - 6,5%). Het fibrinogeen werd bepaald met de methoden van

Clauss (1957) en Vermijlen (1963) (normale spreidingsbreedte: 140 - 460 mg/100 ml). De thrombocyten werden geteld volgens de methode van Feissly (1949) (normale spreidingsbreedte: 100.000 tot 300.000 per  $\mu$ l).

Voor de uitvoering van de andere methodieken wordt verwezen naar de handboeken voor klinische chemie van Gorier en de Graaf (1955) en Henry (1964).

Het bloed van de patiënten D t.m. M werd onderzocht op 8 verschillende klinisch-chemische laboratoria.

#### PATIENT A.

MAN, GEBOREN 4-4-1946.

Deze patiënt kreeg in juni 1962 een lichte keelontsteking. Ongeveer 6 weken later, op 17-7-1962, werd hij ziek met koorts, stijve, wat pijnlijke polsen, wat opgezette vingers, stramme benen en enkele blauwe plekken op de benen. Op 23-7-1962 werd hij voor een nadere analyse opgenomen op de interne afdeling van "Het Ziekenhuis" te Velp (M. M. A. Sluis, interniste). De voorgeschiedenis vermeldde overigens geen bijzonderheden. De patiënt had bij opname behoudens enige moeheid geen klachten. Hij rookte niet en gebruikte geen alcohol.

Bij het lichamelijke onderzoek bedroeg de lichaamstemperatuur 38,2°C. De bloeddruk was 130/80 mm Hg. Het gebit was carieus. Aan het hart en de longen waren geen afwijkingen. De lever en de milt waren niet vergroot. Er werden geen vergrote lymfklieren gevoeld. Aan de gewrichten werden geen afwijkingen gezien. De benen toonden de resten van enkele hematomen.

Tabel 1, eerste kolom, toont een overzicht van een aantal laboratoriumgegevens. Er werd dus vastgesteld: een matige bloedarmoede, een leukocytose met een lymfopenie, een sterk verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten, een hypalbuminemie, een verhoging van het  $\alpha_2$ -globulinegehalte, een zeer sterke hypergammaglobulinemie en een duidelijk verhoogde antistreptolysin-titer. De segmentkernige leukocyten toonden een matige tot sterk toxische korreling. Van het sternumpunctaat werd vermeld dat het beenmerg actief was, met een duidelijke toeneming van het aantal plasmacellen. Er waren geen pathologische plasmacellen in nesten of strengen. Van het overige laboratoriumonderzoek dient vermeld, dat het aantal thrombocyten normaal was, evenals de bloedingstijd en de stollingstijd. Een oriënterend leverfunctie-onderzoek gaf normale waarden voor de alkalische fosfatase activiteit, de thymolroebebelingstest, de SGOT en de SGPT. Het routine-onderzoek van de urine toonde geen bijzonderheden aan. Er werd geen Bence-Jones eiwit gevonden. De standaard ureumklaring bedroeg 130%. De Rose-test, het onderzoek naar antinucleaire factoren en het L.E.-cel fenomeen waren negatief. De concentraties van cholesterol en glucose in het plasma vielen binnen normale grenzen.



TABEL 1.

Enkele laboratorium-resultaten verkregen bij patiënt A.

		I juli 1962	II april 1963	III augustus 1966
Hemoglobine	g/l	117	101	106
Hematokriet	vol%		34	35
Serumijzer	µg/100 ml		20	56
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml		310	375
Leukocyten	per µl	11400	9150	8200
staafkernigen	%	0	0	1
segmentkernigen	%	90,5	69	73
eosinofielen	%	0	1	0
basofielen	%	0	0	0
lymfocyten	%	8	25	26
monocyten	%	1,5	5	0
Bezinkingssnelheid	mm/uur	125	108	125
Gedefibrineerde BS	mm/uur		42	
Totaal serumewit	g/l	91,5	92,0	93,2
albumine	g/l	31	33,0	30,5
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	3,9	3,8	4,3
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	9,2	9,4	7,9
β-globuline	g/l	9,6	13,9	8,7
γ-globuline	g/l	37,8	31,9	41,8
Immuno-elektroforese				
paraproteïnen		geen	geen *	geen
IgA			++	++
IgG			+++	+++
IgM			N	N
Fibrinogeen	mg/100 ml			900
Alkalische fosfatase act.	Bessey E		2,4	3,0
Antistreptolysinetiter	E	2400	400	2400
Gewicht	kg		80,1	79,2
Lengte	cm		185,5	186

- \* N = normaal  
 + = licht toegenomen  
 ++ = duidelijk toegenomen  
 +++ = sterk toegenomen  
 ++++ = zeer sterk toegenomen

Een viertal bloedkweken toonde geen groei van bacteriën. De reactie van Pirquet was negatief. Uit de keel werden geen β-hemolytische streptococci gekweekt.

Het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd als normaal beschreven. Er werden evenmin afwijkingen gezien op een intraveneus pyelogram, bekken-, wervelkolom- en galblaasfoto's.

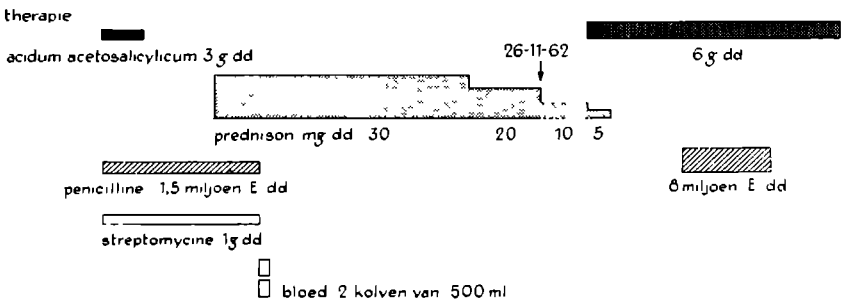
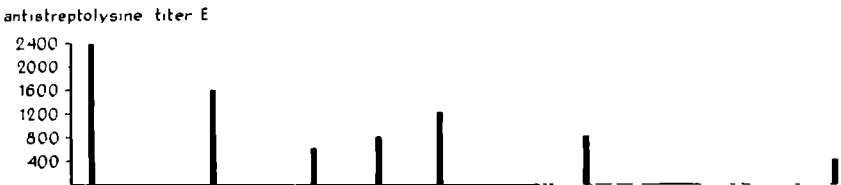
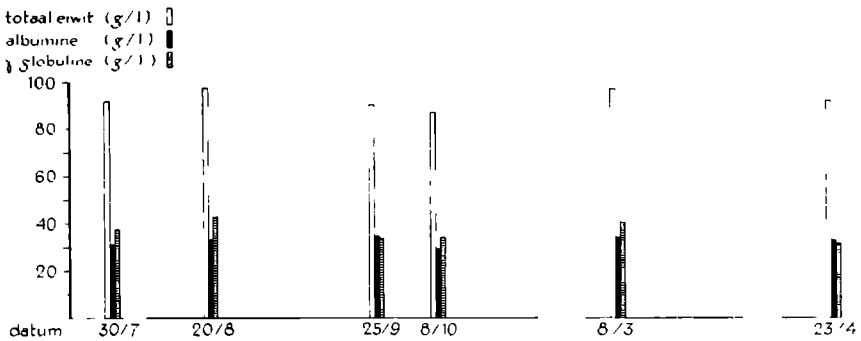
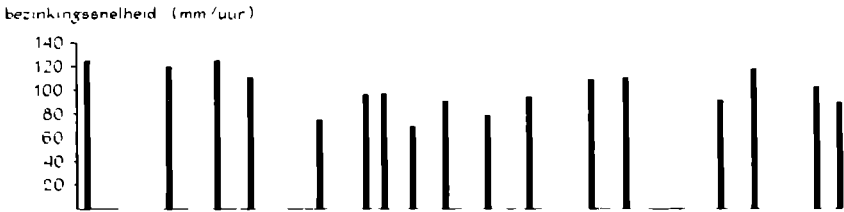
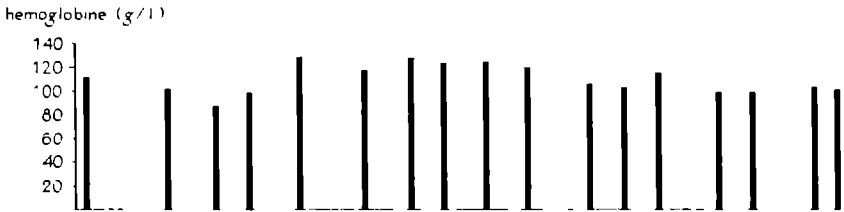
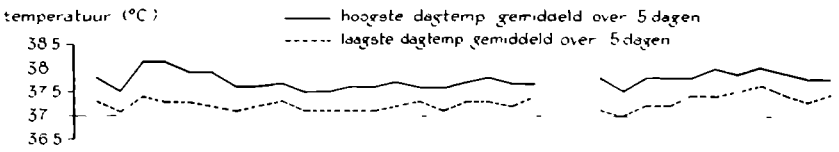
Als diagnoses werden achtereenvolgens overwogen: een polyarthritis reumatica acuta, een reumatische endocarditis en een endocarditis lenta. Een overzicht van het temperatuurbeloop, een aantal bij klinisch-chemisch onderzoek verkregen resultaten en de toegepaste therapieën zijn bijeengezet in figuur 1. Het is duidelijk dat de toegediende medicamenten weinig of geen effect hadden op de subfebriële temperatuur en de afwijkingen in het bloed. Op 29-10-1962 werd de patiënt uit de kliniek ontslagen. De op 20 augustus begonnen behandeling met prednison werd voortgezet in geleidelijk dalende doseringen. Een poliklinische behandeling met amidopyrine, 1500 mg per dag, gedurende 1 maand, had evenmin enig effect. Wegens het uitblijven van enige verbetering en in verband met het ontstaan van een hypertensie, tot 170/110 mm Hg, acne en een vollemaansgezicht werd op 6-6-1963 de behandeling met prednison gestaakt.

Bij de poliklinische controles maakte de patiënt het overigens uitstekend en hij had weinig klachten. In februari 1963 leek de hartschaduw op de thoraxfoto breder te zijn geworden (hart-longquotiënt: 17 : 34). Over het sternum werd een systolische soufflé gehoord. De mogelijkheid van een reumatische endocarditis werd opnieuw overwogen en op 1-3-1963 werd de patiënt opgenomen in "Het Ziekenhuis" te Velp (M. M. A. Sluis, interniste) en behandeld met 6 gram calcii acetylsalicylas per dag. Figuur 1 toont het beloop van de temperatuur, een aantal resultaten van bloedonderzoek en de toegepaste therapieën. Hoewel de bloedkweken ook nu bij herhaling negatief werden bevonden, werd opnieuw de mogelijkheid van een endocarditis lenta overwogen. Een behandeling met 8 miljoen E penicilline per dag gedurende 3 weken had echter ook geen effect.

Voor nadere analyse werd de patiënt op 23-4-1963 naar de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis overgeplaatst. Behoudens enige vermocidheid bij inspanning had hij geen klachten. Bij het lichamelijke onderzoek bedroeg de rectale temperatuur 38°C. Er was een uitgebreide acnevorming in het gelaat en op de thoraxhuid, ontstaan tijdens het prednisongebruik. De bloeddruk bedroeg 140/75 mm Hg. Het hart was fors. Bij auscultatie werd een vroegsystolische soufflé, graad I tot II gehoord, maximaal langs de linker sternumrand. Deze soufflé werd als functioneel geduid. De lever en de milt waren niet vergroot. Er waren geen vergrote lymfklieren palpabel.

Een overzicht van de laboratoriumgegevens toont tabel 1 (2e kolom). Een nieuwe bevinding was het verlaagde serumijzergehalte, met een matig verlaagde

1962  
 juli 25 augustus 2 12 22 september 1 21 oktober 1 21  
 1963  
 maart 1 11 21 31 april 10 20



totale ijzerbindingscapaciteit. Bij immuno-electroforetisch onderzoek van het serum waren geen paraproteïnen aantoonbaar. Het IgA-gehalte was matig verhoogd, terwijl het IgG-gehalte sterk verhoogd was. Het onderzoek van het serum met behulp van de ultracentrifuge toonde bij herhaling een laag-normaal macroglobulinegehalte aan.

Het sternumpunctaat toonde een verminderde erythropoëtische activiteit: jonge cellen uit de rode reeks: 6%. De erythropoëse was normoblastair. De myelopoëse toonde een matige linksverschuiving. Het aantal plasmacellen was duidelijk toegenomen: 9,5% van het totale aantal cellen. Deze lagen soms in groepjes van 4 of 5 cellen bij elkaar. Er werden enkele "flaming cells" gezien. Het merendeel werd echter gevormd door kleine, rijpe plasmacellen met een donkerblauw protoplasma. Er waren geen nesten of strengen pathologische plasmacellen.

Het routine-onderzoek van de urine leverde geen bijzonderheden op. Het kreatininegehalte in het plasma bedroeg 9,4 mg/l, wijzend op een goede glomerulusfiltratie. De alkalische fosfatase activiteit en de thymoltroebelings-test waren eveneens normaal. De Rose-test en de latexfixatie-test waren negatief. Het onderzoek op antilichamen tegen kernsubstantie en het L.E.-cel fenomeen waren eveneens negatief. Een zestal bloedkweken bleef steriel. De reactie van Mantoux en de serologische luesreacties (Wassermanreactie, VDRL) waren negatief.

Bij rectoscopie werd een normaal rectumslijmvlies gezien. In een rectumbiopt werden bij microscopisch onderzoek geen afwijkingen gezien, met name waren er geen tekenen van amyloïdose. In een spierbiopsie waren de vaten normaal, zonder aanknopingspunten voor een panarteriïtis.

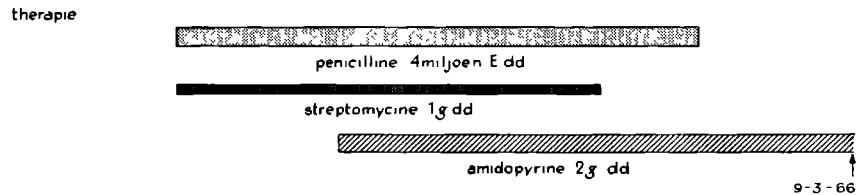
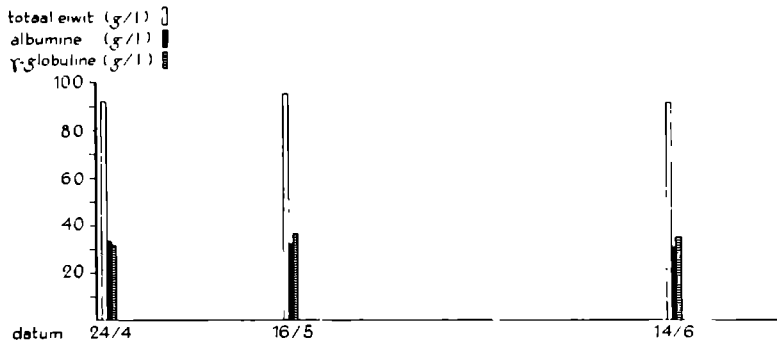
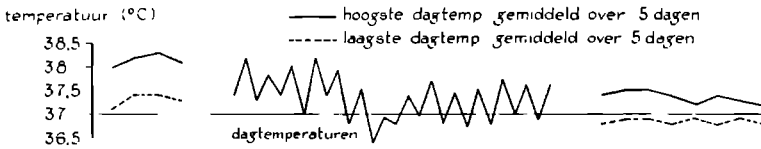
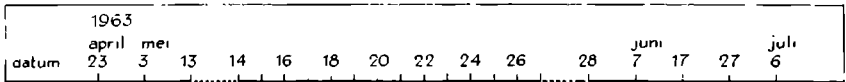
Bij röntgenonderzoek was het hart fors naar beide zijden, (hart-longquotient 16 : 32). De pulsaties waren normaal. Het onderzoek van de galblaas, de neusbijholten en het gebit bracht geen afwijkingen aan het licht.

Het gehele ziektebeeld was het best te rijmen met een chronisch ontstekingsproces, waarvan de aard en de lokalisatie onduidelijk waren. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose endocarditis lenta werd een proefbehandeling ingesteld met penicilline en streptomycine tijdens bedrust. Het effect hiervan op de temperatuur en de bij laboratoriumonderzoek gevonden afwijkingen was nihil. Een proefbehandeling met 2 gram amidopyrine per dag deed de temperatuur

← *Figuur 1.*

Een overzicht van het rectale temperatuurbeloop, de resultaten van een aantal klinisch-chemische onderzoekingen en de toegepaste therapieën bij patiënt A gedurende 2 perioden (juli - okt. 1962 en maart - april 1963).





dalen tot normale waarden. Deze bleef sindsdien normaal. Het temperatuur-belooop, enkele klinisch-chemische resultaten en de toegepaste behandeling zijn bijeengezet in figuur 2.

Op 6-7-1963 werd de patiënt zonder diagnose ontslagen met als medicatie: 2 gram amidopyrine per dag en 1,2 miljoen E Penidural per maand. Bij de poliklinische controles (M. M. A. Sluis, interniste, Velp) bleef de toestand van de patiënt onveranderd goed. Hij had weinig klachten en hij kon zijn werk als monteur goed verrichten. De afwijkingen, die bij bloedonderzoek waren vastgesteld, bleven in principe ongewijzigd. Na 4 jaar onderzoek en rigoureuze behandelingen was nog steeds geen diagnose gesteld.

In verband met het forse hart en de onbevredigende situatie werd de patiënt verwezen naar de cardioloog A. B. M. Huiskamp te Dieren. Behalve het licht vergrote hart werden er op cardiologisch gebied geen pathologische bevindingen gedaan. Door de cardioloog werd echter rechts achter het hart een scherp begrensde peervormige schaduw gevonden. Voor nadere analyse van deze schaduw werd de patiënt op 18-8-1966 opnieuw in de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis opgenomen.

De anamnese leverde geen nieuwe gezichtspunten op. Bij het lichamelijke onderzoek werden behoudens enkele erwtgrote lymfkliertjes links supraclaviculair, geen afwijkingen vastgesteld. De lichaamstemperatuur was normaal en bleef ook normaal na het staken van de amidopyrine. De linker hartgrens reikte bij percussie tot net buiten de medioclaviculairlijn. De milt was niet palpabel.

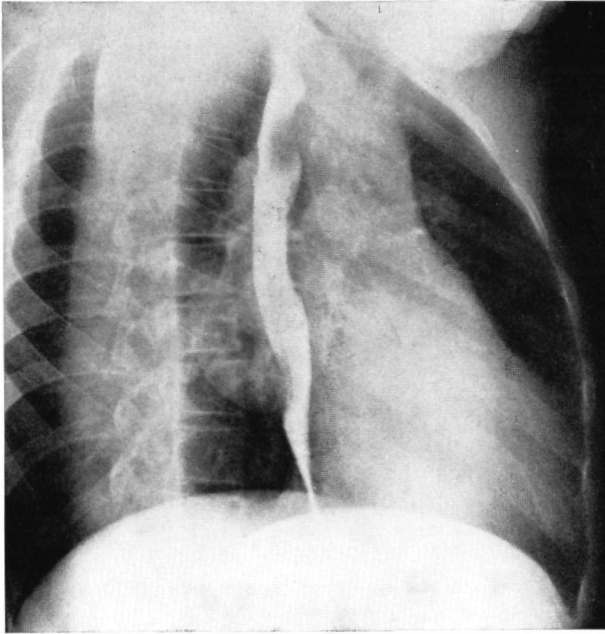
De laboratoriumbevindingen waren in principe onveranderd. (Zie tabel 1, kolom 3). De antistreptolysin-titer was weer sterk verhoogd tot 2400 E, (grenstiter 300 E). Als nieuwe bevinding bleek het fibrinogeengehalte duidelijk verhoogd: 9 g/l. Het beenmerg toonde een onveranderd beeld met een te hoog aantal normale plasmacellen. De Perls kleuring op ijzer was negatief. De reacties op toxoplasmose (complements-bindingsreactie en immunofluorescentie) waren negatief.

Uit het linker supraclaviculaire gebied werden 2 kersepitgrote lymfkliertjes verwijderd. Bij microscopisch onderzoek waren er geringe tekenen van een niet specifieke lymfadenitis. Door middel van een percutane leverbiopsie werd fraai normaal leverweefsel verkregen, dat patholoog-anatomisch geen bijzonderheden toonde.

← *Figuur 2.*

Het temperatuurbelooop, een aantal laboratoriumgegevens en de toegepaste behandelingen bij patiënt A in de periode van 23-4-1963 tot 6-7-1963.

Bij het röntgenonderzoek bleek de reeds eerder genoemde peervormige schaduw deels voor, deels naast de oesofagus gelegen, dorsaal en rechts achter het hart (figuur 3). Op de achter-voorwaartse opname werd deze tumor geprojecteerd in de hartschaduw. Bij bestudering van de thoraxfoto's uit 1963 bleek deze schaduw ook toen reeds aanwijsbaar. Bij bronchografie bleken de bronchi van de onderkwab enigszins door de tumor naar lateraal gedrukt te worden. De bronchuswanden waren glad en zonder afwijkingen. Met planigrafisch onderzoek werd waarschijnlijk gemaakt, dat de schaduw geen relatie had met het hart of de grote vaten.



*Figuur 3.*

Thoraxfoto in de rechter schuine stand van patiënt A, d.d. 23-8-1966.

Achter het hart bevindt zich een grote, ovale, scherp afgegrensde schaduw. Het caudale deel van de oesofagus wordt enigszins ingedrukt door de tumor.

Als belangrijkste mogelijkheden werden overwogen: een lipoom, een lymfklierpakket, een cyste of een tumor uitgaande van de grensstreng, de zenuwwortels of het ruggemerg. Er werd besloten een thoracotomie te verrichten om de aard van de tumor vast te stellen.

Op 7-10-1966 werd door Prof. Dr. W. J. H. Schmidt een thoracotomie rechts verricht via een posterolaterale incisie onder de rechter scapula. Er was geen vrij vocht in de thorax. De longkwabben toonden geen afwijkingen. Achter de long en achter het hart bevond zich een langwerpige, vaste, knobbelige tumor, met de afmetingen 10 x 6 x 5 cm. Aan de mediale zijde was er een hechte verbinding met de onderkwabsbronchus. De tumor werd geëxtirpeerd. Langs de vena cava superior en de trachea bevonden zich nog een zevental amandelgrote, betrekkelijk vaste klieren, die in situ werden gelaten. Het geheel maakte de indruk van een maligne tumor met kliermetastasen. Het postoperatieve be-  
loop was ongestoord. De operatiewond genas zonder stoornissen.

Postoperatief bleken de ernstige afwijkingen in het bloed snel en volledig te verdwijnen. Tabel 2 toont een overzicht van de pre-operatief en postoperatief verkregen uitkomsten van het bloedonderzoek. Na het verwijderen van de tumor bleek het gewicht van de patiënt geleidelijk te stijgen. De uitstrijkjes van een sternumpunctaat op 8-5-1967 toonden een volkomen normaal beenmerg, met minder dan 1% plasmacellen.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de tumor werd de diagnose gesteld op een benigne reuzenlymfoom van het mediastinum posterius (Prof. Dr. P. H. M. Schillings). De pathologische anatomie van de tumor wordt besproken in hoofdstuk IV.

#### PATIENT B.

MAN, GEBOREN 16-8-1939.

Bij een bedrijfsgeneeskundige controle werd bij deze man in januari 1965 een verhoogde bezinkingssnelheid vastgesteld. De voorgeschiedenis vermeldde een appendectomie in 1950. Klachten werden niet genoemd, behoudens van tijd tot tijd optredende hartkloppingen, waarvan de oorzaak noch de ernst duidelijk werden. De patiënt rookte 20 sigaretten per dag en gebruikte in het weekeinde grote hoeveelheden alcohol. Voor nadere analyse van de verhoogde bezinkings-  
snelheid werd de man op 25-2-1965 opgenomen in het St.-Laurentius Ziekenhuis te Roermond (Dr. M. M. J. E. Russel, internist).

Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënt een gezonde indruk. Hij verkeerde in een redelijke voedingstoestand: lichaamslengte 166 cm, gewicht 61 kg. De rectale temperatuur was normaal. De bloeddruk bedroeg 140/85 mm Hg. In de linker oksel en in de linker lies werden enkele nootgrote lymfklieren gevoeld. De lever en de milt waren niet vergroot.

Bij een uitvoerig laboratoriumonderzoek werden een matige bloedarmoede en een sterk verhoogde bezinkingssnelheid gevonden. De alkalische fosfatase

activiteit in het serum was matig verhoogd (17,3 tot 22,8 K.A.E.; normaal maximaal 15 K.A.E.). Bij immuno-electroforese van het serum was het albuminegehalte verlaagd, het  $\alpha_2$ -globuline verhoogd, terwijl een abnormale verdeling van de immuun-globulinen werd vastgesteld. Er waren geen paraproteïnen aantoonbaar. Het routine-onderzoek van de urine leverde geen bijzonderheden op. De ureumconcentratie in het plasma was 330 mg/l. De activiteit van de transaminasen in het serum was niet verhoogd. Het L.E.-cel fenomeen, de Rose-test, de latexfixatie-test, de Wassermanreactie, de VDRL-reactie, de complementbindingsreactie op toxoplasmose, de agglutinatiereactie op de ziekte van Bang en de reactie van Mantoux (1 op 1000) waren alle negatief. De antistreptolysineter was 100 E (grenstiter 300 E).

Bij een uitvoerig röntgenonderzoek, waaronder thoraxfoto's, intraveneuze en retrograde pyelogrammen, skeletfoto's en onderzoek van de gehele maag-darmtractus, werden geen afwijkingen vastgesteld.

TABEL 2.

Laboratorium-resultaten verkregen bij patiënt A voor en na de operatie.

Periode: 23-7-1962 tot 7-10-1966					
	Eenheden	Aantal bepalingen	Gemiddelde waarde	Spreidingsbreedte	Pre-operatie oktober 1966
Hemoglobine	g/l	53	102	80 - 128	108
Hematokriet	vol%	18	33,5	29 - 38	35
Serumijzer	$\mu\text{g}/100\text{ ml}$	3	32,6	20 - 56	56
Totale ijzerbindingscapaciteit	$\mu\text{g}/100\text{ ml}$	3	300	216 - 375	375
Bezinkingssnelheid	mm/uur	46	105,6	69 - 133	126
Totaal serumewit	g/l	15	94,3	86,5 - 102	96,1
albumine	g/l	15	31,0	23,5 - 34,1	31,
$\alpha_1$ -globuline	g/l	15	4,4	2,7 - 5,3	4,
$\alpha_2$ -globuline	g/l	15	9,2	7,9 - 10,5	8,
$\beta$ -globuline	g/l	15	8,7	6,7 - 13,9	7,1
$\gamma$ -globuline	g/l	15	40,5	31,9 - 51,5	44,.
Immuno-electroforese		3			
paraproteïnen			geen		geen
IgA			++		++
IgG			++++		++++
IgM			N		N
Fibrinogeen	mg/100 ml	1	900		900
Antistreptolysineter	E	14	978,5	400 - 2400	2400
Gewicht	kg				80,~

Er werd een lymfklier verwijderd uit de linker oksel. Patholoog-anatomisch toonde deze klier een lipomatosis met een normale structuur van follikels en sinusoiden.

Een oorzaak voor de pathologische resultaten van het laboratoriumonderzoek werd niet gevonden en voor nadere analyse werd de patiënt in mei 1965 naar de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis verwezen.

De anamnese en het lichamelijke onderzoek brachten geen nieuwe gegevens, met name werd bij palpatie van de buik geen tumor gevoeld. Tijdens de observatieperiode van ruim 4 weken was de rectale lichaamstemperatuur steeds normaal.

Tabel 3 geeft een overzicht van de resultaten van een aantal laboratoriumonderzoekingen, verricht in de periode van mei 1965 tot augustus 1966. Er bestond dus een matige bloedarmoede, met een verlaagd serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit, een hoge bezinkingssnelheid, een verhoogd fibrinogeengehalte, een matig verhoogde  $\alpha_2$ -globulinefractie en een licht verhoogd  $\gamma$ -globulinegehalte, met immuno-electroforetisch een duidelijke toeneming van het IgG-gehalte. De alkalische fosfatase activiteit, die in februari

	7-10-1966	20-10-1966	26-10-1966	8-11-1966	12-1-1967	8-5-1967	9-4-1968	18-10-1968
O	135	138	140	138	138	152	159	159
P	41	43	43	43	43	44	47	48
E					97	107	134	100
					478	410	400	400
R	32	20	7	5	3	10	8	
A	87,2	87,0	79,5	79,0	88,2	80,6	77,2	
T	44,6	47,3	49,3	55,0	63,9	58,4	52,8	
	3,0	2,7	2,5	0,9	0,6	1,2	1,4	
I	5,8	5,6	4,4	4,2	3,4	4,8	5,3	
	8,6	9,3	6,8	4,6	4,4	5,3	6,2	
E	25,2	22,1	16,5	14,3	15,9	10,9	11,5	
			geen	geen	geen	geen	geen	
			+	+	N	N	N	
			+++	+	+	+	N	
			+	N	N	N	N	
				248		300	320	
	1600		1600	600	200	200	100	
	81,8	82,1	83,7	93,5	100,0	105,9	104,7	

TABEL 3.

Resultaten van het klinisch-chemisch bloedonderzoek van patiënt B over de periode van 25-5-1965 tot 15-8-1966.

	Eenheden	Aantal bepalingen	Gemiddelde waarde	Spreadingsbreedte
Hemoglobine	g/l	10	131	114 - 139
Hematokriet	vol%	10	41,1	38 - 42
Serumijzer	µg/100 ml	4	26,2	13 - 40
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml	4	272	195 - 350
Leukocyten	per µl	7	7443	5500 - 9000
staafkernigen	%	7	0,4	0 - 1
segmentkernigen	%	7	58,5	48 - 67
eosinofielen	%	7	2,4	0 - 8
basofielen	%	7	0,4	0 - 2
lymfocyten	%	7	36,0	25 - 46
monocyten	%	7	2,3	1 - 5
Bezinkingssnelheid	mm/uur	15	76	56 - 130
Gedefibrineerde B.S.	mm/uur	5	6,2	4 - 9
Totaal serumeiwit	g/l	5	80,2	77,9 - 83,6
albumine	g/l	5	43,8	39,1 - 47,9
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	5	4,7	3,3 - 5,6
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	5	10,0	8,7 - 11,6
β-globuline	g/l	5	8,3	6,6 - 9,1
γ-globuline	g/l	5	13,4	12,6 - 15,1
Immuno-electroforese		3		
Paraproteïnen			geen	
IgA			+	
IgG			++	
IgM			N	
Fibrinogeen	mg/100 ml	1	564	
Alkalische fosfatase act.	Bessey E	4	3,0	2,5 - 3,7

1965 nog duidelijk verhoogd was, bleek nu aanvankelijk 3,7 mmol E, en daalde vervolgens tot normale waarden.

In de bij sternumpunctie verkregen preparaten werd bij herhaling een actief beenmerg met een normale erythropoëse en myelopoëse gevonden. De verhouding tussen het aantal jonge rode cellen en jonge witte cellen bedroeg 1 : 3. Het aantal plasmacellen was duidelijk toegenomen. Deze cellen waren grotendeels klein en rijp met een donkerblauw cytoplasma. Met de Perls kleuring bleek het ijzergehalte van het merg niet te zijn toegenomen.

Overigens werden bij laboratoriumonderzoek binnen normale grenzen vallende uitkomsten gevonden.



Bij rectoscopie werden geen afwijkingen waargenomen. In een biopsiepreparaat werden geen bijzonderheden gezien, met name waren er geen aanwijzingen voor het bestaan van amyloidose. In een leverbiopsie, verkregen door een percutane leverbiopsie, werden geen afwijkingen waargenomen.

De bevindingen leken het best te passen bij een chronisch ontstekingsproces, waarvan de aard en de lokalisatie onduidelijk waren. Op 20-8-1965 werd de patiënt zonder diagnose en zonder therapie van de afdeling ontslagen. Bij de daaropvolgende poliklinische controles bleef de toestand onveranderd goed en leverden de anamnese, het lichamelijke onderzoek, het laboratoriumonderzoek en het röntgenologische onderzoek geen nieuwe gegevens op.

In juli 1966 kreeg de patiënt klachten over algemene malaise, misselijkheid en soms braken na het eten. Bij een röntgenonderzoek van de maag werd bij gedoseerde compressie met de lepel van Holzknacht een uitsparing gezien in de bariumpap, langs de grote curvatuurzijde van de maag (figuur 4). De röntgenoloog meende dat deze uitsparing zou kunnen berusten op een tumor in de maagwand of op een ruimte-innemend proces, dorsaal van de maag gelegen. Bij gastroscopie werden aan het maagslijmvlies geen bijzonderheden gezien. In het maagspoelsel werden bij cytologisch onderzoek geen patholo-

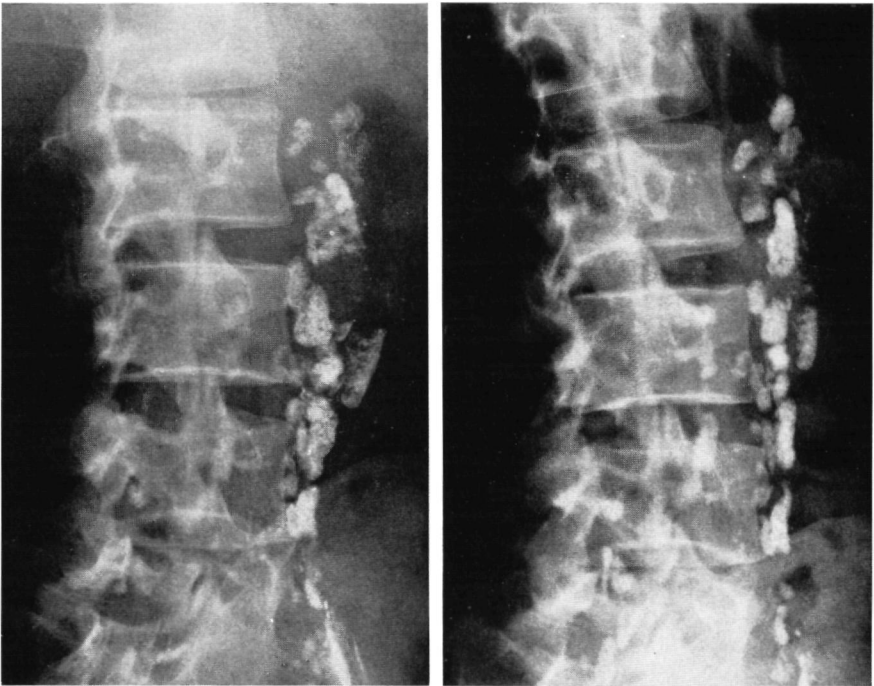


*Figuur 4.*

Röntgenonderzoek met bariumpoelsel van de maag van de patiënt B. Bij compressie met de lepel van Holzknacht ontstaat een uitsparing in het contrastmiddel langs de grote curvatuur van de maag.

gische cellen gevonden. Wegens de mogelijkheid van retroperitoneaal gelegen, vergrote lymfklieren werd een lymfangiografie verricht. Hierbij werden links naast de wervelkolom pathologisch vergrote en onregelmatig met lipiodol gevulde lymfklieren gezien, vooral op het niveau van de wervellichamen van L II en L III. Bovendien waren deze klieren te ver naar lateraal gelegen (figuur 5). De tumor, die de impressie in het vullingsbeeld van de maag veroorzaakte werd niet met lipiodol gevuld.

Op 16-8-1966 werd een proeflaparotomie verricht (Dr. D. de Moulin). Aan lever, pancreas, maag, dunne darm en dikke darm werden geen afwijkingen waargenomen. De milt was fors met een grootste diameter van 11 tot 12 cm.



*Figuur 5.*

Lymfografie van de paravertebrale lymfklieren bij patiënt B.

De lymfklieren naast de lumbale wervelkolom zijn te groot, onregelmatig met lipiodol gevuld en ze tonen vullingsdefecten.

*Figuur 6.*

Lymfografie van de paravertebrale lymfklieren van patiënt B, twintig maanden na de extirpatie van het reuzenlymfoom. De lymfklieren tonen een normaal aspect.

TABEL 4.

Een aantal laboratorium-resultaten verkregen bij patiënt B uit de pre-operatieve en de postoperatieve periode.

Datum		Pre-operatief			Postoperatief		
		augustus 1966	16-8-1966	28-9-1966	7-4-1967	19-4-1968	25-10-1968
Hemoglobine	g/l	128	O	157	150	164	153
Hematokriet	vol%	40	P	46	45	47	45
Serumijzer	µg/100ml	40			111	150	150
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100ml	195	E		410	438	370
Bezinkingssnelheid	mm/uur	71		2	1	1	9
Gedefibreerde B.S.	mm/uur	5	R	2	1	1	1
Totaal serumeiwit	g/l	81,5	A	67,3	72,8	74,5	72,8
albumine	g/l	42,2	T	49,7	52,4	55,1	50,1
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	5,0		1,7	1,7	2,8	1,6
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	11,6	I	4,4	5,3	5,9	5,8
β-globuline	g/l	9,1	E	5,2	9,1	4,3	5,7
γ-globuline	g/l	13,6		6,3	4,3	6,4	9,6
Immuno-electroforese							
Paraproteïnen		geen					
IgA		+			+	N	N
IgG		++			N	N	N
IgM		N			N	N	N
Fibrinogeen	mg/100ml	564		240	198	293	320
Gewicht	kg	59,2		63	66,8	70,4	68,5

Ter hoogte van de onderpool van de linker nier werd retroperitoneaal en para-aortaal een ruim kippèi-grote tumor gevonden, elastisch van consistentie. Deze tumor werd vrij gemakkelijk geëxtirpeerd. Verder werden para-aortaal, in de omgeving van de tumor, nog een aantal boon-grote klieren gezien. Deze klieren werden niet verwijderd, aangezien het geheel een maligne, inoperabele indruk maakte. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Van de tumor werd postoperatief een röntgenfoto gemaakt met lage buisspanning. Het gezwel bleek geen contraststof van de lymfografie te bevatten. Op een overzichtsfoto van de buik na de operatie bleek het beeld van de bij de lymfografie afgebeelde pathologische klieren niet te zijn veranderd; er was geen contraststof verdwenen door het verwijderen van de tumor. Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de tumor werd de diagnose gesteld op een benigne reuzenlymfoom (Prof. Dr. P. H. M. Schillings). Het histologische beeld wordt besproken in hoofdstuk IV.

De bij klinisch-chemisch onderzoek gevonden afwijkingen verdwenen postoperatief geheel (zie tabel 4). De duidelijke stijging van het albuminegehalte in de postoperatieve fase wijst erop dat de pre-operatieve waarde van 42,2 g/l voor deze patiënt te laag was. In preparaten van een sternumpunctaat, 8 maanden na de operatie verkregen, werden geen afwijkingen gevonden. Het aantal plasmacellen was niet meer verhoogd. Zesentwintig maanden na de operatie verkeerde de patiënt in uitstekende conditie. Hij was 9,3 kg in gewicht aangekomen. Bij een controle-lymfangiografie op 23-4-1968 werd een normaal beeld gezien van de abdominale lymfklieren. De voorheen te grote en onregelmatig gevulde klieren ter hoogte van L II en L III waren niet meer vergroot en gelijkmatig met contraststof gevuld (figuur 6).

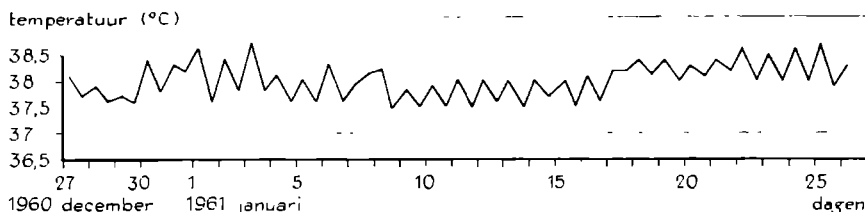
#### PATIENT C.

VROUW, GEBOREN 18-9-1949.

Op 10-jarige leeftijd, in juli 1960, bezocht dit meisje de huisarts wegens pijnlijke kloofjes in de mondhoeken. De patiënte had overigens geen klachten en voelde zich volkomen gezond. De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. De huisarts (F. J. Mastenbroek, Leiden) ontdekte een ernstige bloedarmoede en een sterk verhoogde bezinkingssnelheid. Voor nadere analyse werd zij op 22-7-1960 verwezen naar de kinderarts A. Kuiper (Het Diaconessenhuis, Leiden).

Bij het lichamelijke onderzoek maakte zij een gezonde indruk. De lichaamstemperatuur was verhoogd tot 38,1°C. Zij verkeerde in redelijke voedings-toestand: lengte 146,5 cm, gewicht 38 kg. De tonsillen waren fors, doch niet

ontstoken. Er was enige klierzwellen aan de rechter kaakhoek. Het hart was niet vergroot; er werd een vroegsystolische, functionele soufflé gehoord. De lever was niet vergroot. De miltrand was even palpabel. Tijdens een opname van 29-12-1960 tot 27-1-1961 op de kinderafdeling van "Het Diaconessenhuis" te Leiden, bleek de lichaamstemperatuur steeds verhoogd te zijn (figuur 7).



*Figuur 7.*

Temperatuurcurve van patiënt C, over de periode van 29-12-1960 tot 27-1-1961.

Het eerste deel van tabel 5 toont een overzicht van de voornaamste laboratoriumgegevens over de periode van 22-7-1960 tot 27-3-1962. Zoals blijkt waren er ernstige en constante afwijkingen. Er bestond een bloedarmoede met een laag serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit, een sterk verhoogde bezinkingssnelheid, een leukocytose, een hypalbuminemie, een matige verhoging van het  $\alpha_2$ -globulinegehalte en een sterke hypergammaglobulinemie. Bij immuno-electroforetisch onderzoek van de serumeiwitten waren geen paraproteïnen aantoonbaar; het IgA-gehalte was verhoogd, het IgM-gehalte normaal en het IgG-gehalte sterk verhoogd.

In het beenmergpunctaat werden geen duidelijke afwijkingen gezien. Het routine-onderzoek van de urine leverde geen bijzonderheden op. De concentraties van ureum en kreatinine in het plasma waren normaal. Eveneens normaal waren de bloedingstijd en de stollingstijd. Het totale bilirubinegehalte in het plasma was niet verhoogd: 0,2 mg%. De reactie van Mantoux (1 op 100) was negatief. De reactie van Sabin-Feldman en de complementbindingsreactie op toxoplasmosis waren negatief. De antistreptolysin-titer was eenmaal duidelijk verhoogd: 800 E (grenstiter 300 E).

Op de röntgenfoto van de thoraxorganen werden geen afwijkingen gezien aan het hart, het mediastinum en de longen.

Een diagnose werd niet gesteld. Intramusculair toegediend ijzer (totaal 1200 mg), 2 dd 1 tablet Dianabol<sup>®</sup> à 5 mg (totaal 50 tabletten) en een tonsillectomie hadden geen invloed op de bij laboratoriumonderzoek gevonden af-

wijkingen. Inmiddels voelde de patiënte zich uitstekend en zij had geen enkele klacht. Zij was mager, maar de lengtegroei was niet vertraagd (tabel 6). Van begin 1962 tot november 1965 is zij niet meer onder specialistische controle geweest. Wegens haar zichtbare bloedarmoede werd zij in november 1965 door de huisarts verwezen naar de internist Dr. H. J. M. Sträter (Winterswijk).

TABEL 5.

Een aantal laboratorium-resultaten verkregen bij patiënt C over drie perioden, zie in totaal uitstrekkend over 7,5 jaar.

		I		
		Leiden 22-7-1960 tot 27-3-1962		
		Aantal bepalingen	Gemiddelde waarde	Spreidingsbreed
Hemoglobine	g/l	13	84	74 – 95
Hematokriet	vol%			
Serumijzer	µg/100 ml	4	56	30 – 67
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml	1	212	
Leukocyten	per µl	11	11355	8200 – 15800
staafkernigen	%	10	3,7	0 – 7,
segmentkernigen	%	10	46,7	38,5 – 63,
eosinofielen	%	10	3,5	2 – 5
basofielen	%	10	0,2	0 – 1
lymfocyten	%	10	40,4	30 – 49
monocyten	%	10	5,5	1 – 9,
Thrombocyten	per µl			
Bezinkingssnelheid	mm/uur	15	105	87 – 125
Totaal serumeiwit	g/l	7	81	73 – 88
albumine	g/l	7	31,4	25,0 – 42,
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	7	3,8	2,1 – 8,
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	7	9,3	5,1 – 12,
β-globuline	g/l	7	8,6	7,1 – 9,
γ-globuline	g/l	7	27,9	13,2 – 34,
Immuno-electroforese		1		
paraproteïnen			geen	
IgA			+	
IgG			+++	
IgM			N	
Fibrinogeen	mg/100ml			
Alkalische fosfatase act.	Bessey E			
Broomsulfaleïne retentie	% na 45'			
L.A.P.	E/l			

Nieuwe klachten waren er niet. Aan de mondhoeken werden perleches gezien. Er werden geen lymfomen gevoeld. De lever was niet vergroot. De milt was net te voelen met een scherpe rand. Bij röntgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen afwijkingen gezien.

Tabel 5, deel II toont een overzicht van de laboratoriumgegevens uit de periode van 5-11-1965 tot 21-4-1966. Zij waren in principe niet veranderd. In de urine werden bij het routine-onderzoek geen abnormale bestanddelen gevonden. Er was geen Bence-Jones eiwit aantoonbaar. De concentratie van

II				III			
Winterswijk 5-11-1965 – 21-4-1966				Nijmegen februari 1968			
Aantal bepalingen	Gemiddelde waarde	Spreidingsbreedte		Aantal bepalingen	Gemiddelde waarde	Spreidingsbreedte	
7	99	93	– 109	5	105	98	– 113
				5	34	30	– 41
3	27	24	– 30	1	23		
				1	235		
7	12340	9100	– 15800	3	9660	8100	– 9900
7	0,1	0	– 1				
7	62,5	59	– 68	3	60,7	59	– 63
7	0,3	0	– 1	3	1,3	0	– 3
				3	2,0	0	– 3
7	33,1	28	– 46	3	35,0	33	– 38
7	4	3	– 5	3	1,0	0	– 2
				2	519000	508000	– 530000
5	102	96	– 118	3	129	124	– 133
2	83,0	82,9	– 83,2	3	91,5	87,4	– 98,5
2	28,0	27,8	– 28,3	3	30,9	29,0	– 32,4
2	4,7	4,7	– 4,7	3	2,7	1,6	– 4,0
2	10,7	9,1	– 12,4	3	9,3	7,6	– 10,2
2	11,5	10,3	– 12,6	3	5,4	4,9	– 6,3
2	28,1	27,2	– 29,0	3	43,2	40,6	– 48,4
				1	geen		
					+		
					+++		
					+		
				1	765		
				2	7,1	6,3	– 8,0
				1	8,3		
				1	29,8		

TABEL 6.

Overzicht van de lengtegroei en gewichtstoename van patiënt C in de periode dat de afwijkingen in het bloed bekend waren.

Datum	Lengte in cm	Gewicht in kg	Leeftijd in jaren
22- 7-1960	146,5	38,0	10 <sup>10</sup> / <sub>12</sub>
18-11-1960	148	39,9	11 <sup>2</sup> / <sub>12</sub>
4- 5-1961	152	41,8	11 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>
11- 9-1961	154,5	43,8	12
27- 3-1962	157		12 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>
24- 1-1968	166,5	50,0	18 <sup>4</sup> / <sub>12</sub>

kreatinine (6,5 mg/l) en het bilirubinegehalte in het plasma waren niet verhoogd. In een preparaat van het beenmerg werd een overheersing van de myelopoëse en een toename van het aantal plasmacellen gevonden. Pathologische plasmacellen in nesten of strengen werden niet gezien.

Een behandeling met ijzertabletten, zoutzuurdruppels en foliumzuurtabletten had geen invloed op de klinische bevindingen noch op de afwijkende laboratoriumuitkomsten.

Na een verhuizing, in april 1966, heeft de patiënte zich aan de controle onttrokken. De algemene toestand bleef goed en zij had geen klachten. Medio januari 1968 werd bij een keuring een weerstand in de buik gevoeld. Voor nader onderzoek werd zij op 5-2-1968 in de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboudziekenhuis opgenomen.

Ook nu waren er geen nieuwe klachten. Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënte 'n gezonde indruk. Ze was mager: lichaamslengte 166,5 cm, gewicht 49,5 kg. Tijdens de observatieperiode van 2 weken was de lichaamstemperatuur steeds normaal. Er waren geen vergrote lymfklieren palpabel. De lever reikte tot 1 cm onder de rechter ribbeboog. De milt reikte tot 2 cm onder de linker ribbeboog. De consistentie was vast-elastisch. Direct onder de navel werd een mandarijn-grote, harde tumor gevonden. Deze tumor was in de laterale richtingen over ongeveer vijf cm te bewegen. De zwelling pulseerde niet en bij auscultatie was geen soufflé te horen. Bij gynecologisch onderzoek werden aan de vagina, de uterus en de adnexeën geen afwijkingen vastgesteld. De tumor in de buik leek geen verband te houden met de genitalia interna.

Tabel 5, deel III toont de in principe onveranderde laboratoriumresultaten. Nieuwe bevindingen waren het sterk verhoogde fibrinogeengehalte, een thrombocytose en een leverfunctiestoornis, zich uitend in een verhoogde activiteit in



het serum van lever-alkalische fosfatase, een gestoorde uitscheiding van broom-sulfaleïne en een verhoogde activiteit van het leucine-amino-peptidase (L.A.P.). De thymoltroebelingstest en de serumtransaminasen waren normaal. In een door sternumpunctie verkregen uitstrijkje van het beenmerg werden een normale erythropoëse en myelopoëse gezien. De verhouding tussen het rode en witte systeem was: 1 : 6. Het aantal plasmacellen was duidelijk toegenomen; zij waren soms in groepjes van maximaal 10 plasmacellen gerangschikt en toonden morfologisch geen pathologische kenmerken. Met een kleuring volgens Perls werd sporadisch ijzerpigment aangetroffen.

Het plasmakreatinine was normaal met 5,4 mg/l. De antistreptolysineter bedroeg 300 E (grenstiter 300 E). De Rose-test en de latexfixatie-test waren negatief. De reactie van Mantoux was eveneens negatief. Het onderzoek op antilichamen tegen kernsubstantie (A.N.F.) viel negatief uit. De reactie van Paul-Bunnell, de complementbindingsreactie en de immunofluorescentiereactie op toxoplasmose waren alle negatief.



*Figuur 8.*

Maag-darmpassage met barium-contrastmiddel van patiënt C.

De dunne darm wordt door een ruimte-innemend proces naar boven, naar links en naar beneden gedrukt.

Bij het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen bijzonderheden gezien. Bij intraveneuze pyelografie bleken aan beide zijden dubbele pyela en dubbele ureteren te bestaan. Er waren geen aanwijzingen voor een niertumor. De ureteren hadden een normaal beloop zonder verdringingsverschijnselen. Bij een maagdarmpassage met contrast bleek dat het jejunum en het ileum door de tumor naar links en caudaal werden gedrukt (figuur 8). Het colon transversum werd door het gezwel naar caudaal verplaatst. Aan de darmstructuren zelf waren geen afwijkingen zichtbaar. Op gemaakte botfoto's bleken alle epifysairlijnen gesloten te zijn.

De bevindingen bij de palpatie van de buik en het röntgenonderzoek van de darmtractus maakten het waarschijnlijk, dat de tumor gelokaliseerd was in het

TABEL 7.

Enkele resultaten van het bloedonderzoek van patiënt C uit de pre-operatieve en postoperatieve periode.

		PRE-OPERATIEF				
	Eenheden	februari 1968	23-2-1968	26-2-1968	1-3-1968	4-3-19
Hemoglobine	g/l	98	O	131	122	134
Hematokriet	vol%	30		39	37	41
Serumijzer	µg/100 ml	23	P			100
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml	235	E			324
Thrombocyten	per µl	530000				129000
Bezinkingssnelheid	mm/uur	133	R	103	69	50
Gedefibrineerde B.S.	mm/uur	45	A		17	
Totaal serumeiwit	g/l	98,5		70		88,
albumine	g/l	31,4	T	26,9		39,
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	4,0		4,1		2,
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	10,1	I	8,0		5,
β-globuline	g/l	4,6	E	4,3		5,
γ-globuline	g/l	48,4		26,7		35,
Immuno-electroforese						
paraproteïnen		geen				gee
IgA		+				
IgG		+++				++
IgM		+				+
Fibrinogeen	mg/100 ml	765				
Alkalische fosfatase act.	Bessey E	8,0				4,
Broomsulfaleïne-retentie	% na 45'	8,3				
L.A.P.	E/l	29,8				
Gewicht	kg	49,7				48,

mesenterium. Dit feit, gecombineerd met de ernstige, jarenlang bestaande afwijkingen, die bij bloedonderzoek waren vastgesteld, bij een patiënte zonder noemenswaardige klachten, deden ons de waarschijnlijkheidsdiagnose stellen: benigne reuzenlymfoom in het mesenterium.

Op 23-2-1968 werd door Prof. Dr. W. J. H. Schmidt een laparotomie verricht. Er was geen vrij vocht in de buikholte. Het peritoneum toonde geen bijzonderheden. Ongeveer halverwege de radix mesenterii bevond zich een vuistgroot gezwel, ogenschijnlijk opgebouwd uit een convoluut van klieren. De tumor was vrij gemakkelijk te extirperen. Dicht bij de basis van het mesenterium bevonden zich nog een vijftal boongrote klieren, die niet werden verwijderd. Hoewel enkele kleine arteriën en venen werden onderbonden bleek de darm goed levensvatbaar. Postoperatief deden zich geen complicaties voor. Een deel van de verwijderde tumor werd gebruikt voor bacteriologisch en virologisch onderzoek. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werd de diagnose

POSTOPERATIEF							
8-3-1968	18-3-1968	22-4-1968	20-5-1968	17-6-1968	8-7-1968	5-8-1968	28-10-1968
124	128	129	147	126	133	129	133
40	40	40	41	37	40	39	40
84	136		116		81	56	62
373	380		390		400	430	450
	291000						221000
12	16	8	6	8	5	6	9
9	2	1	1				
78,5	80,6	73,9	73,4	69,4	67,8	66,3	65,3
36,0	52,7	52,8	48,6	43,2	39,1	44,1	44,7
1,1	0,8	0,7	1,1	1,4	1,8	0,7	0,7
4,3	3,6	3,4	4,3	4,4	5,2	3,9	3,5
5,7	4,8	3,5	4,6	5,3	5,6	4,3	4,3
31,4	18,7	13,5	14,8	15,1	16,1	13,3	12,1
	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
	N	N	N	N	N	N	N
	++	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	N
278	300	255	248	289		300	420
4,7	3,3	2,6	2,1	1,8	2,2	2,4	2,5
3,3							
	20,0					16,1	
	50,6	51,4	53	53,7	53,2	54	54

reuzenlymfoom bevestigd (Prof. Dr. P. H. M. Schillings). De histologie wordt beschreven in hoofdstuk IV.

Ook bij deze patiënte trad postoperatief een snel herstel op van de bij klinisch-chemisch onderzoek gevonden afwijkingen. Tabel 7 geeft hiervan een overzicht. Op 8-3-1968 werden in uitstrijkjes van bij sternumpunctie verkregen beenmerg reeds een normaal aantal plasmacellen (0,5%) en ook overigens geen afwijkingen gevonden.

De milt werd snel kleiner en was op 2-3-1968 niet meer te voelen. Er trad een geleidelijke stijging op van het lichaamsgewicht. Deze gewichtsstijging is zeer waarschijnlijk gemitigeerd, daar patiënte door bewuste voedselbeperking haar pre-operatieve gewicht trachtte te handhaven.

#### PATIENT D.

VROUW, GEBOREN 22-11-1955.

Wegens vage klachten over moeheid en duizeligheid bezocht dit meisje in januari 1968 de huisdokter en een kinderarts. Op een röntgenfoto van de thoraxorganen werd een verbreding gezien van het bovenste mediastinum. Voor nadere analyse en behandeling werd de patiënte op 21-3-1968 in de Kinderkliniek van het St.-Radboudziekenhuis (Prof. Dr. E. D. A. M. Schretlen) opgenomen.

De voorgeschiedenis vermeldde geelzucht en een bronchitis in 1962, die door de huisarts werden behandeld. In 1964 vond een appendectomie plaats. In 1966 kreeg de patiënte een commotio cerebri bij een verkeersongeluk. Sinds de geelzucht in 1962 had zij vage klachten over moeheid en duizeligheid. De eetlust was al jaren slecht. Overigens werden uit de voorgeschiedenis geen belangwekkende gegevens verkregen.

Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënte geen zieke indruk. Zij verkeerde in een matige voedingstoestand (lichaamsgewicht: 38,5 kg bij een lengte van 152,5 cm). De lichaamstemperatuur was normaal. Het gebit was carieus. Onder de rechter kaakhoek was een boongroot lymfkliertje palpabel. De lever en de milt waren niet vergroot.

Bij een uitvoerig laboratoriumonderzoek werden in het bloed, de feces en de urine geen afwijkingen vastgesteld. Een aantal laboratoriumuitkomsten zijn in tabel 8 bijeengezet. Bij een sternumpunctie werd normaal celrijk beenmerg verkregen, dat bij microscopisch onderzoek geen bijzonderheden toonde.

Bij het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd een niet pulserende tumor gevonden, gelegen in het middelste mediastinum, tussen de wervelkolom en de trachea (figuur 9). De oesofagus was van de eerste tot de zesde borst-

wervel naar links verdrongen. De trachea was iets naar ventraal verplaatst. Op de foto's van de thoracale wervelkolom bleken de foramina intervertebralia niet verwijd te zijn. Op een cavogram werd een verplaatsing van de vena cava superior naar ventraal vastgesteld. Na toediening van  $^{131}\text{J}$  was bij scintigrafisch onderzoek geen activiteit aantoonbaar boven de tumorschaduw.

Op röntgenfoto's van de thorax, die routinegewijs in 1960 en 1962 werden gemaakt, waren geen afwijkingen zichtbaar. Bij een thoraxdoorlichting in 1964 werd vermeld dat het mediastinum superius iets naar rechts verbreed leek.

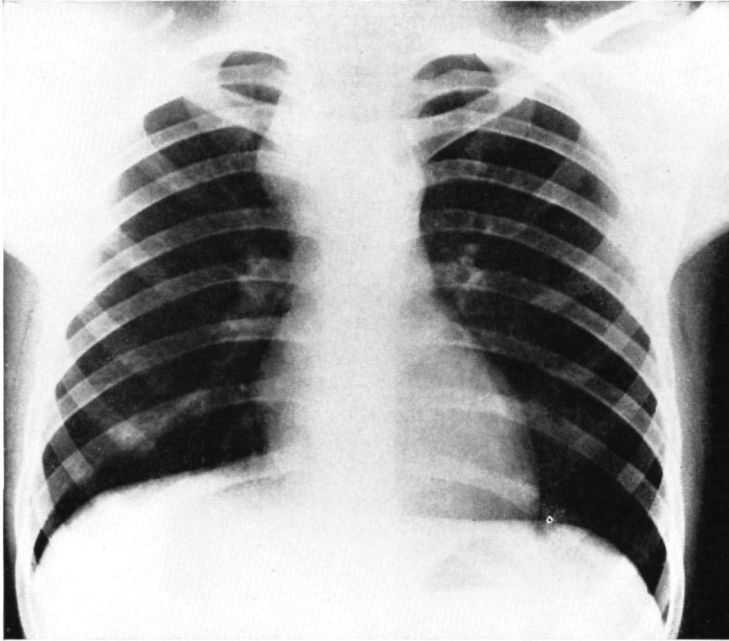
Door spirometrisch onderzoek werden normale uitkomsten voor de vitale capaciteit, de expiratoire 1-seconde-waarde en het maximale ademminuut-volume verkregen.

Na alle onderzoeken was de aard van de tumor nog steeds onduidelijk. Voor het verrichten van een proefthoracotomie werd de patiënte overgeplaatst

TABEL 8.

Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt D.

	Eenheden	Pre-operatief maart 1968	12-4-1968	21-5-1968
Hemoglobine	g/l	150	O	149
Hematokriet	vol%	44		43
Erythrocyten	per $\mu\text{l}$	$5,09 \times 10^6$	P	
Leukocyten	per $\mu\text{l}$	5800	E	4500
segmentkernigen	%	68		40
eosinofielen	%	2	R	1
lymfocyten	%	29	A	55
monocyten	%	1		4
Serumijzer	$\mu\text{g}/100\text{ml}$	114	T	
Totale ijzerbindingscapaciteit	$\mu\text{g}/100\text{ml}$	309		
Bezinkingssnelheid	mm per uur	3	I	10
Totaal serumewit	g/l	69,6	E	
albumine	g/l	48,8		
$\alpha_1$ -globuline	g/l	2,1		
$\alpha_2$ -globuline	g/l	5,5		
$\beta$ -globuline	g/l	4,2		
$\gamma$ -globuline	g/l	9,0		
Immuno-electroforese				
paraproteïnen		geen		
IgA		N		
IgG		N		
IgM		N		
Antistreptolysinetiter	E	100		



*Figuur 9.*

Thoraxfoto van patiënt D, d.d. 11-3-1968.

Verbreiding van het mediastinum superius naar rechts.

naar de chirurgische afdeling van het St.-Radboudziekenhuis (Prof. Dr. W. J. H. Schmidt).

Op 12-4-1968 werd een mediale sternotomie verricht. Aan de rechterzijde van de wervelkolom werd een ongeveer kippeëigrote, vaste, betrekkelijk regelmatige tumor gevonden. Aan de bovenzijde en de mediale zijde was de tumor stevig verbonden met de laterale zijde van de wervelkolom. De tumor werd geheel geëxtirpeerd. Bij verdere inspectie van het mediastinum werden geen bijzonderheden vastgesteld, met name waren er geen vergrote lymfklieren.

Bij het patholoog-anatomische onderzoek werd de diagnose gesteld op een benigne reuzenlymfoom (Prof. Dr. P. H. M. Schillings).

Het postoperatieve beloop was ongestoord en op 26-4-1968 werd de patiënte in goede toestand ontslagen. Bij de poliklinische controles, de laatste 6 maanden na de operatie, maakte zij het uitstekend. De laboratoriumgegevens waren onveranderd normaal.

**PATIENT E.****VROUW, GEBOREN 26-3-1949.**

Bij een periodiek röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd bij deze jonge vrouw in september 1967 een schaduw gezien in de linker thoraxhelft. Bij revisie van vroeger gemaakte routine-thoraxfoto's bleek deze schaduw ook in 1964, zij het kleiner van omvang, reeds aanwijsbaar te zijn. Voor nadere analyse van deze afwijking werd de patiënte op 27-9-1967 opgenomen op de afdeling voor Inwendige Ziekten van het St.-Joseph Ziekenhuis te Eindhoven (Dr. P. F. L. H. M. Deckers).

Behoudens sporadisch optredende pijn midden in de rug, na zware inspanningen, had de patiënte geen klachten. De anamnese leverde overigens geen bijzonderheden op.

Bij het lichamelijke onderzoek werden bij herhaling geen afwijkingen vastgesteld. De lichaamstemperatuur was steeds normaal. Er werden geen pathologisch vergrote lymfklieren gevonden. De lever en de milt waren niet vergroot. Bij onderzoek door cardioloog, longarts en zenuwarts werden geen bijzonderheden gevonden. Bij een uitvoerig laboratoriumonderzoek werden evenmin afwijkingen vastgesteld (zie tabel 9).

Op de röntgenfoto's van de thoraxorganen werd geheel medio-basaal links tegen de wervelkolom een halvebolvormige schaduw gezien, ter grootte van een

**TABEL 9.****Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt E.**

	Eenheden	oktober 1967
Hemoglobine	g/l	157
Erythrocyten	per $\mu$ l	$4,8 \times 10^6$
Leukocyten	per $\mu$ l	5600
segmentkernigen	%	65
eosinofielen	%	1
lymfocyten	%	34
Bezinkingssnelheid	mm per uur	4
Totaal serumewit	g/l	72
albumine	g/l	43
$\alpha_1$ -globuline	g/l	4
$\alpha_2$ -globuline	g/l	5
$\beta$ -globuline	g/l	8
$\gamma$ -globuline	g/l	12
Alkalische fosfatase akt. (Bessey)	mmolE	1,5

halve mandarijn (Figuur 10). Bij planigrafie bleek de tumor gelocaliseerd naast de wervelichamen van th IX en th X. De tumorschaduw toonde geen pulsaties. Door aortografie met de techniek van Seldinger werd een normale aorta zichtbaar. Bij ethiodan myelografie bleek dat er geen verband was tussen de contrastkolom en de schaduw links naast de wervelkolom.

Voor nadere analyse en een operatieve behandeling werd de patiënte op 13-11-1967 overgeplaatst naar de longafdeling van het St.-Antonius Ziekenhuis te Utrecht (Prof. Dr. J. Swierenga). De anamnese en het lichamelijke onderzoek leverden geen nieuwe gegevens op. Na het aanleggen van een pneumothorax links werd een thoracoscopie verricht. Boven het diafragma werd subpleuraal naast de wervelkolom een zwelling gezien, die een massieve indruk maakte. Om de aard van de tumor vast te stellen werd op 23-11-1967 een thoracotomie verricht (Dr. H. J. Gelissen, St.-Antonius Ziekenhuis te Utrecht).

De linker thoraxhelft werd geopend via een antero-laterale incisie. In de longen werden geen afwijkingen waargenomen. De tumor, ongeveer zo groot



*Figuur 10.*

Ethiodan myelografie bij patiënt E.

Even boven het diafragma bevindt zich links naast de wervelkolom een halvebolvormige tumor. De tumorschaduw toont geen relatie met de wervelkolom en het ruggemerg.



als een kipeëi, lag ter hoogte van de aanhechting van de 8e, 9e en 10e rib aan de wervelkolom, was bedekt met pleura parietalis en voelde vast-elastisch aan. Een aantal grote vaten die in de tumor verdwenen werden afgeklemd en geligeerd. Het gezwel was vrij gemakkelijk in zijn geheel te extirperen. In de linker thoraxhelft werden overigens geen afwijkingen waargenomen. Het post-operatieve beloop was ongestoord.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de verwijderde tumor werd de diagnose gesteld op een "lymfoïd hamartoma" (Prof. Dr. Th. Vossenaar).

**PATIENT F.**

**VROUW, GEBOREN 23-4-1947.**

In december 1967 werd bij deze vrouw bij een periodiek röntgenonderzoek van de thoraxorganen een ronde schaduw gezien in de onderpool van de rechter hilus. Voor nadere analyse werd zij opgenomen in het Diaconessenhuis te Eindhoven (B. Koolhaas, longarts). De patiënte had geen enkele klacht en de anamnese leverde ook overigens geen bijzonderheden op.

Bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. De lichaamstemperatuur was steeds normaal. Er waren geen palpabele lymfklieren. De lever en de milt waren niet vergroot. Behoudens een lichte ijzergebreks-anemie werden bij een uitgebreid laboratoriumonderzoek geen afwijkingen

**TABEL 10.**

**Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt F.**

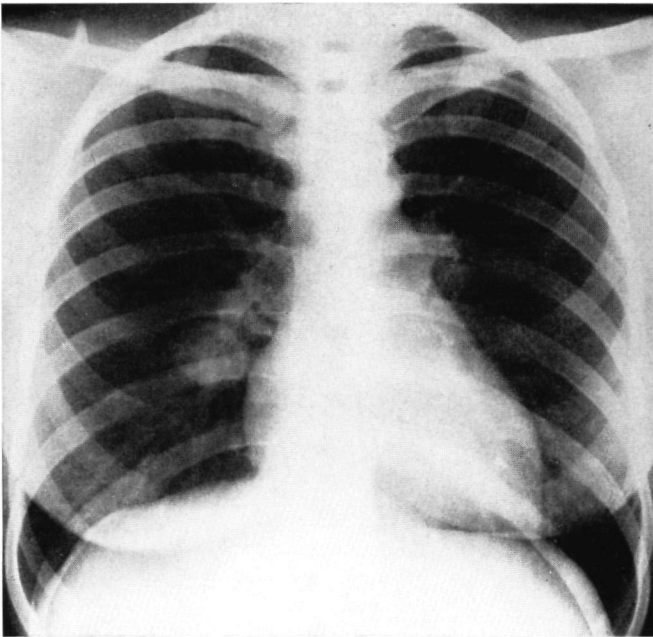
	Eenheden	december 1967
Hemoglobine	g/l	115
Serumijzer	µg/100 ml	22
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml	470
Leukocyten	per µl	6400
segmentkernigen	%	62
lymfocyten	%	38
Bezinkingssnelheid	mm per uur	11
Totaal eiwit*	g/l	73
albumine	g/l	38,5
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	5,0
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	11,9
β-globuline	g/l	9,6
γ-globuline	g/l	8,0

\* Het eiwitspectrum werd drie dagen na de operatie bepaald.

vastgesteld. Een aantal laboratoriumgegevens zijn bijeengezet in tabel 10. Bij een spirometrisch onderzoek bleken de vitale capaciteit en de expiratoire 1-seconde-waarde normaal te zijn.

Figuur 11 toont een achter-voorwaartse thoraxfoto. Aan de onderzijde van de rechter hilus bevindt zich een scherp begrensde duiveëi-grote schaduw. Blijkens de zijdelingse opname was deze schaduw vrij ver ventraal gelokaliseerd. Bij planigrafie bleek de tumor scherp begrensd en glad van oppervlak te zijn. Bij bronchografie werden aan de bronchiaalboom geen bijzonderheden waargenomen. De grote bloedvaten in de thorax bleken bij een angiografie niet bij het proces betrokken te zijn. Bij mediastinoscopie werden geen pathologische lymfklieren gevonden.

Bij revisie van de vroeger gemaakte thoraxfoto's bleek de schaduw onder de rechter hilus, reeds vijfeneenhalf jaar aanwezig te zijn, zij het kleiner van omvang.



*Figuur 11.*

Thoraxfoto van patiënt F.

Aan de onderzijde van de rechter hilus wordt een bolvormige scherp begrensde schaduw afgebeeld.

Om de aard van de schaduw vast te stellen werd een thoracotomie verricht (Dr. P. J. Aleman, chirurg). In de interlobaire fissuur tussen de middenkwab en de onderkwab werd een duiveï-grote tumor gevonden, die vrij gemakkelijk totaal werd geëxstirpeerd. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Bij het patholoog-anatomische onderzoek werd de diagnose gesteld op een benigne reuzenlymfoom (F. A. M. Hoefsloot, patholoog-anatoom).

**PATIENT G.\***

MAN, GEBOREN 15-11-1937.

Bij deze 24-jarige man werd in december 1961 bij een periodiek röntgenonderzoek van de thoraxorganen een afwijking vastgesteld. Voor nadere analyse werd hij verwezen naar de polikliniek voor longziekten in het St.-Franciscus Gasthuis te Rotterdam (J. R. Romeijn, longarts).

Sinds enkele maanden klaagde de patiënt over snel optredende vermoeidheid. Hij hoestte weinig en gaf geen sputum op. De patiënt was niet vermagerd. De anamnese leverde overigens geen bijzonderheden op.

Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënt een gezonde indruk. De lichaamstemperatuur was normaal. Behoudens enkele kleine kliertjes in de linker oksel werden geen afwijkingen vastgesteld. De lever en de milt waren niet vergroot.

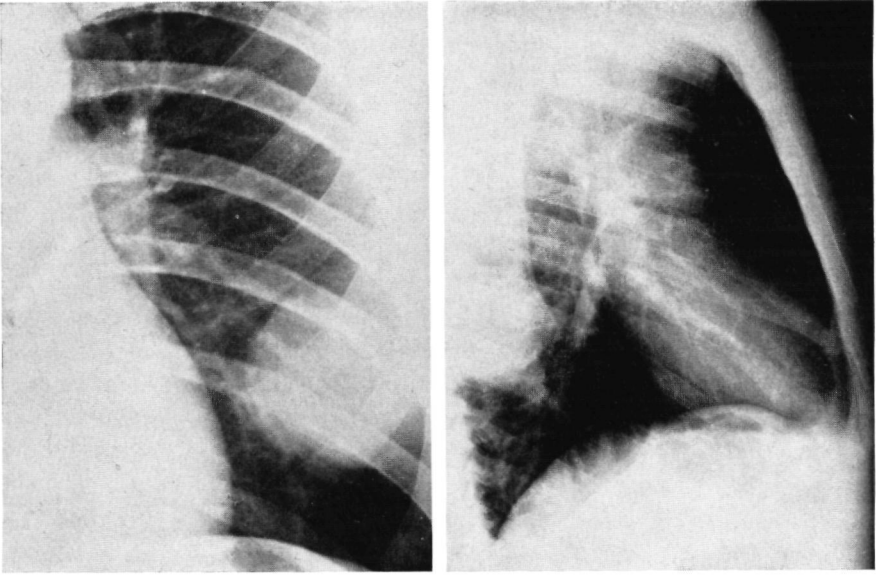
De bezinkingssnelheid van de erythrocyten bleek 2 mm na 1 uur te zijn. Ook het hemoglobinegehalte was normaal: 148 g/l. De reactie van Mantoux was negatief.

Bij het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd een ronde, scherp begrensde schaduw gevonden in de linker thoraxhelft, die geheel dorsaal tegen de 8e en 9e rib was gelegen (figuur 12 en 13). De onderrand van de 8e rib toonde een onregelmatige begrenzing. Op het bronchogram werden geen pathologische veranderingen aan de iets verdrongen bronchi gezien.

Op het materiaal, dat bij een proefpunctie uit deze tumor werd verkregen, kon bij patholoog-anatomisch onderzoek geen diagnose worden gesteld.

Voor het verrichten van een thoracotomie werd de patiënt op 4-1-1962 opgenomen op de chirurgische afdeling van het St.-Franciscus Gasthuis te Rotterdam (Dr. W. J. H. Schmidt). Op 8-1-1962 vond deze operatie plaats. Van de 7e rib links werd een stuk van 10 cm geresceerd. Aan de binnenzijde

\* De patiënten G, H en I werden door Dr. F. C. Kuipers besproken in een voordracht voor de Nederlandse Patholoog-Anatomen Vereniging op 8-5-1964 te Groningen. (Kuipers 1964).



*Figuur 12.*

Thoraxfoto van patiënt G.

In de linker thoraxhelft bevindt zich een bolvormige schaduw. De onderrand van de 8e rib is onregelmatig begrensd.

*Figuur 13.*

Thoraxfoto in zijdelingse richting van patiënt G.

De tumor, in de linker thoraxhelft is geheel dorsaal tegen de ribben gelegen.

van de 8e rib bevond zich een ganzeï-grote tumor. De tumor werd samen met de 8e rib vrij gemakkelijk geresceerd. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Bij het patholoog-anatomische onderzoek werd de diagnose gesteld op een lymfklierhyperplasie (Dr. F. C. Kuipers). De achtste rib toonde aan de onderrand tekenen van drukatrofie. Er was geen tumorinfiltratie in het bot. Bij de laatste controle op 8-7-1963 verkeerde de patiënt in uitstekende conditie. Bij röntgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen bijzonderheden gezien.

#### PATIENT H.

MAN, GEBOREN 22-9-1897.

In oktober 1955 werd bij deze 58-jarige man bij een periodiek röntgenonderzoek van de thoraxorganen een schaduw vastgesteld in de rechter long hilus.

Voor nadere analyse werd hij op de afdeling longziekten van het St.-Franciscus Gasthuis te Rotterdam (J. R. Romeijn, longarts) opgenomen.

De patiënt was steeds gezond geweest en had geen klachten. De lichaams-temperatuur was normaal. Er waren geen vergrote lymfklieren te voelen. De lever en de milt waren niet vergroot. Ook bij het overige lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld.

Bij het summiere laboratoriumonderzoek werden eveneens geen bijzonderheden gevonden. De bezinkingssnelheid van de erythrocyten bedroeg 4 mm na 1 uur. Er werden 6000 leukocyten per  $\mu$ l geteld. In de bloeditstrijk bleek de verdeling van de witte cellen niet van het normale gemiddelde af te wijken. De serologische luesreacties waren negatief. De reactie van Mantoux (1 : 100) was positief. In de volgens Ziehl-Neelsen gekleurde preparaten van het sputum werden geen zuurvaste staafjes gevonden. De kweken van sputum en nuchtere maaginhoud op de voedingsbodem volgens Loewenstein waren negatief. Bij het onderzoek van de longfunctie werden geen van de norm afwijkende resultaten verkregen.

Door röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd een afgeronde, egaal dichte, scherp begrensde schaduw vastgesteld in de onderpool van de rechter hilus. Deze geleek veel op de schaduw, die te zien is op de thoraxfoto van patiënt F. Bij planigrafisch onderzoek werd deze schaduw scherp afgebeeld op een afstand van 12 en 13 cm van de rug. Er was geen holte of kalk aantoonbaar. Op het bronchogram en bij bronchoscopie werden geen afwijkingen waargenomen. Bij angiografisch onderzoek leek de tumor niet bijzonder vaatrijk. Een intraveneus pyelogram toonde een normaal beeld van de pyela en de urineafvoerwegen.

Op 6-7-1956 werd de patiënt opgenomen op de chirurgische afdeling van het St.-Franciscus Gasthuis (Dr. W. J. H. Schmidt). De tumor bleek bij röntgenonderzoek sinds oktober 1955 niet in grootte te zijn toegenomen. De anamnese en het lichamelijke onderzoek leverden geen nieuwe gegevens op. De bezinkings-snelheid bedroeg 2 mm na 1 uur. Op 16-7-1956 werd een thoracotomie rechts verricht. Aan de longen werden geen afwijkingen gezien. Diep in de fissura interlobaris tussen de rechter onderkwab en de middenkwab werd een okker-noot-grote tumor gevonden. De consistentie was vast-elastisch. De tumor kon gemakkelijk worden geëxtirpeerd. Het postoperatieve beloop was ongestoord en op 4-8-1956 werd de patiënt in goede toestand ontslagen. Bij het patholoog-anatomische onderzoek werd de diagnose gesteld op een hyperplastische lymfklier (Dr. F. C. Kuipers). De pathologische anatomie van de tumor wordt beschreven in hoofdstuk IV. Bij de laatste poliklinische controle op 12-3-1964

verkeerde de patiënt in uitstekende conditie. Hij had geen klachten en op de thoraxfoto werden geen afwijkingen waargenomen.

#### PATIENT I.

VROUW, GEBOREN 18-6-1923.

In januari 1961 werd bij een bevolkingsonderzoek bij deze 37-jarige vrouw een schaduw op de röntgenfoto van de thorax gevonden. In verband met een pas bestaande graviditeit werd het nadere onderzoek enkele maanden opgeschort. De patiënte was altijd gezond geweest en had geen enkele klacht. Bij navraag bleek dat tijdens de jaren 1946 tot en met 1950 in het verslag van de thoraxdoorlichtingen, die gedurende haar verpleegstersloopbaan plaats vonden, steeds vermeld stond, dat de rechter hilus te breed was. Het beeld was echter in de genoemde periode niet veranderd. De bezinkingssnelheid van de erythrocyten was steeds normaal geweest en de reactie van Mantoux was bij herhaling negatief.

Op 11-4-1961, toen de patiënte in de vierde maand van de 7e graviditeit was, werd zij opgenomen voor nadere analyse van de schaduw op de afdeling voor longziekten van het St.-Franciscus Gasthuis te Rotterdam (J. R. Romcijn, longarts). Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënte een gezonde indruk. De lichaamstemperatuur was niet verhoogd. Er werden geen vergrote lymfklieren gevoeld. Aan het hart en de longen werden geen afwijkingen vastgesteld. De lever en de milt waren niet vergroot. De uterusgrootte was normaal voor de duur van de graviditeit.

Behoudens een lichte hypochrome anemie, werden bij het laboratoriumonderzoek geen afwijkingen vastgesteld (zie tabel 11).

Bij het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd een verbreding gezien van de rechter hilus met convexe begrenzing naar rechts. De lokalisatie en de grootte van de afgebeelde schaduw was nagenoeg gelijk aan de beelden, die werden gezien bij de patiënten F en H. Op de dwarse foto was deze schaduw onder en achter de rechter hilus gelegen. De schaduw was scherp en glad begrensd. Bij planigrafie werd de tumor gelokaliseerd achter de stam van de arteria pulmonalis. Bij bronchografie en bronchoscope werden geen afwijkingen gevonden.

Na een normale partus werd op 3-11-1961 een thoracotomie verricht (Dr. W. J. H. Schmidt) via een posterolaterale incisie onder de rechter scapula. De 6e rib werd geresceerd. In de hilus van de onderkwab werd een glazige, gelobde tumormassa, zo groot als een kippeï, aangetroffen. De tumor werd met enige moeite geëxirpeerd. Aan het longweefsel en het mediastinum werden geen

TABEL 11.

## Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt I.

	Eenheden	april 1961
Hemoglobine	g/l	109
Erythrocyten	per $\mu$ l	$5,3 \times 10^6$
Kleurindex		0,82
Leukocyten	per $\mu$ l	8100
staafkernigen	%	1
segmentkernigen	%	66
lymfocyten	%	26
monocyten	%	6
Bezinkingssnelheid	mm per uur	3
Totaal eiwit	g/l	57,3
albumine	g/l	40,6
$\alpha_1$ -globuline	g/l	1,3
$\alpha_2$ -globuline	g/l	3,6
$\beta$ -globuline	g/l	5,7
$\gamma$ -globuline	g/l	6,1
Alkalische fosfatase akt. (Bessey)	mmolE	1,5

bijzonderheden waargenomen. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Bij het patholoog-anatomische onderzoek werd de diagnose gesteld op een hyperplasie van een mediastinale lymfklier (Dr. F. C. Kuipers). Bij de laatste controle op 16-3-1964 verkeerde de patiënte in uitstekende conditie. Bij röntgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen afwijkingen gezien.

## PATIENT J.

MAN, GEBOREN 7-1-1925.

Sinds 1952 was deze man onder behandeling van een psychiater wegens een hypochondrisch syndroom bij een psychasthenie. In 1953 onderging hij een slaapkuur. Wegens klachten over het hart, de huid, de slokdarm, de maag, de linker nier en het colon, werd hij herhaaldelijk onderzocht, waarbij nooit organische afwijkingen werden vastgesteld (Th. Wieringa, internist, Leerdam). Ook bij uitvoerig laboratoriumonderzoek werden nooit bijzonderheden gevonden.

In augustus 1959 bemerkte de patiënt een knobbel in de linker oksel. Het bleek een tumor te zijn met een doorsnede van ongeveer 3 cm, los van de huid en de onderlaag. De B.S. bedroeg 14 mm na 1 uur, en het hemoglobinegehalte

95%. Bij controle in januari 1960 was de tumor onveranderd in grootte. Er werd nu tevens een verdikking gevonden aan de dorsale zijde van de linker bovenarm, onder de linker schouder.

Op 2-2-1960 werden beide tumoren verwijderd (Dr. H. Pop, chirurg, Leerdam). Uit de linker oksel werd een vast-elastische tumor verwijderd van 3x3 cm. De tumor in de linker bovenarm lag vlak tegen de humerus aan, ter hoogte van de onderrand van de m. deltoïdeus en de laterale rand van het caput longum van de m. triceps. Het bleek een spoelvormige, vast-elastische tumor van 7 x 4,5 x 3 cm. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de tumor uit de linker bovenarm werd de diagnose gesteld op benigne lymfklierhyperplasie volgens het type van Castleman (Dr. P. M. Bakker, 's Gravenhage en Prof. Dr. Th. G. van Rijssel, Leiden).

#### PATIENT K.

VROUW, GEBOREN 15-9-1921.

Bij een periodiek röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd bij deze vrouw in 1957 een schaduw gevonden in de hilus van de rechter long. De patiënte had geen klachten. Na een summier onderzoek heeft zij zich aan nader onderzoek en controle onttrokken.

Bij een keuring in mei 1967 viel de afwijking opnieuw op. Voor nadere analyse van de bij röntgenonderzoek gevonden schaduw werd de patiënte nu verwezen naar de polikliniek voor longziekten van het Roode-Kruis Ziekenhuis te 's-Gravenhage (Dr. L. van der Drift).

TABEL 12.

Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt K.

	Eenheden	8-5-1967	2-2-1968
Hemoglobine	g/l	140	133
Leukocyten	per $\mu$ l	7900	5900
staafkernigen	%	5	4
segmentkernigen	%	71	67
lymfocyten	%	22	19
monocyten	%	2	10
Bezinkingssnelheid	mm/uur	2	6
Alkalische fosfatase act.	mmolE		2,6
Kreatinine	mg/l		10



De patiënte was de afgelopen jaren niet ziek geweest en had geen klachten. Bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. Er waren geen palpabele lymfklieren. De lever en de milt waren niet vergroot. Het laboratoriumonderzoek van het bloed en de urine leverde evenmin afwijkende bevindingen op (zie tabel 12). De tuberculinereactie volgens Mantoux was negatief. Bij spirometrisch longonderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld.



*Figuur 14.*

Planigram van de rechter hilus van patiënt K.

In de tumorschaduw bevindt zich een grillige kalkafzetting.

Op de thoraxfoto en de planigrammen van het rechter hilusgebied werd een scherpbegrensde, enigszins gelobde driehoekige schaduw gezien in de rechter hilus. Op de planigrammen was op een aantal niveaus een grillige verkalking te zien (zie figuur 14). Bij vergelijking met de röntgenfoto's uit 1957 bleek de omvang van de tumor meer dan tweemaal in grootte te zijn toegenomen. Bij bronchografie en bronchoscopie werden geen bijzonderheden vastgesteld.

Een diagnose werd niet gesteld. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose goedaardig proces, chondroom of hamartoom, kreeg de patiënte het advies zich te laten opereren. De vrees bestond, dat de geleidelijk groeiende tumor in de toekomst toch ernstige klachten en verschijnselen zou kunnen veroorzaken. Na aanvankelijk deze operatie geweigerd te hebben, verklaarde de patiënte zich

tenslotte akkoord. De thoracotomie (Dr. A. de Geus, chirurg) werd op 19-2-1968 verricht.

Paravertebraal werd de 5e rib rechts partieel geresecteerd. In de rechter longhilus bevond zich een vaste donker gekleurde, ongeveer pruimgrote tumor, tussen de boven- en middenkwab. De afmetingen van de tumor waren 5 x 4 x 3 cm en het gewicht 28 gram. De vaten naar de boven-, onder- en middenkwab werden door de tumor verdrongen. De tumor werd door een tak uit de arteria bronchialis, die aan de achterzijde binnendrong, van bloed voorzien. Het gezwel werd in zijn geheel geëxstirpeerd. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de verwijderde tumor, werd de diagnose gesteld op een goedaardige lymfatische hyperplasie (G. J. Verdonk, patholoog-anatoom).

Acht maanden na de operatie was de toestand van de patiënte onveranderd goed en waren er geen tekenen van een recidief op de thoraxfoto.

#### PATIENT L.

MAN, GEBOREN 12-9-1925.

In december 1966 werd bij een bevolkingsonderzoek bij deze 41-jarige man een schaduw op de röntgenfoto van de thorax gevonden.

Voor nadere analyse van deze schaduw werd de patiënt op 2-1-1967 opgenomen in de Kliniek voor Longziekten van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (Prof. Dr. H. Deenstra). Sinds ongeveer 1 jaar hoestte de patiënt vrij veel. Hij gaf hierbij slechts geringe hoeveelheden mucus sputum op. Overigens waren er geen klachten en uit de anamnese werden geen bijzonderheden genoteerd.

Bij het lichamelijke onderzoek bleek de patiënt in goede voedingstoestand te verkeren (lengte: 171 cm, gewicht: 71,9 kg). Aan het hart en de longen werden geen afwijkingen vastgesteld. De lever en de milt waren niet vergroot. Er werden geen lymfklieren gevoeld.

Bij het laboratoriumonderzoek van het bloed en de urine werden evenmin afwijkingen vastgesteld. Tabel 13 geeft een overzicht van een aantal laboratoriumgegevens. De reactie van Mantoux (1 op 2000) was negatief. Bij het spirometrisch onderzoek werden, behoudens een gering verlaagde vitale capaciteit van 3800 ml, geen afwijkingen vastgesteld. Het bacteriologisch en cytologisch onderzoek van het sputum leverde evenmin bijzonderheden op.

Op de thoraxfoto werd links van de hartschaduw en gedeeltelijk geprojecteerd in de hartschaduw, een ongeveer mandarijngrote, vrij scherp begrensd

TABEL 13.

## Enkele resultaten van laboratoriumonderzoek bij patiënt L.

	Eenheden	januari 1967
Hemoglobine	g/l	165
Leukocyten	per $\mu$ l	9400
staafkernigen	%	4
segmentkernigen	%	70
lymfocyten	%	22
basofielen	%	3
monocyten	%	1
Bezinkingssnelheid	mm/uur	3
Totaal serumeiwit	g/l	71
albumine	g/l	45,4
$\alpha_1$ -globuline	g/l	3,5
$\alpha_2$ -globuline	g/l	5,0
$\beta$ -globuline	g/l	7,1
$\gamma$ -globuline	g/l	9,9
Alkalische fosfatase act.	mmolE	1,5
Kreatinine	mg/l	9

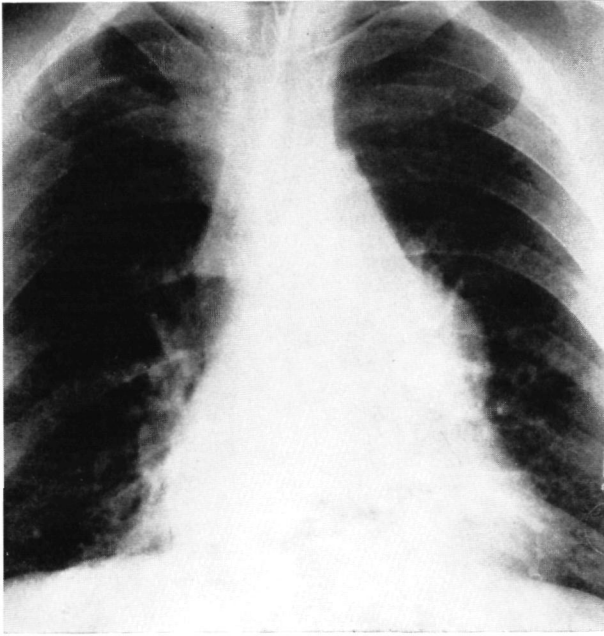
schaduw gezien (zie figuur 15). Bij planigrafisch onderzoek werd deze tumor in het voorste mediastinum gelokaliseerd. De ronde schaduw was duidelijk af te grenzen van het hart. Bij bronchografisch onderzoek werden alle luchtwegtakken goed gevuld. Angiografisch onderzoek bracht geen bijzonderheden aan het licht.

De waarschijnlijkheidsdiagnose werd gesteld op een maligne thymoom of een lymfosarcoom, uitgaande van de thymus.

Op 24-1-1967 werd de patiënt overgeplaatst naar de Heelkundige Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (Prof. Dr. J. F. Nuboer). Bij mediastinoscopie werden klieren gezien in de carina en links tracheobronchiaal, waaruit biopsiën werden genomen.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van deze klieren werden geen afwijkingen gezien. Op 2-3-1967 werd een thoracotomie links verricht. In het voorste mediastinum werd een grote, gelobde tumor gevonden, die omgeven was door vergrote lymfklieren. De tumor werd in toto verwijderd met medenemen van de omgevende lymfklieren. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van het verwijderde gezwel werd aanvankelijk geen zekere diagnose gesteld; later werd de tumor geklassificeerd als een benigne reuzenlymfoom (Prof. Dr. A. de Minjer).



*Figuur 15.*

Thoraxfoto van patiënt L.

Geprojecteerd in de hartschaduw en deels links naast de hartschaduw bevindt zich een bolvormige, vrij scherp begrensde schaduw.

In verband met de onzekere diagnose en de mogelijkheid dat tumorresten en/of lymfklieren waren achtergebleven werd besloten de patiënt na te bestralen. In 5 weken werd een tumordosis van 5000R toegediend met behulp van de telecobaltapparatuur.

Bij de poliklinische controles, de laatste in oktober 1968, bleef de patiënt in goede toestand verkeren. Op de röntgenfoto's van de thoraxorganen werden geen tekenen van een recidief van de tumor gezien.

PATIENT M.

VROUW, GEBOREN 19-4-1954.

Einde februari 1968 bemerkte deze jongedame een zwelling rechts in de hals. Deze zwelling was onpijnlijk en veroorzaakte geen klachten. In de loop van een half jaar bleef de omvang van de tumor onveranderd. De patiënte was nooit

ziek geweest en had geen oor-, keel- of slikklachten. Op 30-8-1968 werd zij wegens deze zwelling onderzocht op de chirurgische polikliniek van het Koningin Juliana Ziekenhuis te Hengelo (Dr. H. Reynders).

Bij het lichamelijke onderzoek werd hoog onder de rechter m. sternocleido-mastoïdeus een ruim kastanje-grote zwelling gevoeld. De huid boven deze tumor was niet rood of warm en was vrij beweeglijk ten opzichte van de tumor. Bij het overige lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. Met name waren de lever en de milt niet vergroot en waren geen andere klieren of tumoren te voelen. Het hemoglobinegehalte bedroeg 126 g/l. Het leukocyten aantal was 5000 per  $\mu$ l, terwijl het bloeduitstrijk-preparaat een normale procentuele verdeling van de witte cellen liet zien. De bezinkings-snelheid was normaal: 7 mm na 1 uur.

Bij het röntgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen afwijkingen vastgesteld.

Bij de poliklinische controles bleef de grootte van de tumor onveranderd. Op 9-10-1968 werd het meisje geopereerd, waarbij een goed begrensde, gladde tumor werd verwijderd, die gelegen was hoog onder de rechter m. sternocleido-mastoïdeus. De afmetingen van de tumor bedroegen 4,3 x 2,3 x 2,3 cm. Het postoperatieve beloop was ongestoord.

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de verwijderde tumor werd de diagnose gesteld op een goedaardig reuzenlymfoom (W. P. H. A. Rijnders).

## SAMENVATTING.

In dit hoofdstuk werden de ziektegeschiedenissen van 13 patiënten beschreven. Bij allen werd een benigne reuzenlymfoom operatief verwijderd. Opvallend is dat de patiënten op klinische gronden verdeeld kunnen worden in twee groepen.

Groep I omvat de patiënten A, B en C. Deze groep wordt gekarakteriseerd door:

onspecifieke klachten, zoals moeheid, transpireren en algemene malaise; enkele weinig specifieke afwijkingen bij het lichamelijke onderzoek, zoals koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam en een vergrote milt; ernstige en constante pathologische bevindingen bij het laboratoriumonderzoek van het bloed:

een bloedarmoede (A, B en C)

een verlaagd serumijzergehalte (A, B en C)

een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit (A, B en C)

een leukocytose (A en C)

een thrombocytose (C)

een sterk verhoogde bezinkingssnelheid (A, B en C)

een hypalbuminemie (A, B en C)

een verhoogd  $\alpha_2$ -globulinegehalte (A, B en C)

een hypergammaglobulinemie (A, B en C)

een verhoogd IgG gehalte (A, B en C)

een verhoogd fibrinogeengehalte (A, B en C)

een verhoogde alkalische fosfatase activiteit van het serum (B en C)

een pathologische retentie van broomsulfalcine in het serum (C)

een verhoogde L.A.P. activiteit in het serum (C)

in preparaten van het beenmerg werd bij deze drie patiënten een plasmocytose vastgesteld.

Na de extirpatie van het reuzenlymfoom verdwenen alle uitingen van het ziekteproces snel en volledig, waardoor een oorzakelijk verband tussen de gevonden afwijkingen bij klinisch- en laboratoriumonderzoek en het lymfkliergezwel bewezen lijkt.

Groep II omvat de patiënten D, E, F, G, H, I, J, K, L en M.

Bij deze patiënten waren er: geen klachten, geen afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek, geen of slechts geringe afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek.

Bij de bespreking van de literatuurgegevens zal worden nagegaan in hoeverre deze onderverdeling ook te maken is bij de door anderen beschreven patiënten met een reuzenlymfoom. Ook bij de bestudering van de pathologische anatomie zal deze indeling in twee groepen van belang blijken te zijn.

**BESPREKING VAN DE PATIENTEN  
MET EEN REUZENLYMFOOM  
ZOALS BESCHREVEN IN DE LITERATUUR  
EN DE PATIENTEN  
BESCHREVEN IN HOOFDSTUK II.**

Zoals reeds in hoofdstuk I werd besproken is het syndroom van het benigne reuzenlymfoom voor het eerst als apart ziektebeeld onderkend en beschreven door Castleman in 1954. Bij het in deze studie beschreven literatuuronderzoek werden nog 92 gevallen gevonden van patiënten met een benigne reuzenlymfoom, die sinds deze eerste publikatie beschreven zijn. In al deze artikelen werd verwezen naar de eerste publikatie van Castleman. Door de auteurs werden uiteenlopende namen gegeven aan de tumoren. Tabel 14 geeft een overzicht van deze benamingen in chronologische volgorde. Deze namen en omschrijvingen zijn deels gebaseerd op de vermeende etiologie, deels op het patholoog-anatomische beeld van de tumor en deels op de lokalisatie.

Tabel 15 geeft een overzicht in chronologische volgorde van de auteurs en een aantal gegevens van de door hen beschreven patiënten. Om de bespreking van de gegevens uit de literatuur te vergemakkelijken, worden de 92 patiënten uit de literatuur aangeduid met een cijfer en de 13 in deze studie voor de eerste maal beschreven Nederlandse patiënten met een hoofdletter.

Een aantal auteurs verwezen naar publikaties, waarin tumoren werden beschreven. waarvan het patholoog-anatomische beeld enige overeenkomst toonde met de reuzenlymfomen. Geen enkele auteur vermeldde echter dat door hem de coupes van de oorspronkelijke tumoren opnieuw werden bestudeerd. De overeenkomst van het patholoog-anatomische beeld van deze tumoren en de reuzenlymfomen werd dus afgeleid uit de patholoog-anatomische beschrijvingen, die in de oorspronkelijke publikaties werden gegeven. Deze beschrijvingen waren in een aantal gevallen zeer summier en onvolledig.

Het lijkt ons daarom speculatief en niet verantwoord deze tumoren te beschouwen als reuzenlymfomen. Deze tumoren werden dan ook niet opgenomen in de overzichtstabel (no. 15) en niet besproken bij het literatuuroverzicht.

Tabel 16 geeft een overzicht van het jaar van de publikatie, de auteurs, de namen waaronder deze tumoren werden beschreven en de auteurs, die deze tumoren tot de reuzenlymfomen willen rekenen.

TABEL 14.

De namen en de omschrijvingen, die door de auteurs in de literatuur gebezigd zijn, ter aanduiding van de benigne reuzenlymfomen.

- 
- 1956 B. Castleman e.a.:  
"Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma".
- 1957 M. R. Abell:  
"Lymphnodal hamartoma".
- 1957 H. Cohen:  
"Tumor like proliferations of lymphoid tissue".
- 1959 K. Inada e.a.:  
"Giant lymph node hyperplasia of the mediastinum".
- 1959 C. B. Mason:  
"Giant intrathoracic lymph nodes".
- 1960 L. Zettergren:  
"Follicular lympho-reticuloma".
- 1962 R. Lattes en M. R. Pachter:  
"Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature".
- 1963 E. G. Harrison en P. E. Bernatz:  
"Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma".
- 1964 R. Garneau en M. Fournier:  
"Hyperplasie pseudo-tumorale des ganglions médiastinaux".
- 1964 E. Hirst en H. B. L. Williams:  
"Intrathoracic lymphoid hamartoma".
- 1964 G. Pietra:  
"Hyaliniserende angio-plasmacelluläre Lymphknotenhyperplasie".
- 1965 F. Cabanne e.a.:  
"Pseudo-tumeur lympho-vasculaire du médiastin".
- 1966 H. J. Schumann:  
"Zwiebelschalenlymphom".
- 1967 K. S. K. Tung en L. J. McCormack:  
"Angiomatous lymphoid hamartoma".
- 1968 H. Lüthi e.a.:  
"Tumorförmiger plasmacellulärer Lymphknotenhyperplasie".
-



## HET VOORKOMEN BIJ MANNEN EN VROUWEN

Er is geen voorkeur voor een geslacht; er waren 54 mannen en 51 vrouwen.

## DE LEEFTIJD VAN DE PATIENTEN TEN TIJDE VAN DE EXTIRPATIE VAN HET REUZENLYMFOOM

Van de 54 mannen was de gemiddelde leeftijd 30,9 jaar. De jongste patiënt was 2 jaar, de oudste 64 jaar. De gemiddelde leeftijd van de 51 vrouwelijke patiënten was 28,3 jaar. De jongste patiënte was 6 jaar, de oudste 61 jaar. Figuur 16 illustreert de verdeling over de leeftijden van de mannelijke en de vrouwelijke patiënten. Voor de leeftijd van de patiënten is opgegeven de leeftijd op het moment van de operatie. Dit arbitraire moment werd gekozen, omdat van alle patiënten op dat tijdstip de leeftijd bekend was. Indien men in deze figuur de leeftijd zou uitzetten op het moment van het ontdekken van het reuzenlymfoom, dan zouden de gemiddelde leeftijden zowel van de mannen als van de vrouwen lager liggen (voor mannen 28,8 jaar, voor vrouwen 24,4 jaar).

## HET VOORKOMEN BIJ VERSCHILLENDE RASSEN EN VOLKEREN

De beschreven patiënten blijken afkomstig te zijn uit alle werelddelen. In het volgende staatje wordt vermeld uit welke landen de tot nu toe bekende patiënten afkomstig zijn.

Verenigde Staten	Zwitserland	: 2 patiënten
van Noord-Amerika : 56 patiënten	Polen	: 4 patiënten
Canada : 2 patiënten	Noorwegen	: 1 patiënt
Engeland : 1 patiënt	Zweden	: 4 patiënten
Frankrijk : 3 patiënten	Finland	: 2 patiënten
Italië : 1 patiënt	Zuid-Afrika	: 1 patiënt
België : 1 patiënt	India	: 1 patiënt
Nederland : 13 patiënten	Japan	: 7 patiënten
Duitsland : 5 patiënten	Australië	: 1 patiënt

Door een aantal auteurs werd het ras aangeduid:

Blanke ras : 42 patiënten	Negers	: 4 patiënten
daarnaast waren er:		
Japanners 8 patiënten	Filipino's	1 patiënt
Chinezen 1 patiënt	Indiërs	1 patiënt

TABEL 15.

Een overzicht van een aantal gegevens betreffende 105 patiënten met een benigne reuzenlymfoom.

Jaartal	Auteur	Patient	Leeftijd* in jaren	Geslacht	Lokalisatie** van het reuzenlymfoom	Grootte tumor in cm	Gewicht tumor in g	Tumor pre-operatief bekend in jaren	Controle- periode na operatie in jaren
1954	B. Castleman en V. W. Towne	1	40	M	mediastinum arterius	9 x 11 x 4	8	3	
1956	B. Castleman e.a.	2	30	M	rechter hilus	diameter 3,5	6	2	
		3	30	V	mediastinum arterius superius	12 x 3 x 2	4	5	
		4	25	V	linker hilus	6 x 4 x 3	—	2	
		5	19	V	linker hilus	3,5 x 4,3 x 2	—	2	
		6	44	V	mediastinum posterius	5 x 5 x 3,5	5	<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	
		7	54	M	mediastinum arterius superius	diameter 6	1	1	
		8	20	M	linker hilus	5 x 4 x 3,5	2	1	
		9	29	V	mediastinum arterius	7 x 5 x 5	100	6	—
		10	45	M	rechter hilus	diameter 6 x 5	70	1	—
		11	22	M	mediastinum arterius superius	8 x 5 x 3,5	67	—	—
		12	24	M	mediastinum arterius	15 x 11,5 x 6	—	—	1
		13	22	M	mediastinum	5 x 4 x 3	—	<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	—
1957	H. Cohen	14	14	V	in m. deltoïdeus van linkerarm	5,5 x 4 x 3	33	<sup>2</sup> / <sub>12</sub>	3
		15	58	V	mediastinum posterius superius	8 x 6 x 4	150	—	<sup>2</sup> / <sub>12</sub>
1957	M. R. Abell	16	14	V	linker hilus	3 x 3 x 2	—	<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	<sup>3</sup> / <sub>12</sub>
1958	K. Inada en M. Hamazaki	17	18	M	linker hilus	3 x 4 x 6,5	3	—	—
1959	K. Inada e.a.	18	54	V	mediastinum arterius superius	16 x 9 x 5,5	390	—	—
	T. Kurobane e.a. (geciteerd door Inada)	19	14	V	rechter hilus	kippeï	—	—	—
	J. Wada e.a. (geciteerd door Inada)	20	24	V	mediastinum arterius inferius	appelgroot	—	—	—
	A. Nakano en O. Shimomura (geciteerd door Inada)	21	30	V	linker hilus	1e kleine vuist 2e walnoot	5	—	—
1959	C. B. Mason	22	23	M	linker hilus	eivormig	3	7	

1960 I Katz en R Dziadziw	26	33	M	mediastinum posterius	6 x 4 x 4		—
1960 L Zettergren	27	27	M	linker oksel	walnoot	2	7
	28	45	M	fossa supraclavicularis rechts	kippee	$\frac{8}{12}$	3
	29	23	V	in m pectoralis rechts	kippee	6	3
	30	30	V	mediastinum anterius	kippee	$\frac{8}{12}$	2
1961 C D Chipman en F G Dolan	31	45	V	mediastinum posterius superius	diameter 9	130	16
1961 R W Jamplis e a	32	18	M	rechter hilus	6 x 4,5	—	4
1962 C Bloch e a	33	46	M	rechter hilus	diameter 4		$\frac{1}{12}$ —
1962 A Horie	34	15	M	rechter hilus	3,8 x 3 x 2,4		$\frac{4}{12}$ —
	35	18	M	rechts cervicaal	6,3 x 4,8 x 4,5	2	—
1962 R Lattes en M R Pachter	36	34	V	rechts cervicaal	7 x 3 x 3	40	20
	37	26	V	rechter schouder (losmazig weefsel)	5 x 2,5 x 1,4	9	$\frac{8}{12}$
	38	17	V	cervicaal rechts	4 x 2 x 2	—	$\frac{1}{12}$
	39	35	V	links cervicaal, supraclavicular	6 x 4,5 x 3,5	18	$\frac{8}{12}$
	40	48	V	in m brachialis links	3 x 2 x 1,5	5	$\frac{8}{12}$
	41	20	V	rechts cervicaal	5 x 5,5 x 3	—	$\frac{7}{12}$
	42	29	V	retroperitoneaal, presacraal	5 x 2,5 x 2	4	6
	43	27	M	mediastinum posterius	diameter 4,5	—	$\frac{5}{12}$
	44	16	M	mediastinum posterius	3,5 x 3,5 x 2	21	—
	45	16	V	mediastinum posterius	7 x 3 x 2	—	$\frac{3}{12}$
	46	44	M	rechter hilus	5,4 x 3,8 x 3,5	—	$\frac{5}{12}$
1963 S R Bersack en J S Howe	47	48	M	mediastinum posterius rechts	15 x 7 x 2	18	overleden
1963 H E Blomquist	48	18	V	rechter hilus	diameter 4	$\frac{8}{12}$	$\frac{2}{12}$
	49	59	V	mediastinum anterius superius	diameter 3,5	—	$\frac{6}{12}$
1963 E G Harrison en P E Bernatz	50	38	V	mediastinum posterius	5 x 3,5 x 5	5	12
	51	39	M	mediastinum posterius	14 x 12 x 10	380	2
	52	41	M	mediastinum anterius	6 x 5 x 4	—	$\frac{6}{12}$
1964 R Garneau en M Fournier	53	37	M	mediastinum posterius	4,5 x 6 x 9	4	—
	54	32	M	mediastinum posterius	1 x 2,5	—	2
1964 E Hirst en H B L Williams	55	14	V	rechter hilus	6 x 4,5 x 4	29	$\frac{2}{12}$
1964 G Pietra	56	59	M	retroperitoneaal, onderpool l nier	6 x 4 x 4	—	—

TABEL 15. (VERVOLG)

Een overzicht van een aantal gegevens betreffende 105 patiënten met een benigne reuzenlymfoom.

Jaartal	Auteur	Patient	Leeftijd* in jaren	Geslacht	Lokalisatie** van het reuzenlymfoom	Groote tumor in cm	Gewicht tumor in g	Tumor pre-operatief bekend in jaren	Controle- periode na operatie in jaren
1964	K. Sagreiya en J. R. Talwar	57	34	M	mediastinum anterius superius	13 x 7 x 5	142	—	postoperatief overleden
1964	C. M. Venezia e.a.	58	27	V	mediastinum anterius	7 x 6 x 2		5	—
1964	D. A. Wolfel e.a.	59	16	V	mediastinum posterius	7 x 3 x 7		<sup>4</sup> / <sub>12</sub>	3
						(op rontgenfoto)			
1965	F. Cabanne e.a.	60	53	M	mediastinum posterius	vuistgroot		—	7
						(op rontgenfoto)			
1965	S. L. Lee e.a.	61	8	M	mediastinum anterius superius	7,5 x 6,5 x 3	70	3	1 <sup>3</sup> / <sub>12</sub>
1965	J. Mieszczerski e.a.	62	26	V	retroperitoneaal				
					bij rechter ovarium	7,8 x 5,7 x 5,1	146	—	—
1965	J. M. Peremans en P. H. J. Nijs	63	21	M	rechts cervicaal	4 x 3 x 2		<sup>1</sup> / <sub>12</sub>	—
1965	F. Talamazzi en G. Ravasi	64	58	M	rechter hilus	diameter 5		—	—
1965	A. H. Timme	65	29	M	in het mesenterium	3 x 2 x 1,4		—	—
1966	J. Dybicki e.a.	66	15	M	rechter hilus	4 x 5 x 4		<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	—
		67	36	V	rechter hilus	9 x 6 x 5		—	—
1966	J. R. P. Gibbons	68	18	V	rechter hilus	6 x 3 x 2		—	—
1966	H. J. Schumann	69	23	V	mediastinum anterius	4 x 3 x 1,7		—	—
		70	64	M	retroperitoneaal				
					(ter hoogte van pancreas)	kippeëi		—	—
		71	22	M	mondbodem	2,6 x 1,5		—	—
1967	G. W. Cates en C. L. N. Robinson	72	41	V	rechter hilus	5,5 x 4 x 3	36	23	<sup>5</sup> / <sub>12</sub>
1967	N. Helsingen en E. Mylius	73	44	M	rechter hilus	2 x diameter 4		3	7
						(2 klieren)			
1967	G. Möbius en E. Schütze	74	19	M	links supraclaviculair	5 x 3 x 3	38	10	—
		75	25	V	cervicaal rechts	4 x 2,5 x 2,5		<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	—



TABEL 16.

Een overzicht van de tumoren, die door een aantal auteurs tot de reuzenlymfomen worden gerekend.

jaar	auteurs	naam	vermeld door:
1921	Symmers, D.	primary hemangiolyphoma	Tung, Pietra
1940	Ewing, J.	simple lymphoma	Abell
1943	Patterson, R. L. en E. L. Heller	aberrant thymic tissue	Jamplis, Möbius
1946	Blades, B.	enlarged inflammatory lymph nodes	Lee
1950	Pemberton, J. J. de, e.a.	giant hemolymph node	Lattes, Garneau, Pietra, Veneziaie, Peremans, Schumann, Möbius, Tung, Abell
1952	Thorburn, J. D., e.a.	benign thymoma	Jamplis, Blomquist, Hirst, Möbius, Tung, Griff
1956	Grimes, A. E.	giant hemolymph node	Lattes, Garneau, Pietra, Peremans, Abell
1956	Smith, P. W.	benign lymphoma	Hirst

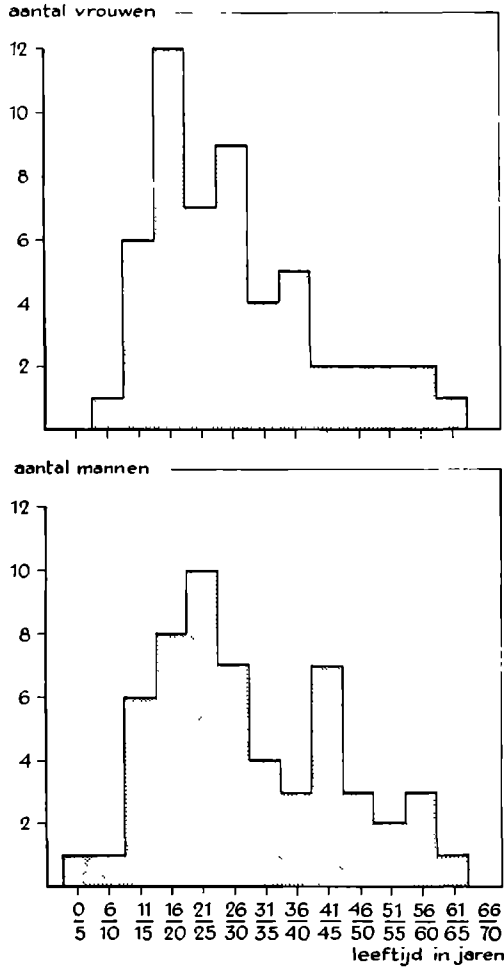
In verband met de zeer grote verschillen in de geneeskundige verzorging in de verschillende delen van de wereld mag uit deze getallen niet worden afgeleid dat het benigne reuzenlymfoom vooral bij blanken voorkomt.

#### DE VOORGESCHIEDENIS VAN DE PATIENTEN

In tabel 17 wordt een overzicht gegeven van de ziekten, afwijkingen en operaties uit de anamnese voorzover deze vermeld zijn bij de beschrijvingen van de patiënten. De meeste vermelde afwijkingen en operaties lijken geen relatie te hebben met het voorkomen van het reuzenlymfoom. De enige afwijking die vaker vermeld wordt is een ziektebeeld dat verdacht is voor acuut reuma (patiënten 46, 58, 68, A). De patiënt met nummer 58 had bovendien multipiele klepvitia. Hetzelfde geldt voor patiënt 72, zodat bij hem acuut reuma als etiologisch moment mogelijk ook een rol kan hebben gespeeld. Voor een willekeurige groep patiënten is deze frequentie zeker hoog te noemen. Uit de publicaties van Goslings e.a. (1963) en Valkenburg e.a. (1963) bleek dat in Neder-

land acuut reuma voorkomt bij 43 van 100.000 personen per jaar. Een nage-  
noeg gelijk getal is af te leiden uit publikaties over het voorkomen van acuut  
reuma in Engeland en de Verenigde Staten van Noord-Amerika (J. W. Uhr -  
1964).

Vermelding verdient dat zich bij patiënt 14 na een difterie-tetanus toxoïd  
injectie in de linker bovenarm een knobbeltje ontwikkelde op de plaats van de



*Figuur 16.*

De leeftijdsverdeling van de mannelijke en de vrouwelijke patiënten met een benigne reuzenlymfoom, in het jaar van de operatie.

TABEL 17.

Ziekten, afwijkingen en operaties in de anamnese van patiënten met een reuzenlymfoom.

Patiënt		
1	13 jaar voor operatie:	appendicitis, appendectomie.
	12 jaar voor operatie:	mononucleosis infectiosa?
	5 jaar voor operatie:	tonsillectomie.
5	7 jaar voor operatie:	therapieresistente anemie.
	4 jaar voor operatie:	febris undulans?
14	2,5 jaar voor operatie:	injectie van differie-tetanus toxoïd, op de plaats waar de tumor later ontstond.
16	sinds de geboorte:	bilaterale pes equinovarus.
25	10 jaar voor operatie:	tuberculose?
30	in de periode van 29 tot	
	13 jaar voor operatie:	3 koortsaanvallen: malaria?
46	32 jaar voor operatie:	acut reuma?
51	5 jaar voor operatie:	een periode van produktieve hoest, nachtzweet en vermagering.
58	op kinderleeftijd:	acut reuma? Multipele vitia van de hartkleppen.
60		bilaterale coxarthrose, spondylarthrose.
63	4 weken voor de operatie:	acute faryngitis.
68	3 jaar voor operatie:	acut reuma?
72		multiple vitia van de hartkleppen.
92	3 jaar voor operatie:	icterus.
A	4 jaar voor operatie:	acut reuma? subfebrile temperatuur.
B	16 jaar voor operatie:	appendectomie.
C	8 jaar voor operatie:	koorts.
D	6 jaar voor operatie:	geelzucht, bronchitis.
	4 jaar voor operatie:	appendectomie.

injectie. Na 2,5 jaar was dit knobbeltje uitgegroeid tot een tumor van 5,5 x 4 x 3 cm. Deze tumor bleek na extirpatie een benigne reuzenlymfoom te zijn. Patiënt 63 kreeg een acute faryngitis. Na behandeling met antibiotica verdwenen de verschijnselen. De vergrote submaxillaire lymfklieren verdwenen, maar een kliermassa achter de rechter m. sternocleidomastoïdeus en onder de processus mastoïdeus bleef onveranderd bestaan. Deze zwelling was voordien nooit opgemerkt. Vier weken na de acute faryngitis werd de klier-massa, die niet kleiner was geworden, uit de hals verwijderd. De tumor bestond uit 2 reuzenlymfomen, die samen 4 x 3 x 2 cm maten. Mogelijk heeft bij deze laatste 2 patiënten de injectie met toxoïd, respectievelijk de acute faryngitis een rol gespeeld bij het ontstaan van het reuzenlymfoom.



## DE KLACHTEN VAN DE PATIENTEN MET EEN REUZENLYMFOOM

Bij 8 patiënten werd niet vermeld of zij al dan niet klachten hadden (patiënten 2, 12, 13, 19, 21, 69, 70, 79).

Bij 43 patiënten werd vermeld dat zij geen klachten hadden, behoudens soms bezwaren veroorzaakt door de afwijkingen vermeld in tabel 17 (patiënten 6, 7, 9, 10, 11, 16, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 52, 53, 55, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 78, 80, 81, 82, 83, C, E, F, H, I, K).

Bij 25 patiënten werd het aan de oppervlakte gelegen reuzenlymfoom door de patiënten zelf gezien of gevoeld. Overigens hadden zij geen bezwaren (patiënten 14, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 63, 71, 74, 75, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, J, M). Een patiënte bezocht haar arts omdat zij een zwelling voelde in de linker nierstreek (76). Deze bevinding werd bij algemeen lichame-lijk onderzoek bevestigd.

Er waren 28 patiënten die wel klachten hadden. Bij 16 van hen waren deze klachten zeer waarschijnlijk een gevolg van verdringing van omgevende struc-turen door de tumor. Bij reuzenlymfomen, die in de thorax waren gelokaliseerd, waren dit klachten zoals: hoesten, kortademigheid, pijn in de thorax of een vol gevoel in de borst (patiënten 3, 4, 8, 15, 20, 23, 31, 33, 47, 50, 54, 72, 91, L). De patiënt met nummer 56 had klachten over recidiverende "niersteenkolië-ken". Bij deze patiënt was het reuzenlymfoom gelokaliseerd aan de onderpool van de linker nier; deze tumor verdrong de linker nier en de ureter naar ventraal. Patiënt 77 had klachten over pijn in de rechter buikhelft. Het reuzenlymfoom bevond zich bij deze patiënt retroperitoneaal aan de onderpool van de rechter nier.

Twaalf patiënten hadden kort voor de operatie meer algemene klachten.

### Patiënt/klachten:

1. Koorts, algemene malaise, hoesten en moeheid.
5. Moe, algemene malaise.
17. Moe, oedeem aan gelaat en benen\*, hartkloppingen.
18. Koorts, moe, hoesten, pijn hoog in de rug.
51. Substernale pijn, hoesten, etterig soms bloederig sputum, orthopnoc, ver-magering, anorexie, koorts.

\* Een eiwitspectrum is in de ziektegeschiedenis van deze patiënt niet vermeld.

- 57. Dyspnoe d'effort, hoesten, algemene malaise.
- 61. Groei-achterstand, koorts, algemene malaise.
- 92. Moehheid.
  - A. Snel optredende moehheid bij inspanning.
  - B. Algemene malaise, vage maagklachten.
  - D. Moehheid.
  - G. Moehheid

Bij deze laatste groep van 28 patiënten verdwenen de klachten na de verwijdering van het reuzenlymfoom, met uitzondering van de patiënt met nummer 57, die enkele uren na de operatie is overleden.

#### HET LICHAAMELIJKE ONDERZOEK BIJ DE PATIENTEN MET EEN REUZENLYMFOOM

Op grond van de gegevens uit de literatuur over het lichamelijke onderzoek kan men de patiënten onderverdelen in vier groepen:

- I. Bij 31 patiënten werd geen enkel gegeven over het lichamelijke onderzoek vermeld (patiënten 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 36, 37, 41, 43, 44, 45, 54, 56, 64, 69, 71, 77, 79).
- II. Bij 31 patiënten werd vermeld dat er geen afwijkingen bij het lichamelijke onderzoek werden vastgesteld (patiënten 10, 15, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 46, 48, 55, 59, 62, 65, 66, 67, 73, 78, 80, 81, 82, 83, 91, D, E, F, G, H, I, K, L).
- III. Bij 21 patiënten werden behoudens het palpabele reuzenlymfoom geen bijzonderheden vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek (patiënten 14, 25, 27, 29, 35, 38, 39, 40, 63, 74, 75, 76, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, J, M).
- IV. Een overzicht van de afwijkingen van de overige 22 patiënten wordt weergegeven in tabel 18.

Bij nadere beschouwing van deze tabel kan men de hier vermelde patiënten in twee groepen verdelen:

- 1. Een groep van 10 patiënten met gelokaliseerde afwijkingen, die waarschijnlijk geen relatie hebben met het ook aanwezige reuzenlymfoom (patiënten 42, 47, 49, 50, 52, 53, 58, 60, 70, 72).

TABEL 18.

Afwijkingen, anders dan het reuzenlymfoom, vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek of bij röntgenonderzoek van de patiënten.

Patiënt	Afwijkingen
1	Koorts tot 38 °C.
5	1 tot 2 cm grote lymfklieren in de oksels.
17	Gering oedeem van het gelaat.
18	Koorts. Enkele lymfklieren in de linker fossa supraclavicularis, hoogstens zo groot als een duimtop.
42	Meno-metrorrhagieën.
47	Bronchuscarcinoom.
49	Hernia femoralis rechts.
50	Varices aan de benen en hypertrichosis.
51	Psoriasis aan de huid van de benen, koorts.
52	Leukoplakie van de rechter stemband.
53	Ulcus duodeni.
57	Ondervoeding, pleuravocht links, een lymfklier aan de hals met een diameter van 1,5 cm.
58	Multiple vitia van de hartkleppen.
60	Bilaterale coxarthrose en spondylarthrose.
61	Groeiachterstand, koorts tot 38,3 °C, in de linker oksel en de linker lies een aantal lymfklieren van 0,5 x 0,5 cm, vergrote milt.
68	Enkele lymfklieren in de oksels en de fossae supraclaviculares.
70	Galstenen, galwegobstructie.
72	Multipele vitia van de hartkleppen.
92	Bleek, anemisch.
A	Enkele erwtgrote lymfklieren links supraclaviculair.
B	Vergrote milt (operatie!), enkele nootgrote lymfklieren in de linker oksel en de linker lies.
C	Vergrote milt.

2. Een groep van 12 patiënten met min of meer algemene afwijkingen, zoals koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam en een vergrote milt (patiënten 1, 5, 17, 18, 51, 57, 61, 68, 92, A, B, C).

#### DE LOKALISATIE VAN HET REUZENLYMFOOM

In tabel 15 is vermeld waar de reuzenlymfomen gelokaliseerd waren. Tabel 19 geeft hiervan een samenvatting. Het merendeel van de reuzenlymfomen was in de thorax gelegen: 70 van de 105 gevallen (66,6%). Vijfentwintig reuzenlymfomen (23,8%) werden onder de huid of in oppervlakkige structuren gevonden, soms in lymfklierstations, soms in of tussen spieren.

TABEL 19.

De lokalisatie van de reuzenlymfomen bij 105 patiënten.

Mediastinum anterius	17
Mediastinum posterius	20
Mediastinum (zonder nadere aanduiding)	4
Rechter hilus	21
Linker hilus	7
Tegen dorsale thoraxwand	1
Hals	15
Oksels	3
Retroperitoneaal	7
In het mesenterium	3
In een spier	3
Mondbodem	1
Losmazig weefsel schouder	3

DE ONTDEKKING VAN DE TUMOR, WAAROP BIJ PATHOLOGOOG-ANATOMISCH ONDERZOEK DE DIAGNOSE REUZENLYMFROOM WERD GESTELD

In tabel 20 wordt aangegeven hoe de reuzenlymfomen bij de verschillende patiënten werden ontdekt.

- I. Bij 53 patiënten (50,5%) werd het reuzenlymfoom toevallig ontdekt bij een routine röntgenonderzoek van de thoraxorganen.
- II. Bij 27 patiënten (25,7%) werd het min of meer oppervlakkig gelegen reuzenlymfoom door de patiënt zelf gevoeld of bij het lichamelijke onderzoek vastgesteld.
- III. a. Bij 16 patiënten werd het reuzenlymfoom ontdekt bij een röntgenonderzoek van de thoraxorganen dat verricht werd naar aanleiding van klachten of afwijkingen bij klinisch-chemisch onderzoek van het bloed.  
b. Bij 4 patiënten waren er klachten die aanleiding gaven tot ander röntgenonderzoek. (Wervelkolom, intraveneuze pyclografie, maagonderzoek, lymfografie.)
- IV. Bij 3 patiënten was het reuzenlymfoom een volkomen toevallige bevinding bij een laparotomie.
- V. Bij 2 patiënten bleek niet uit de beschrijving hoe het reuzenlymfoom ontdekt was.

Uit tabel 19 en tabel 20 zou men de indruk kunnen krijgen, dat de voorkeurslokalisatie van de reuzenlymfomen de thorax is. Aan de juistheid van deze indruk mag echter gereede twijfel bestaan, gezien het feit dat het röntgenonderzoek van de thoraxorganen in de meer ontwikkelde landen een zeer veel voorkomend medisch routine-onderzoek is. Bovendien veroorzaken de meeste reuzenlymfomen geen klachten of afwijkingen in het bloed, die aanleiding zouden kunnen geven tot een uitgebreid onderzoek.

**TABEL 20.**

**De ontdekking van de tumor (reuzenlymfoom).**

---

**I. Routine röntgenonderzoek van de thoraxorganen:**

Patiënt: 1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 24, 26, 30, 31, 32, 34, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 55, 58, 59, 60, 62, 64, 66, 67, 68, 72, 73, 78, 79, 80, 81, 82, 83, E, F, G, H, I, K, L.

Totaal 53 patiënten.

**II. Palpele tumor door de patiënt zelf ontdekt of bij het lichamelijke onderzoek vastgesteld.**

Patiënt: 14, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 63, 71, 74, 75, 76, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, C, J, M.

Totaal 27 patiënten.

**III. a. Klachten of afwijkingen bij klinisch-chemisch onderzoek van het bloed die aanleiding waren tot het verrichten van een röntgenonderzoek van de thoraxorganen.**

Patiënt: 3, 4, 5, 8, 15, 18, 20, 23, 33, 47, 51, 57, 61, 91, A, D.

Totaal 16 patiënten.

**III. b. Klachten die aanleiding gaven tot ander röntgenonderzoek.**

Patiënt 54: pijn in de rug; röntgenonderzoek van de wervelkolom.

Patiënt 56: recidiverende "niersteenkolieken"; intraveneuze pyelografie.

Patiënt 77: pijn in de rechter buikhelft; intraveneuze pyelografie.

Patiënt B : vage maagklachten; röntgenonderzoek van de maag, lymfografie.

**IV. Volkomen toevallige bevinding.**

Patiënt 65: laparotomie wegens steekwond in de buik.

Patiënt 70: laparotomie wegens galstenen.

Patiënt 92: proeflaparotomie wegens onverklaarde afwijkingen bij klinisch-chemisch onderzoek van het bloed.

**V. Niets vermeld.**

Patiënt: 42-69.

---

## DE LABORATORIUMGEGEVENS VAN DE PATIENTEN MET EEN REUZENLYMFOOM

Bij de beschrijvingen van de patiënten met een reuzenlymfoom wordt slechts weinig aandacht besteed aan de laboratoriumgegevens. Zo werden bij 42 patiënten geen gegevens vermeld over het laboratoriumonderzoek. (patiënten: 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 51, 53, 60, 62, 65, 69, 70, 71, 76, 77, 79).

Bij 24 patiënten werd alleen vermeld dat er bij het routine-laboratoriumonderzoek geen afwijkingen werden vastgesteld. Deze laboratoriumonderzoeken werden niet nader gespecificeerd (patiënten 10, 14, 15, 26, 32, 33, 46, 54, 58, 59, 64, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91).

Bij 23 patiënten werden enkele normale laboratoriumuitkomsten vermeld. Deze gegevens betroffen vooral het hemoglobinegehalte, het aantal erythrocyten, het aantal leukocyten, de procentuele verdeling van de witte cellen en de bezinkingssnelheid. Tabel 21 geeft een overzicht van deze gegevens.

Bij 9 patiënten werden afwijkende laboratoriumgegevens vermeld doch alleen uit de periode voor de operatie. Een patiënt werd door ons in deze categorie gerangschikt als:

- het hemoglobinegehalte lager was dan 120 g/l,
- de bezinkingssnelheid hoger was dan 15 mm na 1 uur,
- het aantal leukocyten meer dan 9.000 per microliter was,
- het albuminegehalte van het serum lager dan 40 gram/liter was,
- het gammaglobulinegehalte van het serum meer dan 12 g/l was.

Deze arbitraire criteria werden opgesteld om de afwijkingen in het bloed, vastgesteld bij de patiënten die in de literatuur zijn beschreven, te kunnen vergelijken met de pathologische laboratoriumgegevens die werden gevonden bij de patiënten A, B en C.

Tabel 22 geeft een overzicht van de laboratorium-resultaten die bij deze 9 patiënten zijn verkregen. Of deze afwijkingen bij deze groep van patiënten veroorzaakt werden door het aanwezige reuzenlymfoom lijkt in enkele gevallen goed mogelijk, in andere zeer dubieus, maar in geen der gevallen te bewijzen aangezien er geen postoperatieve gegevens vermeld zijn.

Bij 7 patiënten zijn laboratorium-uitkomsten voorhanden uit de pre- en de postoperatieve periode (patiënten 61, 68, 73, 92, A, B, C).

De patiënten A, B en C werden in hoofdstuk II reeds uitvoerig besproken. Ter vergelijking volgt hier een uitvoeriger beschrijving van de andere 4 patiënten.

TABEL 21.

Een overzicht van de normale laboratorium-resultaten bij 23 patiënten met een benigne reuzenlymfoom.

Pat. no.	Hemoglobine	Hemato-kriet	Erythrocyten per $\mu$ l	Leukocyten per $\mu$ l	Leukocyten diff.	B.S. mm/uur	Andere gegevens
5	13,2 g%	44%	$4,3 \times 10^6$	7600		normaal	
17	13,2 g%		$4,25 \times 10^6$	7200	normaal		
25					normaal	3	
27	normaal			normaal		12	
30	normaal					12	
31	12,0 g%	39%		5900	normaal		
34	102 %		$5,25 \times 10^6$	6400			
48						9	
52				7400		14	
55	normaal					5	
63				5600		4	
66						4	
67						10	
74				normaal	normaal	3	eiwitspectrum normaal
75				normaal	normaal	6	eiwitspectrum normaal beenmerg normaal
D	zie tab. 8						
E	zie tab. 9						
G	zie blz. 43						
H	zie blz. 45						
J	zie blz. 47						
K	zie tab. 12						
L	zie tab. 13						
M	zie blz. 53						

## PATIENT 61.

MAN, 8 JAAR (Lee e.a. - 1965).

Op 5-jarige leeftijd werd bij een opname wegens een routine-tonsillectomie, een ernstige bloedarmoede vastgesteld. Gedurende de drie volgende jaren varieerde het hemoglobine-gehalte van 60 tot 80 gram per liter. De erythrocyten waren hypochroom en microcytair. Langdurige behandelingen met ijzer per os en intramusculair, folinezuur en pyridoxine hadden geen effect. De jongen bleef in groei achter. Hij klaagde alleen over moeheid. Op 8-jarige leeftijd, op 21-2-1963, werd hij voor nader onderzoek opgenomen. Bij het lichamelijke onderzoek maakte de patiënt geen zieke indruk. Er was een duidelijke achterstand

TABEL 22.

Een overzicht van de afwijkende laboratorium-resultaten bij 9 patiënten met een reuzenlymfoom. (Alleen pre-operatieve gegevens).

Patiënt		1	18	49	50	56	57	72	F. I.
Hemoglobine	g/l	110	95,2	107		147	120	114	zie
Hematokriet	vol%					42,5			tabel
Erythrocyten	per $\mu$ l		$3,04 \times 10^6$		$4,44 \times 10^6$				10 en 11
Leukocyten	per $\mu$ l	12700	6000		10400	4600	8500	3400	
segmentkernigen	%	78	N		84,5	N	50	N	
lymfocyten	%	18			8,5		49		
monocyten	%				7		1		
jonge segmentkernigen	%	4							
Bezinkingssnelheid	mm/uur	53	120	27	25	21	35		
Totaal eiwit	g/l					68	70		
albumine	g/l						36		
$\gamma$ -globuline	g/l					15,6			



van de groei: lengte 122 cm, gewicht 20,9 kg. De lichaamstemperatuur bedroeg 38,3°C. In de linker lies en de linker oksel waren een aantal vrij beweeglijke lymfklieren van 0,5 x 0,5 cm te voelen. Het mediastinum was bij percussie 4 cm naar links verbreed. De lever reikte tot 1 cm onder de rechter ribbenboog; de miltrand werd tot 2 cm onder de linker ribbenboog gevoeld. Tabel 23 toont een overzicht van de laboratoriumuitkomsten. Er bestond dus een hypochrome, microcytaire anemie, een verlaagd serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit, een trombocytose, een ernstige hypalbuminemie en een hypergammaglobulinemie. In de preparaten van het beenmergpunctaat werden een erythroïde hyperplasie (de verhouding tussen de witte reeks en de rode reeks was: 1,6 : 1,0), een plasmocytose en een duidelijke toeneming van het kleurbare ijzer gevonden. Het hemosiderine was alleen aantoonbaar in de reticulo-endotheliale cellen. Een nader en zeer uitgebreid onderzoek van het bloed leverde geen pathologische bevindingen op. De gehalten in plasma of serum van glucose, ureum, urinezuur, bilirubine, cholesterol, folinezuur, vitamine B<sub>12</sub>, koper, cerulo-plasmine en transaminasen vielen binnen normale grenzen. Het resultaat van de thymol-troebelingsreactie was niet afwijkend en er waren geen cryo-globulines aantoonbaar. Er waren geen antilichamen tegen kernsubstantie of schildklierweefsel. Het L.E.-cel fenomeen en de latexfixatietest waren negatief. De osmotische fragiliteit van de erythrocyten was niet afwijkend en er waren geen abnormale hemoglobines aantoonbaar.

TABEL 23.

Resultaten van laboratoriumonderzoek bij de patiënt met nummer 61 (Lee e.a.).

		1960	1963	21-2-1963	28-2-1963	april 1963	juli 1964
Hemoglobine	g/l	60	80	70	T	114	N*
Hematokriet	vol%			25	H	37	
Erythrocyten	per $\mu$ l			$4,22 \times 10^6$	O		
Serumijzer	$\mu$ g/100 ml	21	29	13	R	90	
Totale ijzerbindingscapaciteit	$\mu$ g/100 ml	122		177	A	233	
Leukocyten	per $\mu$ l			6800	O		
Thrombocyten	per $\mu$ l			650000	T		
Totaal eiwit	g/l			110	O		
albumine	g/l			26	O	N	N
globuline totaal	g/l			84	M		N
$\gamma$ -globuline	g/l			sterk	I		N
				verhoogd	E		
Beenmerg				1+		2+	
1 + Beenmerg: erythroïde hyperplasie, plasmocytose, toeneming ijzergehalte.							
2 + Beenmerg: geen plasmocytose meer, ijzervoorraad verminderd.							
*N = normaal.							

Bij het röntgenonderzoek van het maag-darmkanaal werden behoudens een vergroting van de milt geen afwijkingen vastgesteld. Een röntgenonderzoek van de thoraxorganen liet een schaduw zien in het voorste mediastinum. Na twee bloedtransfusies werd op 28-2-1963 een thoracotomie verricht. Hierbij werd in het mediastinum anterieus superius een tumor gevonden die omgeven was door veel vergrote lymfklieren. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werd de diagnose gesteld op een lymfoïde hyperplasie. Het postoperatieve beloop was ongestoord. De lichaamstemperatuur werd normaal. Twee maanden na de operatie verkeerde de patiënt in uitstekende conditie. Het lichaamsgewicht was toegenomen met 5,4 kg en de lengte met 5 cm. De snelle stijging van het hemoglobinegehalte en de uitkomsten van de bepalingen van het serumijzer, de totale ijzerbindingscapaciteit en het eiwitspectrum staan opgetekend in tabel 23. De milt werd geleidelijk kleiner. Preparaten van een beenmergpunctaat, 2 maanden na de operatie verkregen, toonden een normaal aantal plasmacellen, terwijl het kleurbare ijzer was verminderd. Vijftien maanden na de operatie was het lichaamsgewicht 29 kg en de lengte 137 cm. De milt en de aanvankelijk vergrote lymfklieren waren niet meer te voelen.

**PATIENT 68.**

**VROUW, 18 JAAR (GIBBONS - 1966).**

Bij een routine-röntgenonderzoek van de thoraxorganen werd een schaduw vastgesteld in de rechter hilus. Op 15-jarige leeftijd werd dit meisje door de huisdokter behandeld, wegens klachten over pijn in de knieën en de enkels gedurende 3 weken ("Rheumatism"). De patiënte had bij opneming op 18-jarige leeftijd geen klachten. Bij het lichamelijke onderzoek werden behoudens enkele klieren in de oksels en de fossae supraclaviculares, geen afwijkingen vastgesteld. Op de thoraxfoto werd een massieve vergroting van de rechter hilus gezien. Pre-operatief bestond er een matige anemie, een duidelijke leukocytose met een normale procentuele verdeling van de cellen, een sterk verhoogde bezinkingssnelheid en een geringe hypalbuminemie en hypergammaglobulinemie (tabel 24). Bij thoracotomie werd uit de rechter hilus een tumor verwijderd van 6 x 3 x 2 cm, die omgeven was door kleinere klieren. Het postoperatieve beloop was ongestoord. De patholoog-anatomische diagnose luidde: benigne reactieve hyperplasie van een hilusklier. Op een niet nader genoemd tijdstip na de operatie was de bezinkingssnelheid gedaald tot 15 mm. Ook het leukocytenaantal werd normaal. De gammaglobulinefractie was nog licht verhoogd, terwijl het hemoglobinegehalte onveranderd 80% bedroeg.

**TABEL 24.**

**Resultaten van het laboratoriumonderzoek bij de patiënt met nummer 68 (Gibbons).**

	PRE-OPERATIEF	POSTOPERATIEF
Hemoglobine	80%	80%
Leukocytenaantal	10500 tot 17000 per $\mu$ l	normaal
Bezinkingssnelheid	81 tot 87 mm/uur	15 mm
Totaal serumewit	78 g/l	
Ratio: albumin/globuline	1 : 1	
$\gamma$ -globuline	verhoogd	licht verhoogd

PATIENT 73

MAN, 44 JAAR (HELSINGEN FN MYLIUS - 1967)

Bij een routine-rontgenonderzoek van de thoraxorganen in 1955 werd bij deze patient een schaduw gezien rond de rechter hilus. De man had geen klachten. Bij het laboratoriumonderzoek werden gevonden een sterk verhoogde bezinkingssnelheid, een hypalbuminemie en een hypergammaglobulinemie. In preparaten van het beenmergpunctaat werden geen afwijkingen gezien, met name werd het aantal plasmacellen door de auteurs als normaal beoordeeld (tabel 25). Bij bronchoscope werden behoudens lichte tekenen van ontsteking rond het ostium van de middenkwab, geen afwijkingen gezien. Het onderzoek op tuberkelbacillen en tumorcellen was negatief. Bij planigrafie werd de tumor gelokaliseerd boven de middenkwabsbronchus. De patient werd ontslagen met de diagnose adenitis hili pulmonis. Bij de poliklinische controles gedurende het volgende jaar bleef de man in goede conditie verkeren. De bezinkingssnelheid was sinds de herfst van 1955 steeds meer dan 100 mm na 1 uur. Behandelingen met aureomycine en later met streptomycine hadden geen effect. De patient verrichtte intussen normaal zijn werk als politie-agent. In november 1957 bleek de tumorschaduw duidelijk in grootte te zijn toegenomen. Onder verdenking van een maligne gezwel werd de patient opgenomen in het ziekenhuis. De afwijkingen in het bloed waren nagenoeg onveranderd aanwezig. Bij een biopsie volgens Daniel werden een aantal kleine normale lymfklieren gevonden. Op 19-3-1958 werd een thoracotomie verricht. Er werden twee sterk vergrote lymfklieren met een doorsnede van 4 cm samen met een aantal kleinere klieren verwijderd. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werd de diagnose gesteld op mediastinale lymfklierhyperplasie. De bezinkingssnelheid werd normaal. Bij een controle-onderzoek in 1965 verkeerde de patient in uitstekende conditie. Resultaten van het bloedonderzoek in 1965 zijn vermeld in tabel 25.

TABEL 25

Resultaten van laboratoriumonderzoek bij de patient met nummer 73 (Helsingen en Mylius).

		1955	1956	nov 1957	19-3 1958	1965
Leukocyten	per ul	7000				T
Bezinkingssnelheid	mm/uur	84	>100	125		H 10
Totaal serumewit	g/l	78,2		76		O 79
albumine	g/l	30,3		28		R 49
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	0,5		4		A 3
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	5,8		11		C 4
β-globuline	g/l	13,8		12		O 7
γ-globuline	g/l	27,8		21		T 16
Beenmerg		)				O M I E

) normaal, geen toeneming van het aantal plasmacellen

PATIENT 92.

VROUW, 16 JAAR (LÜTHI e.a. - 1968).

In 1962 maakte dit meisje een icterus door. Begin augustus 1965 bezocht zij wegens klachten over progressieve moeheid de huisarts, die een matige hypochrome anemie vaststelde. De behandeling met ijzer per os en parenteraal had geen effect. Voor nadere analyse werd zij in het ziekenhuis opgenomen. Bij het lichamelijke onderzoek verkeerde de patiënte in een goede toestand. De huid en de slijmvliezen waren echter zeer bleek. Aan het hart en de longen waren geen afwijkingen. De lever en milt waren niet vergroot. Er waren geen vergrote lymfklieren te voelen. Een overzicht van de laboratoriumuitkomsten toont tabel 26. Hierbij dient te worden vermeld dat de auteurs slechts weinig resultaten in getallen uitgedrukt hebben. Het merendeel van de gegevens is ontleend aan twee grafieken met zeer kleine schaalverdelingen. Pre-operatief werden dus de volgende afwijkingen vastgesteld:

een ernstige microcytaire anemie

een verlaagd serumijzergehalte en een verminderde totale ijzerbindingscapaciteit

TABEL 26.

Een aantal laboratoriumgegevens, verzameld bij de patiënt met nummer 92 (C. Lüthi e.a. - 1968). (Het merendeel van deze uitkomsten werd afgelezen uit 2 gr ficken).

Periode 8-9-1965 tot 30-11-1965				
	Eenheden	Aantal onderzoeken	Gemiddelde waarde	Spreadingsbreedte
Hemoglobine	g/l	6	91,1	89 - 95
Erythrocyten	10 <sup>6</sup> /µl	5	4,04	3,70 - 5,00
Serumijzer	µg/100 ml	4	28,2	19 - 38
Totale ijzerbindingscapaciteit	µg/100 ml	1	238	-
Thrombocyten	10 <sup>3</sup> /µl	4	5,1	4,6 - 6,0
Bezinkingssnelheid	mm in 1 uur	5	129	127 - 135
Alkalische fosfatase activiteit	I.E.*	5	114	100 - 119
L.A.P.	I.E.**	1	125	
B.S.P.	% retentie na 45 min.	3	33	30 - 36
Totaal serumewit	g/l	1	84	
albumine	g/l	1	27,8	
α <sub>1</sub> -globuline	g/l	1	5,8	
α <sub>2</sub> -globuline	g/l	1	17,2	
β-globuline	g/l	1	12,8	
γ-globuline	g/l	1	20,4	
Lever-biopsie		+		
Beenmergpunctaat		+		

3 kolvc  
bloe

\* Normale spreidingsbreedte van de alkalische fosfatase-activiteit: 10 - 50 I.E.  
 \*\* Normale spreidingsbreedte van de leucine-amino-peptidase activiteit (L.A.P.): 39 - 81 I.E.

een thrombocytose  
 een verhoogde bezinkingssnelheid  
 een hypalbuminemie  
 een verhoging van het  $\alpha_2$ -globulinegehalte  
 een hypergammaglobulinemie  
 leverfunctiestoornissen zich uitend in:

een verhoging van de alkalische fosfatase activiteit in het serum  
 een verhoging van de leucine-amino-peptidase activiteit in het serum  
 een pathologisch verhoogde retentie van broomsulfaleïne.

In het beenmerg bestond een myeloïde-erythroïde-ratio van 1,3, een matige toeneming van het aantal plasmacellen en een geringe hemosiderose van de macrofagen.

Het leukocytenaantal bedroeg 6.000 per  $\mu$ l met een lymfopenie van 14,5%. Normale uitkomsten werden gevonden voor het totale bilirubinegehalte, het protrombinegehalte, de serumtransaminasen, het serumcalcium en fosfor, het LDH, de Schillingtest, de galactose-test en de xylosetest. De directe en indirecte Coombs-test waren negatief. Er waren geen L.E.-cellen aantoonbaar. Bij röntgenonderzoek van de galblaas en het colon werden geen afwijkingen waargenomen. Een leverbiopsie toonde bij histologisch onderzoek een behouden lobulus-structuur, geringe tekenen van vette degeneratie met matig fijne tot middelgrote vacuolen, een geringe variatie in de grootte van de celkernen, lichte tekenen van veneuze stuwung en een duidelijke hemosiderose van de Kupfferse stercellen. Er werd een behan-

6-12-1965	9-12-1965	14-12-1965	17-12-1965	20-12-1965	25-1-1966	6-7-1966	10-10-1966	april 1967
136	—	141	—	136	129	136	141	133
—	—	—	—	—	4,3	4,3	—	4,7
—	131	—	181	238	131	94	—	144
—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,0	—	2,0	—	2,3	—	1,7	—	2,4
—	65	18	12	—	9	9	—	4
—	126	86	—	72	46	40	—	45
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	6	—	—	3	13,1	0	2,3

+

deling ingesteld met ijzer per os en later intraveneus, die geen verbetering van de bloedarmoede tot gevolg had. Op grond van de uit de anamnese bekende icterus, de leverfunctiestoornissen en de bevindingen bij het patholoog-anatomische onderzoek van het leverbiopt werd een proces in het gebied van de porta hepatis vermoed. Bij een proeflaparotomie bleken de lever en de milt normaal te zijn. In het gebied van het meso-ileum werd een ongeveer kippee-grote tumor gevonden. Tussen de tumor en de aanhechting van het mesenterium bevonden zich een aantal vergrote lymfklieren. De tumor werd samen met een stuk van het ileum geresceerd. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werd de diagnose gesteld op een plasmacellulaire lymfklierhyperplasie met hemosiderose. De snelle verbetering van het hemoglobinegehalte, het serumijzergehalte, de bezinkingssnelheid, het alkalische fosfatasegehalte en de broomsulfaleïne retentie na de operatie is genoteerd in tabel 26. Acht maanden na de operatie maakte de patiënte een mononucleosis infectiosa door. Deze ziekte ging gepaard met een tijdelijke stijging van de broomsulfaleïne retentie. In een leverbiopt, genomen in juli 1966 werd, vergeleken met het voor de operatie verkregen preparaat, een vermindering van de hemosiderose waargenomen.

Samenvattend kan men zeggen dat bij het merendeel van de patienten met een benigne reuzenlymfoom bij bloedonderzoek geen afwijkingen worden vastgesteld. Bij een kleiner deel komen wel afwijkingen voor, doch het is niet duidelijk of deze veroorzaakt worden door het tevens aanwezige reuzenlymfoom. Bij 7 patienten werd aangetoond, dat na het verwijderen van het reuzenlymfoom de afwijkingen die bij laboratoriumonderzoek waren vastgesteld op zeer korte termijn verdwenen. De pathologische bevindingen die in de pre-operatieve fase bij deze 7 patienten bij bloedonderzoek werden verkregen zijn in de volgende staat bijeengezet:

1. een bloedarmoede  
microcytair, hypochroom (61, 92)  
normocytair (A, B, C)
2. een verlaagd serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit (61, 92, A, B, C)
3. een leukocytose (68, A, C)
4. een thrombocytose (61, 92, C)
5. een verhoging van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (68, 73, 92, A, B, C)
6. een hypalbuminemie (61, 68, 73, 92, A, B, C)
7. een verhoging van het  $\alpha_2$ -globulinegehalte (92, A, B, C)
8. een hypergammaglobulinemie (61, 68, 73, 92, A, B, C)
9. een verhoging van de alkalische fosfatase activiteit in het serum (92, B, C)
10. een verhoogde leucine-amino-peptidase activiteit (92, C)

11. een licht tot sterk verhoogde retentie van broomsulfaleïne (92, C)
12. een verhoogd fibrinogeengehalte in het plasma (A, B, C)
13. afwijkingen in het beenmerg
  - a. erythroïde hyperplasie (61, 92)
  - b. plasmocytose (61, 92, A, B, C)
  - c. hemosiderose (61, 92)
14. afwijkingen in het leverbiopt
  - hemosiderose van Kupfferse sterzellen (92)

#### ENKELE RESULTATEN VAN ANDERE ONDERZOEK-METHODEN VERKREGEN BIJ DE PATIENTEN MET EEN BENIGNE REUZEN- LYMFOOM

Bij een aantal patiënten werden ter nadere analyse van de gevonden tumor-schaduw, van de klachten of van de bij laboratoriumonderzoek gevonden afwijkingen aanvullende onderzoeken ingesteld. Het meest werden verricht: bronchoscopie (22 x), bronchografie (12 x) en angiografie (13 x), samenhangend met het feit dat de meeste reuzenlymfomen intrathoracal waren gelokaliseerd. Deze onderzoeken leverden geen gegevens op die tot een diagnose leidden.

Pictra (patiënt 56) toonde door middel van arteriografie aan, dat het reuzenlymfoom zeer vaatrijk was. Andere auteurs, die ook arteriografie verrichtten, vermeldden dit niet. Bij patiënt B werd lymfografie verricht. Het reuzenlymfoom, dat retroperitoneaal achter de maag was gelegen, werd niet met lipiodol gevuld. Wel bleken de distaal hiervan gelegen, paravertebrale lymfklieren, vergroot en onregelmatig gevuld te zijn.

Ook andere onderzoeken, zoals pyelografie (6 x), sternumpunctie (7 x), leverbiopsie (3 x), biopsieën van lymfklieren elders in het lichaam (7 x), myelografie (1 x) en een punctie in de tumor (1 x) leidden niet tot de diagnose reuzenlymfoom.

Bij een aantal patiënten werd de reactie van Pirquet of Mantoux verricht. Deze bleek negatief bij 11 patiënten (1, 5, 16, 51, 91, A, B, C, G, K, L) en positief bij 5 patiënten (55, 68, 73, 92, H). Patiënt 17 toonde tijdens de observatieperiode in 1 jaar een omslag van de reactie van Mantoux.

Bij 4 patiënten bleek bij röntgenonderzoek en bij de operatie een erosie te bestaan van één of meer ribben of wervellichamen (patiënten 26, 45, 59, G). Deze erosies bleken te worden veroorzaakt door mechanische druk en niet door tumorinfiltratie in het bot.

## ENKELE OPMERKINGEN OVER HET ZIEKTEBELOOP VOOR DE EXTIRPATIE VAN HET BENIGNE REUZENLYMFOOM

In tabel 15 is voor 69 patiënten de tijd vermeld, gedurende welke het reuzenlymfoom pre-operatief bekend was. Bij 49 patiënten was de tumor één of meer jaren tot maximaal 23 jaar bekend, voordat chirurgische exploratie plaatsvond. In deze soms zeer lange observatieperioden bleef de algemene toestand van alle patiënten goed. Vaak stond vermeld dat zij hun normale werkzaamheden volledig konden verrichten.

Van 13 reuzenlymfomen werd vermeld dat zij in de pre-operatieve fase in grootte gelijk gebleven waren, terwijl 23 reuzenlymfomen in de pre-operatieve observatieperiode in grootte waren toegenomen. De vermelde veranderingen in de grootte berusten ten dele op de palpatoire waarnemingen door de patiënten zelf en zijn waarschijnlijk niet helemaal betrouwbaar. Omdat de grootte van tumoren ook door artsen dikwijls niet in exacte maten wordt uitgedrukt dient men evenzeer kritisch te staan tegenover de door medici bij palpatie vastgestelde groei van gezwellen. Het meest betrouwbaar lijken de waarnemingen te zijn, die berusten op herhaald röntgenonderzoek. Hierop gebaseerd werd bij 14 patiënten vermeld dat het reuzenlymfoom in grootte was toegenomen en bij 9 patiënten dat er geen verandering in de tumor-grootte was opgetreden (tabel 27). Van de reuzenlymfomen, die met afwijkingen in het bloed gepaard gingen, werd bij patiënt 73 vermeld dat de tumor in 2 jaar duidelijk in grootte toenam, terwijl het reuzenlymfoom van patiënt A geen groei toonde in de loop van 3 jaar.

## ENKELE OPMERKINGEN BETREFFENDE DE HEELKUNDIGE BEHANDELING

De behandeling van 105 patiënten met een reuzenlymfoom bestond 103 maal uit extirpatie van de tumor.

Bij 69 patiënten vond een thoracotomie plaats (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 91, A, D, E, F, G, H, I, K, L).

Bij 10 patiënten werd het reuzenlymfoom bij een laparotomie verwijderd (patiënten 42, 56, 62, 65, 70, 76, 77, 92, B, C).

Bij 25 patiënten werd het oppervlakkig gelegen reuzenlymfoom geëxtirpeerd (patiënten 14, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 63, 71, 74, 75, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, J, M).

Bij patiënt 60 ontstonden tijdens de thoracotomie ernstige bloedingen, zodat



TABEL 27.

A. Reuzenlymfomen, die in de observatieperiode niet in grootte zijn toegenomen. Door herhaald röntgenologisch onderzoek vastgesteld.

patient	observatieperiode in jaren
16	1
17	3
21	5
50	5,5
72	23
81	2
82	8
A	3
H	<sup>9</sup> / <sub>12</sub>

B. Reuzenlymfomen die in de observatieperiode in grootte zijn toegenomen.

patient	observatieperiode in jaren
22	3
26	9
31	16
34	4
48	0,5
51	2
53	4
58	5
73	2
80	"maanden"
D	6
E	3
F	5,5
K	11

van de extirpatie afgezien werd en alleen een biopsie uit de tumor werd genomen.

Bij een aantal patiënten werd naast het reuzenlymfoom nog een orgaan of een deel van een orgaan verwijderd. Dit gebeurde om chirurgisch-technische redenen of wegens vermeende maligniteit van de tumor:

- patiënt 2, 16, 17, 72, 78: lobectomie
- patiënt 8, 64: pneumectomie
- patiënt 42: uterusextirpatie
- patiënt 56: nefrectomie

patiënt 76: nefrectomie en adrenalectomie  
patiënt 92: resectie van een stuk dunnedarm

Bij patiënt 47, die overleed aan een plaveiselcel carcinoom van de linker long, bleek een bandvormige schaduw langs de rechter hartgrens, die al 18 jaar bekend was en als een aneurysma aortae was geduid, bij de obductie een reuzenlymfoom te zijn.

Slechts één patient beschreven door Sagreiya en Talwar is kort na de operatie overleden (patient 57).

Deze 34-jarige Indier klaagde sinds 12 jaar over pijn in het epigastrium, sinds 10 jaar over pijn voor op de borst en sinds 15 dagen over kortademigheid bij inspanning. Er was geen koorts. De man klaagde niet over slechte eetlust of gewichtsverlies. Hij had geen bloed opgegeven. Bij het lichamelijke onderzoek bleek de patient ondervoed en dyspnoisch te zijn. Er was een halslymfklier van 1,5 cm diameter te voelen. Er bestond een pleura-exudaat in de linker thoraxhelft. Overigens waren er geen afwijkingen. De laboratoriumgegevens staan vermeld in tabel 22. Er was een matige bloedarmoede, een verhoogde bezinkingssnelheid en een lichte hypalbuminemie. Bij rontgenonderzoek van de thoraxorganen werd een schaduw met verkalkingen gevonden in het mediastinum anterius superius met verplaatsing van de trachea naar rechts. Er was tevens vocht in de linker pleuraholte. Bij spirometrisch onderzoek werd o.a. een vitale capaciteit gevonden van 1,15 liter en een maximaal adem-minuut-volume van 27,7 liter. Een biopsie uit de halslymfklier toonde reactieve veranderingen met sinushistiocytose. Er werd herhaaldelijk een paracentese van de linker pleuraholte verricht om de dyspnoe te verminderen. Het pleura-vocht was strogeel, bevatte 30 gram eiwit per liter en was bij bacteriologisch onderzoek steriel. Bij een thoracotomie werd een ovale tumor van 13 x 7 x 5 cm aangetroffen in het mediastinum anterius superius. In de omgeving van de tumor werden een aantal vergrote lymfklieren gevonden. De tumor werd met de vergrote lymfklieren verwijderd. Bij patholoog-anatomisch onderzoek bleek de tumor een reuzenlymfoom te zijn, terwijl de vergrote lymfklieren het beeld toonden van een reactieve lymfadenitis. De patient overleed spoedig na de operatie, waarschijnlijk tengevolge van de operatie.

Dit is de enige patiënt met een pleura-exudaat en tevens de enige patient die direct postoperatief is overleden. Zoals uit de beschrijving blijkt verkeerde de patient in een slechte klinische toestand met een ernstig gestoorde longfunctie.

#### GEGEVENS BETREFFENDE DE MEDICAMENTEUSE BEHANDELING EN DE BEHANDELING MET RADIOTHERAPIE

Tabel 28 geeft een overzicht van de patienten die behandeld werden met medicamenten of radiotherapie. Behandelingen met antibiotica en tuberculostatica hadden bij 8 patienten geen effect, bij 2 patienten uit deze groep werd vermeld dat de tumor tijdens deze therapie in grootte toenam.

TABFL 28

Overzicht van de patienten met een reuzenlymfoom, die behandeld werden met medicamenten of radiotherapie.

<i>I Antibiotica en tuberculostatica</i>	
Patient	Effect
1 1 week 1 g streptomycine i m	de temperatuurf fluctuaties werden iets minder
33 "antibiotica"	onbekend
47 "antibiotica"	geen effect op de tumor
48 PAS, streptomycine, isoniazid	geen effect Tumor nam in grootte toe
63 "antibiotica"	genezing van acute faryngitis Geen effect op de tumor
66 3 maanden streptomycine, PAS, INH	geen effect
73 aureomycine, streptomycine	geen effect Tumor nam in grootte toe
A penicilline, streptomycine	geen effect
<i>II Radiotherapie</i>	
Patient	
50 postoperatieve nabestraling	
59 postoperatieve nabestraling	
81 postoperatieve nabestraling	
90 postoperatieve nabestraling	
L postoperatieve nabestraling	
60 alleen radiotherapie	rontgenologisch verdween de tumor in 6 maanden geheel
<i>III Diverse medicamenten</i>	
Patient	
61 folinezuur, pyridoxine, ijzer	geen effect op de afwijkingen in het bloed
92 ijzer	geen effect op de afwijkingen in het bloed
A prednison, amido pyrine, acetosal, ijzer	geen effect op de afwijkingen in het bloed
C ijzer, folinezuur, vitamine C	geen effect op de afwijkingen in het bloed

Eén patient (60) werd alleen behandeld met radiotherapie (3 000 R op 3 velden van 10 x 15 cm), waardoor het reuzenlymfoom snel nagenoeg geheel verdween Zes maanden na de bestraling was de vuist-grote tumorschaduw op de thoraxfoto niet meer te zien. Gedurende zeven jaar werd de patient herhaaldelijk zeer uitvoerig onderzocht, onder andere door middel van thoraxfoto's, bronchografieën en bronchoscopieën met bronchusbiopsieën, waarbij nooit enig teken van een recidief van de tumor werd vastgesteld In een depressieve toestand pleegde de patient zeven jaar na de bestraling zelfmoord. Bij de obstructie werd bij de linker hilus in de interlobaire spleet een tumortje gevonden van 2,5 x 0,8 cm, dat bij patholoog-anatomisch onderzoek nog enige overeenkomst toonde met de biopsieën uit de oorspronkelijke tumor voor de bestraling.

Vijf patiënten werden na de extirpatie van het reuzenlymfoom nabestraald. Behandelingen met folinezuur, pyridoxine, ijzer, prednison, amidopyrine, acetosal en vitamine C hadden geen effect op de afwijkingen in het bloed.

#### DE VERRASSEND SNELLE VERBETERING NA DE EXTIRPATIE VAN EEN KLINISCH ACTIEF REUZENLYMFOOM

Hoewel de patiënten met ernstige afwijkingen in het bloed slechts betrekkelijk weinig, onspecifieke klachten hadden voor de operatie, voelden zij zich aanzienlijk beter na de extirpatie van het reuzenlymfoom. Dit werd met name vermeld door de patiënten 61, A, B en C. De geringe ernst van de klachten, bij patiënten met zo ernstige afwijkingen in het bloed, hangt zeer waarschijnlijk samen met een gewenning aan de soms jarenlang bestaande ziekte-toestand.

De milt, die vergroot was bij de patiënten 61 en C, werd na de operatie snel kleiner. Bij de patiënten 61, A en B verdwenen de vergrote lymfklieren die voor de operatie in de perifere lymfklierstations werden gevoeld. Zeer opvallend was de stijging van het lichaamsgewicht, die beschreven werd bij de patiënten na de extirpatie van het reuzenlymfoom:

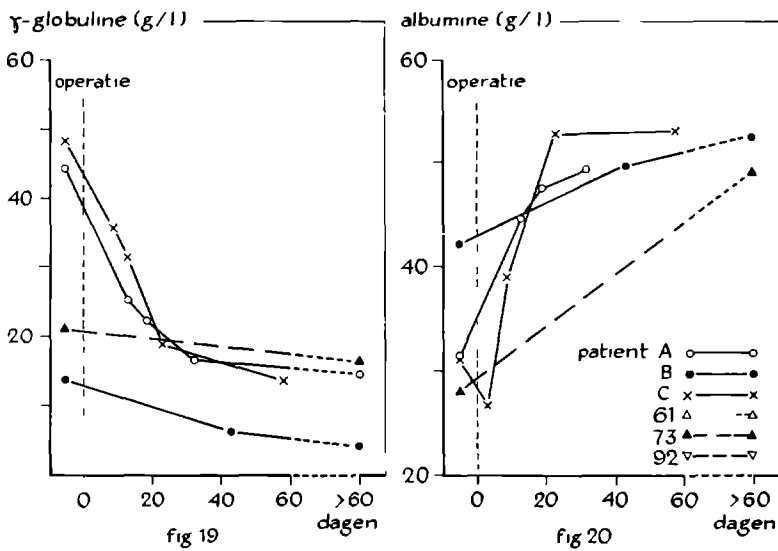
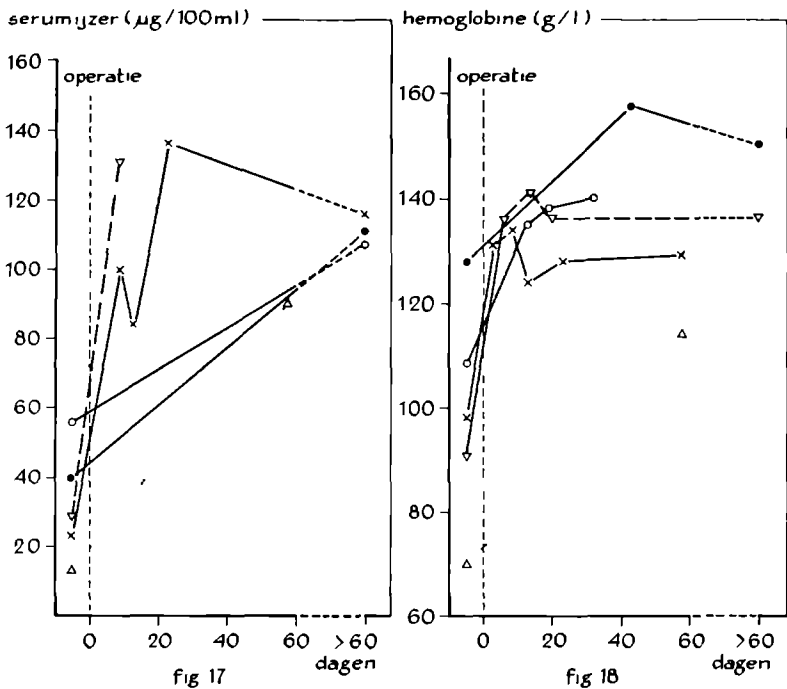
patiënt 61: 6 kg in 2 maanden

patiënt A : 12,5 kg in 3 maanden

patiënt B : 7,6 kg in 8 maanden.

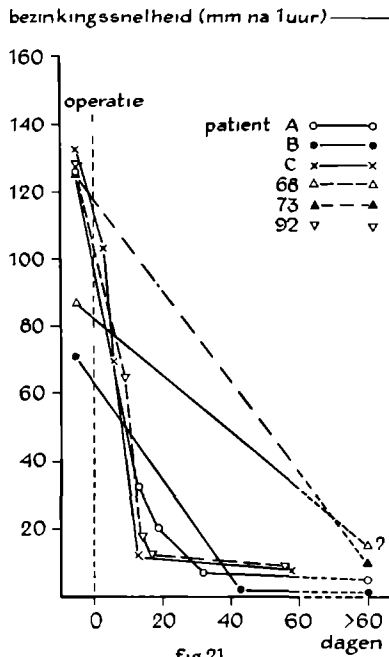
Hierbij moet vermeld worden dat de patiënten A en B volwassen mannen waren, die reeds enkele jaren een constant lichaamsgewicht hadden.

Het meest indrukwekkend waren echter de veranderingen die optraden in het bloed. De ernstige, soms jarenlang bestaande afwijkingen verdwenen onwaarschijnlijk snel na de extirpatie van het reuzenlymfoom. In de figuren 17, 18, 19, 20 en 21 worden deze abrupte veranderingen van respectievelijk het serumijzer-, het hemoglobine-, het  $\gamma$ -globuline-, het albuminegehalte en de bezinkingsnelheid geïllustreerd. Dezelfde snel optredende verbeteringen werden waargenomen in de aantallen leukocyten en thrombocyten, de beschreven leverfunctiestoornissen en de afwijkingen in het beenmerg. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij de patiënten 61, 68, 92, A, B en C alleen het "moedergezwel" werd geëxtirpeerd, terwijl de duidelijk vergrote lymfklieren in de omgeving van de tumor niet werden verwijderd. Dit feit, gecombineerd met de snelle veranderingen in het bloed en het beenmerg en het feit dat na de extirpatie van het "moedergezwel" geen recidieven zijn opgetreden, maken het zeer waarschijnlijk dat het reuzenlymfoom, als een zeer gelokaliseerd proces, de oorzaak is geweest van alle klachten en objectieve afwijkingen.



Figuur 17, 18, 19 en 20

In deze grafieken worden de verrassend snelle verbeteringen geïllustreerd van respectievelijk het serumijzer-, het hemoglobine-, het  $\gamma$ -globuline- en het albuminegehalte, die zijn opgetreden na de extirpatie van het reuzenlymfoom bij de patienten A, B, C, 61, 73 en 92



**Figuur 21.**

In deze figuur zijn de uitkomsten weergegeven van de bepaling van de bezinkingssnelheid bij de patienten A, B, C, 68, 73 en 92, vóór en na de extirpatie van het reuzenlymfoom. Na de operatie daalde de bezinkingssnelheid bij alle patienten in enkele weken.

#### DE PROGNOSE OP LANGERE TERMIJN

In de laatste kolom van tabel 15 is het aantal jaren vermeld, gedurende welke de patiënten na de extirpatie van het reuzenlymfoom werden gecontroleerd. Deze controleperiode was bij 60 patienten langer dan 1 jaar, bij 23 patienten langer dan 5 jaar en bedroeg maximaal 22 jaar. Bij geen enkele patiënt werd in de controleperiode een recidief van de tumor waargenomen, ook niet in die gevallen waarbij het reuzenlymfoom slechts ten dele was verwijderd (patienten 29, 31, 50 en één van de patienten beschreven door Abell - 1968). De patienten verkeerden bij de laatste controle allen in goede conditie.

#### DE GROOTTE VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN

In tabel 15 is de grootte vermeld van de reuzenlymfomen, zoals deze bij de operatie werden gevonden of door de patholoog-anatoom werden gemeten. Bij een klein aantal reuzenlymfomen werd tevens het gewicht vermeld. De grootte

bleek sterk te variëren van 1,0 x 2,5 cm tot maximaal 16 x 9 x 5,5 cm en 14 x 12 x 10 cm. Het laagste vermelde gewicht bedroeg 21 gram, het hoogste gewicht was 390 gram.

## SAMENVATTING VAN DE KLINISCHE GEGEVENS VAN 105 PATIENTEN MET EEN BENIGNE REUZENLYMFOOM

Het benigne reuzenlymfoom, door een aantal auteurs onder verschillende namen beschreven, is een vrij zeldzame aandoening, die geen voorkeur vertoont voor een geslacht en waarschijnlijk ook niet voor een ras. De patiënten waren afkomstig uit alle werelddelen. Het ziektebeeld kan op alle leeftijden voorkomen, maar toont toch een voorkeur voor de leeftijdsgroep van 11 tot 35 jaar. In deze groep bevonden zich 61,1% van de mannelijke en 72,7% van de vrouwelijke patiënten.

Wat betreft de voorgeschiedenis werd bij 5 van de 105 patiënten vermeld dat zij een ziektebeeld hadden doorgemaakt, dat verdacht was voor acuut reuma. Bij patiënt 14 en patiënt 63 werd door de auteurs gesuggereerd dat het reuzenlymfoom zou zijn ontstaan in relatie met een difterie-tetanus-toxoïd injectie, respectievelijk een acute faryngitis.

Het merendeel van de patiënten voelde zich gezond en bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Zestien patiënten klaagden over hoesten, pijn in de thorax, kortademigheid en andere bezwaren, die zeer waarschijnlijk veroorzaakt werden door de ruimte-innemings door de tumor. Twaalf patiënten hadden klachten zoals algemene malaise, moeheid en transpireren. In deze groep werden bij 10 patiënten (1, 18, 51, 57, 61, 68, 92, A, B, C), min of meer algemene, onspecifieke afwijkingen bij het lichamelijke onderzoek gevonden, zoals koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam of een vergrote milt. Bij 9 patiënten uit deze groep (1, 18, 57, 61, 68, 92, A, B, C) werden bij het bloedonderzoek een aantal zeer pathologische bevindingen verkregen. Van patiënt 73 werd vermeld dat hij geen klachten had en dat er geen afwijkingen bij het lichamelijke onderzoek werden vastgesteld, doch dat er wel ernstige afwijkingen in het bloed werden gevonden. Van drie patiënten (1, 18, 57) zijn alleen de pre-operatieve laboratoriumgegevens bekend, zodat een relatie met het tevens aanwezige reuzenlymfoom suggestief is, maar niet is bewezen. Bij de overige 7 patiënten (61, 68, 73, 92, A, B, C) werd aangetoond, dat na het verwijderen van het reuzenlymfoom de soms jarenlang bestaande afwijkingen, die bij klinisch- en laboratoriumonderzoek vastgesteld waren, op verrassend korte termijn verdwenen.

Bij de patiënten 92, A en B werd in de pre-operatieve periode een leverbiopsie verricht. De bipten van de patiënten A en B toonden bij histologisch onderzoek geen afwijkingen, terwijl het leverweefsel van patiënt 92, die ernstig gestoorde leverfunctie-proeven had, alleen een duidelijke hemosiderose van de Kupfferse stercellen liet zien.

Bij 83 patiënten werd het reuzenlymfoom toevallig ontdekt, meestal, namelijk bij 53 patiënten, bij een routine-röntgenonderzoek van de thoraxorganen. De meeste tumoren waren dan ook in de thorax gelokaliseerd (66,6%), praktisch altijd in of nabij het mediastinum en de hili. Andere vaker voorkomende lokalisaties waren: het mesenterium, het retroperitoneale gebied en oppervlakkige lymfklierstations, zoals de hals en de oksels. Enkele reuzenlymfomen lagen in het losmazige subcutane weefsel of in een spier.

Nader onderzoek naar de aard van de tumor door middel van bronchoscopie, bronchografie, angiografie, pyelografie, myelografie, lymfografie, sternumpunctie en leverbiopsie leidden niet tot de diagnose reuzenlymfoom. De reactie van Mantoux was in sommige gevallen positief, in andere gevallen negatief.

Bij 49 patiënten was de tumor een of meer jaren bekend, voordat chirurgische extirpatie plaatsvond. Bij 9 patiënten werd objectief vastgesteld dat de tumor in deze observatie-periode gelijk van grootte was gebleven; bij 14 patiënten werd door herhaald röntgenonderzoek aangetoond dat het reuzenlymfoom in grootte was toegenomen. Ondanks de soms zeer lange observatieperioden was de toestand van alle patiënten pre-operatief goed, op twee uitzonderingen na (patiënt 47 en 57). Patiënt 47 had tevens een plaveiselcelcarcinoom van de long en patiënt 57 verkeerde in slechte conditie, waarschijnlijk mede berustend op het feit dat hij tot de lagere Hindockaste van "Washerman" behoorde.

Bij 103 van de 105 patiënten werd het reuzenlymfoom geëxtirpeerd. Drieëntwintig patiënten werden 5 jaar of langer, tot maximaal 22 jaar postoperatief gecontroleerd, waarbij allen in goede conditie bleven verkeren en geen tekenen van een recidief toonden. Behandelingen met antibiotica en tuberculostatica hadden geen invloed op de grootte van de tumor of de bij laboratoriumonderzoek gevonden afwijkingen. Eén patiënt werd met goed resultaat behandeld met radiotherapie.

De grootte van de reuzenlymfomen bleek sterk te variëren van 1,0 x 2,5 cm tot enorme tumoren van 16 x 9 x 5,5 cm en 14 x 12 x 10 cm.

Op grond van deze klinische gegevens en de laboratoriumresultaten kan men de patiënten met benigne reuzenlymfomen onderverdelen in twee groepen.

- I. Patiënten, bij wie ernstige afwijkingen in het bloed, met name van het hemoglobine en een aantal plasma-eiwitfracties worden gevonden. Deze patiënten



blijken dikwijls algemene klachten te hebben. Bij het lichamelijke onderzoek worden vaker min of meer algemene, onspecifieke afwijkingen vastgesteld, zoals koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam of een vergrote milt. Bij een aantal patiënten uit deze groep werd tevens een diffuse plasmocytose in het beenmerg beschreven. Deze pathologische bevindingen verdwenen onverwacht snel na de extirpatie van het reuzenlymfoom.

- II. Patiënten met normale uitkomsten van klinisch-chemisch onderzoek, die geen algemene klachten hebben en bij het lichamelijke onderzoek geen afwijkingen tonen, zoals vermeld onder groep I.

Bij de bespreking van het patholoog-anatomische beeld zal blijken dat deze klinische onderverdeling correleert met de morfologische kenmerken van de reuzenlymfomen.

## HET PATHOLOOG-ANATOMISCHE BEELD VAN DE REUZENLYMFOMEN

In dit hoofdstuk worden de macroscopische en de microscopische bevindingen beschreven van de reuzenlymfomen, die verwijderd zijn bij de dertien patiënten, waarvan de klinische gegevens werden beschreven in hoofdstuk II.

### I. HET MACROSCOPISCHE BEELD

De beschrijvingen van het macroscopische beeld van de reuzenlymfomen van verschillende herkomst lopen sterk uiteen. Zo wisselt de consistentie van de tumoren\* van "week" tot "zeer vast" en de kleur van het sneevlak is grijswit, geelbruin of geelrose. Deze verschillen kan men ten dele verklaren door het subjectieve karakter van deze beoordelingen. Bovendien werden sommige reuzenlymfomen in verse toestand beschreven, terwijl andere bestudeerd werden na kortere of langere tijd gefixeerd te zijn. Aangezien de macroscopische preparaten van het merendeel der reuzenlymfomen niet meer beschikbaar waren en dus niet meer bestudeerd konden worden, lijkt het niet zinvol een beschrijving te geven van de consistentie, de kleur en het beeld van het sneevlak.

De reuzenlymfomen van de patiënten A, B, D, E, F, G, H, I, J, K en M bleken *solitair*. De gezwellen van de patiënten C en L bestonden uit een *conglomeraat* van kleine tumoren rond één grote. De knobbels onderling waren door bindweefsel-septa scherp van elkaar gescheiden.

De *grootte* van de reuzenlymfomen is vermeld in tabel 15. Het kleinste had als afmetingen 2,5 x 2 x 1,5 cm (patiënt H), het grootste 9,5 x 9,5 x 3,5 cm (patiënt L).

Het *oppervlak* van de reuzenlymfomen was meestal glad (patiënt A, B, E, F, G, H, J, K, M). De tumoren van de patiënten C en L waren gelobuleerd door

\* In dit patholoog-anatomische deel van deze studie worden, evenals in het klinische deel, de termen tumor, gezwel, knobbel en zwelling door elkaar gebruikt om de beschreven reuzenlymfomen aan te duiden.

de aanwezige satelliet-klieren, die individueel echter een glad oppervlak hadden. De reuzenlymfomen van de patiënten D en I toonden enkele ondiepe insnoeringen.

## II. HET MICROSCOPISCHE BEELD

Reeds bij oppervlakkige bestudering van het microscopische beeld van de reuzenlymfomen blijkt het mogelijk twee hoofdgroepen te onderscheiden. Van elk van deze groepen wordt een representatief exemplaar uitvoerig beschreven. In tabel 29 wordt een schematisch overzicht gegeven van het histologische beeld van alle dertien reuzenlymfomen.

Tot type I behoren de reuzenlymfomen van de patiënten A, B, C en H.

Tot type II behoren de reuzenlymfomen van de patiënten D, E, F, G, I, J, L en M.

Het reuzenlymfoom van patiënt K toonde bij histologisch onderzoek kenmerken van beide typen.

### HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFOOM VAN PATIENT A, ALS PROTOTYPE VAN GROEP I

Bij geringe vergroting blijken folliculaire structuren diffuus verspreid te liggen. De preëxistente lymfklierstructuur is echter duidelijk te herkennen. In de periferie worden zowel rand- als mergsinussen waargenomen (figuur 22). In de meer centrale delen zijn deze structuren niet meer te onderscheiden.

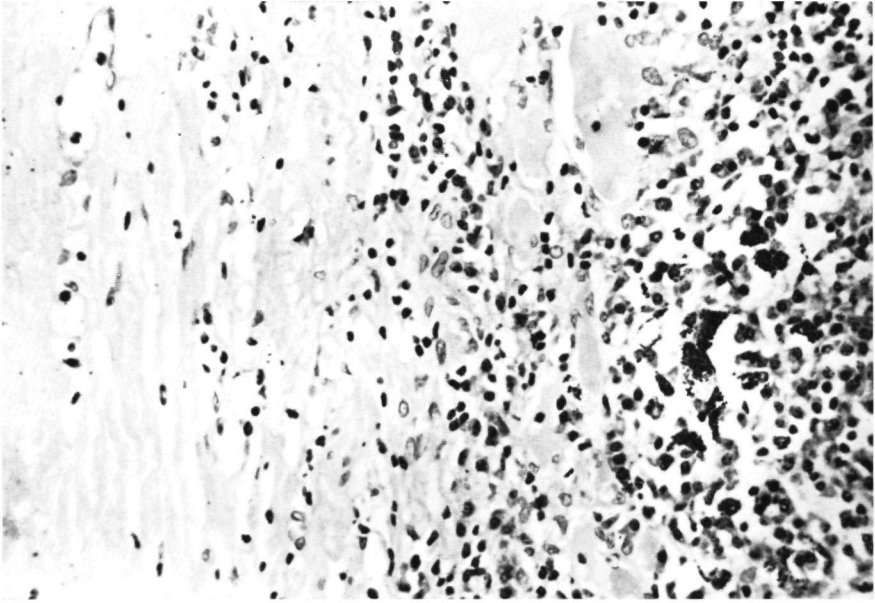
De beelden, gezien bij sterke vergroting, worden aan de hand van het nu volgende schema beschreven.

#### *De kapsel*

Rond de gehele tumor is een duidelijke kapsel, die lokaal sterk verdikt is, op andere plaatsen de dikte heeft van een normale lymfklierkapsel. Deze is opgebouwd uit grofvezelig collageen bindweefsel met vrij veel bloed- en lymfvaten. Vooral rond de bloedvaten bevinden zich vrij uitgebreide lymfocyttaire en plasmocyttaire infiltraten.

#### *De septa*

Er zijn slechts weinig, dunne, korte septa, die vanuit de kapsel in de schors van de tumor binnendringen.



*Figuur 22 - Patiënt A -*

Onder de verdikte kapsel bevinden zich met lymfe gevulde sinussen. Het donker gekleurde, korrelige stofpigment is duidelijk te herkennen. Rechts zijn tussen plasmacellen reticulumbellen met grote bleke kernen te onderscheiden.

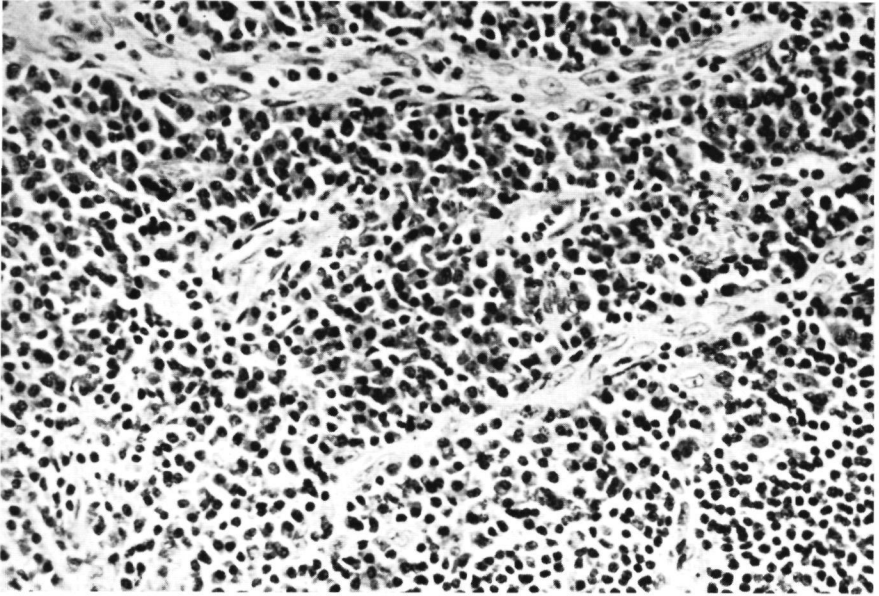
(H.E., 280 x)

### *Het interfolliculaire weefsel*

Tussen de folliculaire structuren bevinden zich cellen, vaten en vezels, die een weefsel vormen dat in zijn geheel, gezien de lokalisatie, wordt aangeduid als het interfolliculaire weefsel.

#### *a. cellen*

In het interfolliculaire weefsel bevinden zich in compacte velden en strengen zeer veel plasmacellen, die nagenoeg allemaal rijp van aspect zijn, met een excentrische kern en een grove chromatine structuur, een heldere perinucleaire hof en een donker basofiel cytoplasma (figuur 23 en 24). In vele gebieden overtreft het aantal plasmacellen dat van de lymfocyten. Er zijn enkele meerkernige exemplaren. Russell-lichaampjes worden tussen de plasmacellen gemakkelijk gevonden (figuur 25).



*Figuur 23* - Patiënt A -

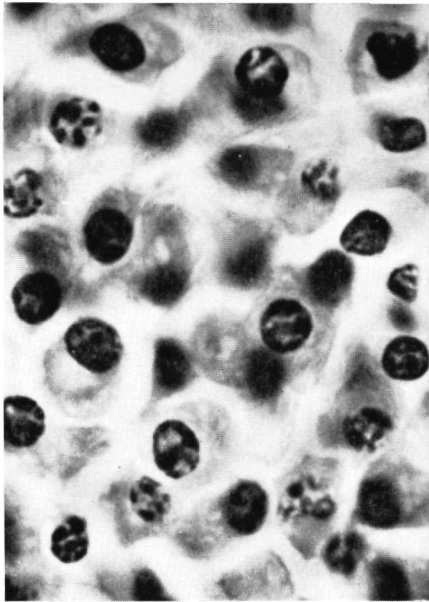
In het interfolliculaire weefsel bevinden zich tussen de plasmacellen geprolifereerde capillairen met plompe endotheelcellen.

(H.E., 280 x).

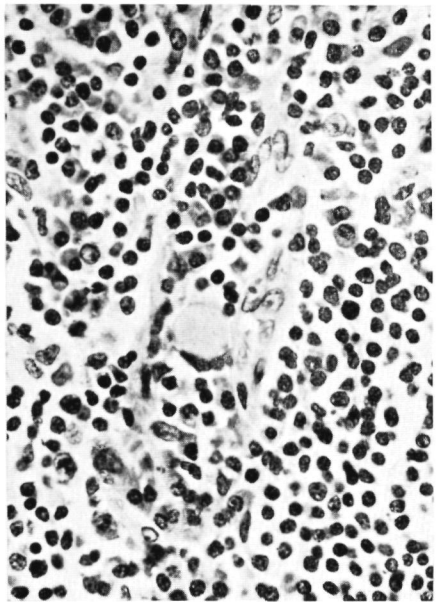
Het interfolliculaire weefsel bevat daarnaast veel kleine, rijpe lymfocyten en matig veel reticulumcellen. Deze reticulumcellen tonen geen atypie, hebben een grote bleke kern, die één of meer duidelijke nucleoli bevat en zwak eosinofiel soms een weinig gekorrelt cytoplasma.

Verspreid in het interfolliculaire weefsel worden een aantal meerkernige reuscellen aangetroffen. Hun kernen, die aan de periferie van de cellen zijn gelegen, tonen een grote overeenkomst met de zojuist beschreven kernen van de reticulumcellen. Het cytoplasma is eveneens zwak eosinofiel. Deze reuscellen lijken veel op die van het Langhans-type (figuur 26).

Zeer sporadisch worden eosinofiele granulocyten gezien. Vooral in de fibrotische gebieden hebben zich granulocyttaire infiltraten ontwikkeld, waarin plaatselijk cel- en kernverval is opgetreden (figuur 27). In de zo ontstane "micro-abcesjes" konden met de kleuringen volgens Gram en Ziehl-Neelsen geen micro-organismen worden aangetoond. De tumor van patiënt A is de enige uit deze serie van dertien waarin deze hardjes met granulocyttaire infiltraten werden aangetroffen.

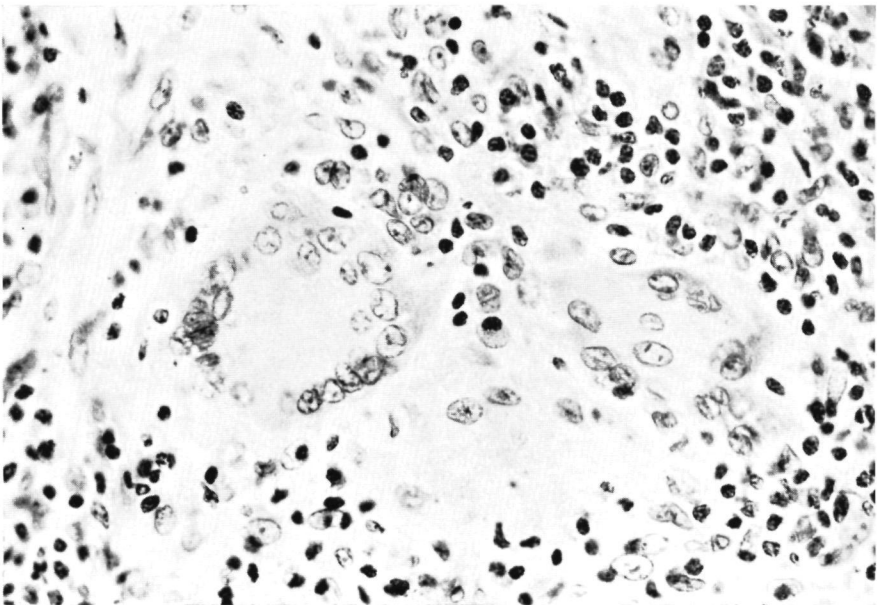


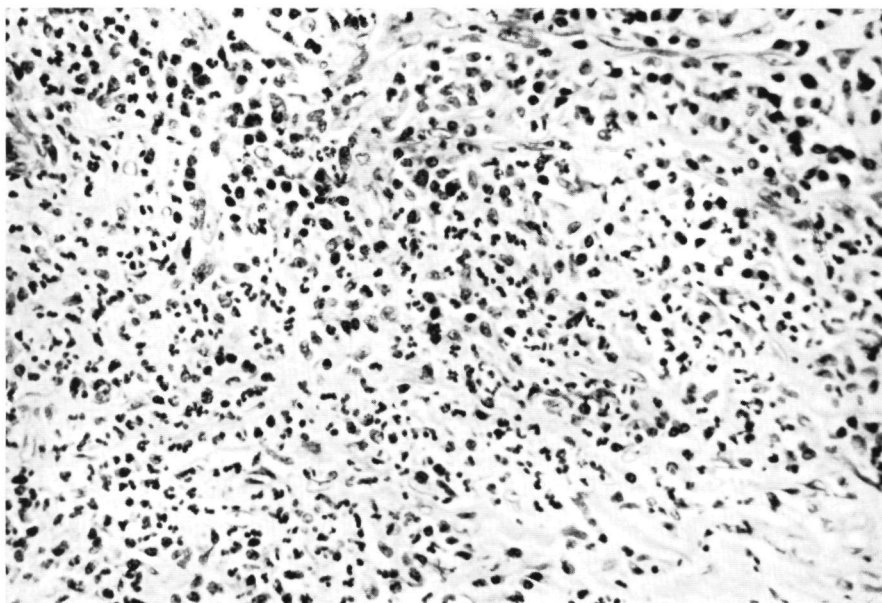
*Figuur 24*



*Figuur 25*

*Figuur 26*





*Figuur 27*

*Figuur 24 - Patiënt A -*

Detail van figuur 23 bij sterke vergroting. De plasmacellen tonen een excentrische kern met grove chromatine structuur en een fraaie perinucleaire hof.  
(H.E., 1100 x).

*Figuur 25 - Patiënt A -*

Tussen de plasmacellen bevindt zich een lichaampje van Russell. De reticulumbcellen tonen geen atypie en hebben een grote bleke kern met een of meer duidelijke nucleoli.  
(H.E., 450 x).

*Figuur 26 - Patiënt A -*

Twee reuscellen van het type volgens Langhans in het interfolliculaire weefsel.  
(H.E., 450 x).

*Figuur 27 - Patiënt A -*

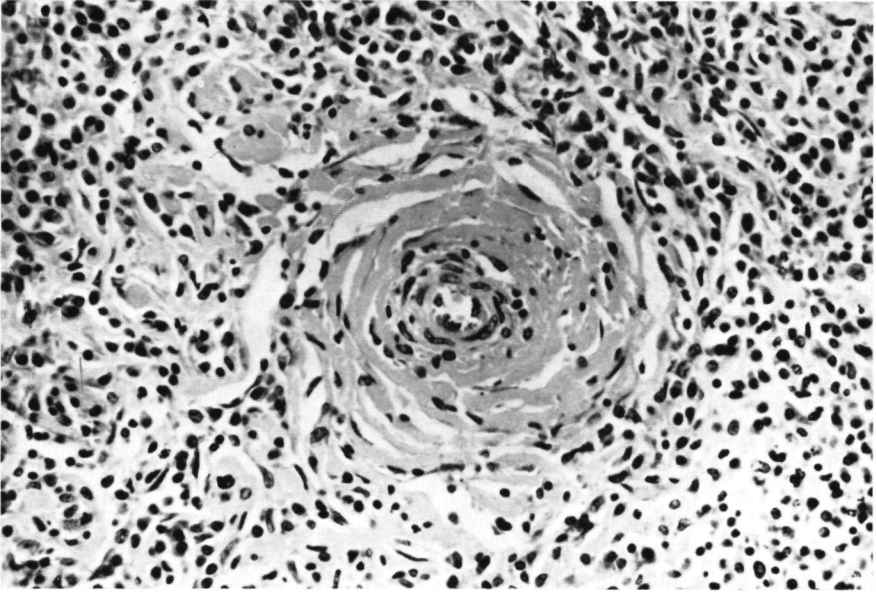
Focale ophoping van segmentkernige granulocyten in het interfolliculaire weefsel. De reticulumbcellen, lymfocyten en plasmacellen tonen tekenen van celverval.  
(H.E., 280 x).

*b. vaatpatroon*

Er is een duidelijke proliferatie van capillairen en in mindere mate van arteriolen en venulae, in het interfolliculaire weefsel (figuur 23). De endotheelcellen van de geprolifereerde vaten zijn plomp en gezwollen. Perivasculair is er enige fibrose. Door zwelling en structuurverlies van de vezels ontstaat sterk lichtbrekend, fuchsinoïel, homogeen materiaal, dat in het vervolg zal worden aangeduid als hyaline (figuur 28). Deze perivasculaire hyalinose treft men hoofdzakelijk aan in de gebieden met uitgebreide fibrose. De vaten hebben meestal normale, soms zelfs wijde lumina, die gevuld zijn met bloedcellen. Door de zwelling van de endotheelcellen zijn de lumina van een aantal capillairen nauw.

*c. reticuline vezels*

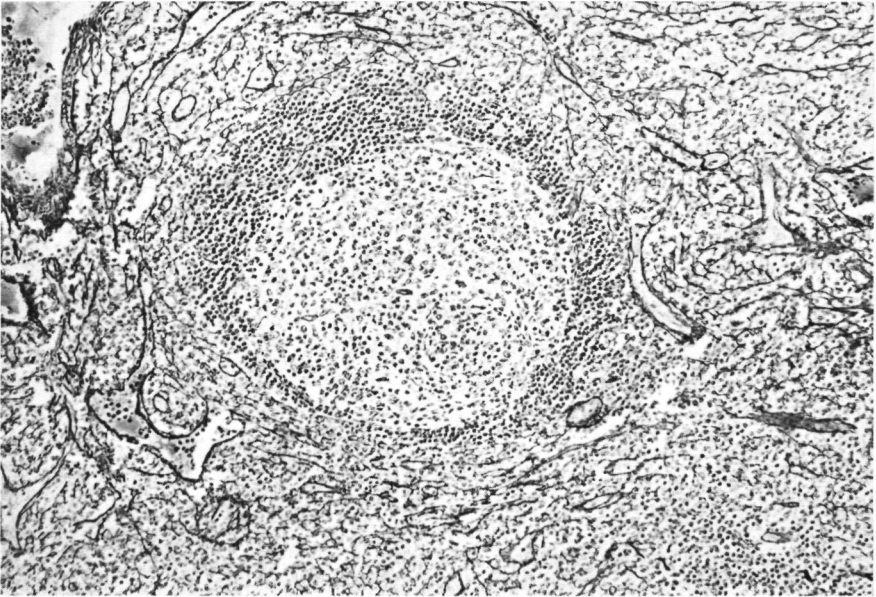
In het interfolliculaire weefsel bevindt zich een dicht netwerk van reticuline vezels, dat samenhangt met de geprolifereerde vaten, doch geen verdichting toont rond de folliculaire structuren (figuur 29). Dit is in tegenstelling met het



*Figuur 28 - Patiënt A -*

Dwarsdoorsnede van een kleine arterie met een duidelijke perivasculaire fibrose en hyalinose, gelegen in het interfolliculaire weefsel.  
(H.E., 280 x).





*Figuur 29 - Patiënt C -*

Lymffollikel met een "normaal" reactiecentrum, waarin slechts een geringe hoeveelheid, sterk gefragmenteerd reticuline aantoonbaar is. Er is geen verdichting van het reticuline-netwerk rond de follikels. Het interfolliculaire weefsel is vaatrijk. (Laguesse, 110 x).

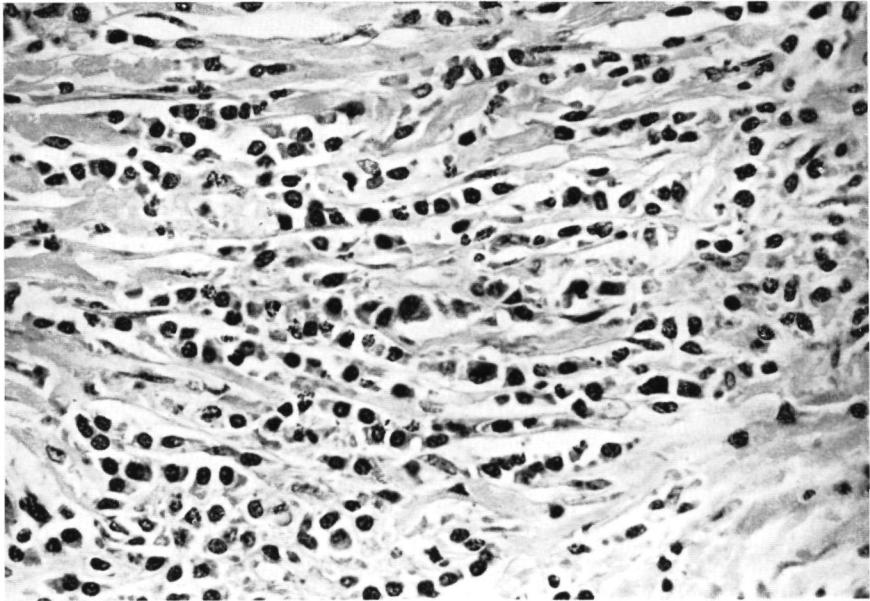
beeld, dat men waarneemt in lymfklieren bij het nodulaire maligne lymfoom van het gemengde celtype en bij het nodulaire reticulumcel sarcoom volgens de classificatie van Rappaport (1966).

#### *d. fibrose*

De collageen vezels zijn in sommige gebieden schaars, in andere zeer overvloedig. Dit laatste is met name het geval in gebieden met een massale fibrose. Folliculaire structuren ontbreken daar geheel, terwijl de vaten schaars zijn en op sommige plaatsen hyalinose is opgetreden. Vooral in deze gebieden treft men de reeds beschreven granulocyttaire hardjes aan. In de overgangszone tussen het lymfatische weefsel en de fibrose liggen de plasmacellen vaak in rijen tussen de collageen vezels (figuur 30).

#### *e. kalkafzettingen*

Bij macroscopisch en microscopisch onderzoek werden geen verkalkingen aan-



*Figuur 30 - Patiënt A -*

Fibrotisch gebied in het interfolliculaire weefsel. De plasmacellen liggen in rijen gerangschikt.

(H.E., 450 x).

getroffen. Zoals later zal blijken werden deze verkalkingen wel gevonden in de reuzenlymfomen van de patiënten C en K.

#### *f. pigmenten*

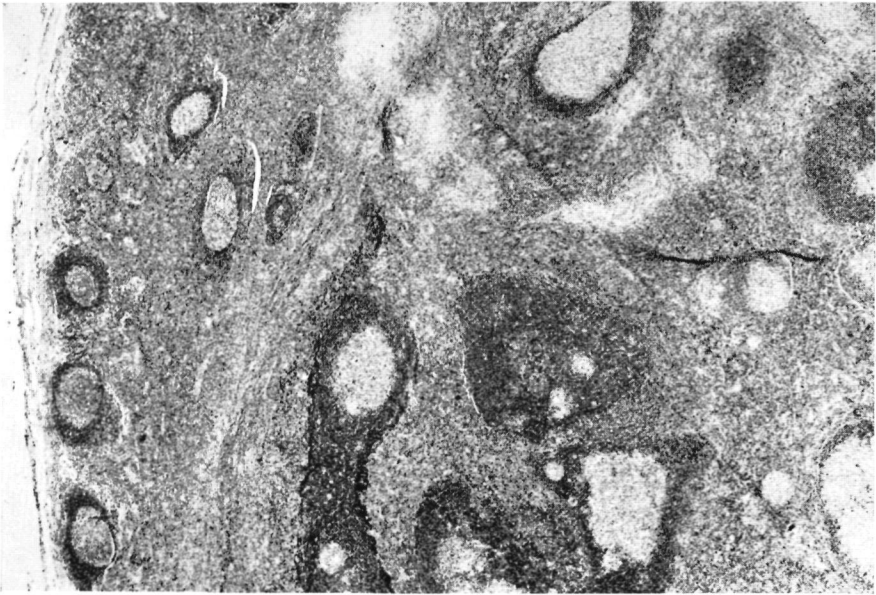
Verspreid door het reuzenlymfoom, doch vooral in de randsinussen en de perifere gebieden bevindt zich een vrij aanzienlijke hoeveelheid stofpigment (figuur 22). De aanwezigheid van dit stofpigment lijkt een belangrijk argument om aan te nemen, dat het reuzenlymfoom ontstaan is uit een functionerende lymfklier. Daarnaast worden geringe hoeveelheden siliciumoxyde in kristalvorm gezien. In de centrale delen van het reuzenlymfoom bevat het interfolliculaire weefsel enig ijzerpigment, dat gelokaliseerd is in de reticulumcellen. In ongekleurde paraffinecoupes, ingesloten in een niet fluorescerend medium kon met behulp van de fluorescentiemicroscopie in veel reticulumcellen een fluorescerende stof worden aangetoond, die PAS positief bleek. Deze autofluorescerende stof bleek te voldoen aan de criteria die door Hamperl (1950) en ten onzent door Schillings (1961) zijn beschreven voor ceroid, een wasachtige zuurvaste substantie die frequent in lymfklieren wordt aangetroffen.

### *De folliculaire structuren*

Verspreid worden vele karakteristieke lymfatische follicels gezien met reactiecentra, zoals men die pleegt aan te treffen in lymfklieren, waarop de diagnose chronische niet-specifieke lymfadenitis wordt gesteld. Deze zijn wisselend van omvang, meestal groot, vaak rond, soms onregelmatig van vorm (figuur 31 en 32). Tussen de folliculaire structuren bevinden zich brede stroken interfolliculair weefsel, dit in tegenstelling met de dicht op elkaar gepakte noduli bij de maligne nodulaire lymfomen (Rappaport - 1966).

De follicels zijn opgebouwd uit een randzone en een centrum (figuur 33, 34 en 35).

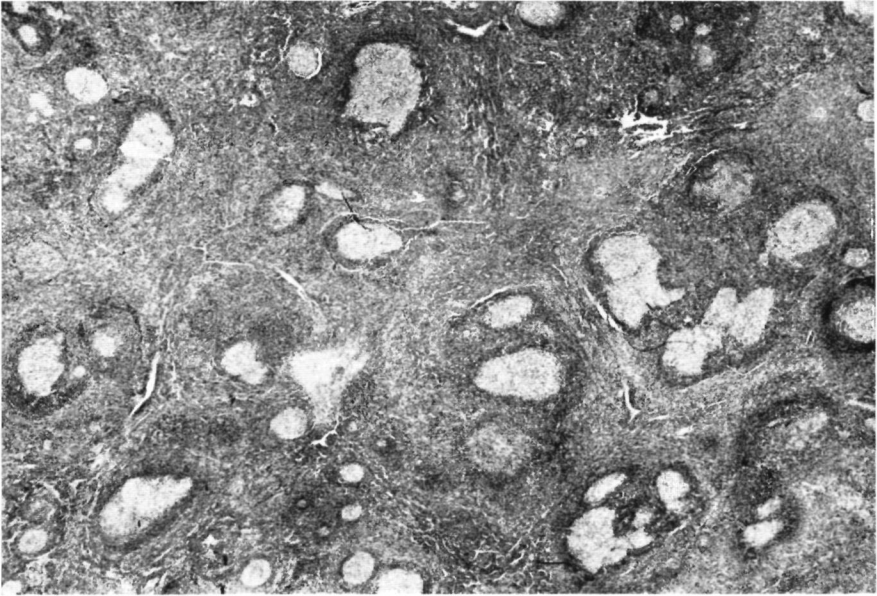
De randzone bestaat uit een dichte opeenhoping van kleine, rijpe lymfocyten, met daartussen enkele reticulumcellen en plasmacellen. Deze zone is meestal scherp, soms minder scherp afgegrensd ten opzichte van het omgevende weefsel.



*Figuur 31 - Patiënt A -*

Overzicht van het reuzenlymfoom bij zwakke vergroting. De reactiecentra van de verspreid gelegen folliculaire structuren zijn onregelmatig van vorm en wisselend van grootte. In het interfolliculaire weefsel zijn kleine gebieden met fibrose en subcapsulair is donker gekleurd stofpigment.

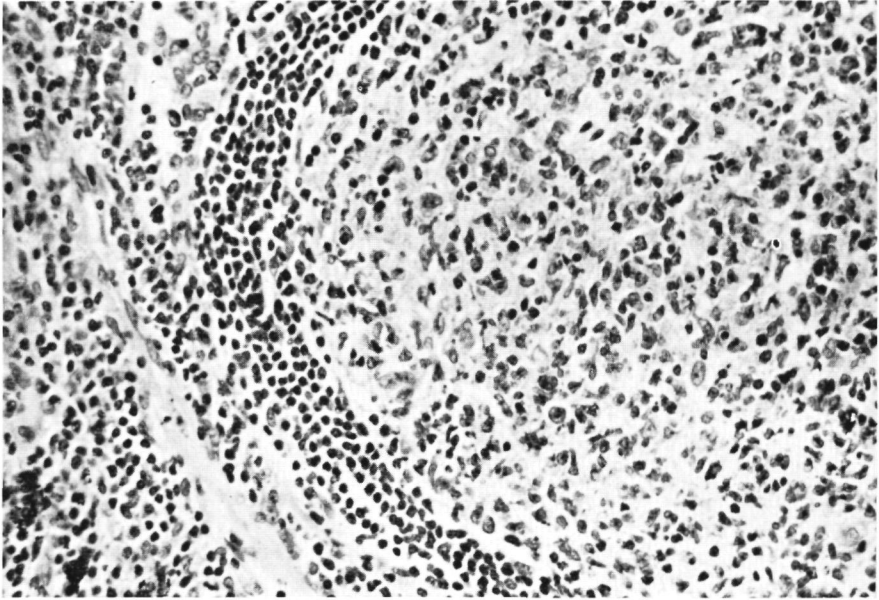
(H.E., 45 x).



*Figuur 32*

*Figuur 33*





*Figuur 34*

*Figuur 32 - Patiënt C -*

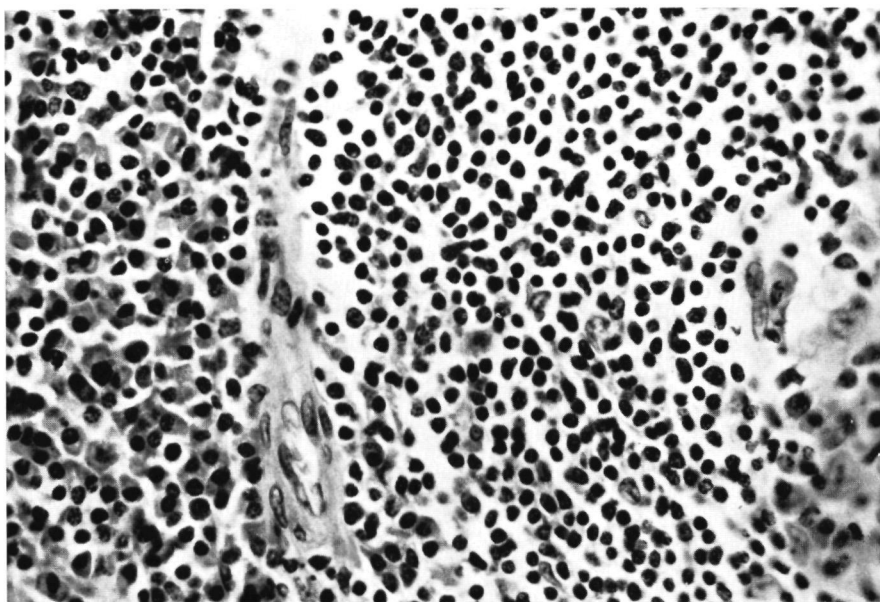
Een overzicht van een coupe uit het meer centrale deel van de tumor, met een overeenkomstig beeld als in figuur 31.  
(H.E., 27 x).

*Figuur 33 - Patiënt A -*

Twee follikels, opgebouwd uit een randzone van lymfocyten en een "normaal" reactiecentrum, zonder tekenen van vaatproliferatie. Er is matige vaatrijkdom in het interfolliculaire weefsel.  
(H.E., 110 x).

*Figuur 34 - Patiënt A -*

Detail van vaatloos reactiecentrum, waaromheen de lymfocytenrand en het aangrenzende interfolliculaire weefsel.  
(H.E., 280 x).



*Figuur 35 - Patiënt A -*

Detail van een klein deel van een reactiecentrum, de randzone en het aangrenzende interfolliculaire weefsel. Tussen de kleine rijpe lymfocyten van de randzone bevinden zich enkele reticulumcellen en plasmacellen. Het interfolliculaire weefsel bevat zeer veel normale plasmacellen. Tussen de randzone en het interfolliculaire weefsel een capillair met plompe endotheelcellen.  
(H.E., 450 x).

Soms liggen de lymfocyten in concentrische ketens rond het centrale gebied gerangschikt.

In het centrum van de follikels wordt het beeld beheerst door grote reticulumcellen, verder een aantal lymfocyten in verschillende rijpheidsstadia en enkele plasmacellen. Mitosen worden gemakkelijk gevonden, doch er is weinig karyorhexis en fagocytose van kernresten, in vergelijking met deze fenomenen in een actieve lymfadenitis (figuur 34).

In de follikels dringen slechts sporadisch capillairen binnen. De structuren die in de literatuur beschreven worden als pseudo-Hassallse lichaampjes, worden in deze tumor niet gezien.

In enkele follikels met een geringe vaatproliferatie en hyperplasie van endotheelcellen ziet men hoogstens enige aanduiding van deze pseudo-Hassallse lichaampjes. Een uitvoerige beschrijving van het beeld en de opbouw van deze structuren wordt gegeven op de pagina's 110 en 111.

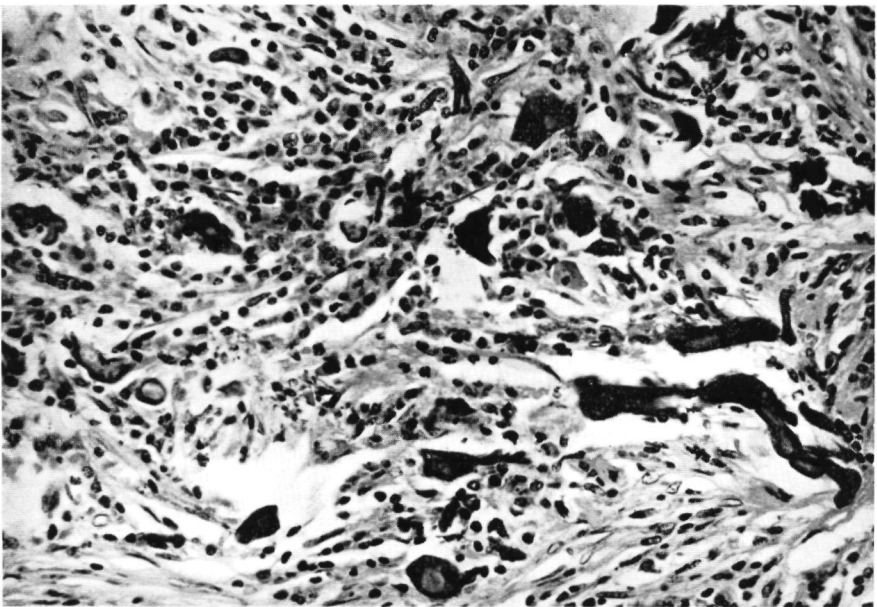


De reuzenlymfomen van de patiënten B, C en H tonen, ondanks de nog te bespreken verschillen, in beginsel hetzelfde beeld. Het zijn eveneens sterk vergrote lymfklieren, waarvan de preëxistente structuur goed is te herkennen. De hyperplastische lymffollikels met grote reactiecentra liggen diffuus verspreid. In het interfolliculaire weefsel bestaat een duidelijke vaatproliferatie en zijn er uitgebreide dichte velden van normale rijpe plasmacellen. Er is geen woekering van vaten in de follikels en structuren, die lijken op de lichaampjes van Hassall, worden ook in deze reuzenlymfomen niet gezien.

De gesignaleerde verschilpunten zijn de volgende:

In het reuzenlymfoom van patiënt B ontbreken reuscellen, verkalkingen, necrosehaardjes of ophopingen van granulocyten. Stofpigment wordt evenmin gezien, hetgeen in verband met de retroperitoneale lokalisatie niet verwonderlijk is.

In het reuzenlymfoom van patiënt C worden evenmin reuscellen, necrosehaardjes, ophopingen van granulocyten of stofpigment aangetroffen. In de gebieden met veel fibrose zijn echter wel onregelmatige kalkneerslagen, zonder tekenen van beenvorming (figuur 36). De satelliet-knobbels, die de grote tumor



*Figuur 36 - Patiënt C -*

Temidden van plasmacellen en collagene vezels onregelmatig gevormde kalkafzettingen. (H.E., 280 x).

omgeven, zijn lymfklieren met een volkomen behouden preëxistente structuur. De lymffollikels, met actieve reactiecentra, liggen in de schors van de klier. In het interfolliculaire weefsel bevinden zich aanzienlijk minder plasmacellen dan in het "moedergezwel". Er is geen duidelijke proliferatie van capillairen, terwijl fibroschaardjes en kalkneerslagen in deze satelliet-klieren evenmin gezien worden.

Het histologische beeld van het reuzenlymfoom, dat geëxtirpeerd werd bij patiënt H, wijkt in enkele opzichten duidelijk af van de bevindingen bij de reuzenlymfomen van de patiënten A, B en C. In het interfolliculaire weefsel worden slechts matig veel normale, rijpe plasmacellen, in groepjes van 5 tot 10, aangetroffen. Grote velden of strengen plasmacellen, zoals bij de patiënten A, B en C werden beschreven, zijn hier niet aanwezig. Het merendeel van de folliculaire structuren zijn normale lymfatische follikels met reactiecentra. In een klein aantal folliculaire structuren ziet men echter vanuit het interfolliculaire weefsel kleine vaatjes door de lymfocytenrand in het reactiecentrum binnendringen. Door deze vaatingroei worden enkele folliculaire structuren gedeforceerd, doch tot de ontwikkeling van karakteristieke pseudo-Hassallse lichaampjes is het niet gekomen. In de perifere delen van de tumor is een aanzienlijke hoeveelheid stofpigment aanwezig (figuur 37). Meerkernige reuscellen, granulocyttaire infiltraten, necroschaardjes, fibrosevelden of verkalkingen worden niet aangetroffen.

#### HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFOOM VAN PATIENT D, ALS PROTOTYPE VAN GROEP II

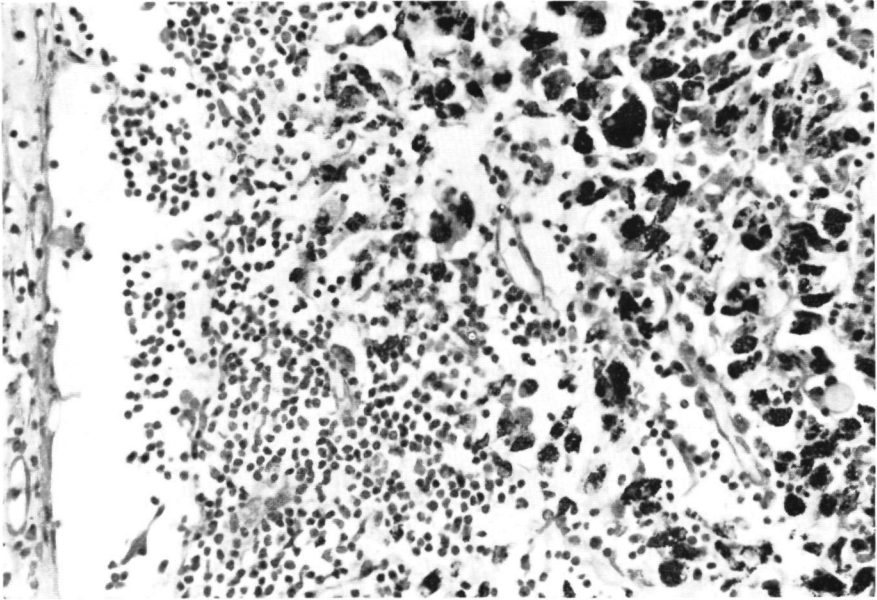
Bij geringe vergroting blijkt de tumor folliculaire structuren te bevatten, die diffuus verspreid liggen door het weefsel. In tegenstelling tot de reuzenlymfomen van het type I is de preëxistente lymfklierstructuur niet meer te herkennen. Merg- en hilusstructuren zijn niet te onderscheiden. Onder de kapsel zijn slechts op enkele plaatsen restanten van randsinussen zichtbaar. Mergsinussen ontbreken uiteraard geheel.

Omtrent de bevindingen bij sterke vergroting, het volgende:

##### *De kapsel*

De kapsel is dun en op sommige plaatsen zeer dun of zelfs geheel afwezig. De tumor is echter overal scherp afgegrensd ten opzichte van het omgevende weefsel. De kapsel is opgebouwd uit collageen vezels en bevat vrij veel bloedvatjes en een lymfocytair infiltraat.





*Figuur 37 - Patiënt H -*  
Randsinus en met stofpigment beladen reticulumcellen.  
(H.E., 280 x).  
Type I

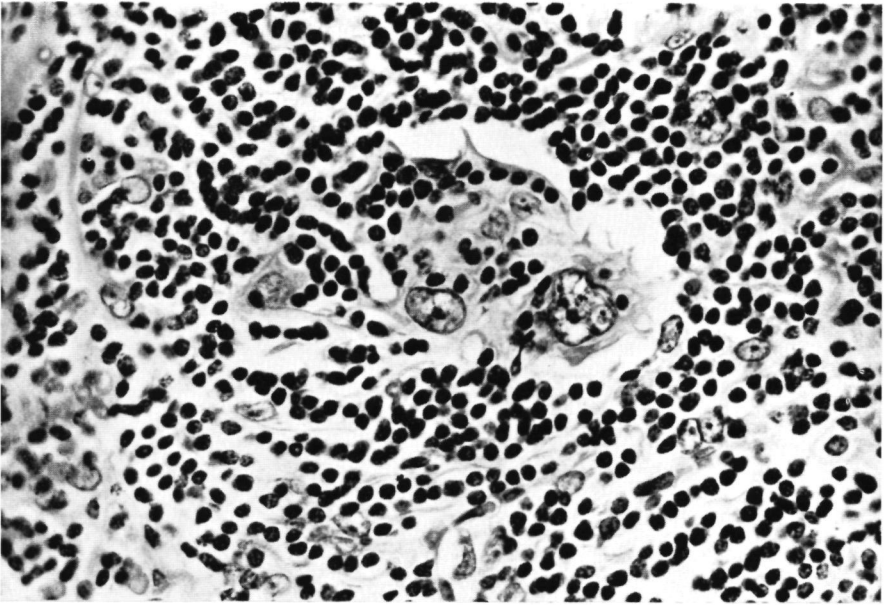
#### *De septa*

Er zijn geen duidelijke bindweefsel-septa, die vanuit de kapsel in de tumor binnendringen.

#### *Het interfolliculaire weefsel*

##### *a. cellen*

In het interfolliculaire weefsel wordt het merendeel van de cellen gevormd door kleine, rijpe lymfocyten. Daarnaast zijn er matig veel reticulumcellen met een grote, bleke kern die één of meer duidelijke nucleoli bevat en een licht eosinofiel cytoplasma. Verspreid doch gemakkelijk te vinden zijn er grote atypische reticulumcellen met een zeer grote blazige kern (figuur 38). Deze cellen tonen enige overeenkomst met de Hodgkin-cellen, zoals beschreven door Offerhaus (1957). Meerkernige exemplaren die voldoen aan de criteria door Rappaport (1966) aan Reed-Sternberg-cellen gesteld, worden niet gevonden. Ook spiegelbeeld-



*Figuur 38 - Patiënt D -*

Interfolliculair weefsel met enkele atypische reticulumcellen, met een zeer grote blazige kern, waarin een of meer nucleoli.

(H.E., 450 x).

Type II

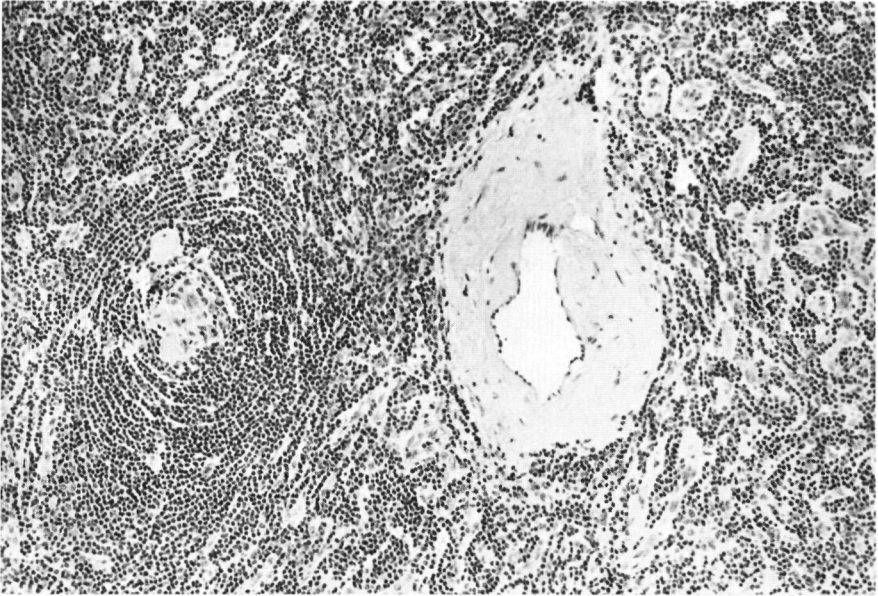
cellen ontbreken. Plasmacellen en eosinofiele granulocyten worden slechts zeer sporadisch en geïsoleerd aangetroffen. Russell-lichaampjes, granulocyttaire infiltraten of necrosehaarden ontbreken geheel.

*b. vaatpatroon*

Er bestaat een zeer sterke proliferatie van vaten in het interfolliculaire weefsel, vooral van capillairen. Hun endotheelcellen zijn plomp en gezwollen en nemen een belangrijk deel in van het interfolliculaire weefsel. Er is een sterke perivasculaire hyalinose zowel rond de capillairen als rond de grotere vaten (figuur 39). De lumina van de capillairen zijn voor het merendeel nauw, ten dele zelfs geoblitereerd.

*c. reticuline vezels*

In de gehele tumor is een dicht netwerk van reticuline vezels, dat samenhangt met de geprolifereerde vaten, doch geen verdichting vormt rond de folliculaire structuren (figuur 40).



*Figuur 39 - Patiënt I -*

Bloedvat van groter kaliber met een sterke perivasculaire hyalinose. De folliculaire structuur links ervan heeft een gedefformeerd centrum. In het interfolliculaire weefsel een zeer sterke proliferatie van capillairen met plompe endotheelcellen. (H.E., 110 x).

*d. fibrose*

De hoeveelheid collagene vezels varieert en er kunnen zelfs vrij grote fibrotische gebieden ontstaan, die ten dele gehyaliniseerd zijn.

*e. kalkafzettingen*

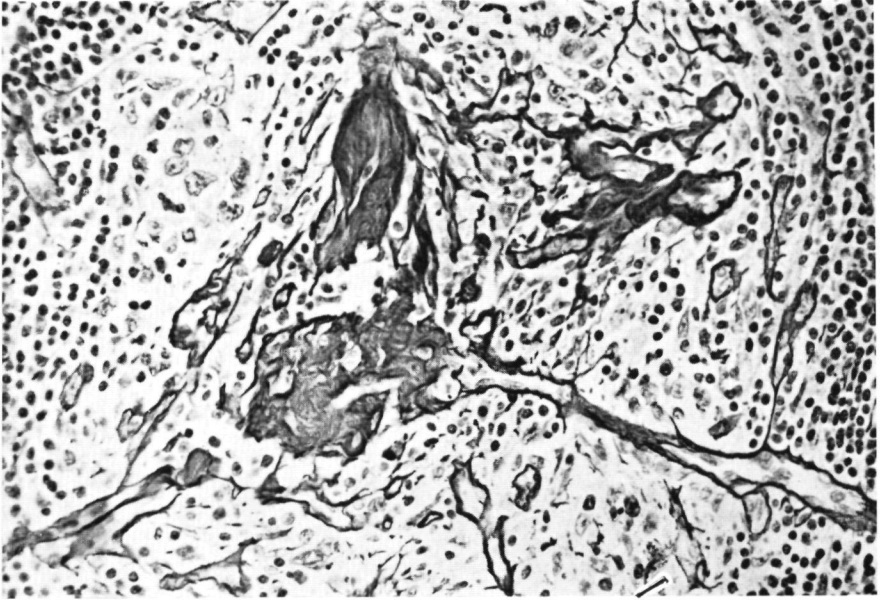
In dit reuzenlymfoom werden geen kalkafzettingen aangetroffen.

*f. pigmenten*

Stofpigment noch ijzerpigment zijn aanwezig. In de reticulumcellen is wel ceroid aantoonbaar.

*De folliculaire structuren*

Verspreid bevinden zich een groot aantal folliculaire structuren, die vrij klein van afmeting, soms rond, soms onregelmatig van vorm zijn (figuur 41).



*Figuur 40*

*Figuur 41*





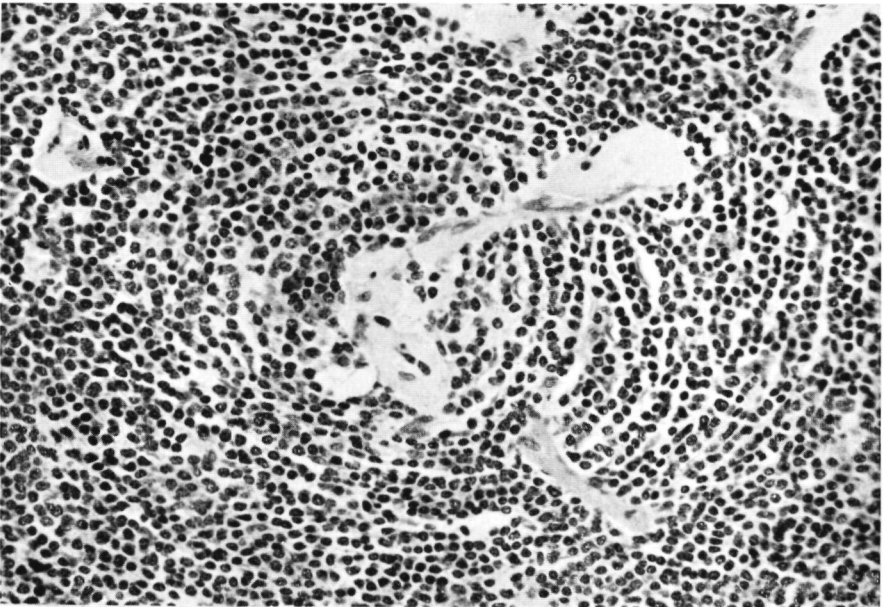
*Figuur 42*

*Figuur 40 - Patiënt D -*  
Vaatkluwen met het daarmee samenhangend reticuline-netwerk, gelegen in het interfolliculaire weefsel.  
(Laguesse, 280 x).

*Figuur 41 - Patiënt D -*  
Een overzicht van het reuzenlymfoom met kleine folliculaire structuren en uitgebreide gebieden van perivasculaire fibrose.  
(H.E., 22 x).

*Figuur 42 - Patiënt I -*  
Folliculaire structuur met radiaal verlopende capillairen. De lymfocyten zijn concentrisch gerangschikt rond het kleine gedeformeerde centrum. Het omgevende interfolliculaire weefsel bevat zeer veel vaatjes met plompe endotheelcellen.  
(H.E., 110 x).

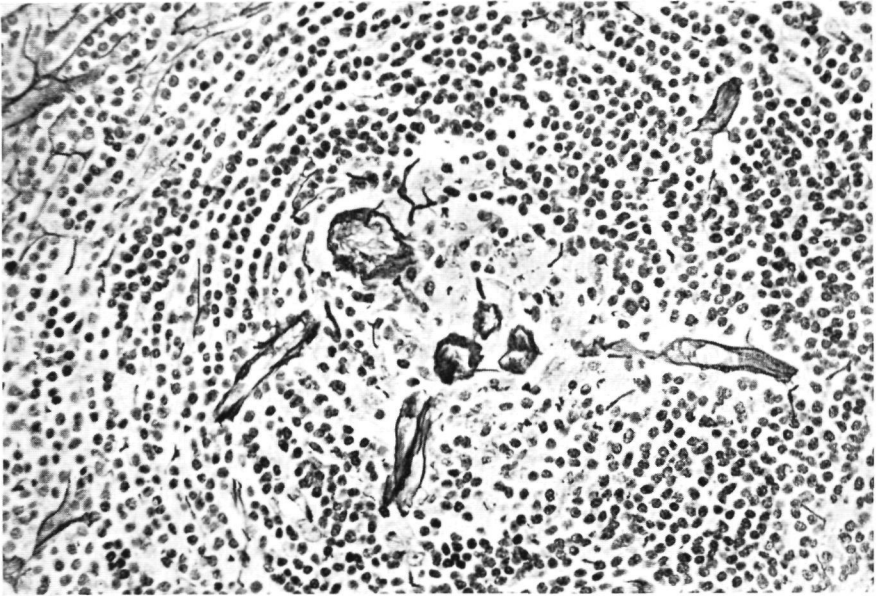
De randzone van deze structuren is opgebouwd uit kleine, rijpe lymfocyten, die vaak in concentrische ketens gerangschikt liggen. Tussen de lymfocyten bevinden zich enkele normale reticulumcellen. Zowel in de lymfocytenrand als in het centrum van de folliculaire structuren bevinden zich zeer veel geprolifereerde vaten, met plompe endotheelcellen en een sterke perivasculaire hyalinose. Lumina zijn in deze vaten meestal niet te onderscheiden (figuur 42). In de lymfocytenrand lopen deze vaatstructuren radiaal, terwijl zij in het centrum een gewerveld beloop tonen (figuur 42, 43 en 44). De vaten in de lymfocytenrand hangen samen met de sterk gewoekerde vaten in het interfolliculaire weefsel. Door het bestuderen van een groot aantal preparaten werd de indruk gewekt dat de capillairen vanuit het zeer vaatrijke interfolliculaire weefsel binnendringen in de folliculaire structuren. Hoewel het ons minder waarschijnlijk lijkt, blijft de mogelijkheid echter bestaan dat er onafhankelijk van de geprolifereerde vaten in het interfolliculaire weefsel, in het centrum van de folliculaire structuren een vaatwoekering is opgetreden. Hoe het ook zij, door de vaatproliferatie



*Figuur 43 - Patiënt D -*

Gewoekerde capillairen in het centrum en de randzone van een folliculaire structuur. Deze vaatstructuren tonen plompe endotheelcellen en een duidelijke perivasculaire hyalinose.

(H.E., 280 x).



*Figuur 44 - Patiënt D -*

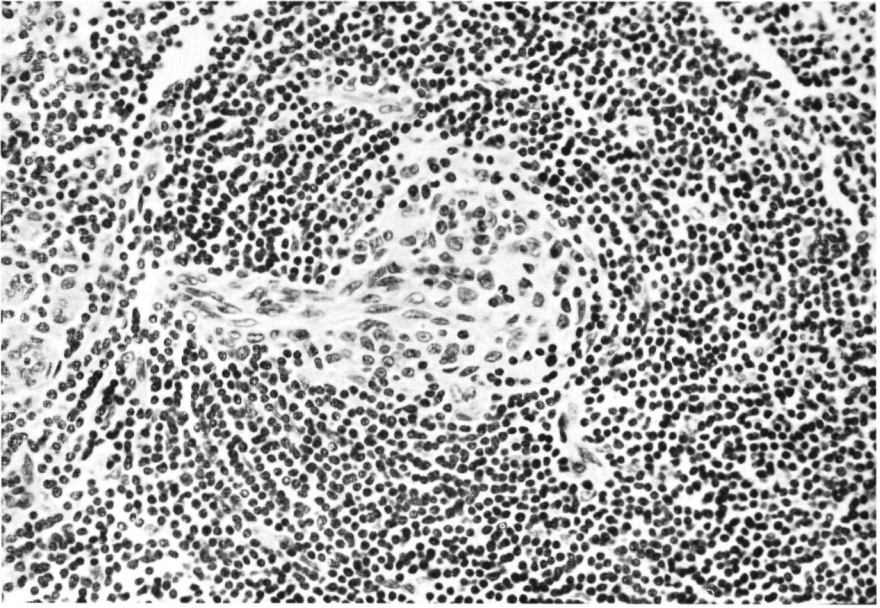
In deze reticulinekleuring wordt het capillaire karakter van de in figuur 43 radiaal verloopende structuren duidelijk.

(Laguesse, 280 x).

in de folliculaire structuren, worden de centra gedeformeerd, waardoor ten dele gehyaliniseerde, gewervelde structuren ontstaan, die aan Hassallse lichaampjes uit de thymus doen denken. Deze zogenaamde pseudo-Hassallse lichaampjes worden in verschillende stadia van ontwikkeling aangetroffen (figuur 45, 46, 47 en 48). Een aantal folliculaire structuren bevatten volledig gehyaliniseerde centra, die opgevat kunnen worden als de eindstadia van dit ontwikkelingsproces (figuur 49). In sommige follikelcentra zijn echter cellen en kernresten aanwezig, met een structuur die overeenkomst toont met de cellen uit een reactiecentrum. "Normale"\* reactiecentra zoals in de reuzenlymfomen van de patiënten A, B, C en H worden hier echter niet gevonden.

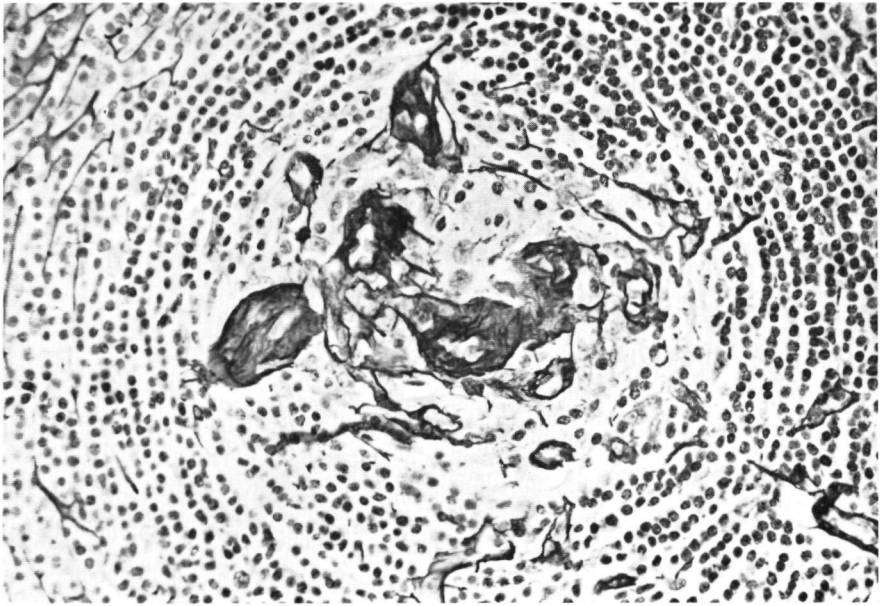
\* Onder een "normaal" reactiecentrum moet verstaan worden, (Lennert - 1961) de structuur, die zich in het centrum van een primaire follikel ontwikkelt bij prikkeling door of inwerking van een noxe op de lymfklier. Deze reactie van lymfklieren is variabel en afhankelijk van een groot aantal factoren, zoals de aard, de werkingsduur en de intensiteit van de prikkel, de lokalisatie van de lymfklier, de algemene lichamelijke toestand enzovoorts. Het bizarre beeld van de folliculaire structuren in dit type reuzenlymfomen wijkt echter duidelijk af van de tot nu toe bekende reactievormen in lymfklieren.



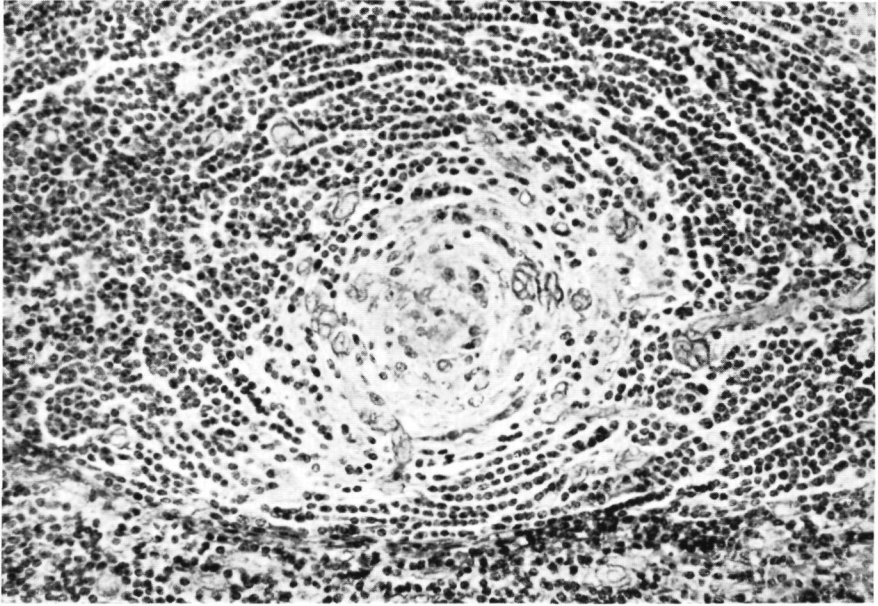


*Figuur 45*

*Figuur 46*







*Figuur 47*

*Figuur 45 - Patiënt M -*

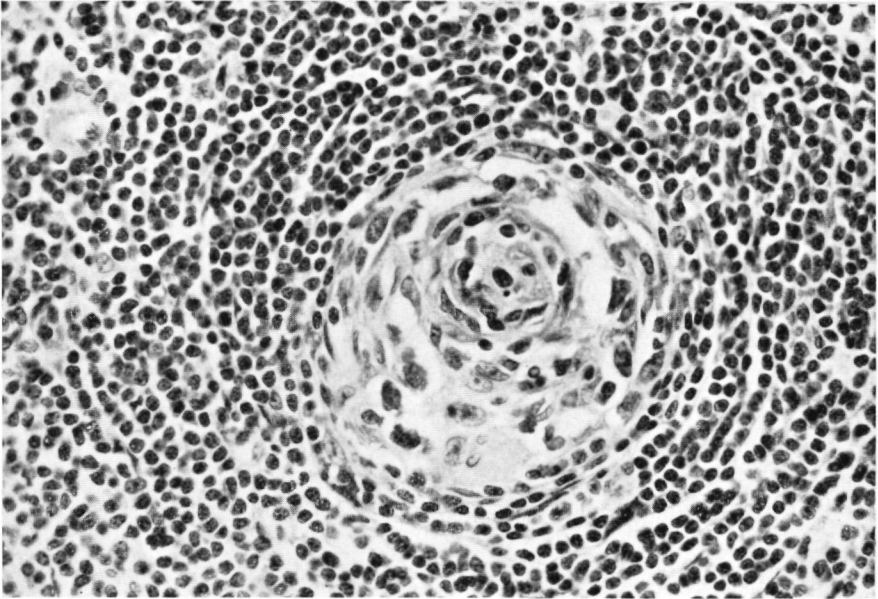
Een folliculaire structuur met een centrum, dat opgebouwd is uit plumpe endotheelcellen en enkele reactiecentrumcellen. Dwars door de lymfocytenrandzone loopt een vat met gezwollen endotheelcellen, waarin geen lumen is te zien.  
(H.E., 280 x).

*Figuur 46 - Patiënt D -*

Vaatkluwen, rijk aan argyrofiele vezels, in het centrum van een folliculaire structuur.  
(Laguesse, 280 x).

*Figuur 47 - Patiënt M -*

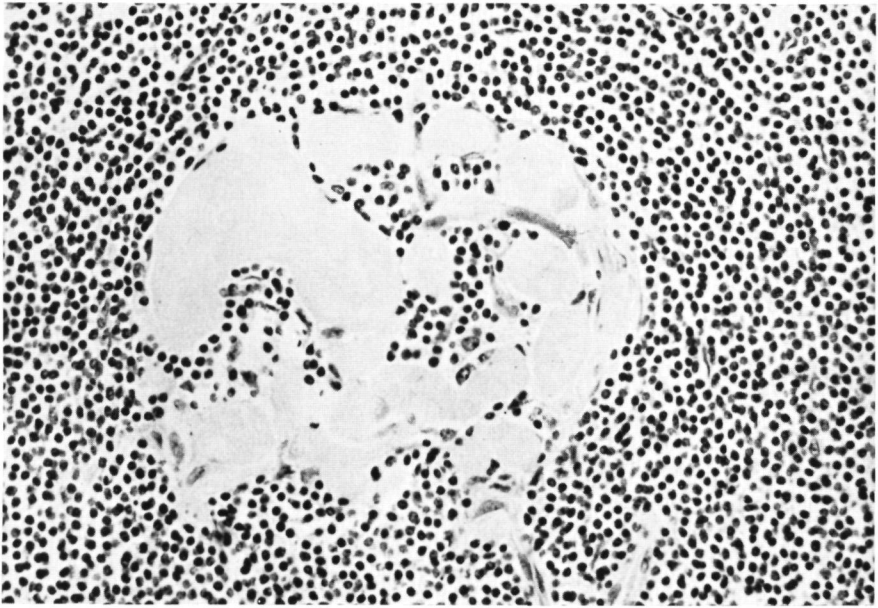
Het centrum van een folliculaire structuur, waarin een concentrische rangschikking van de endotheelcellen en reticulumcellen, dat enige overeenkomst toont met een lichaampje van Hassall.  
(H.E., 280 x).



*Figuur 48 - Patiënt F -*

De in vergelijking met figuur 47 nog duidelijker concentrische bouw herinnert nog meer aan een lichaampje van Hassall (pseudo-Hassalls lichaampje). (H.E., 450 x).

De andere reuzenlymfomen van het type II tonen in beginsel alle hetzelfde beeld. Zij gelijken nog maar weinig op vergrote lymfklieren. Er zijn slechts restanten van een randsinus zichtbaar, terwijl mergsinussen in het geheel niet te onderscheiden zijn. Verspreid liggen folliculaire ophopingen van lymfocyten. In het interfolliculaire weefsel, dat opgebouwd is uit lymfocyten en reticulumcellen in een reticuline netwerk, bestaat een zeer sterke vaatproliferatie. De naam "angiofolliculair lymfoom" die door een aantal auteurs wordt gebezigd, ter aanduiding van de reuzenlymfomen, wijst op deze indrukwekkende vaatrijkdom. De vaatjes tonen plompe, gezwollen endotheliën en sterke perivasculaire hyalinose. In de folliculaire structuren bestaat eveneens een sterke proliferatie van vaatjes, die in het centrum een concentrisch, gewerveld beloop hebben, waardoor ook weer structuren ontstaan, die enige overeenkomst tonen met de Hassallse lichaampjes uit de thymus. Daarnaast worden volledig gehyaliniseerde centra aangetroffen. Lymfklierfollikels met "normale" reactiecentra zoals werden gezien bij de patiënten A, B, C en H worden in de reuzenlymfomen van het type II niet gevonden. Plasmacellen komen slechts sporadisch en geïsoleerd voor in het interfolliculaire weefsel.



*Figuur 49 - Patiënt G -*

Een sterk gehyaliniseerd centrum van een folliculaire structuur, dat grotendeels bestaat uit hyalinebrokken. Reactiecentrumcellen zijn niet meer te onderscheiden. (H.E., 280 x).

Type II

In tabel 29 wordt een schematisch overzicht van het histologische beeld van de door ons bestudeerde reuzenlymfomen gegeven.

#### HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN HET REUZENLYMFROOM VAN PATIENT K, EEN OVERGANGSVORM TUSSEN HET TYPE I EN TYPE II?

Reeds bij zwakke vergroting blijken de folliculaire structuren diffuus door het weefsel verspreid te liggen. In de goed te onderscheiden randsinussen bevindt zich stofpigment. Mergsinussen zijn niet duidelijk te herkennen. De voorheen gebruikte volgorde bij de beschrijving wordt ook hier in acht genomen.

#### *De kapsel*

Rond de gehele tumor is een duidelijke kapsel, die opgebouwd is uit collageen bindweefsel. De kapsel is rijk aan bloedvaten met daaromheen focale lymfocyttaire infiltraten.

## *De septa*

Sporadisch worden kleine bindweefsel-septa gezien, die vanuit de kapsel in het reuzenlymfoom binnendringen.

## *Het interfolliculaire weefsel*

### *a. cellen*

Het merendeel van de cellen in het interfolliculaire weefsel bestaat uit kleine, rijpe lymfocyten. Er worden daarnaast vrij veel reticulumcellen aangetroffen, met een licht eosinofiel cytoplasma en een grote bleke kern, die één of meer nucleoli bevat. Enkele reticulumcellen zijn licht atypisch en doen even denken aan Hodgkin-cellen. Reuscellen met twee of drie kernen zijn schaars, en voldoen niet aan de criteria die gesteld worden aan Reed-Sternberg-cellen (Rapport-1966).

Haardsgewijs treft men, vooral in de meer centrale gebieden, kleine ophopingen van plasmacellen aan. Het betreft ook hier typische, rijpe plasmacellen, met een grof gestructureerde, excentrisch gelegen kern, een fraaie perinucleaire hof en een basofiel cytoplasma. Temidden van de plasmacellen bevinden zich Russell-lichaampjes. Er zijn echter ook grote gebieden waarin men slechts sporadisch en geïsoleerd een plasmacel aantreft. Eosinofiele granulocyten worden zeer zelden, en dan geïsoleerd, gezien, terwijl granulocyttaire infiltraten of necroschaarden geheel ontbreken.

### *b. vaatpatroon*

Het interfolliculaire weefsel toont een zeer sterke proliferatie van de vaten, vooral van capillairen, met plumpe en gezwollen endotheelcellen en een uitgesproken perivasculaire fibrose en hyalinose. De vaatlumina zijn voor een klein deel normaal van wijdte, voor het merendeel echter nauw of zelfs geoblitereerd.

### *c. reticuline vezels*

Evenals alle reeds beschreven reuzenlymfomen, toont het overigens dichte reticuline netwerk geen compressie rond de folliculaire structuren.

### *d. fibrose*

Ook hier zijn weer uitgebreide fibrotische gebieden tot ontwikkeling gekomen, die tekenen van hyalinose tonen.

### *e. kalkafzettingen*

Centraal in de tumor bevindt zich een grote, grillig begrensde kalkafzetting, die geen tekenen van beenvorming toont.

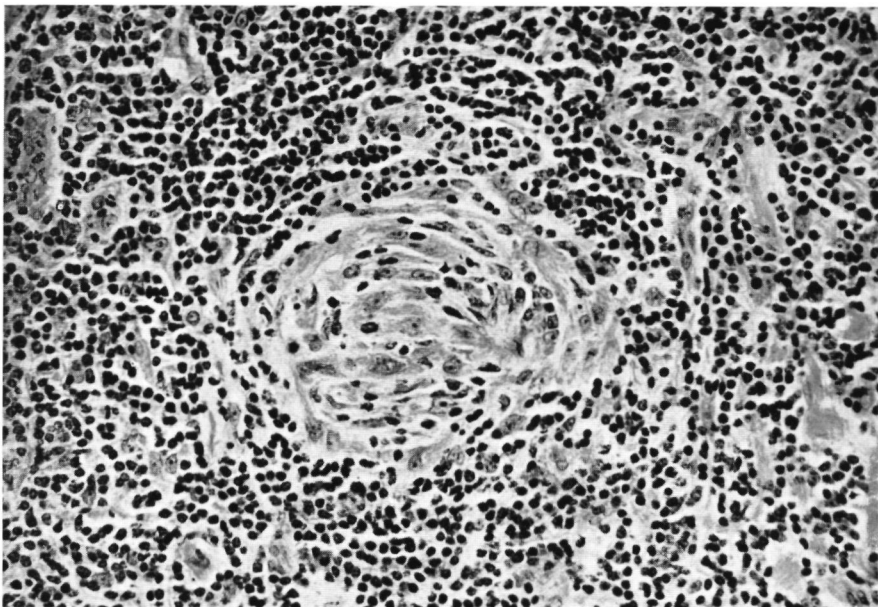
*f. pigmenten*

In tegenstelling tot de aanzienlijke hoeveelheid stofpigment, is de hoeveelheid hemosiderine zeer gering. In de reticulumcellen is ceroid aantoonbaar, met behulp van de fluorescentiemicroscop.

*De folliculaire structuren*

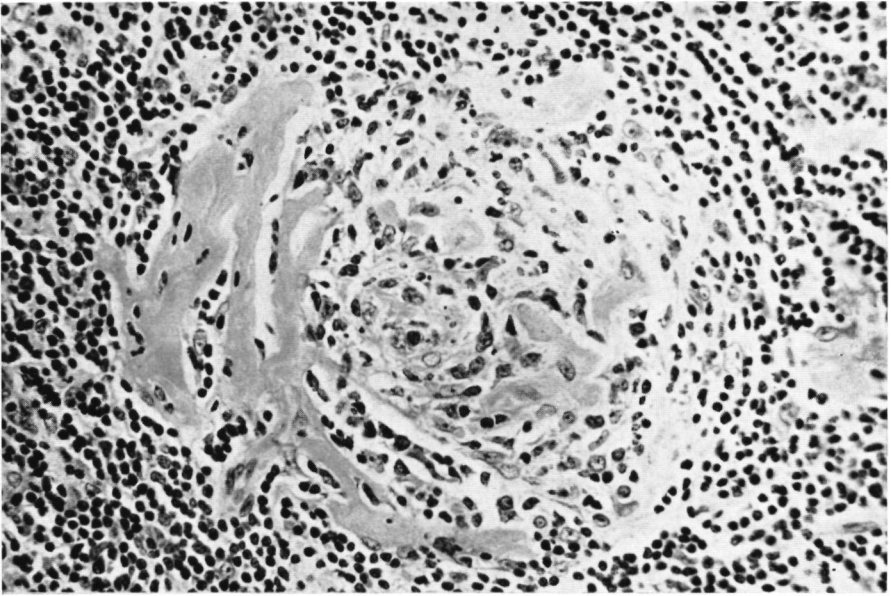
De diffuus verspreid gelegen folliculaire structuren, zijn voor het merendeel door ingroeiende vaten gedeformeerd. Zo ontstaan vormsels die enige overeenkomst tonen met Hassallse lichaampjes (figuur 50 en 51). Er zijn ook volledig gehyaliniseerde centra. Daarnaast treft men tussen deze gedeformeerde folliculaire structuren typische lymfklierfollikels met "normale" reactiecentra aan, waarin slechts zeer weinig of geen vaatproliferatie met hyalinisatie is opgetreden (figuur 52 en 53).

De randzone van de folliculaire structuren is opgebouwd uit kleine, rijpe lymfocyten die vaak in concentrische ketens gerangschikt zijn rond de centrale zone. Door deze concentrische rangschikking ontstaat soms het beeld van een schietschijf.



*Figuur 50 - Patiënt K -*

Restant van een folliculair centrum met centraal een concentrische structuur, die overeenkomst toont met een lichaampje van Hassall.  
(H.E., 280 x).



*Figuur 51*

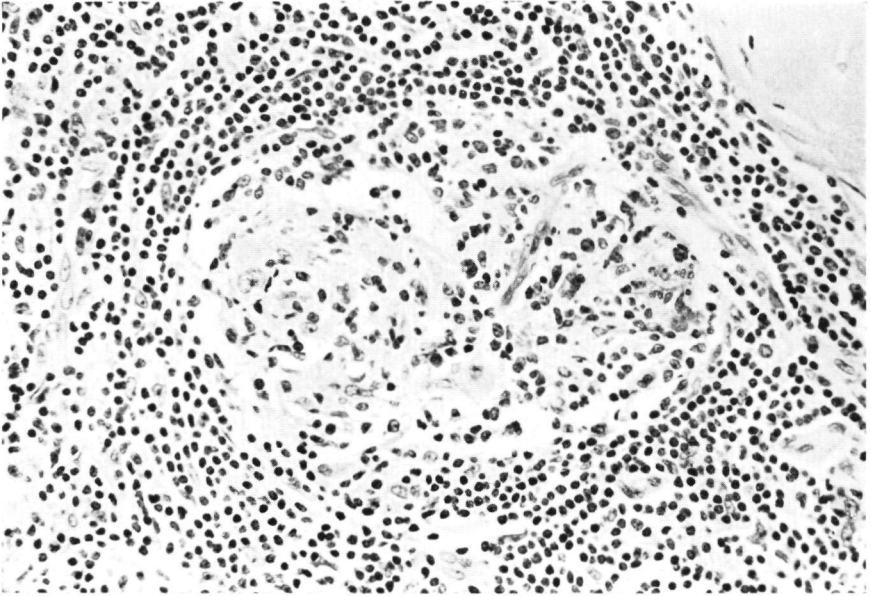
*Figuur 51 - Patiënt K -*  
Folliculaire structuur waarvan het centrum voor een groot deel gehyaliniseerd is.  
(H.E., 280 x).

*Figuur 52 - Patiënt K -*  
Een lymffollikel met een normaal reactiecentrum, waar een vaatje in binnendringt.  
(H.E., 280 x).

*Figuur 53 - Patiënt K -*  
Een follikel met een "normaal" reactiecentrum, zonder tekenen van vaatproliferatie.  
(H.E., 280 x).

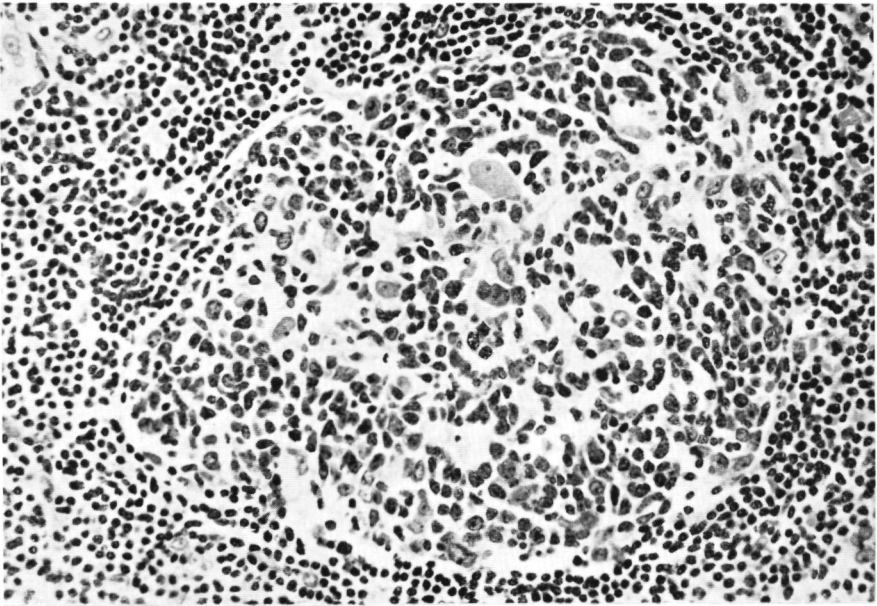
### III. DE ONDERLINGE RELATIE VAN DE BESCHREVEN TYPEN DER REUZENLYMFOMEN

Bij bestudering van het microscopische beeld blijken twee typen te onderscheiden. Tot het type I behoren de reuzenlymfomen van de patiënten A, B, C en H. Bij de patiënten A, B en C worden de reuzenlymfomen gekenmerkt door zeer uitgebreide dichte velden van normale, rijpe plasmacellen in het interfolliculaire weefsel; terwijl de folliculaire structuren niet of slechts sporadisch



*Figuur 52*

*Figuur 53*



TABEL 29.

Overzicht van het histologische beeld van 13 reuzenlymfomen.

	Patiënt:	A	B	C	H	
Randsinussen		A	A	A	A	
Mergsinussen		P+	P+	P+	P+	
Celinfiltratie in de kapsel		L+PL	L-PL	L+PL	L+PL	
Stofpigment		++	—	—	++	
IJzerpigment		±	—	+	—	
<i>Het interfolliculaire weefsel</i>						
Cellen						
lymfocyten		+++	+++	+++	+   ++	+++
reticulumcellen		++	++	++	++	++ (A)
reuscellen		+	—	—	—	—
plasmacellen		++++	+++	++++	++	++
Russell-lichaampjes		++	±	++	+	+
eosinofiele granulocyten		sp	sp	sp	—	—
Vaten						
aantal		+ ...	+ ±	++	++	+
perivasculaire hyalinose		+	+	+	+	++
fibrose		++++	++	+++	+	++
vercalcingen		—	—	++	—	++
<i>De folliculaire structuren</i>						
Lymfklierfollikels met reactie centra		++++	+ ±   ++	++ - +	+   ++	
Lymfklierfollikels gedeformeerd door ingroeiende vaten		±	±	±	+	++
Pseudo Hassallse lichaampjes		—	—	—	—	-
Volledig gehyaliniseerde centra		—	—	—	—	-
Verklaring symbolen:						
A = aanwezig			L = lymfocyten			
R = restanten te zien			PL = plasmacellen			
P <sup>1</sup> = aanwezig in de periferie			— = geen			

en zeer licht gedeformeerd zijn door ingroeiende vaten. In het interfolliculaire weefsel is een duidelijke proliferatie van vaten aanwezig.

Hoewel het reuzenlymfoom van patiënt H tot deze groep lijkt te behoren, toont het histologische beeld toch evidente verschilpunten. Zo zijn er duidelijk minder plasmacellen in het interfolliculaire weefsel, terwijl enkele follikels tevens een opvallende vaatingroei tonen.

Tot het type II behoren de reuzenlymfomen van de patiënten D, E, F, G, I, J, L en M. Hierin worden slechts sporadisch geïsoleerde plasmacellen aangetroffen. De folliculaire structuren zijn niet meer als "normale" lymfklierfollikels



D	E	F	G	I	J	L	M
R	R	R	R	R	R	R	R
—	—	—	—	—	—	—	—
L	L	L	L	L	L	L	L
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
++++	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++
++(AT)	++	++	+++	++	++	++(AT)	++
—	—	—	—	—	—	+	+
sp	sp	sp	sp	—	sp	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
sp	sp	—	sp	—	sp	—	—
++++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	++++
+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++
++++	++	++	++	+++	+++	++	++
—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	±	—	—	—	—	—
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
++	++	+	++	++	+	+	++
+	+	—	++	+	—	—	—

± = dubieus  
 sp = sporadisch  
 + = weinig  
 ++ = matig veel  
 +-+ = veel  
 ++++ = zeer veel  
 AT = atypische reticulumcellen aanwezig.

te herkennen, tengevolge van de deformatie, veroorzaakt door de proliferatie van vaten. In het centrum van deze folliculaire structuren ontstaan vormsels, die enige overeenkomst tonen met lichaampjes van Hassall, terwijl sommige centra zelfs volledig ghyaliniseerd zijn. In het interfolliculaire weefsel blijkt de proliferatie van vaten veel sterker dan bij het type I.

Het histologische beeld van het reuzenlymfoom van patiënt K toont kenmerken zowel van het type I als van het type II. In het interfolliculaire weefsel worden focaal ophopingen van plasmacellen gezien, naast uitgebreide gebieden zonder plasmacellen. De folliculaire structuren tonen een wisselend beeld. In

een zeer klein gebied worden bij histologisch onderzoek karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra, naast gedeformeerde centra en pseudo-Hassallse lichaampjes aangetroffen. De vaatproliferatie in het interfolliculaire weefsel nadert tot die in het type II.

Het lijkt verantwoord en niet te speculatief om deze tumor te beschouwen als een overgangsvorm van een reuzenlymfoom van het type I, in een reuzenlymfoom van het type II. Een overzicht van het histologische beeld van deze dertien reuzenlymfomen wordt gegeven in tabel 29.

## SAMENVATTING

In dit hoofdstuk werden de patholoog-anatomische beelden beschreven van de 13 door ons bestudeerde reuzenlymfomen.

Elf reuzenlymfomen waren solitair. Bij de patiënten C en L daarentegen bleken zij opgebouwd uit een "conglomeraat" van tumortjes rond een "moedergezweel". Het oppervlak van de reuzenlymfomen was meestal glad; de afmeting varieerde van 2,5 x 2 x 1,5 cm tot 9,5 x 9,5 x 3,5 cm.

Bij bestudering van het histologische beeld kon men twee typen reuzenlymfomen onderscheiden.

Tot wat wij zouden willen aanduiden als het "klassieke type I" behoorden de reuzenlymfomen van de patiënten A, B en C.

Tot het "klassieke type II" behoorden de reuzenlymfomen van de patiënten D, E, F, G, I, J, L en M.

Het reuzenlymfoom, dat geëxstirpeerd werd bij de patiënt H onderscheidde zich duidelijk van het "klassieke type I" door een geringer aantal plasmacellen in het interfolliculaire weefsel en enige vaatproliferatie in sommige follikels. Ernstig gedeformeerde follikels of pseudo-Hassallse lichaampjes werden in deze tumor echter niet aangetroffen.

Het reuzenlymfoom van patiënt K toonde bij histologisch onderzoek nog duidelijker de combinatie van de kenmerken van het type I en II.

Het microscopische beeld van deze laatste twee reuzenlymfomen, en wel vooral dat van patiënt K, wekt sterk de indruk dat men deze moet beschouwen als stadia in de ontwikkeling van het type I in het type II.

In hoofdstuk V zal blijken dat men deze onderverdeling ook kan toepassen op de in de literatuur beschreven reuzenlymfomen. Tevens zullen argumenten aangevoerd worden, die het waarschijnlijk maken, dat een aantal van deze reuzenlymfomen tot de overgangsvormen behoren.

OVERZICHT VAN DE MORFOLOGISCHE  
BEVINDINGEN BIJ DE REUZENLYMFOMEN,  
ZOALS BESCHREVEN IN DE LITERATUUR  
EN DE 13 IN DIT PROEFSCHRIFT  
DAARAAN TOEGEVOEGDE GEVALLEN

In dit hoofdstuk worden de morfologische gegevens beschreven van de reuzenlymfomen, die verwijderd werden bij de 105 patiënten van wie de klinische gegevens zijn vermeld in hoofdstuk III. Hierbij rijzen een aantal problemen, die samenhangen met de uitvoerigheid en nauwkeurigheid van de verslaggeving en de opvattingen van de auteurs.

1. Op de eerste plaats zijn ze vaak summier, onvolledig of onduidelijk, vooral als de auteur een van de klinische vakken beoefent. In dit geval wordt meer aandacht besteed aan het klinische beeld dan aan de histologie van het verwijderde reuzenlymfoom (Mason 1959, Katz en Dziadiw 1960, Jampelis e.a. 1961, Bloch 1962, Bersack en Howe 1963, Wolfel e.a. 1964, Lee e.a. 1965, Gibbons 1966, Helsing en Mylius 1967, Griff en Griff 1968, Lüthi e.a. 1968).

2. De auteurs geven cellen of structuren vaak een naam, zonder een exacte beschrijving te geven. Zo worden bijvoorbeeld de cellen die centraal in de folliculaire structuren voorkomen betiteld als: kiemcentrumcellen, reactiecentrumcellen, reticulomcellen, histiocyten, reticulaire cellen, enz. Er worden dus ongetwijfeld een aantal namen gebruikt om hetzelfde celtype aan te duiden. Men is dan afhankelijk van de opvattingen, die de auteurs hebben, over bepaalde structuren en de naam die zij daaraan geven.

3. Bij een poging tot klassificering mede op grond van kwantitatieve normen is men nog meer afhankelijk van de opvattingen van de auteurs. Wat de ene een dikke kapsel noemt, zal door een ander als normaal of zelfs dun worden bestempeld. Dit geldt bijvoorbeeld ook voor de beschrijving van de hoeveelheid plasmacellen in het interfolliculaire weefsel. Men vindt hierbij aanduidingen als: "many plasmacells - an infiltration of plasmacells - diffuse moderate plasmacell infiltrations - focal infiltration of plasmacells - abundant plasmacells - collection of plasmacells - infiltrated with plasmacells" enzovoorts.

Deze problemen, zeker voor een belangrijk deel veroorzaakt door de verschillen in de beschrijvingen, zijn niet op te lossen, tenzij alle preparaten door één patholoog-anatoom of een groep patholoog-anatomen opnieuw zouden

worden bestudeerd. Het feit dat alle auteurs in hun publikaties verwijzen naar de vrij uitgebreide patholoog-anatomische beschrijvingen van Castleman (1956), maakt het aanvaardbaar te veronderstellen, dat ook de summier beschreven reuzenlymfomen in deze groep thuis horen.

## I. HET MACROSCOPISCHE ASPECT VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN

### *1. Het solitair of multipel voorkomen*

Door geen enkele auteur wordt een patiënt beschreven, bij wie twee of meer reuzenlymfomen werden aangetroffen, die op grote afstand van elkaar verwijderd lagen, bijvoorbeeld in verschillende lymfklierstations. In die gevallen waarbij twee of meer tumoren werden gevonden, bleken deze zeer dicht bij elkaar te liggen. Castleman (1954) vermeldt bij patiënt 1 een grote knobbel van 9 x 11 x 4 cm, die omgeven was door een groep vergrote lymfklieren. De grote tumor en deze lymfklieren toonden hetzelfde histologische beeld. Door een aantal andere auteurs worden ook vergrote lymfklieren gesignaleerd in de omgeving van het reuzenlymfoom gelegen, waarvan het histologische beeld vaak niet wordt vermeld. In hoofdstuk VII wordt hier nader op ingegaan. Bij patiënt 21 werden twee reuzenlymfomen verwijderd uit de linker longhilus, met de afmetingen van een kleine vuist, respectievelijk een walnoot, en een identiek histologisch beeld. Bij patiënt 63 werden twee reuzenlymfomen aangetroffen rechts in de hals, die samen 4 x 3 x 2 cm groot waren. Twee reuzenlymfomen met een identiek microscopisch beeld waren bij patiënt 73 in de rechter longhilus gelegen, beide met een diameter van 4 cm. Het reuzenlymfoom van patiënt L bleek een conglomeraat van een zevental goed van elkaar afgegrensde knobbels, met een totale afmeting van 9,5 x 9,5 x 3,5 cm. Er was een grote tumor van 8 x 4,5 x 3 cm, terwijl de diameter van de overige 6 knobbels varieerde van 1 tot 3,5 cm. De histologische structuur van het hele conglomeraat was uniform en typisch voor een benigne reuzenlymfoom.

In de rest van de gevallen wordt vermeld, dat er één nodus was, die echter soms de indruk maakte opgebouwd te zijn uit een conglomeraat van klieren, blijkens een duidelijke lobulering van het oppervlak (patiënten 5, 18, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 39, 45, 46, 50, 51, 52, 57, 62, 65, 67, 72, 75, 76, 78).

### *2. De grootte van de reuzenlymfomen*

De afmeting van de geëxstirpeerde reuzenlymfomen, vermeld in tabel 13 en besproken in hoofdstuk III, bleek aanzienlijk te variëren en wel van: 1,0 x 2,5

cm tot zeer grote tumoren van 14 x 12 x 10 cm en 16 x 9 x 5,5 cm. Het gewicht, dat slechts sporadisch wordt vermeld, varieert van 21 gram tot 390 gram.

### *3. Het oppervlak van de reuzenlymfomen*

Glad was het oppervlak ervan bij 27 patiënten (14, 25, 26, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 48, 55, 60, 77, 79, 80, 91, A, B, E, F, G, H, J, K, M); gelobuleerd was het bij de volgende 29 patiënten: (5, 18, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 39, 45, 46, 50, 51, 52, 57, 62, 65, 67, 72, 75, 76, 78, C, D, I, L).

Van de 10 reuzenlymfomen beschreven door Abell (1968) wordt vermeld dat het oppervlak soms glad soms gelobuleerd was. Van de overige 39 tumoren wordt geen beschrijving van het oppervlak gegeven.

### *4. De consistentie van de reuzenlymfomen*

Van 60 werd de consistentie gekwalificeerd als vast (patiënten 16, 18, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 49, 50, 51, 52, 56, 57, 62, 64, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, B, D, E, F, G, H, I, J, K, L).

In 25 gevallen maakte het reuzenlymfoom een weke indruk (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 23, 26, 32, 46, 48, 53, 54, 60, 67, A, C, M).

Bij 19 reuzenlymfomen werd in de publikatie of in het ontvangen verslag de kwalificatie elastisch toegevoegd (patiënten 14, 34, 38, 42, 44, 56, 67, 68, 92, B, C, E, G, H, I, J, K, L, M).

Bij het vaststellen van de consistentie hebben subjectieve normen van de onderzoekers zeker een rol gespeeld. Bovendien zal van de ene tumor de consistentie zijn opgegeven van het verse operatie-preparaat en van de andere de consistentie van het in formaline gefixeerde materiaal. Deze beide factoren kunnen, althans ten dele, het verschil in de beschrijving van de consistentie verklaren.

### *5. Het macroscopische aspect van het sneevlak*

De kleuren van het sneevlak doorlopen een "spectrum" van melkachtig wit via gelige, rose en rode tinten tot bruin. De rode tinten vormen de meerderheid. Ook bij het vaststellen van de kleur spelen de onder punt 4 genoemde factoren een belangrijke rol. Macroscopisch zichtbare bloedingen werden waargenomen in zeven reuzenlymfomen (patiënten 24, 25, 26, 36, 47, A, C). Het oppervlak van het sneevlak maakte 18 maal een fijn-granulaire indruk (patiënten 5, 22, 24, 50, 51, 52, 56, 58, 65, 66, 68, 72, 74, A, B, C, J, M).

## II. HET HISTOLOGISCHE BEELD VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN

### *Bij zwakke vergroting*

Over het al dan niet aanwezig zijn van een preëxistente lymfklierstructuur bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid.

Van zes reuzenlymfomen wordt uitdrukkelijk vermeld dat de preëxistente lymfklierstructuur is behouden (patiënten 22, 24, 32, 33, 64, 73), veertien maal wordt deze als verdwenen opgegeven (patiënten 17, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49). Door de auteurs wordt echter niet meegegeeld wat zij verstaan onder een behouden of verdwenen preëxistente lymfklierstructuur.

Als criteria voor een behouden preëxistente lymfklierstructuur zou men kunnen stellen:

1. de aanwezigheid van folliculaire structuren, die vooral in de periferie zijn gelokaliseerd, waardoor de schorsgebieden zich onderscheiden van de merggebieden.
2. de aanwezigheid van rand- en mergsinussen.
3. de aanwezigheid van hilusstructuren.

Hieraan wordt echter slechts door enkele auteurs aandacht besteed, waarschijnlijk samenhangend met de grote afmetingen van de reuzenlymfomen, waardoor het opzoeken en beoordelen van deze hilus-structuren zeer bemoeilijkt wordt. In verband met de weinige gegevens waarover wij beschikken, zullen wij dit criterium in het vervolg buiten beschouwing laten.

Bij 34 reuzenlymfomen wordt beschreven, dat er geen rand- en mergsinussen aantoonbaar waren (patiënten 15, 17, 31, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 63, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90).

Bij 48 reuzenlymfomen valt uit de beschrijving op te maken dat er geen duidelijk onderscheid tussen schors en merg was (patiënten 15, 16, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 63, 65, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90). Dit gold ook voor de patiënten D, E, F, G, I, J, K, L en M.

Hanteert men de bovengenoemde criteria, dan moet de preëxistente structuur als afwezig beschouwd worden in 33 reuzenlymfomen (patiënten 15, 17, 31, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 58, 63, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90).

In 22 reuzenlymfomen werden normale rand- of mergsinussen, of restanten van deze structuren herkend (patiënten 24, 35, 48, 49, 55, 73, 76, 80, 92, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M).

### *Bij sterke vergroting*

#### *De kapsel van de reuzenlymfomen.*

In 26 gevallen ontbreekt een beschrijving van de afkapseling (patiënten 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 20, 21, 23, 26, 32, 33, 47, 59, 60, 63, 65, 68, 92).

Een duidelijke afkapseling wordt gesignaleerd bij 46 reuzenlymfomen (patiënten 5, 16, 18, 22, 24, 25, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 56, 57, 58, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90). Dit gold ook voor de reuzenlymfomen van de patiënten A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M.

Bij de reuzenlymfomen van de patiënten 18, 25, A, B, C, F, G, J, was de kapsel verdikt terwijl bij 20 tumoren de kapsel als dun wordt gekwalificeerd (patiënten 16, 17, 27, 28, 29, 30, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 58, 64, 72, 73, 74, 75, D, H).

Bij een aantal reuzenlymfomen bleek de kapsel te zijn opgebouwd uit al of niet gehyaliniseerd collageen bindweefsel (patiënten 14, 15, 16, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 56, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 91, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M).

De reuzenlymfomen van de patiënten 53 en 54 toonden geen fibreuze kapsel; zij waren echter wel scherp afgegrensd ten opzichte van het omliggende weefsel.

Van 12 reuzenlymfomen wordt een niet volledige of onderbroken kapsel beschreven (patiënten 14, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 48, 49, 55, 72, 78); hierbij wordt meestal opgemerkt dat het reuzenlymfoom scherp was afgegrensd ten opzichte van het omgevende weefsel. Bij de reuzenlymfomen van de patiënten 17, 29 en 31 evenwel was er enige uitbreiding van het lymfo-reticulaire weefsel in de omgeving.

Bij een aantal reuzenlymfomen werden cellige infiltraten in de kapsel gevonden; deze waren lymfo-plasmo-cellulair bij de patiënten 56, A, B, C, H en lymfocytair bij de patiënten 17, 28, 29, 30, 55, 76, 77, 78, 79, 80, D, E, F, G, I, J, K, L, M.

#### *De septa*

Gehyaliniseerde septa, die vanuit de kapsel in de tumor binnendrongen werden in 24 gevallen aangetroffen (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 35, 45, 62, A, B, F, G, M en bij een aantal van de serie patiënten beschreven door Abell).

## *Het interfolliculaire weefsel*

De onderdelen van dit weefsel worden in dezelfde volgorde, als aangehouden is in hoofdstuk IV, besproken.

### *a. cellen*

#### 1. lymfocyten

Bij de beschrijving van 69 reuzenlymfomen wordt uitdrukkelijk vermeld, dat er in het interfolliculaire weefsel veel kleine, rijpe, niet afwijkende lymfocyten voorkwamen (patiënten 5, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, en M).

In de overige 36 gevallen is uit de tekst en de microfoto's af te leiden, dat er in het interfolliculaire weefsel lymfocyten voorkwamen.

#### 2. reticulumcellen

Bij 27 reuzenlymfomen werden niet-afwijkende reticulumcellen gezien in het interfolliculaire weefsel (patiënten 5, 16, 27, 28, 29, 30, 48, 49, 55, 56, 65, 72, 73, 92, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M).

In de resterende gevallen wordt over hun aanwezigheid in het interfolliculaire weefsel niet gerept.

#### 3. één- of meerkernige reuscellen

In de histologische beschrijving van 40 reuzenlymfomen wordt uitdrukkelijk vermeld dat er geen reuscellen worden waargenomen (patiënten 14, 16, 17, 18, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 53, 54, 55, 56, 57, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, B, C, E, F, G, H, I, J).

Grote atypische reticulumcellen gelijkend op Hodgkin-cellen of meerkernige reuscellen, die enige overeenkomst tonen met Reed-Sternberg-cellen worden slechts zelden beschreven (patiënten 47, 48, 49, 67, D, K, L, M en bij enkele uit de serie van Castleman). Bij patiënt A werden reuscellen aangetroffen van het Langhans-type.

#### 4. plasmacellen

Uit de histologische beschrijving van 30 reuzenlymfomen is niet uit de tekst of de microfoto's af te leiden of er in het interfolliculaire weefsel plasmacellen voorkwamen (patiënten 5, 22, 23, 24, 26, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 72).



Bij een vijftigtal gevallen wordt uitdrukkelijk vermeld dat er geen of slechts sporadisch plasmacellen in het interfolliculaire weefsel werden gezien (patiënten 14, 16, 17, 19, 20, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 62, 69, 70, 71, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 91, D, E, F, G, I, J, L, M) In een serie van 13 reuzenlymfomen zagen Castleman e a (1956) in ongeveer de helft van de gevallen, en Abell (1968) in zijn serie van 10 reuzenlymfomen, in 9 gevallen, geen infiltraten van plasmacellen.

Bij de beschrijving van het histologische aspect van een vijftewintigtal reuzenlymfomen wordt vermeld, dat er plasmacellen in het interfolliculaire weefsel voorkomen. De omschrijving van het aantal plasmacellen door de betreffende auteurs varieert vrij sterk. Om hiervan een indruk te geven worden zij in het volgende staatje letterlijk geciteerd.

Patient	Beschrijving
	1 There were many plasmacells scattered through the tissue
1 t m 13	In about half the cases a prominent feature was an infiltration between the follicles of plasmacells
15	, diffuse moderate plasmacell infiltrations occur chiefly in the cords
18	There were focal infiltrations between the follicles of plasmacells
21	Abundant plasmacells were present between the follicles
47	Collections of plasmacells are frequent
51	Lymphoid tissue infiltrated with plasmacells
56	Die hyalinen verkalkten Felder sind von dichten Rasen Lymphocyten, zahlreichen kleinen reifen Plasmazellen und grossen Reticulumzellen umgeben
57	The stroma showed a large number of lymphocytes and plasmacells
61	Many plasmacells were present and in some fields they were the most prominent cells
68	Plasmacells were present
73	Throughout the entire lymph node there was a mixture of lymphocytes and plasmacells with an excess of plasmacells in many areas The plasmacells appeared normal
76	The small lymphocytes were the predominant cells in all the tumors (76, 77, 78, 79, 80) However, in the stroma of the tumor in case 1 (= 76) there were in addition, aggregates of plasmacells
81 t m 90	Only one lesion had a scattering of plasmacells throughout the stroma
92	Das Gewebe des Tumors enthält grosse Bezirke mit sehr zahlreichen Plasmazellen von etwas wechselnder Grosse
	A Zeer veel plasmacellen in velden en strengen *
	B Veel plasmacellen in het interfolliculaire weefsel *
	C Zeer veel plasmacellen *
	H Matig veel plasmacellen in groepen van 5 tot 10 *
	K Zeer focaal zijn er haardsgewijs groepjes plasmacellen *

\* Zie ook tabel 29

Met enig voorbehoud zou men de volgende indeling kunnen maken: veel tot zeer veel plasmacellen bevinden zich in het interfolliculaire weefsel van de reuzenlymfomen van de patiënten: 1, 21, 47, 51, 56, 57, 61, 73, 92, A, B, C, in de helft van de patiënten 1 t.m. 13; matig veel plasmacellen worden beschreven bij de patiënten 15, 18, 76, H; weinig plasmacellen worden aangetroffen bij de patiënten: K en één patiënt uit de serie van Abell (81 t.m. 90); naar het aantal plasmacellen dat voorkomt in het interfolliculaire weefsel van het reuzenlymfoom bij patiënt 68 kan men slechts gissen; bij ongeveer 50 patiënten wordt beschreven dat er zeer weinig of geen plasmacellen aanwezig zijn in het reuzenlymfoom.

#### 5. Russell-lichaampjes

Bij de beschrijving van 10 reuzenlymfomen wordt vermeld, dat er in de gebieden met plasmacellen Russell-lichaampjes werden aangetroffen (patiënten 21, 31, 56, 73, 92, A, B, C, H, K).

#### 6. eosinofiele granulocyten

Bij 16 gevallen werden geen eosinofiele granulocyten gezien in het interfolliculaire weefsel (patiënten 16, 50, 52, 55, 57, 69, 70, 71, 74, 75, 91, F, H, I, L, M).

In een aantal andere reuzenlymfomen werden deze eosinofiele granulocyten wel aangetroffen, meestal wordt hierbij opgemerkt dat het er slechts zeer weinig waren (patiënten 15, 17, 18, 25, 26, 31, 47, 48, 49, 51, 58, 72, A, B, C, D, E, G, J, K - enkele patiënten uit de serie 1 t.m. 13 en bij 1 patiënt uit de serie 81 t.m. 90 -).

In de reuzenlymfomen van de patiënten 33 en 65 wordt een "toegenomen aantal" eosinofiele granulocyten in het interfolliculaire weefsel gesignaleerd.

#### 7. neutrofiële granulocyten

Neutrofiële granulocyten worden slechts beschreven bij een der gevallen van Iverson (1956) en bij patiënt A.

#### *b. vaatpatroon*

Een van de meest opvallende kenmerken van de reuzenlymfomen is de grote vaatrijkdom, die door een aantal auteurs reeds bij de operatie of het macroscopische onderzoek wordt gesignaleerd (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 50, 56, 57, 62, 72, 76, 77, 78, 80, 92). Dit werd ook opgemerkt bij het reuzenlymfoom van patiënt E.

Ook bij microscopisch onderzoek wordt door nagenoeg alle auteurs een sterke, vooral capillaire, vaatwoekering beschreven. Deze rijkdom aan vaten wordt slechts in enkele publikaties met een zeer summiere beschrijving van het histologische beeld, niet met name genoemd (patiënten 33, 68, 73).

Een opvallend kenmerk van deze geprolifereerde vaten zijn de gezwollen, plompe endotheelcellen. Dit wordt op verschillende manieren door de auteurs tot uitdrukking gebracht, terwijl zij zeer waarschijnlijk allen hetzelfde bedoelen. Zo worden deze endotheelcellen beschreven als: hyperplastische endotheelcellen, plompe endotheelcellen, gezwollen endotheelcellen, hypertrofische endotheelcellen, prominierende endotheelcellen en geprolifereerde endotheelcellen.

Door deze zwelling van de endotheelcellen zijn de vaatwanden verdikt en de lumina vaak vernauwd of geheel verdwenen. Dit fenomeen wordt nog versterkt door een sterke perivasculaire fibrose en hyalinose, die vaak zo uitgebreid is, dat de capillairen nauwelijks meer als zodanig te herkennen zijn. Deze hyalinose van de vaatwanden in het interfolliculaire weefsel wordt uitdrukkelijk vermeld bij de beschrijving van de volgende reuzenlymfomen: patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 64, 70, 72, 75, 76, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, D, E, F, G, I, J, K, L, M. Bij de patiënten A, B, C en H wordt slechts een matige perivasculaire hyalinose gezien.

#### *c. reticuline vezels*

Door nagenoeg alle auteurs wordt een zeer uitgebreid reticuline netwerk beschreven, waarvan de vezels samenhangen met de geprolifereerde vaten. Het oorspronkelijke vezelpatroon was daardoor niet meer te herkennen. Er was geen verdichting van het reticuline netwerk rond de folliculaire structuren.

#### *d. fibrose*

Sommige reuzenlymfomen bevatten weinig, andere veel of zelfs zeer veel collage-  
ne vezels. In dit laatste geval waren er in het interfolliculaire weefsel fibro-  
tische gebieden, die vaak tekenen van hyalinisatie toonden.

Opvallend veel fibrose wordt nadrukkelijk vermeld bij de volgende gevallen (patiënten 14, 15, 16, 17, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 70, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, A, C, D, J, K).

#### *e. kalkafzettingen*

In een aantal beschrijvingen wordt met nadruk het ontbreken van kalkafzettingen in het interfolliculaire weefsel genoemd (patiënten 1, 19, 20, 21, 31, 33,

50, 52, 55, 69, 71, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, A, B, D, E, F, G, H, I, J, L, M).

In 14 reuzenlymfomen werden daarentegen wisselend grote kalkafzettingen gevonden, die vooral gelegen waren in de fibrotische gebieden (patiënten 17, 18, 47, 51, 56, 57, 60, 62, 66, 70, 76, 78, C, K). In 2 reuzenlymfomen was beenvorming opgetreden (patiënten 47 en 51).

In de beschrijving van de overige 55 reuzenlymfomen wordt over kalkafzettingen niet gerept.

#### *f. pigmenten*

Stofpigment werd beschreven in de reuzenlymfomen van de patiënten: 32, A, H, K).

Door Lee e.a. (1965) en Lüthi e.a. (1968) werden in het interfolliculaire weefsel veel macrofagen, beladen met hemosiderine aangetroffen. Een matige hoeveelheid ijzerpigment werd ook gezien in de reuzenlymfomen van de patiënten A en C. Dit houdt mogelijk verband met het feit dat deze vier patiënten wegens een ernstige bloedarmoede langdurig behandeld werden met ijzer per os en intramusculair.

In de 13 door ons onderzochte reuzenlymfomen waren in de reticulumcellen wisselende hoeveelheden ceroid aantoonbaar.

#### *De folliculaire structuren*

##### *a. de lokalisatie*

Uit de beschrijving van het histologische beeld van een groot aantal reuzenlymfomen blijkt, dat de folliculaire structuren diffuus verspreid lagen en niet hoofdzakelijk beperkt waren tot de periferie zoals bij normale lymfklieren (patiënten 15, 16, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 63, 65, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90). Dit was ook het geval in de reuzenlymfomen van de patiënten A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K en M. In 7 reuzenlymfomen waren de folliculaire structuren vooral in de periferie gelokaliseerd (patiënten 22, 24, 26, 73, 79, 80, L).

De randzone en het centrum van de folliculaire structuren worden afzonderlijk besproken.

##### *b. de randzone*

In 104\* reuzenlymfomen bleek de randzone van de folliculaire structuren opgebouwd uit kleine, rijpe, normale lymfocyten. Het viel dikwijls op dat deze

lymfocyten in concentrische ketens of strengen rond het centrum waren gerangschikt (patiënten 16, 23, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, A, B, D, G, I, J, K, L). Het beeld dat hierdoor ontstaat, wordt door een aantal auteurs vergeleken met een schietschijf en Schumann (1966) vindt deze rangschikking zo opvallend en karakteristiek, dat hij de naam "Zwiebelschalenlymphom" voor deze tumoren voorstelt. Dit beeld ziet men echter ook wel eens bij een chronische niet-specifieke lymfadenitis, zodat het niet zinvol lijkt de reuzenlymfomen als zodanig te bestempelen.

Tussen de lymfocyten in de randzone worden sporadisch typische reticulumcellen aangetroffen.

*c. het centrum*

In de literatuur worden de centra verschillend beschreven. In beginsel kan men 4 vormen onderscheiden:

1. Lymfatische-follikels met een "normaal" (reactie- of kiem-) centrum.
2. Lymfatische-follikels, waarvan de randzone en het centrum gedefformeerd zijn door de ingroeivaten.
3. Sterk gedeformeerde centra, die enige overeenkomst tonen met de Hassallse lichaampjes.
4. Volledig gehyaliniserde centra.

ad 1. Slechts in acht reuzenlymfomen werden uitsluitend typische lymfklier-follikels met reactiecentra gezien, die geen of slechts geringe vaatingroei tonen (patiënten 21, 61, 68, 73, 77, A, B, C).

ad 2. In het merendeel van de beschrijvingen van de reuzenlymfomen wordt vermeld dat vanuit het vaatrijke interfolliculaire weefsel geprolifereerde capillairen uit verschillende richtingen radiaal in de folliculaire structuren binnendringen. Van slechts enkele reuzenlymfomen is uit de summier beschrijving niet op te maken of deze vaatingroei aanwezig is (patiënten 33, 80, 92).

ad 3. Deze penetrerende vaten tonen centraal in de folliculaire structuren een gewerveld en enigszins concentrisch beloop. Ook de cellen die men in "normale" reactiecentra aantreft of de restanten daarvan nemen deze rangschikking aan. De hyperplasie van de endotheelcellen en de peri-

\* Uit de summier histologische beschrijving en de microfoto's van het reuzenlymfoom, dat verwijderd werd bij patiënt 92, is niet af te leiden uit welke cellen de eventueel aanwezige folliculaire structuren zijn opgebouwd.

vasculaire fibrose en hyalinose, zoals ook gezien werd in het interfolliculaire weefsel, is hier zeer uitgesproken. Deze gewervelde, min of meer gehyaliniseerde vormsels centraal in de folliculaire structuren tonen vaak enige overeenkomst met de lichaampjes van Hassall uit de thymus. Deze zogenaamde pseudo-Hassallse lichaampjes worden in zeer veel reuzenlymfomen aangetroffen (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, D, E, F, G, I, J, K, L, M).

ad 4. In sommige folliculaire structuren is er een volledige hyalinisatie van het centrum opgetreden (patiënten 16, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 55, 57, 58, 60, 65, 72, 74, 75, 78, D, E, G, I, K).

Afgezien van de 8 reuzenlymfomen met uitsluitend folliculaire centra van de eerste vorm, bleken deze vier vormen in wisselende verhoudingen voor te komen in de overige reuzenlymfomen. Zo waren er typische lymfklierfollikels met reactiecentra naast gedeformeerde folliculaire structuren en vaak pseudo-Hassallse lichaampjes aanwezig (vormen 1, 2 en 3) in de reuzenlymfomen van de patiënten met de nummers: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 32, 47, 49, 50, 51, 56, 57, 76, H, K). In de overige 67 reuzenlymfomen werden de vormen 2, 3 en 4 naast elkaar aangetroffen.

Over de opbouw van de pseudo-Hassallse lichaampjes geven een aantal auteurs uitvoerige beschrijvingen, al dan niet gedocumenteerd met microfoto's. De meeste onderzoekers beschouwen de in de folliculaire structuren binnendringende geprolifereerde vaten met plumpe endotheelcellen en perivasculaire hyalinose, als het hoofdbestanddeel van de pseudo-Hassallse lichaampjes. De grote plasmarijke "reticulumcellen", of de resten daarvan, die eveneens een concentrische rangschikking tonen, dragen tot het totale beeld bij. Door Timme (1965) wordt bij de vorming van de pseudo-Hassallse lichaampjes een belangrijke rol toegekend aan de perivasculaire cellen. Deze cellen zouden met de penetrerende capillairen in het centrum doordringen, woekeren, een concentrische rangschikking aannemen en vezels vormen. Door daarbij komende hyalinisering zouden de pseudo-Hassallse lichaampjes ontstaan.

Hoewel er voor de cellen, die in de centra voorkomen, een groot aantal namen worden gebruikt, kan men met enig voorbehoud, drie celypen onderscheiden. 1. Lymfoblasten en lymfocyten in verschillende rijpheidsstadia (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 25, A, B, C, H, K).

2. Grote plasmarijke cellen met blazige kernen, die worden aangeduid als:  
reticulumcellen (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 25, 55, 56, 57, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K);  
reticulaire cellen (patiënten 16, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 50, 51, 52, 53, 54, 58, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90);  
reactiecentrumcellen of kiemcentrumcellen (patiënten 14, 15, 19, 20, 21, 24, 57, 73, 77);  
epitheloïde cellen (patiënten 22, 23, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 59);  
reticulo-endotheliale cellen (patiënten 16, 18, 58, 64, 91);  
histiocyten (patiënt 66);  
perivasculaire reticulumcellen (patiënt 65);  
cellen, die als zodanig worden beschreven en niet worden benoemd (patiënten 14, 15, 48, 49, 62, 72).
3. Plompe, gezwollen endotheelcellen van de gewoekerde capillairen.

Aan het voorkomen van mitosen en fagocytose wordt in het algemeen zeer weinig aandacht besteed. In de door ons bestudeerde 13 reuzenlymfomen werd duidelijke mitose- en fagocytose-activiteit gezien in de typische lymfklierfollikels met "normale" reactiecentra (patiënten A, B, C, H, K). In de gedeformeerde folliculaire structuren worden deze activiteiten zeer sporadisch aangetroffen.

Op een aantal reuzenlymfomen werden kleuringen toegepast om amyloïd aan te tonen (patiënten 58, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M) of om keratine in de pseudo-Hassallse lichaampjes zichtbaar te maken (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 48, 49, 63, D, E, F, G, I, J, K, L, M). Deze substanties bleken niet aanwezig.

## SAMENVATTING EN BESCHOUWINGEN

Dit hoofdstuk is gewijd aan de morfologie van 105 benigne reuzenlymfomen. Uit 40 publikaties, verschenen in de jaren 1954 tot en met 1968, konden 92 gevallen worden verzameld, terwijl daaraan nog 13 nieuwe werden toegevoegd.

De reuzenlymfomen komen meestal solitair voor. Bij de patiënten 21, 63 en 73 waren er twee dicht bij elkaar gelegen en bij de patiënten 1 en L bleek het reuzenlymfoom zelfs opgebouwd uit een conglomeraat van, onderling scherp van elkaar afgegrensde, nodi. Het oppervlak is soms glad, soms enigszins gelobuleerd. De consistentie is meestal vast, soms week. De kleur van het sneevlak varieert van melkachtig wit en rose tot bruinrood. Het sneevlak toont wel eens een granulair aspect.

In de meeste reuzenlymfomen mist men het schors-merg-onderscheid. Normale rand- en mergsinussen of duidelijk herkenbare restanten daarvan worden beschreven bij 22 reuzenlymfomen. Deze structuren waren met name in de 13 door ons onderzochte exemplaren steeds te herkennen. Daarom lijkt het waarschijnlijk, dat men de resten van deze sinussen kan missen indien er niet zeer uitvoerig naar gezocht wordt.

De meeste reuzenlymfomen waren goed afgekapseld. In 12 gevallen toonde de kapsel onderbrekingen. Bij drie hiervan was er enige uitbreiding van het lymfo-reticulaire weefsel in de onmiddellijke omgeving. De kapsel van 10 reuzenlymfomen toonde uitsluitend lymfocyttaire infiltraten; in 5 gevallen werden er bovendien plasmacellen gezien.

Het weefsel tussen de folliculaire structuren wordt aangeduid als het interfolliculaire weefsel. Uit de histologische beschrijvingen van nagenoeg alle reuzenlymfomen blijkt dat het beeld beheerst wordt door normale lymfocyten, terwijl slechts in 27 gevallen reticulumcellen worden genoemd. Eén- of meerkernige reuscellen worden bij een tiental reuzenlymfomen gesignaleerd. Bij een vijftientigtal reuzenlymfomen was het interfolliculaire weefsel rijk aan plasmacellen, terwijl bij een vijftigtal nadrukkelijk wordt vermeld dat er geen of slechts sporadisch plasmacellen werden aangetroffen. Eosinofiele granulocyten werden in een aantal reuzenlymfomen sporadisch gevonden. Focale ophopingen van neutrofiële granulocyten worden slechts bij twee patiënten gesignaleerd.

Nagenoeg alle auteurs beschrijven in het interfolliculaire weefsel een sterke proliferatie van vaten met plompe, gezwollen endotheelcellen, een duidelijke perivasculaire fibrose of hyalinose en vaak nauwe of geoblitereerde lumina.

Het interfolliculaire weefsel bevat een zeer dicht reticuline netwerk, samenhangend met de geprolifereerde vaten. In een groot aantal reuzenlymfomen worden wisselend grote velden van fibrose beschreven, terwijl in 14 gevallen kalkafzettingen daarin werden aangetroffen. In de reuzenlymfomen van 4 patiënten was stofpigment aanwezig, terwijl bij de patiënten 61 en 92 veel met hemosiderine beladen macrofagen aanwezig bleken.

De randzone van de, meestal diffuus verspreid gelegen, folliculaire structuren, blijkt hoofdzakelijk te zijn opgebouwd uit normale, rijpe lymfocyten, die soms in concentrische ketens gerangschikt zijn rond het centrum. Bij de meeste reuzenlymfomen blijken geprolifereerde capillairen vanuit het vaatrijke interfolliculaire weefsel radiaal in de folliculaire structuren binnen te dringen. Deze penetrerende capillairen, die ook hier gezwollen endotheelcellen en perivasculaire fibrose en hyalinose tonen, volgen in het centrum van de folliculaire structuren een gewerveld beloop. Door deze vaatingroei worden de folliculaire struc-



turen gedefformeerd waarbij dikwijls concentrische ten dele gehyaliniseerde vormsels ontstaan, die enige overeenkomst tonen met de lichaampjes van Hassall uit de thymus. Sommige folliculaire centra zijn volledig gehyaliniseerd.

Bij acht reuzenlymfomen wordt deze deformatie van de folliculaire structuren niet aangetroffen, doch zijn er alleen karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra.

Bij dertig reuzenlymfomen werden bovendien gedeformeerde folliculaire structuren aangetroffen.

In 64, dus in de meeste reuzenlymfomen zijn alleen gedeformeerde folliculaire structuren aanwezig.

In hoofdstuk IV werden de 13 door ons bestudeerde reuzenlymfomen, op grond van het histologische beeld, onderverdeeld in twee typen. Tevens werd de hypothese opgesteld dat het type II zich mogelijk ontwikkelt uit, en het eindstadium zou kunnen zijn van, het type I.

De door ons aangegeven kenmerken van het type I en het type II zijn in het nu volgende staatje samengevat.

	TYPE I	TYPE II
Plasmacellen in het interfolliculaire weefsel	Veel	Sporadisch of geen
De folliculaire structuren	Karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra	Gedeformeerde folliculaire structuren
Vaatproliferatie in het interfolliculaire weefsel	Matig veel	Veel tot zeer veel

Deze onderverdeling in twee typen blijkt nu ook van toepassing op de in de literatuur beschreven reuzenlymfomen.

In tabel 30 is de correlatie weergegeven tussen het al of niet voorkomen van plasmacellen in het interfolliculaire weefsel en het beeld van de folliculaire structuren. Uit deze correlatietabel blijkt dat 7 reuzenlymfomen tot het "klassieke type I" moeten worden gerekend en 40 tot het "klassieke type II". Vijfentwintig reuzenlymfomen tonen zowel kenmerken van het type I als van het type II en deze zal men dus tot de overgangsvormen kunnen rekenen. Hoewel het speculatief is, zou men zelfs kunnen suggereren dat de overgangsvorm mét veel plasmacellen in het interfolliculaire weefsel een vroeger stadium in de ontwikkeling is dan die met weinig of geen plasmacellen.

TABEL 30

Correlatie tussen het voorkomen van plasmacellen in het interfolliculaire weefsel en het beeld van de folliculaire structuren.

folliculaire structuren	plasmacellen in het interfolliculaire weefsel		
	veel	sporadisch of geen	niet vermeld
Alleen karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra	21, 61, 68, 73, A, B, C  Type I Totaal 7.	77  Totaal 1.	
Karakteristieke lymfatische follikels en gedeformeerde folliculaire structuren	1, 2*, 3*, 4*, 6*, 7*, 8*, 9*, 11*, 12*, 13*, 15, 18, 47, 51, 56, 57, 76, H, K  Overgangsvormen Totaal 20.	14, 16, 19, 20, 50  Totaal 5.	22, 24, 26, 32, 49  Totaal 5.
Alleen gedeformeerde folliculaire structuren		10, 17, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 52, 53, 54, 55, 58, 62, 69, 70, 71, 74, 75, 78, 79, 81**, 82**, 83**, 84**, 85**, 86**, 87**, 88**, 89**, 90**, 91, D, E, F, G, I, J, L, M Type II Totaal 40.	5, 23, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 72  Totaal 24.
Niet vermeld of onduidelijk	92 Totaal 1.	80 Totaal 1.	33 Totaal 1.

\* = in ongeveer de helft van de reuzenlymfomen uit deze serie werden plasmacellen aangetroffen.

\*\* = slechts 1 reuzenlymfoom uit deze serie van 10 toonde plasmacellen in het interfolliculaire weefsel.

Het reuzenlymfoom van patiënt 77 is het enige dat niet in dit schema past; hierbij worden alleen karakteristieke lymfatische follikels beschreven, terwijl er geen plasmacellen in het interfolliculaire weefsel gevonden werden. Een verklaring voor deze alleenstaande bevinding hebben wij niet.

Bij het beoordelen van de vaatrijkdom van het interfolliculaire weefsel spelen de subjectieve normen van de verschillende onderzoekers een grote rol. Nagenoeg alle auteurs beschrijven een toegenomen vaatrijkdom. Daar de kwantitatieve beoordeling van deze vaatproliferatie een sterk subjectief karakter heeft, bleek het niet mogelijk, onze indruk, dat de vaatproliferatie bij het type I minder uitgesproken is dan bij het type II, aan de gegevens uit de literatuur te toetsen.

Ondanks deze mogelijke bezwaren, menen wij toch te mogen concluderen dat de gegevens uit de literatuur in overeenstemming zijn met de hypothese dat er twee typen reuzenlymfomen zijn en dat het type II zich mogelijk ontwikkelt uit het type I, via overgangsvormen.

DE CORRELATIE TUSSEN DE  
KLINISCHE GEGEVENS VAN DE PATIENTEN  
EN DE MORFOLOGIE  
VAN DE REUZENLYMFOMEN

De bevindingen bij patiënten met een benigne reuzenlymfoom, die zijn bijeengezet in de hoofdstukken II en III, leidden tot een indeling in twee groepen, op grond van de klinische gegevens en de laboratoriumresultaten.

Groep I omvat de patiënten bij wie ernstige afwijkingen in het bloed werden vastgesteld. Deze patiënten hadden soms vage algemene klachten, terwijl bij het lichamelijke onderzoek meestal niet-specifieke afwijkingen werden vastgesteld, zoals koorts of een vergrote milt. Bij een aantal van deze patiënten werd in het beenmerg een diffuse plasmocytose gevonden.

Van zeven patiënten (A, B, C, 61, 68, 73, 92) zijn gegevens voorhanden, waaruit blijkt dat deze pathologische bevindingen opvallend snel en volledig verdwenen na de extirpatie van het reuzenlymfoom. Een oorzakelijk verband tussen de genoemde afwijkingen en het reuzenlymfoom lijkt hierdoor wel zeer aannemelijk.

Tot groep II behoren de patiënten met normale uitkomsten van het klinisch-chemische onderzoek, die geen algemene klachten hadden, terwijl bij het lichamelijke onderzoek geen afwijkingen, zoals vermeld bij groep I, werden gevonden.

In de hoofdstukken IV en V werden de reuzenlymfomen op grond van het histologische beeld eveneens onderverdeeld in twee typen.

Het type I is gekenmerkt door een grote hoeveelheid plasmacellen en een duidelijke proliferatie van vaten in het interfolliculaire weefsel. De folliculaire structuren bestaan uit karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra, zonder duidelijke vaatingroei.

Het type II onderscheidt zich door de afwezigheid van plasmacellen en een nog sterkere proliferatie van vaten in het interfolliculaire weefsel. De folliculaire structuren tonen geen "normale" reactiecentra meer, doch zijn door vaatwoeke-

ring gedeformeerd, waardoor ze vaak enigszins lijken op de lichaampjes van Hassall. Sommige folliculaire structuren hebben een volledig gehyaliniseerd centrum.

In hoofdstuk IV werd, op grond van morfologische argumenten, de hypothese opgesteld dat het type II zich, via overgangsvormen, zou kunnen ontwikkelen uit, en waarschijnlijk het eindstadium zou kunnen zijn van, het type I. De gegevens betreffende reuzenlymfomen uit de literatuur blijken met deze hypothese zeer wel overeen te komen. In hoofdstuk V werd immers aangetoond, dat men de 72 reuzenlymfomen, waarvan voldoende morfologische gegevens voorhanden zijn, ook kan onderverdelen in het type I, de overgangsvormen en het type II. Uit tabel 30 is af te lezen dat er 7 reuzenlymfomen zijn van het type I, 40 van het type II en 25 overgangsvormen.

Bij het overzien van deze gegevens is het logisch dat men zich afvraagt of er een relatie bestaat tussen de klinische gegevens van de patiënten en de morfologie van de reuzenlymfomen. In tabel 31 is de correlatie weergegeven tussen de resultaten van het laboratoriumonderzoek en het type van de 72 reuzenlymfomen, die in tabel 30 konden worden geklassificeerd. Het blijkt dat de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I allen afwijkingen in het bloed hadden; bij de meesten met het type II werden geen afwijkende laboratoriumresultaten vastgesteld. Van de patiënten, bij wie het reuzenlymfoom geklassificeerd werd als een overgangsvorm, had slechts een deel afwijkende laboratoriumbevindingen. Zij vormen dus, ook in dit opzicht, een overgangsgroep.

De patiënten F en I lijken niet in deze indeling te passen. Immers, zij hadden wél afwijkingen in het bloed, terwijl hun reuzenlymfomen de kenmerken van het type II toonden. Bij nadere beschouwing van de gegevens van deze twee patiënten, menen wij echter deze pathologische laboratoriumresultaten op andere wijze te kunnen verklaren.

Het hemoglobinegehalte van patiënt F, een jonge vrouw van 20 jaar, bedroeg voor de operatie 115 g/l, bij een serumijzergehalte van 22  $\mu$ g/100 ml en een totale ijzerbindingscapaciteit van 470  $\mu$ g/100 ml (zie tabel 10). Deze ijzergebreksanemie is zeer waarschijnlijk een coïncidentie, aangezien bij geen van de andere patiënten met een reuzenlymfoom een bloedarmoede door ijzergebrek werd vastgesteld. De bezinkingssnelheid bedroeg slechts 11 mm na 1 uur. Het iets verlaagde albuminegehalte in het serum (38,5 g/l) ging niet gepaard met een hypergammaglobulinemie (8,0 g/l). Het is aannemelijk dat de thoracotomie, die drie dagen voor de bepaling van dit eiwitspectrum werd verricht, een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van dit slechts weinig verlaagde albuminegehalte.

De patiënt I, een vrouw van 38 jaar, had een hypochrome anemie (10,9 g/l), die mogelijk berustte op een ijzeregebrek, gezien het feit dat zij in de 4e maand van haar 7e graviditeit was, toen dit onderzoek werd verricht. Het lage eiwitgehalte in het serum (57,3 g/l) en het iets verlaagde albuminegehalte (40,6 g/l) hingen zeer waarschijnlijk eveneens samen met de bestaande graviditeit. Er was geen hypergammaglobulinemie, en de bezinkingssnelheid bedroeg, ondanks de zwangerschap en de anemie, slechts 3 mm na 1 uur.

Het lijkt verantwoord om de pathologische laboratoriumgegevens van deze twee patiënten toe te schrijven aan een andere oorzaak dan het tevens aanwezige reuzenlymfoom.

Uit de tabellen 1, 3, 5, 22, 23, 24 en 25 is af te lezen, dat de afwijkingen in het bloed van de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I meestal veel ernstiger zijn, dan die bij de patiënten met een overgangsvorm.

TABEL 31

Correlatie tussen het type reuzenlymfoom en de resultaten van het laboratoriumonderzoek

Typering van de reuzenlymfomen op grond van het histologische beeld	Resultaten van het laboratoriumonderzoek		
	wel afwijkingen	geen afwijkingen	niet vermeld
Type I	61, 68, 73, A, B, C Totaal 6.		21 Totaal 1.
Overgangsvorm	1, 18, 50, 56, 57 Totaal 5.	14*, 15*, H, K Totaal 4.	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 47, 51, 76 Totaal 16.
Type II	F, I Totaal 2.	10*, 17, 25, 27, 30, 31, 52, 54*, 55, 58*, 74, 75, 78*, 81*, 82*, 83*, 84*, 85*, 86*, 87*, 88*, 89*, 90*, 91*, D, E, G, J, L, M Totaal 30.	28, 29, 53, 62, 69, 70, 71, 79 Totaal 8.

\* = Bij deze patiënten werd alleen vermeld, dat "bij het routine-onderzoek" van het bloed geen afwijkingen werden vastgesteld.

TABEL 32

De correlatie tussen het type reuzenlymfoom en bepaalde afwijkingen\* vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek.

Typering van de reuzenlymfomen op grond van het histologische beeld	Bevindingen vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek		
	wel afwijkingen	geen afwijkingen	niet vermeld
Type I	61, 68, A, B, C Totaal 5.	73 Totaal 1.	21 Totaal 1.
Overgangsvorm	1, 18, 51, 57 Totaal 4.	14, 15, 47, 50, 76, H, K Totaal 7.	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 56 Totaal 14.
Type II		10, 17, 25, 27, 29, 30, 31, 52, 53, 55, 58, 62, 74, 75, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, D, E, F, G, I, J, L, M Totaal 34.	28, 54, 69, 70, 71, 79 Totaal 6.

\* onder deze "afwijkingen" worden alleen gerekend: Vergrote lymfklieren elders in het lichaam en/of koorts en/of een vergrote milt.

Er blijkt geen relatie te bestaan tussen de ernst van de klachten en het type reuzenlymfoom. Sommige patiënten met het type I reuzenlymfoom hadden geen klachten (68, 73 en C) terwijl enkelen van de patiënten met een overgangsvorm wel algemene klachten hadden (1, 18 en 57).

Wel blijkt er een relatie te bestaan tussen het type reuzenlymfoom en bepaalde afwijkingen vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek, zoals: vergrote lymfklieren elders in het lichaam, koorts en een vergrote milt.

In tabel 32 is de correlatie weergegeven tussen het voorkomen van genoemde afwijkingen en het morfologische type van de 72 reuzenlymfomen, die in tabel 30 konden worden geklassificeerd. Deze afwijkingen werden vastgesteld bij het merendeel van de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I, bij enkelen met een overgangsvorm en bij geen van de 34 met het type II.

De omvang van sommige reuzenlymfomen bleef in de pre-operatieve fase gelijk, terwijl die van andere toenam. Het aantal gegevens over de verandering van de afmetingen waarover kon worden beschikt, is echter te gering om een correlatie aan te tonen tussen deze veranderingen en het type van de reuzenlymfomen.

## SAMENVATTING

In dit hoofdstuk werd de relatie onderzocht tussen de klinische gegevens van de patiënten en het morfologische type van de reuzenlymfomen. Er bleek een duidelijke correlatie te bestaan tussen de morfologie van het reuzenlymfoom en de bevindingen vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek en het laboratoriumonderzoek. Op grond van deze gegevens kan men de reuzenlymfomen van het type I bestempelen als "klinisch actief", de reuzenlymfomen van type II als "klinisch inactief", terwijl de overgangsvormen ten dele actief, ten dele inactief zijn en dus een tussenpositie innemen.

Dit resultaat is een steun voor de hypothese, op grond van de histologische bevindingen opgesteld, dat het reuzenlymfoom van het type I via overgangsvormen kan overgaan in het type II.



OPMERKINGEN OVER DE AARD  
EN DE PATHOGENESE  
VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN

ARGUMENTEN EN THEORIEËN  
ONTLEEND AAN DE LITERATUUR

Alle auteurs beschouwen het reuzenlymfoom als een benigne aandoening. Hiervoor worden de volgende argumenten naar voren gebracht.

- Tijdens de, soms zeer langdurige, pre-operatieve observatieperioden verkeerden de patiënten in goede conditie en werd geen of slechts een geringe toename in de omvang van de tumoren vastgesteld.
- De reuzenlymfomen waren over het algemeen goed afgekapseld en scherp omschreven.
- Er werden geen tekenen van invasieve groei in het omringende weefsel vastgesteld.
- Er waren geen cytologische kenmerken van een maligne proces en er waren weinig mitosen.
- Er werden nooit metastasen gevonden.
- Na het verwijderen van het reuzenlymfoom, ook wanneer de ingreep niet radicaal was geweest, werden lokaal nooit recidieven waargenomen.
- De afwijkingen in het bloed, die bij een aantal patiënten werden vastgesteld, verdwenen voorgoed na de extirpatie van het reuzenlymfoom.
- In de soms zeer langdurige postoperatieve controle-perioden bleven de patiënten in goede conditie. Slechts 3 patiënten uit deze serie van 105 zijn, voorzover was op te maken uit de verzamelde gegevens, overleden.

Patient 47 overleed 18 jaar na het vaststellen van de tumorschaduw, die bij obductie een reuzenlymfoom bleek te zijn, aan een plaveiselcel-carcinoom van de long. Patient 57 overleed kort na de extirpatie van het reuzenlymfoom, waarschijnlijk tengevolge van de operatie. Patient 60 pleegde zelfmoord zeven jaar na de bestraling van het reuzenlymfoom.

Deze argumenten, die ontleend zijn aan de gegevens van 105 patiënten, wettigen de conclusie, dat de reuzenlymfomen benigne processen zijn.

Over de oorsprong en de pathogenese van de benigne reuzenlymfomen blijken in de literatuur de meningen verdeeld te zijn.

*Er bestaat wel eenstemmigheid over het feit dat de benigne reuzenlymfomen geen ectopische thymomen, reuzen-hemo-lymfklieren of ectopische milten zijn.*

Aanvankelijk hield men de reuzenlymfomen voor ectopische thymus-tumoren (Crane en Carrigan - 1953, Forsee e.a. - 1953). De argumenten hiervoor waren de intrathoracale lokalisatie en de aanwezigheid van structuren, die op Hassallse lichaampjes geleken. Deze mening werd eerst door Castleman e.a. (1954 en 1956) en later door vele andere auteurs weerlegd, met de volgende argumenten:

- In de Hassallse lichaampjes van de thymus kan men de aanwezigheid van keratine waarschijnlijk maken. Bij een aantal reuzenlymfomen werden deze keratinekleuringen toegepast en deze bleken steeds negatief te zijn (patiënten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 48, 49, 63, D, E, F, G, I, J, K, L, M).
- In thymustumoren ziet men slechts zelden Hassallse lichaampjes, behalve in het overgangsgebied naar het restant normaal geïnvolueerd thymusweefsel (Castleman - 1955). In de reuzenlymfomen ziet men verspreid vele zogenaamde pseudo-Hassallse lichaampjes.
- Bij microscopisch onderzoek zijn in de pseudo-Hassallse lichaampjes vaatstructuren of resten daarvan aanwijsbaar. In de echte Hassallse lichaampjes treft men nooit vaten aan.
- De Hassallse lichaampjes zijn gelegen in het merggedeelte van de thymus waar geen of weinig lymfocyten zijn. De pseudo-Hassallse lichaampjes liggen verspreid door de reuzenlymfomen en zijn omgeven door een zone van vaak concentrisch gerangschikte lymfocyten.
- Door enkele auteurs worden overgangsvormen beschreven tussen normale lymfklierfollikels met reactiecentra en de folliculaire structuren, die door vaat-ingroei gedeformeerd zijn, zodat ze op Hassallse lichaampjes gaan lijken.
- Door een aantal auteurs werd vermeld, dat er in de pseudo-Hassallse lichaampjes sporadisch mitosen en fagocytose werden gezien. Deze activiteiten treft men nooit aan in echte Hassallse lichaampjes (Castleman - 1955).
- De reuzenlymfomen zijn op zeer uiteenlopende plaatsen, door het gehele lichaam verspreid gevonden. Ectopische thymustumoren zijn wel beschreven, doch deze zijn zeer zeldzaam en altijd gelokaliseerd in de thorax (Castleman en Norris - 1949, McBurney e.a. - 1951, Fontaine e.a. - 1953).
- De reuzenlymfomen van het type I, waarvan wij aannemelijk gemaakt hebben dat ze in een later stadium overgaan in de reuzenlymfomen van het type II, tonen geen enkele overeenkomst met thymomen.

Op grond van deze argumenten mag geconcludeerd worden, dat reuzenlymfomen geen thymomen noch ectopisch thymusweefsel zijn.

Door Castleman e.a. (1956) en Lattes en Pachter (1962) werd de mogelijkheid geopperd, dat de reuzenlymfomen reuzen-hemo-lymfklieren (bloed-lymfklieren) zouden zijn, zoals die worden aangetroffen bij koeien, schapen en varkens. Door dezelfde auteurs werd deze suggestie echter verworpen op grond van een groot aantal argumenten. Zo werden de reuzenlymfomen, die beschreven zijn door Castleman e.a. (1956), bestudeerd door G. Wislocki, anatoom aan de "Harvard Medical School", die een autoriteit is op het gebied van hemo-lymfklieren bij dieren. Hij vond bij histologisch onderzoek geen enkele overeenkomst tussen reuzenlymfomen en hemo-lymfklieren.

Door Lattes en Pachter (1962) en Blomquist (1963) werden overtuigende argumenten aangevoerd tegen de veronderstelling dat reuzenlymfomen zouden bestaan uit ectopisch miltweefsel. Bij zwakke vergroting tonen sommige reuzenlymfomen inderdaad enige overeenkomst met miltweefsel. Bij nadere bestudering is er echter geen enkele overeenkomst tussen het histologische beeld van reuzenlymfomen en van miltweefsel.

*De zeer onderscheiden opvattingen over de oorsprong en de pathogenese van de reuzenlymfomen die in de recente literatuur nog wèl worden verdedigd, worden hieronder vermeld.*

## I. EEN REACTIEF PROCES

Verscheidene auteurs menen dat men benigne reuzenlymfomen moet opvatten als een ontstekingsproces in een lymfklier of als een reactie op een dergelijk proces in de omgeving (Castleman e.a. - 1954 - 1955 - 1956, Cohen - 1957, Katz en Dziadiw - 1960, Bloch en Peck - 1962, Blomquist - 1963, Pietra - 1964, Sagreiya en Talwar - 1964, Lee e.a. - 1965, Timme - 1965, Schumann - 1966, Helsingen en Mylius - 1967). Als argument voor deze genese worden de volgende feiten naar voren gebracht.

- De proliferatie van capillairen in het interfolliculaire weefsel.
- De hyperplastische lymffollikels.
- De aanwezigheid van reactiecentra of kiemcentra, die vaak weliswaar door de vaatingroei min of meer zijn veranderd.
- De infiltraten van plasmacellen en eosinofiele cellen, die soms in het interfolliculaire weefsel worden aangetroffen.

– Door een aantal auteurs worden reuzenlymfomen beschreven waarin naast "normale" reactiecentra, pseudo-Hassallse lichaampjes worden aangetroffen, waarbij soms wordt opgemerkt dat de indruk bestond dat de pseudo-Hassallse lichaampjes uit de "normale" reactiecentra konden zijn ontstaan door de vaat-ingroei. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij het tot rust komen van een "gewone" chronische lymfadenitis, de reactiecentra echter niet op deze bizarre wijze veranderen.

Door sommige auteurs worden nog opmerkingen gemaakt, die vermeld dienen te worden.

– Castleman (1956) overweegt dat bij het ontstaan van de vaatsclerose een verhoogde intravasale druk mogelijk een rol heeft gespeeld, zoals men die ook aanneemt bij een congestieve splenomegalie.

– Bij de door Cohen (1957) beschreven patiënt met het nummer 14 werden in de hematoxyline-eosinecoupes van het reuzenlymfoom heldere lege ruimten gezien, met onregelmatige randen. Deze lagen diffuus verspreid, zowel in het interfolliculaire weefsel als in de folliculaire structuren. In de vriescoupes van in formaline gefixeerd materiaal waren er aggregaten van kristallen, waarvan de verdeling, de vorm en de grootte overeenkwamen met de beschreven ruimten. Deze kristallen waren kleurloos en dubbelbrekend, puntig of naaldvormig. In de onmiddellijke omgeving van deze kristallen werden geen celreacties gezien: er waren geen histiocyten, reuscellen of fibrosevormingen. De diffuse verspreiding van de kristallen en de afwezigheid van cellulaire reacties maakt het onwaarschijnlijk dat deze kristallen zelf de groei van het reuzenlymfoom hebben veroorzaakt. De auteurs opperden de mogelijkheid dat de kristallen restanten zijn van het difterie-tetanus toxoïd dat 2,5 jaar tevoren op deze plaats was ingespoten.

In de overige 104 reuzenlymfomen werden de bovenbeschreven vormsels niet gezien.

– Lee e.a. (1956) zien in een chronisch ontstekingsproces, dat evenals het reuzenlymfoom, waarschijnlijk in de thorax gelokaliseerd was, de oorzaak van de afwijkingen in het bloed, die bij klinisch chemisch onderzoek bij hun patiënt (61) werden vastgesteld. Het gehele klinische beeld was echter volgens hen moeilijk te rijmen met een chronisch ontstekingsproces. De anemie, de hypoferremie en de hypotransferrinemie waren sterker uitgesproken, dan men meestal zou zien bij een chronische ontsteking. De vorming door het reuzenlymfoom van remmers van de erythropoëse of van antitransferrine kon niet worden aangetoond.

Wat de pathogenese van het reuzenlymfoom betreft verwijzen zij naar een

hypothese van Green e.a. (1960) en Desai en Creger (1963). Deze auteurs suggereren dat er zich onder bepaalde omstandigheden moederlijke lymfocyten in foetale lymfklieren kunnen nestelen en dat deze lymfocyten op een of ander tijdstip na de geboorte gestimuleerd zouden kunnen worden tot het produceren van antilichamen tegen de gastheerweefsels. Op deze manier zou een menselijk equivalent van "runt disease" kunnen ontstaan. Door Lee e.a. (1965) wordt nu de mogelijkheid geopperd dat het reuzenlymfoom een voorbeeld is van een dergelijk fenomeen. Moederlijke cellen zouden zich in een lymfklier in het mediastinum anterius genesteld kunnen hebben en daar clonen van antilichaamproducerende cellen vormen, doch deze cellen zouden ook zelf kunnen fungeren als antigenen, waartegen gereageerd wordt door het lymfoïde weefsel van de patiënt, nadat de immuuntolerantie is uitgeput. Pogingen om enige reactie aan te tonen tussen de cellen van het reuzenlymfoom en de cellen of het serum van de patiënt mislukten echter. Deze theorie blijft dus louter speculatief.

– Op grond van het histologische beeld zijn Helsing en Mylius (1967) geneigd het ontstaan van het benigne reuzenlymfoom toe te schrijven aan een niet specifiek, chronisch ontstekingsproces. De enige afwijking echter die zij konden vaststellen, was een geringe ontsteking van het ostium van de rechter middenkwabsbronchus, drie jaar voor de operatie. Een oorzakelijk verband tussen deze lichte, gelokaliseerde bronchitis en de massale reactie in de twee door hen beschreven lymfklieren lijkt hen echter zeer onwaarschijnlijk. Zij opperden de mogelijkheid dat bij het ontstaan van de reuzenlymfomen een auto-immunisatieproces een rol heeft gespeeld. De massale infiltratie met plasmacellen en de veranderingen in het eiwitspectrum vormen hiervoor een argument. Mogelijke antigenen kunnen zij echter niet aanwijzen.

Door de auteurs, die voorstanders zijn van andere theorieën over de oorsprong en de pathogenese van de benigne reuzenlymfomen, worden een aantal argumenten aangevoerd tegen de bovenbeschreven veronderstelling, waarin het reuzenlymfoom wordt opgevat als een reactief proces in een lymfklier.

1. Een aantal auteurs, waaronder Inada (1958), Lattes en Pachter (1962) en Garneau en Fournier (1964) vragen zich af of de reuzenlymfomen wel in een lymfklier ontstaan. Zij wijzen op het feit dat bij veel reuzenlymfomen de pre-existente lymfklierstructuur verdwenen is. Voorts werden enkele reuzenlymfomen aangetroffen op plaatsen waar volgens hen onder normale omstandigheden geen lymfatisch weefsel voorkomt, zoals bijvoorbeeld in spieren.

2. Vele auteurs wijzen op het merkwaardige feit, dat de reuzenlymfomen bijna steeds solitair voorkomen. Indien deze groei zou optreden als reactie op een

langdurige prikkeling uit de omgeving, waarom zou dan slechts één klier op deze manier reageren en niet de gehele groep klieren, die dit gebied draineert? In die gevallen, waarin het microscopische beeld wordt beschreven van de lymfklieren uit de omgeving van het "moedergezwell", tonen deze meestal tekenen van een geringe niet-specifieke lymfadenitis en soms zelfs een volkomen "normaal" beeld.

In een aantal publikaties wordt er met nadruk op gewezen dat er bij de operatie geen lymfklieren in de omgeving van het reuzenlymfoom werden waargenomen (patienten 16, 27, 28, 29, 32, 35, 54, 55, 74, 75) Dit gold ook voor de patienten D en M Bij 36 reuzenlymfomen werden wel lymfklieren gezien in de onmiddellijke omgeving (patienten 1, 15, 17, 29, 30, 42, 48, 52, 53, 57, 60, 61, 62, 67, 68, 72, 73, 76, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, A, B, C, I, J, L) Bij 24 patienten werden deze lymfklieren alleen macroscopisch onderzocht De lymfklieren bij 13 patienten waren normaal van grootte (patienten 29, 30, 60, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, I), terwijl ze bij 11 patienten pathologisch vergroot bevonden werden (patienten 61, 68, 72, 73, 76, 78, 92, A, B, C, L) Bij 12 patienten konden uit de omgeving van het reuzenlymfoom klieren verwijderd worden voor microscopisch onderzoek In 3 gevallen toonden deze klieren geen bijzonderheden (patienten 5, 42, 67), terwijl in 9 gevallen tekenen van een geringe niet-specifieke lymfadenitis werden aangetroffen (patienten 17, 48, 52, 53, 57, 62, 92, C, J) Hierbij dient aangetekend, dat bij de patienten 92 en C, bij wie zeer veel pathologische, vergrote lymfklieren aanwezig waren in de omgeving van het reuzenlymfoom, slechts enkele kleine kliertjes verwijderd werden. Bij de patienten 1 en L was het reuzenlymfoom opgebouwd uit een conglomeraat van onderling scherp begrensde nodi.

3. In de weefsels in de omgeving van het reuzenlymfoom werden, voorzover dit werd onderzocht, bij macroscopisch en microscopisch onderzoek geen tekenen gevonden van een ontstekingsproces of restanten daarvan.

4. Indien een chronische ontsteking de oorzaak zou zijn van het ontstaan van de reuzenlymfomen, dan zou men deze veel frequenter moeten aantreffen. Intrathoracale en extrathoracale chronische, zelfs zeer langdurige, ontstekingsprocessen, zoals bronchiectasieën en osteomyelitis komen vaak voor, terwijl reuzenlymfomen slechts sporadisch gevonden worden.

5. In de anamnese van de patienten zoekt men vrijwel steeds tevergeefs naar een verklaring voor een dergelijke massale lymfatische hyperplasie.

6. In een zestal reuzenlymfomen (Abell - 1957 en 1968, Timme - 1965) werd aan de rand een kapje normaal lymfklierweefsel aangetroffen, dat door bindweefsel van het reuzenlymfoom was gescheiden. Het is moeilijk voorstelbaar dat bij een chronische ontsteking slechts een deel van de drainerende lymfklier zou reageren.\*

\* Dit beeld werd ook gezien bij het reuzenlymfoom van patient C, waarbij echter de stellige indruk werd gewekt dat dit kapje het restant was van een door het reuzenlymfoom gecompriëerde normale lymfklier.

7. In het merendeel van de reuzenlymfomen werden geen plasmacellen aangetroffen, die men bij een chronisch ontstekingsproces niet gaarne mist.
8. De centra van de folliculaire structuren tonen niet het beeld dat men ziet in lymfklieren die een chronisch ontstekingsproces draineren. Bij benigne reuzenlymfomen zijn de centra klein met gehyaliniseerde vormsels, terwijl die bij een chronisch ontstoken lymfklier hyperplastisch zijn.
9. Bacteriën, schimmels of virussen werden in de reuzenlymfomen nooit aangetoond.

Steunend op deze argumenten werd door een aantal auteurs het reactieve karakter van de reuzenlymfomen verworpen, terwijl andere mogelijkheden werden gesuggereerd:

## II. LYMFOÏD HAMARTOMA OF EEN LYMFOÏD CHORISTOMA.

Abell (1957 en 1968), Lattes en Pachter (1962), Garneau en Fournier (1964), Hirst en Williams (1964) en Möbius en Schütze (1967) houden het reuzenlymfoom voor een lymfoïd hamartoma of een lymfoïd choristoma en stellen dat het ontstaat door een stoornis in de ontwikkeling van een lymfklier. Het resultaat is een weefselmassa, die opgebouwd is uit de elementen, die in een normale lymfklier voorkomen, doch die aanwezig zijn in een abnormale onderlinge verhouding en in een afwijkende rangschikking. Indien men deze structuren aantreft op plaatsen, waar onder normale omstandigheden lymfklieren voorkomen, dan spreekt men van een lymfoïd hamartoma; treft men ze aan op plaatsen waar men geen lymfklieren pleegt te vinden dan wordt de term lymfoïd choristoma gebruikt (bijvoorbeeld in een spier).

Deze auteurs beschrijven 27 patiënten, waarvan de reuzenlymfomen, op grond van het histologische beeld, gerekend moeten worden tot de groep die in de hoofdstukken IV en V als type II werd geklassificeerd. Slechts één reuzenlymfoom, beschreven door Abell (1968) toonde "a scattering of plasma cells" en is dus mogelijk een overgangsvorm.

## III. VASCULAIR HAMARTOMA IN EEN LYMFKLIER.

Gezien de enorme vaatrijkdom beschouwen Tung en McCormack (1967) een reuzenlymfoom als een angiomateus hamartoma in een lymfklier. Door de sterke vaatproliferatie in de folliculaire structuren en in het interfolliculaire weefsel zou de lymfklier groter worden en de beschreven deformatie van de lymfklierstructuur optreden.

#### IV. BENIGNE NEOPLASMA VAN ANDERE AARD.

Zettergren (1960) neigt er toe om de benigne reuzenlymfomen te beschouwen als benigne neoplasmata (folliculair lymfo-reticuloma). Argumenten hiervoor worden door hem echter niet aangevoerd.

#### V. COMBINATIE VAN EEN BENIGNE NEOPLASMA EN EEN ONTSTEKING.

Harrison en Bernatz (1963) evenals Peremans en Nijs (1965) stellen het bestaan van een lymfklierafwijking, in de zin van een lymfoïd hamartoma of een lymfoïd choristoma, primair en menen dat door bijvoorbeeld een chronische ontstekingsprikkel daaruit een benigne reuzenlymfoom ontstaat.

#### VI. METAPLASIE MET HYPERPLASIE VAN BINDWEEFSEL

Naast de mogelijkheid van een lymfoïd hamartoma of choristoma opperen Cabanne e.a. (1965) de ons inziens wat vage suggestie, dat de reuzenlymfomen ontstaan door een metaplasie en hyperplasie van het pluripotente bindweefsel. De uiteenlopende lokalisatie van de reuzenlymfomen wordt als een argument aangevoerd voor deze theorie.

#### SAMENVATTING VAN DE MENINGEN IN DE LITERATUUR.

Alle auteurs beschouwen de reuzenlymfomen als benigne aandoeningen. Er worden in de literatuur doorslaggevende argumenten aangevoerd tegen de suggesties dat benigne reuzenlymfomen ectopische thymustumoren, reuzen-hemolymfklieren of ectopische milten zouden zijn.

Een aantal hypothesen over de oorsprong en de pathogenese van de benigne reuzenlymfomen werden besproken.

#### OVERWEGINGEN OMTRENT DE AARD EN DE PATHOGENESE VAN DE BENIGNE REUZENLYMFOMEN, GEBASEERD OP DE EIGEN BEVINDINGEN.

De klinische gegevens van de 105 patiënten en de morfologie van de bij hen verwijderde reuzenlymfomen maken het wel zeer waarschijnlijk dat we hier te maken hebben met een niet-kwaadaardige aandoening.

In hoofdstuk IV werd aannemelijk gemaakt dat men op grond van het histologische beeld, van de door ons bestudeerde reuzenlymfomen, twee typen kan onderscheiden. Het reuzenlymfoom van patiënt K, en in mindere mate ook dat



van patiënt H, had kenmerken van de beide typen. Dit werd beschouwd als een argument voor de stelling dat het type II zich kan ontwikkelen uit het type I. Het type II zou dan als het eindstadium gezien moeten worden. Het histologische beeld van de twee typen reuzenlymfomen toont zulke grote verschillen, dat ook wij tot het bestaan van twee verschillende processen zouden hebben besloten, indien in onze eigen serie geen overgangsvormen waren aangetroffen. De controverse over de aard van de reuzenlymfomen in de literatuur, berust vermoedelijk vooral op dit grote verschil in het histologische beeld van de beide typen. Immers door de meeste auteurs werden slechts één of enkele reuzenlymfomen, ofwel van het type I, ofwel van het type II, bestudeerd en beschreven. Het microscopische beeld van type II wijkt zo sterk af van een normale of een hyperplastische lymfklier dat hypothesen, waarin het reuzenlymfoom beschouwd wordt als een lymfoid hamartoma of een vasculair hamartoma begrijpelijk zijn, indien de onderzoekers geen gevallen met het type I of de overgangsvormen bekend waren.

In hoofdstuk V bleken de morfologische gegevens uit de literatuur steun te verlenen aan de hypothese dat het reuzenlymfoom van het type I kan overgaan in type II. De tijd waarin deze verandering zich voltrekt, zal individueel waarschijnlijk sterk verschillen. Abell (1968) beschreef twee patiënten, die 2 en 6 jaar oud waren, waarvan het geëxtirpeerde reuzenlymfoom reeds de kenmerken van het type II toonde, terwijl het reuzenlymfoom van patiënt C, die voor de operatie reeds 8 jaar lang ernstige afwijkingen in het bloed had, nog tot het type I behoorde.

In hoofdstuk VI werd aangetoond dat er een correlatie bestaat tussen het histologische beeld van de reuzenlymfomen en de klinische gegevens van de patiënten. Afwijkende bevindingen bij klinisch chemisch onderzoek werden alleen aangetroffen bij patiënten met reuzenlymfomen, die tot het type I of tot de overgangsvormen behoorden. Naarmate minder plasmacellen in het interfolliculaire weefsel en meer vaatwoekeringen in de folliculaire structuren werden gevonden, waren de afwijkingen in het bloed geringer of zelfs geheel afwezig. Bij patiënten met reuzenlymfomen van het type II werden bij laboratoriumonderzoek nooit afwijkingen vastgesteld (Twee schijnbare uitzonderingen zijn besproken in hoofdstuk VI op blz. 141 en 142). Ook op grond van deze gegevens zou men de reuzenlymfomen van het type II als uitgeblust en inactief kunnen beschouwen.

Het bewijs voor deze stelling is echter pas te leveren wanneer men van een patiënt klinische en patholoog-anatomische gegevens kan verkrijgen in opeenvolgende ontwikkelingsstadia van het reuzenlymfoom. Deze gegevens zijn helaas nog niet voorhanden.

Indien men aanneemt dat alle reuzenlymfomen aanvankelijk de kenmerken van het type I hebben, dan zullen vooral de gegevens van de patiënten met dit type en de morfologie van deze reuzenlymfomen ons iets moeten leren over de pathogenese van dit ziektebeeld.

Het klinische beeld en de afwijkingen in het bloed en het beenmerg van de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I zijn het best te rijmen met een chronisch ontstekingsproces, waarbij de term "ontsteking" in de ruimste zin van het woord moet worden opgevat. De afwijkingen in het bloed, met name een microcytaire of normocytaire anemie met een verlaagd serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit, een leukocytose en een trombocytose, een verhoogde bezinkingssnelheid, een hypalbuminemie, een hypergammaglobulinemie en een verhoogd fibrinogeen gehalte, worden zeer vaak aangetroffen bij chronische ontstekingen. Hetzelfde geldt voor de plasmocytose in het beenmerg. De bij enkele patiënten gevonden, licht verhoogde activiteit in het serum van alkalische fosfatase en LAP en de pathologische retentie van broomsulfaleïne kunnen iets minder gemakkelijk worden geïnterpreteerd als de gevolgen van een gelokaliseerde chronische ontsteking.

Het histologische beeld van de reuzenlymfomen van het type I is dat van een chronische ontsteking in een lymfklier. De preëxistente lymfklierstructuur is in dit stadium duidelijk te herkennen. De aanwezigheid van stofpigment in enkele reuzenlymfomen, die in de thorax gelokaliseerd waren, is eveneens een argument dat zij uit een lymfklier met een normaal filtrerend vermogen zijn voortgekomen. Het reuzenlymfoom van patiënt B werd bij de lymfografie niet met contrastmiddel gevuld, waaruit men zou kunnen concluderen dat deze klier in dit stadium niet meer functioneerde als filter.

De hyperplastische lymfklierfollikels met grote reactiecentra, de aanzienlijke hoeveelheden rijpe plasmacellen, de proliferatie van vaatjes in het interfolliculaire weefsel, de fibrose en de infiltraten van lymfocyten en plasmacellen in de kapsel zijn typische kenmerken van een chronische lymfadenitis (Lennert - 1961). Dit ontstekingsproces toont echter een aantal bijzondere kenmerken, die men niet aantreft bij "gewone" chronische lymfadenitiden. De woekering van plasmacellen in het interfolliculaire weefsel is veel sterker dan gewoonlijk. Reuzenlymfomen zijn vergeleken met chronisch ontstoken lymfklieren bovendien ongewoon groot. Van geen enkel reuzenlymfoom werd aangetoond dat het tijdens de observatieperiode kleiner werd. De bizarre folliculaire structuren in de reuzenlymfomen van het type II, die wij geduid hebben als de eindstadia van dit proces, worden evenmin aangetroffen in de banale chronische lymfklierontstekingen. Bij bestudering van de preparaten afkomstig van een vijftigtal chronische lymfadenitiden, van allerlei aard, lokalisatie, grootte en duur, die

als zodanig geboekt waren in het Instituut voor Pathologische Anatomie van het St.-Radboudziekenhuis, werden deze vormsels nooit aangetroffen in de folliculaire structuren.

De oorzaak van dit vreemde ontstekingsproces in een lymfklier is niet bekend. Op grond van de volgende argumenten is het onwaarschijnlijk dat het op gang wordt gebracht en onderhouden wordt door een prikkel vanuit het drainagegebied.

– In de anamnese en bij het lichamelijke onderzoek van de patiënten werden nooit aanknopingspunten gevonden voor een proces in de omgeving van het reuzenlymfoom, dat het ontstaan ervan zou kunnen verklaren.

– In de weefsels uit de omgeving van het reuzenlymfoom werden bij de operatie geen tekenen van ontsteking gevonden (patiënten 32, 48, 49, 55, 62, 68, 72). Alleen bij patiënt 14, bij wie het reuzenlymfoom zich ontwikkelde op de plaats van en 2,5 jaar ná een difterie-tetanus-toxoïd injectie, toonde het spierweefsel in de onmiddellijke omgeving vrij veel bloedvaten, een toegenomen hoeveelheid bindweefsel en kleine lymfocyten ophopingen. Het spierweefsel op enige afstand was volkomen normaal.

– Omdat de reuzenlymfomen bijna steeds solitair voorkomen en de lymfklieren uit hun omgeving, voorzover deze werden onderzocht, steeds nagenoeg normaal zijn, lijkt het ook onaannemelijk dat deze reactie uitsluitend veroorzaakt zou zijn door voortdurende prikkeling uit het drainagegebied.

– Met kleuringen volgens Gram en Ziehl-Neelsen konden geen micro-organismen worden aangetoond (patiënten 14, 15, 58, 61, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M). In enkele gevallen werden weefselfragmenten van het reuzenlymfoom op voedingsbodems gekweekt (patiënten 55, 61, C). Ook op deze manier konden geen bacteriën, schimmels of virussen worden geïsoleerd.

– Het zeldzaam voorkomen van de reuzenlymfomen, terwijl chronische ontstekingsprocessen zowel intrathoracal als extrathoracal toch frequent worden aangetroffen, is tevens een argument tegen de veronderstelling dat reuzenlymfomen door hun omgeving worden geïnduceerd.

Deze feiten wijzen erop dat het proces, dat uiteindelijk resulteert in het reuzenlymfoom, een sterk gelokaliseerd karakter heeft. Het meest aannemelijk lijkt het dat op een of ander tijdstip een "noxe" in een of enkele lymfklieren terecht komt, ter plaatse blijft en deze merkwaardige ontsteking veroorzaakt en onderhoudt. Het feit dat bij patiënt B met lymfografie kon worden aangetoond dat na het verwijderen van het "moedergezweel" de vergrote lymfklieren in de omgeving verdwenen waren, pleit eveneens voor deze zienswijze. De aard van deze noxe en de manier waarop die in deze lymfklier terecht komt, is onbekend. In deze opvatting voortredend moet men aannemen dat na kortere

of langere tijd de prikkel verdwijnt of dat het lichaam een effectieve afweerreactie heeft ontwikkeld. Daardoor zouden de actieve ontstekingsverschijnselen kunnen verdwijnen, waardoor het reuzenlymfoom overgaat in het type II. Zolang de aard van de noxc niet bekend is en zolang er geen waarnemingen zijn bij één patiënt in de opeenvolgende stadia van de ontwikkeling van het reuzenlymfoom, blijft deze verklaring speculatief.

De benigne aard van de aandoening, de enorme afmetingen die deze chronisch ontstoken lymfklieren kunnen aannemen, het wisselend morfologische beeld en de onbekende pathogenese geven dit proces een eigen plaats in de pathologie. De naam "benigne reuzenlymfoom" drukt deze kenmerken en onzekerheden vooralsnog het beste uit.

## SAMENVATTING

Door Castleman werd in 1954 voor het eerst de aandacht gevestigd op een ziektebeeld, dat hij aanduidde als "Localized mediastinal lymph-node hyperplasia, resembling thymoma". Sindsdien werden 92 gevallen in de literatuur gepubliceerd. In enkele jaren tijds werden in de Universiteits Kliniek voor Inwendige Ziekten van het St.-Radboud Ziekenhuis 3 patiënten gezien, met ernstige afwijkingen, vastgesteld bij klinisch-chemisch onderzoek. Na veel diagnostische problemen werd bij alle drie een enorm vergrote lymfklier verwijderd, die bij patholoog-anatomisch onderzoek identiek bleek te zijn aan de door Castleman gekarakteriseerde lymfklicraandoening en die door ons werd aangeduid als een benigne reuzenlymfoom. Voorts konden de gegevens betreffende 10 andere Nederlandse patiënten verzameld worden.

In hoofdstuk II worden de ziektegeschiedenissen van deze 13 patiënten beschreven. Hierbij wordt de nadruk gelegd op de ernstige afwijkingen, die soms bij klinisch-chemisch onderzoek aanwezig blijken te zijn, en waarvan in de literatuur slechts sporadisch melding wordt gemaakt. Vooral op grond van dit laboratoriumonderzoek kan men de 13 patiënten verdelen in twee groepen.

Groep I, waartoe de patiënten A, B en C behoren, is gekenmerkt door vage klachten, soms koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam of een vergrote milt en ernstige, pathologische bevindingen bij bloedonderzoek, zoals een bloedarmoede, met een verlaagd serumijzergehalte en een verlaagde totale ijzerbindingscapaciteit, een leukocytose en thrombocytose, een sterk verhoogde bezinkingssnelheid, een hypalbuminemie, een hypergammaglobulinemie, een verhoogd fibrinogeen gehalte, een pathologisch verhoogde alkalische fosfatase- en LAP-activiteit in het serum en een pathologische retentie van broomsulfa-leïne. Tevens blijkt er in de preparaten van het sternumpunctaat een plasmo-cytose te zijn.

Na de extirpatie van het reuzenlymfoom verdwenen alle uitingen van het ziekteproces opvallend snel en volledig, waardoor bewezen lijkt dat de genoemde afwijkingen een gevolg waren van de aanwezigheid van het reuzenlymfoom.

De patiënten D, E, F, G, H, I, J, K, L en M, die groep II vormen, hadden geen klachten, terwijl het lichamelijke onderzoek en het laboratoriumonderzoek geen afwijkingen van betekenis aan het licht brachten.

Hoofdstuk III bevat een overzicht van de klinische gegevens van de 92 patiënten uit de literatuur en de 13 door ons bestudeerde Nederlandse patiënten. Het reuzenlymfoom blijkt voor te komen in alle werelddelen. Er is geen voorkeur voor een geslacht of een ras. Het ziektebeeld komt op alle leeftijden voor, maar toont enige voorkeur voor de leeftijdsgroep van 11 tot 35 jaar. In de voorgeschiedenis van de 105 patiënten worden geen treffende gemeenschappelijke bijzonderheden aangetroffen. De meeste patiënten hadden geen klachten en bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. Zestien patiënten hadden klachten, zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de ruimte-inneming door de tumor. Twaalf patiënten hadden klachten van meer algemene aard, zoals moeheid, transpireren of algemene malaise. Bij 10 patiënten uit deze groep werden bij het lichamelijke onderzoek koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam of een vergrote milt gevonden. Bij 9 van deze 10 patiënten werd bij het bloedonderzoek een aantal sterk afwijkende uitkomsten verkregen. Van 7 patiënten zijn gegevens voorhanden, waaruit blijkt dat na het verwijderen van het reuzenlymfoom de soms jarenlang bestaande afwijkingen, die bij het klinische onderzoek en het laboratoriumonderzoek vastgesteld waren, in verrassend korte tijd verdwenen. Op grond van deze gegevens bleek het dus mogelijk om de patiënten, beschreven in de literatuur, evenals de 13 door ons bestudeerde patiënten, te verdelen in de genoemde twee groepen.

Het merendeel van de reuzenlymfomen werd toevallig ontdekt, meestal bij een röntgenonderzoek van de thorax. De meeste reuzenlymfomen waren dan ook in de thorax gelokaliseerd, praktisch altijd in of nabij het mediastinum of de longhili. Andere lokalisaties, die meer dan eens voorkwamen, waren het retroperitoneale gebied, het mesenterium en sommige oppervlakkige lymfklierstations. Bij 49 patiënten was de tumor een jaar of langer bekend, voordat extirpatie plaats vond. Ondanks de soms zeer lange pre-operatieve observatieperioden was de conditie van alle patiënten goed, op twee uitzonderingen na (patiënt 47 en 57). Eén patiënt werd met goed resultaat behandeld met radiotherapie. Behandelingen met antibiotica, tuberculostatica en bijnierschorshormonen hadden geen effect. Drieëntwintig van de 103 patiënten, bij wie het reuzenlymfoom werd geëxtirpeerd, werden na de operatie 5 jaar of langer, tot maximaal 22 jaar, gecontroleerd, gedurende welke periode allen in goede conditie bleven terwijl geen tekens van een recidief werden vastgesteld. De grootte van de reuzenlymfomen bleek te variëren van 1,0 x 2,5 cm tot enorme tumoren van 16 x 9 x 5,5 en 14 x 12 x 10 cm.

In hoofdstuk IV wordt het patholoog-anatomische beeld beschreven van de 13 door ons bestudeerde reuzenlymfomen. Zij kwamen meestal solitair voor. Bij de patiënt L was het echter opgebouwd uit een conglomeraat van tumortjes rond een "moedergezwel". Het oppervlak was meestal glad.

Op grond van het histologische beeld kan men twee typen reuzenlymfomen onderscheiden. Tot type I behoren de reuzenlymfomen van de patiënten A, B en C. Het zijn sterk vergrote lymfklieren waarvan de preëxistente structuur goed is te herkennen. De karakteristieke lymfatische follikels met grote reactiecentra liggen diffuus in het weefsel verspreid, zonder een duidelijke voorkeur voor de schorsgebieden. In het interfolliculaire weefsel bestaat een opvallende vaatproliferatie en zijn er uitgebreide, dichte velden van normale, rijpe plasmacellen. Er is geen woekering van vaten in de follikels, en structuren die lijken op de lichaampjes van Hassall, worden in dit eerste morfologische type niet aangetroffen.

Tot type II behoren de reuzenlymfomen van de patiënten D, E, F, G, I, J, L en M. Deze tumoren gelijken nog maar weinig op vergrote lymfklieren. Van de randsinussen zijn slechts restanten zichtbaar; mergsinussen zijn in het geheel niet te onderscheiden. In het interfolliculaire weefsel, dat opgebouwd is uit lymfocyten en reticulumcellen, bestaat een zeer sterke proliferatie van vaten, met plumpe endotheelcellen en een sterke perivasculaire hyalinose. In de verspreid gelegen folliculaire structuren bestaat eveneens een sterke proliferatie van vaatjes, die in het centrum een gewerveld en enigszins concentrisch beloop hebben, waardoor ten dele gehyaliniseerde structuren ontstaan die enige overeenkomst tonen met de lichaampjes van Hassall in de thymus. Daarnaast worden volledig gehyaliniseerde centra aangetroffen. Lymfklierfollikels met "normale" reactiecentra, zoals beschreven bij de reuzenlymfomen van het type I, worden in het type II niet gevonden. Plasmacellen komen slechts sporadisch en geïsoleerd voor in het interfolliculaire weefsel.

Het reuzenlymfoom, dat verwijderd werd bij patiënt K, en in mindere mate ook dat van patiënt H, heeft zowel kenmerken van het type I als van het type II. In het interfolliculaire weefsel worden focaal ophopingen van plasmacellen gezien, naast uitgebreide gebieden zonder plasmacellen. In een zeer klein gebied worden karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra aangetroffen naast gedeformeerde centra en pseudo-Hassallse lichaampjes. Deze twee reuzenlymfomen worden door ons als overgangsvormen tussen de morfologische typen I en II geklassificeerd. De hypothese wordt opgesteld dat het type I via deze overgangsvormen kan overgaan in het type II.

In hoofdstuk V wordt een overzicht gegeven van de morfologische bevindingen bij de 92 reuzenlymfomen uit de literatuur, en de 13, die door ons werden

bestudeerd. Nagegaan wordt in hoeverre de boven beschreven onderverdeling ook van toepassing is op deze 105 reuzenlymfomen. Als criteria voor het morfologische type I gelden: de aanwezigheid van veel plasmacellen in het interfolliculaire weefsel en het voorkomen van karakteristieke lymfatische follikels met "normale" reactiecentra. Van type II wordt gesproken wanneer niet of slechts sporadisch plasmacellen aangetroffen worden in het interfolliculaire weefsel, terwijl de folliculaire structuren alle ernstig gedeformeerd zijn door de beschreven vaatproliferatie.

Van 72 van de 105 reuzenlymfomen zijn voldoende gegevens voorhanden om ze te kunnen klassificeren: 7 behoren tot het morfologisch gekenmerkte type I en 40 tot het type II, terwijl 25 reuzenlymfomen tot de overgangsvormen moeten worden gerekend. Deze gegevens vormen een steun voor de in hoofdstuk IV opgestelde hypothese dat de reuzenlymfomen van het type I zich via overgangsvormen kunnen ontwikkelen tot het type II.

In hoofdstuk VI wordt nagegaan of er een relatie bestaat tussen de klinische gegevens van de patiënten en het morfologische beeld van de reuzenlymfomen. Aangetoond kan worden dat alle patiënten met een reuzenlymfoom van het type I afwijkingen in het bloed hadden, terwijl bij de patiënten met het type II dergelijke afwijkende laboratoriumresultaten niet werden verkregen. Van de patiënten, bij wie het reuzenlymfoom geklassificeerd werd als een overgangsvorm had slechts een deel deze afwijkingen. Er bleek eveneens een correlatie te bestaan tussen de morfologie van het reuzenlymfoom en bepaalde bevindingen, vastgesteld bij het lichamelijke onderzoek zoals: koorts, vergrote lymfklieren elders in het lichaam of een vergrote milt. Deze afwijkingen werden gevonden bij het merendeel van de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I, bij een deel van de patiënten met een overgangsvorm en bij geen van de 34 patiënten met het type II.

Op grond van deze gegevens kan men de reuzenlymfomen van het type I bestempelen als "klinisch actief", die van het type II als "klinisch inactief", terwijl de overgangsvormen ten dele actief, ten dele inactief zijn. De overgangsvormen blijken dus ook in klinisch opzicht een overgangsgroep te zijn.

In hoofdstuk VII wordt de aard en de pathogenese van het reuzenlymfoom besproken.

De klinische gegevens van de 105 patiënten en het histologische beeld van de tumoren bewijzen dat het reuzenlymfoom een goedaardige aandoening is.

In de literatuur worden overtuigende argumenten gevonden tegen de suggestie dat de benigne reuzenlymfomen ectopische thymustumoren, reuzen-hemolymfklieren of ectopische milten zouden zijn.



De volgende hypothesen over de oorsprong en de pathogenese van de benigne reuzenlymfomen, worden in de literatuur nog naar voren gebracht:

- I Een reactief proces in een lymfklier.
- II Een stoornis in de ontwikkeling van een lymfklier: een lymfoïd hamartoma of een lymfoïd choristoma.
- III Een vasculair hamartoma in een lymfklier.
- IV Een benigne neoplasma van andere aard.
- V De combinatie van een benigne neoplasma en een ontsteking.
- VI Metaplasie met hyperplasie van bindweefsel.

De gegevens, die in deze studie gepresenteerd zijn, hebben geleid tot de volgende beschouwingwijze van dit ziektebeeld.

Het klinische beeld en de afwijkingen in het bloed van de patiënten met een reuzenlymfoom van het type I zijn het best te rijmen met een chronisch gelokaliseerd ontstekingsproces. Ook de bevindingen bij het histologische onderzoek van de reuzenlymfomen van het type I wijzen op een chronische ontsteking in een lymfklier. Dit ontstekingsproces toont echter een aantal bijzondere kenmerken, die men niet aantreft bij de "gewone" chronische lymfklierontstekingen, zoals de massale woekering van plasmacellen en het grote formaat van het lyfboom. Een ander opmerkelijk punt is de vorming van, door abnormale vaat-ingroei veroorzaakte, bizarre folliculaire structuren bij het tot rust komen van het proces (type II).

Een aantal argumenten maakt het zeer onwaarschijnlijk dat een ontstekingsproces in het drainagegebied van de betreffende lymfklier ten grondslag ligt aan het ontstaan van het reuzenlyfboom.

Verondersteld wordt dat het reuzenlyfboom het gevolg is van een gelokaliseerde reactie op een in de lymfklier aanwezige noxe. De aard van deze noxe is onbekend. Aangenomen wordt dat na kortere of langere tijd de prikkel ophoudt of dat het lichaam een effectieve afweerreactie heeft ontwikkeld, waardoor de actieve ontstekingsverschijnselen verdwijnen en het reuzenlyfboom via de overgangsvormen de kenmerken gaat tonen van het type II.

## SUMMARY

Castleman, in 1954, was the first to call attention to a disease which he labelled "Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma". Ninety-two cases have since been reported in the literature. In three patients seen within a few years at the Department of Internal Medicine of the University Hospital "St.-Radboud", with definitely abnormal laboratory results, a greatly enlarged lymph-node was removed, after many problems in diagnosis. The histological picture of this node turned out to be identical with the lymph-node disease first described by Castleman. We have called this node a benign giant lymphoma. From 10 other Dutch patients data were collected.

In Chapter II the case histories of these 13 patients are described. Severe deviations sometimes revealed by laboratory analysis of the blood are emphasized. Such findings have been reported in the literature only sporadically. Mainly on the basis of the laboratory findings the thirteen patients can be divided into two groups.

Patients A, B and C belong to group I, which is characterized by the following symptoms: vague complaints, fever, enlarged lymph-nodes in other parts of the body or an enlarged spleen. The laboratory analysis of the blood of these patients showed severely pathological findings, including: anaemia combined with a decreased serum iron and a decreased total iron-binding capacity, a leucocytosis and a thrombocytosis, an increased erythrocyte sedimentation rate, hypalbuminaemia, hypergammaglobulinaemia, an increased fibrinogen concentration, a pathologically high alkaline phosphatase and LAP activity in the serum, and an increased retention of bromsulphalein. At the same time a plasmocytosis was found in the bone-marrow smears.

After removal of the giant benign lymphoma, all symptoms of the disease disappeared remarkably fast, and completely.

It seems obvious, therefore, that it is the benign giant lymphoma that is responsible for the afore-mentioned deviations.

Group II, consisting of the patients D to M, had no complaints. Physical examination and the laboratory analysis of the blood revealed no significant abnormalities.

Chapter II contains a survey of the clinical data of the 92 patients from the literature and the 13 Dutch patients of our investigation.

The benign giant lymphoma is found in all parts of the world. There is no preference either to sex or to race. The disease occurs at all ages but does show some preference for the age group of 11 to 35. The case histories of the 105 patients do not show any striking common feature. Most of the patients had no complaints and in the majority of them physical examination did not reveal any abnormality. Sixteen patients had complaints most probably caused by the space-occupying character of the tumor. Twelve patients suffered from more general complaints, such as fatigue or inclination to perspiration. In ten patients out of this group, physical examination revealed fever, enlarged lymph-nodes in other parts of the body, or an enlarged spleen. In nine of these ten patients, laboratory examination of the blood showed severe deviations. In seven patients removal of the giant lymphoma clearly resulted in a rapid disappearance of the symptoms demonstrated by clinical and by laboratory examination, which had been in existence for years in some patients. These data indicated the possibility of dividing the patients described in the literature as well as the 13 patients of our investigation, into the above-mentioned two groups.

The majority of these giant lymphomas were discovered accidentally, mostly by a routine roentgen examination of the thorax. Indeed, they were in the majority of cases located in the thorax, and that almost invariably in or near the mediastinum or the pulmonary hili. Other frequent locations were the retroperitoneal area, the mesenterium, and some superficial lymph-node regions. In 49 patients, the tumor had been known to exist for one year or longer before it was removed. Except for two cases (patients 47 and 57), the condition of all the patients was good in spite of the sometimes very long pre-operative observation periods. Radio-therapy treatment was successfully applied in one case. No effect was observed in treatment with antibiotics, tuberculostatics, and adreno-cortical hormones. Twenty-three out of 103 patients who had the giant lymphoma removed were followed after the operation for 5 to 22 years. All proved to be in good condition during this time. No recurrence was observed. The size of the giant lymphomas varied from 1 by 2.5 cm to 14 by 12 by 10 cm.

Chapter IV describes the morphological picture of the 13 giant lymphomas of our investigation. Most of them occurred solitarily. In the patient L, how-

ever, the giant lymphoma was composed of a conglomeration of small tumours surrounding a "mother"-tumour. The surface proved smooth. On the basis of the histological picture, two types of benign giant lymphomas can be distinguished.

Type I contains the giant lymphomas of the patients A, B, and C. The architecture of a normal lymphnode is distinguishable in these giant lymphomas. Characteristic lymphoid follicles containing large reaction centres are scattered diffusely throughout the tissue. In the interfollicular tissue there is an obvious proliferation of the vessels. There are large, dense fields of normal, mature plasma-cells. There is no proliferation of vessels in the lymphoid follicles and structures resembling Hassall's corpuscles are not present in this morphological type of giant lymphoma.

Type II contains the giant lymphomas of the patients D, E, F, G, I, J, L and M. These tumours resemble only to some degree enlarged lymph-nodes. There are but remnants of the marginal sinuses. No marrow sinuses can be observed. In the interfollicular tissue containing lymphocytes and reticulocytes there is a very heavy proliferation of vessels, mainly capillaries, with swollen endothelial cells, and a pronounced perivascular fibrosis and hyalinosis. A marked vascularity is also present in the follicular structures. In the centre of the follicular structures these vessels have a whirled and somewhat concentric configuration. This results in partly hyalinized structures which have some resemblance to Hassall's corpuscles in the thymus gland. Also some totally hyalinized centres are found. Lymphoid follicles with "normal" reaction centres, as described when discussing the giant lymphomas of type I, are not found in this type of giant lymphomas. Plasma-cells occur only sporadically and isolated in the interfollicular tissue.

The giant lymphoma extirpated from patient K, and to some degree also the one from patient H, shows partly characteristics of classification I, partly those of classification II. In the interfollicular tissue there are focal accumulations of plasma-cells side by side with extensive areas without plasma-cells. In very small areas characteristic lymphoid follicles with normal reaction centres are found as well as deformed follicular structures and pseudo-Hassall's corpuscles. We have classified these giant lymphomas as intermediates between the morphological types I and II. For this reason, we suggest that type I transforms into type II via these intermediates.

Chapter V presents a survey of the morphological findings of the 92 giant lymphomas published in the literature and of the 13 of our investigation. An examination has been made into the degree in which the above-mentioned subdivision is also applicable to these 105 giant lymphomas. As criteria for the morphological classification I have been taken: a large number of plasma-cells

in the interfollicular tissue and characteristic lymphoid follicles with normal reaction centres.

Classification II is characterized by the absence or sporadic occurrence of plasma-cells in the interfollicular tissue, whilst the follicular structures are all to a large degree deformed by the above-described proliferation of vessels.

In 72 of the 105 giant lymphomas there were enough data to classify them: 7 had the characteristics of type I, 40 of the type II, whilst 25 had to be classified as transitional forms. These data are in agreement with the hypothesis put forward in Chapter IV that type-I giant lymphomas are likely to merge gradually into type II via transitional forms.

Chapter VI deals with the relationship between the clinical data of the patients and the morphological classification of the giant lymphomas. All patients with giant lymphomas of type I had serious deviations in the blood, whereas in patients with a type-II tumour similar deviations in laboratory results were absent. Only some of the patients with a giant lymphoma classified as a transitional form had these particular deviations.

Also the morphology of the giant lymphomas correlates similarly with certain findings established by physical examination, viz.: fever, enlarged lymph-nodes in other parts of the body, or an enlarged spleen. Almost all of the patients with giant lymphomas of classification I show these phenomena. In part of the patients with a transitional form they were present, whereas they were invariably absent in the patients with a type-II giant lymphoma.

On the basis of these data, giant lymphomas of type I can be labelled as "clinically active"; the ones of classification II as "clinically inactive"; the intermediates partly as active, partly as inactive. The intermediates form a transitional group in clinical respect, too.

Chapter VII deals with the nature and the pathogenesis of the giant lymphomas. The clinical data of 105 patients and the morphological picture of the tumour prove the benignancy of the giant lymphomas. The literature provides convincing data to refute the suggestion that benign giant lymphomas should be ectopic thymic tumours, giant hemolymph-nodes, or ectopic spleen tissue.

The following hypotheses, concerning the origin and the pathogenesis of the benign giant lymphoma, are put forward in the literature:

- I A reactive process in a lymph-node.
- II A developmental anomaly in a lymph-node: lymphoid hamartoma or lymphoid choristoma.
- III An angiomatous hamartoma in a lymph-node.

- IV A benign neoplasm of a different nature.
- V A combination of a benign neoplasm and an inflammation.
- VI Metaplasia and hyperplasia of connective tissue.

The data of the present investigation have resulted in the following view of this disease syndrome.

The clinical picture and the deviations in the blood of the patients with a giant lymphoma of classification I are quite compatible with a chronic, localized inflammatory process. Also the histological features of the giant lymphoma of type I points in the direction of a chronic inflammation in a lymph-node. This inflammatory process, however, has a number of peculiar characteristics which are not found in the usual forms of chronic lymphadenitis, such as the massive infiltration of plasma-cells and the large size of the lymphomas. Another remarkable feature is the formation of bizarre follicular structures by abnormal vascular proliferation at the end of the process (type II).

There are a number of reasons why it is highly improbable that an inflammatory process in the draining area of the associated lymph-node should form the basis for the development of the giant lymphoma. It is assumed that the benign giant lymphoma is the result of a localized reaction to a stimulus present in the lymph-node. The nature of this stimulus, and the way it gets into this node, is unknown. It is assumed that after a certain length of time the stimulus ceases or that the body has developed an effective reaction mechanism. Thus the active inflammation phenomena disappear and the giant lymphoma changes via the transitional forms into type II.

## ADDENDUM

Toen dit proefschrift persklaar was, werden nog een aantal publikaties over benigne reuzenlymfomen gevonden. Een korte beschrijving van deze patienten volgt hieronder.

1 CLIMIF e a 1964

LYMPHOID HAMARTOMA OF LARYNX

MAN, BLANKE RAS, 41 JAAR

Sinds jaren had de patient klachten over heesheid, die de laatste jaren in ernst waren toegenomen. Voor nadere analyse werd hij op 14-11-1962 in het "Harpers Hospital" opgenomen. De anamnese leverde overigens geen bijzonderheden op. Bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. Het hemogram en het urine onderzoek toonden geen afwijkingen aan. Bij indirecte laryngoscopie werd een cysteuze massa gezien, die in de rechter regio supraglottica uitpuilde. In januari 1963 werd na een tracheotomie een laryngofissuur verricht. Er werd een tumor gevonden, die uit het gebied van de rechter sinus Morgagni kwam en zich uitbreidde tot de ary-epiglottische plooï met volledige afsluiting van de rechter sinus pyriformis. De tumor, die goed afgekapseld was, werd totaal verwijderd. Er trad geen recidief op in de controleperiode van 7 maanden. De heesheid verdween geheel.

### *Patholoog-anatomische beschrijving*

De afmetingen van de tumor waren 4,7 x 3,0 x 2,5 cm. Het oppervlak was glad en de consistentie van de tumor was week. Het oppervlak van de doorsnede was homogeen, met een rood-grijze kleur. De preexistente lymfklierstructuur was verdwenen. Zowel in de folliculaire structuren als in het interfolliculaire weefsel bestond een vaatproliferatie, met gezwollen endotheelcellen. In het interfolliculaire weefsel kwamen veel lymfocyten voor, er werd geen melding gemaakt van reticulumcellen, plasmacellen, eosinofiele leukocyten of reuscellen. In het interfolliculaire weefsel waren gebieden met hyaline fibrose. Over de aanwezigheid van verkalkingen, haarden van necrose of lichaampjes van Russell werden geen gegevens verstrekt. De folliculaire structuren lagen diffuus verspreid door de tumor. Deze toonden een randzone van concentrisch gerangschikte lymfocyten en een centrale zone met actieve kiemcentra, die ten dele door de zwelling en proliferatie van de endotheelcellen van de binnengedrongen vaten enige gelijkenis toonden met Hassallse lichaampjes.

Een aantal reticulo-endotheliale cellen in deze kliercentra hadden kerndebris gefagocyteerd

Wat de etiologie betreft zijn de auteurs voorstanders van de hypothese dat deze tumoren lymfoïde hamartomen of choristomen zijn

2 STANFORD e a 1966

MEDIASINAL LYMPH NODE HYPERPLASIA

VROUW, BLANKE RAS, 23 JAAR

Wegens klachten over verkoudheid, hoesten en koorts werd deze patiënte op 4-1-1956 voor het eerst onderzocht. Bij het lichamelijke onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld. Het laboratoriumonderzoek van bloed en urine leverde geen bijzonderheden op. Het hemoglobinegehalte bedroeg 148 g/l. Het leukocytenaantal was 8450 per  $\mu$ l. De procentuele verdeling van de witte bloedcellen was normaal. De serologische luesreacties en de reactie van Paul-Bunnell waren negatief.

Op de röntgenfoto van de thoraxorganen werd een tumor gezien in de linker hilus. Bij bronchoscoopie werd een verdikte carina gezien met vernauwing van de linker bovenkwabbronchus. Bij een biopsie volgens Daniel werden enkele lymfklieren verwijderd die het beeld toonden van een reticulo-endotheliale hyperplasie. Een behandeling met antibiotica had geen invloed op de klachten en de grootte van de tumor.

In januari 1956 werd een thoracotomie verricht. Uit de tumor, die zich in de linker hilus bevond en 7,5 x 5 x 5 cm mat, werd een biopsie genomen. Bij patholoog-anatomisch onderzoek van dit biopt werd de diagnose gesteld op een scleroserende lymfadenitis. Uit de tumor werd een virus gekweekt, dat echter niet agglutineerde met het serum van de patiënte.

In augustus 1956 had de vrouw geen klachten. Behoudens een lichte hypochrome anemie werden bij het laboratoriumonderzoek geen bijzonderheden gevonden. In uitstrijkjes van merg uit het sternum werden evenmin afwijkingen gezien. De huidreacties op tuberculose, blastomycose en histoplasmose waren alle negatief. In oktober 1960 was de toestand van de patiënte onveranderd goed. Het gezwel was niet in grootte toegenomen. In november 1964 klaagde de patiënte over kortademigheid en een drukkend gevoel achter het sternum. Er waren geen klachten over koorts en hoesten. Bij het lichamelijke onderzoek was de lever 2 vingerbreedten onder de rechter ribbenboog te voelen. Hoog in de rechter oksel werd een lymfklier gevoeld. Voor het overige waren er geen bijzonderheden. Het hemoglobinegehalte bedroeg 148 g/l. In het beenmergpunctaat werden behoudens een lichte eosinofilie, geen bijzonderheden gezien. Op de röntgenfoto van de thorax bleek de tumorschaduw sinds 1960 aanzienlijk in grootte te zijn toegenomen.

De patiënte werd behandeld met röntgenbestraling op deze tumor. 4350 R in 36 dagen. Hierop werd de schaduw iets kleiner. Op 3-2-1965, 1 maand na het stoppen van de radiotherapie, vond een thoracotomie plaats. De tumor werd samen met de linkerbovenkwab geëxirpeerd. Zes maanden na de operatie verkeerde de patiënte in goede toestand. Er waren geen tekenen van een recidief.

#### *Patholoog-anatomische beschrijving*

##### I Van de biopsie (9-1-1956)

De preëxistente lymfklierstructuur was verdwenen. Er was een duidelijke vaatproliferatie. In het interfolliculaire weefsel werden enkele plasmacellen en mestcellen gezien. Er



was perivasculaire hyalinose. De folliculaire structuren lagen diffuus door de tumor. Zij waren opgebouwd uit een randzone van kleine lymfocyten en een klein centrum van reticulair cellen. In de publikatie werd geen melding gemaakt van het oppervlak van de tumor, de consistentie, het doorsnedebeeld, de kapsel, de endotheelcellen, pseudo-Hassallse lichaampjes, de aanwezigheid van reticulumcellen, eosinofiele cellen of reuscellen, verkalkingen of necrosehaarden.

#### II Van de tumor (3-2-1965)

Het histologische beeld van de tumor week in een aantal opzichten af van dat van het biopt. De folliculaire structuren waren kleiner en lagen verder van elkaar. De tumor bestond voornamelijk uit interfolliculair weefsel. Er waren opvallend weinig lymfocyten en grote gebieden met coagulatie-necrose en zeer sterke vaatrijkdom. Sommige cellen in het interfolliculaire weefsel toonden een matige atypie met vergroting van nucleoli, maar echte cellen van Reed-Sternberg werden niet gevonden. Het longparenchym, in de directe omgeving van de tumor, toonde geen bijzonderheden.

Het lijkt waarschijnlijk dat de schaarste van lymfocyten, de coagulatie-necrose en de kernatypie veroorzaakt werden door de kort tevoren toegepaste bestraling. Een hiluslymfklier, verwijderd bij de tweede thoracotomie, toonde een normaal beeld.

#### 3 RAPPAPORT 1966

##### MEDIASTINAL LYMPH NODE HYPERPLASIA MAN, BI ANKE RAS, 39 JAAR

Sinds 4 jaar bestond er bij deze man een vaste, onpijnlijke, onbeweeglijke tumor in het onderste deel van de hals, rechts. Bij chirurgische exploratie bleek de tumor te zijn gelegen tussen de vena jugularis en de arteria carotis, met een grote uitbreiding in het mediastinum. De tumor werd zonder moeilijkheden geëxurgeerd. Bij de postoperatieve controles, gedurende 9 jaar, had de patient geen klachten en er ontstond geen recidief.

#### *Patholoog-anatomische beschrijving*

De afmetingen van de tumor waren 17 bij 12 bij 8 cm. De kapsel toonde een overvloedige infiltratie met cellen. De perifere lymfsinussen waren geoblitereerd. Er was een proliferatie van vaten in de tumor. Het interfolliculaire weefsel bestond uit lymfocyten in een dicht reticuline netwerk. Er bestond een reactieve fibrose in het interfolliculaire weefsel. De folliculaire structuren toonden een perifere zone van lymfocyten en een centrale zone van concentrisch gerangschikte histiocytair cellen en bindweefselvezels, die soms enige overeenkomst toonden met een Hassalls lichaampje.

#### 4 RAPPAPORT 1966

##### HYPERPLASIA OF HETEROTOPIC LYMPHATIC TISSUE VROUW, BLANKE RAS, 17 JAAR

Bij deze vrouw bestond sinds een aantal jaren een tumor in de laterale buikwand, die beschouwd werd als een lipoom.

#### *Patholoog-anatomische beschrijving*

De tumor was omgeven door skeletspierweefsel. De grootte van het gezwell werd niet vermeld. De preëxistente lymfklierstructuur was verdwenen. De tumor was goed afgegrensd ten opzichte van het spierweefsel, een duidelijke kapsel was echter niet zichtbaar.

Er was proliferatie van vaten met prominente endotheelcellen. Het interfolliculaire weefsel bevatte veel lymfocyten en een overvloed van reticuline vezels. Er was geen compressie van deze vezels rond de folliculaire structuren. De folliculaire structuren waren opgebouwd uit een randzone van kleine, rijpe, uniforme lymfocyten en een centrale zone met histiocyten rond een klein bloedvatje. Deze zone leek enigszins op een lichaampje van Hassall.

5 MALLORY EN SPINK 1968  
ANGIOMATOUS LYMPHOID HAMARTOMA IN THE RETROPERITONEUM  
MAN, BLANKE RAS, 58 JAAR

Deze patient was gezond tot augustus 1966. Hij kreeg toen oedeem aan de benen, dat slechts ten dele verdween met diuretica. In maart 1967 ontstonden er dove gevoelens en zwakte in de benen waardoor de patient moeilijk kon lopen. Enige tijd later ontstonden lancinerende pijnen in de benen. De anamnese leverde overigens geen bijzonderheden op.

Voor nadere analyse werd de man in augustus 1967 opgenomen in een ziekenhuis. Bij het lichamelijke onderzoek werden, behoudens het pretibiale oedeem, geen afwijkingen gevonden.

Bij het neurologische onderzoek werden vastgesteld een hypesthesie van de onderbenen, met een gestoorde vibratiezin, een spierzwakte van de onderbenen, afwezige kniepees- en achillespeesreflexen en een positief symptoom van Romberg.

Het hemoglobinegehalte bedroeg 152 g/l. Er bestond een leukocytose (13600/ul) met een lymfopenie (7%). De bezinkingssnelheid was matig verhoogd (22 mm na 1 uur) en er werden 627 000 thrombocyten per ul geteld. De leverfunctieproeven werden als normaal gekwalificeerd. De reactie van Mantoux en het LE cel fenomeen waren negatief. De liquor bevatte een duidelijk verhoogd eiwitgehalte van 375 mg/100 ml.

Op de thoraxfoto werd geen afwijking gezien. Op het intraveneuze pyelogram was een verplaatsing naar lateraal te zien van de linker ureter en de onderpool van de linker nier. Bij lymfangiografie werden vergrote en naar lateraal verplaatste para-aortale lymfklieren gevonden met centrale en perifere vullingsdefecten. Het beeld was zeer verdacht voor een maligne lymfoom.

Bij laparotomie werd een grote, multilobulaire, retroperitoneale tumor gevonden, die zich uitstrekte van de bekkenwand tot de onderrand van het pancreas. Deze tumor omgaf de beide ureteren, de aorta en de v. cava inferior. Een groot gedeelte van de tumor werd verwijderd. Postoperatief deden zich geen bijzonderheden voor. Drie maanden na de operatie was de hypesthesie verdwenen en de spierkracht toegenomen. De areflexie van de onderbenen was onveranderd aanwezig. Er was bovendien nog enig pretibiaal oedeem.

*Patholoog-anatomische beschrijving*

De afmetingen van de grote tumor werden niet vermeld. Het oppervlak was gelobuleerd. De preexistente lymfklierstructuur was verdwenen. Er was een sterke vaatproliferatie. Het interfolliculaire weefsel toonde talrijke lymfocyten, plasmacellen en grote cellen met bleke kernen. De folliculaire structuren lagen diffuus verspreid door de tumor. Over de opbouw van de folliculaire structuren werd niets vermeld.

Opmerkingen: dit is de enige tot nu toe beschreven patient die de combinatie toonde van neurologische afwijkingen en een reuzenlymfoom. Door de auteurs werden de volgende mogelijkheden geopperd:

- 1 Deze coincidentie is een toevalligheid
- 2 De neurologische afwijkingen zijn ontstaan door directe druk op de zenuwwortels door de tumor Een dergelijk beeld kan hierdoor ontstaan
- 3 Polyneuro-myelo encefalopathieën zijn vaak beschreven bij maligne processen (multipel myeloom, M Hodgkin) Fr zijn echter een groot aantal argumenten aan te voeren voor de stelling dat reuzenlymfomen benigne lesies zijn

In december 1968 ontvingen wij nog de gegevens betreffende een 14e Nederlandse patient met een reuzenlymfoom

## 6 VROUW, BLANKF RAS, 38 JAAR

In 1948 bemerkte de patiente een zwelling rechts in de hals Behoudens cosmetische bezwaren had zij geen klachten Wegens het optreden van enige uitstralende pijn in de rechter bovenarm, die zij toeschreef aan de zwelling in de hals, bezocht zij in augustus 1968 de polikliniek voor plastische chirurgie in het R-K Ziekenhuis "De Goddelijke Voorzienigheid" te Sittard (Th J B de Goede) Op 16-10-1968 werd zij opgenomen ter verwijdering van de genoemde zwelling

Behoudens een commotio cerebri (1949) een appendectomie (1950) en een geelzucht (1952) leverde de anamnese geen bijzonderheden op

Rechts supraclaviculair, aan de achterzijde van de m sternocleidomastoideus was een vrij grote, wat afgeplatte tumor te voelen, die niet vergroeid was met de omgevende weefsels Bij het lichamelijke onderzoek werden overigens geen afwijkingen vastgesteld De lever en de milt waren niet vergroot en er werden geen vergrote lymfklieren elders in het lichaam gevoeld

Het hemoglobinegehalte bedroeg 88% In de urine werden bij het routine-onderzoek geen bijzonderheden vastgesteld

Op 17-10-1968 vond de operatie plaats (Th J B de Goede) Achter de m sternocleidomastoideus bevond zich een goed afgekapselde tumor, die zonder moeilijkheden werd geëxstirpeerd

Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de tumor (A Th Ariens) werd aanvankelijk een paraganuloom van Jackson-Parker overwogen, doch later werd de diagnose gesteld op een benigne reuzenlymfoom

Op 28-10-1968 werd de patiente voor nader onderzoek overgeplaatst naar de afdeling Inwendige Ziekten van genoemd ziekenhuis (Dr Th W M v d Wiel)

De anamnese en het lichamelijke onderzoek leverden geen nieuwe gegevens op De patiente verkeerde in een redelijke voedingstoestand (gewicht 52 kg, lengte 154 cm)

Het hemoglobinegehalte bedroeg 79% Het leukocyten-aantal was 4800 per  $\mu$ l, het bloeditstrijkje toonde een normale procentuele verdeling van de witte cellen De bezinkingssnelheid bedroeg 5 mm na 1 uur De alkalische fosfatase activiteit was eveneens normaal Het totaal serumewit bedroeg 71 g/l de verdeling over de ewitfracties was als volgt albumine 38,3 g/l,  $\alpha_1$ -globuline 5,3 g/l,  $\alpha_2$ -globuline 7,4 g/l,  $\beta$ -globuline 8,0 g/l en  $\gamma$  globuline 12,0 g/l

Bij het rontgenonderzoek van de thoraxorganen werden geen afwijkingen gevonden aan het hart, het mediastinum en de longen

Op 2-11-1968 werd de patiënte in goede conditie ontslagen.

Het in formaline gefixeerde preparaat van de tumor werd door dr. Ariens aan ons afgestaan.

*Patholoog-anatomisch onderzoek*

De goed afgekapselde, donker gekleurde tumor woog 22 gram en had als afmetingen 5 x 4,5 x 2 cm. Het sneevlak was grijswit. Bij microscopisch onderzoek werden de karakteristieke kenmerken van een reuzenlymfoom gevonden, die uitvoerig zijn beschreven in de hoofdstukken IV en V. Gelet op het beeld van de folliculaire structuren, de vaatproliferatie en de hoeveelheid plasmacellen in het interfolliculaire weefsel moest dit reuzenlymfoom geklassificeerd worden als een overgangsvorm. In onze serie zouden wij het op grond van het histologische beeld willen plaatsen tussen de reuzenlymfomen van patiënt H en van patiënt K. Er waren geen atypische reticulocellen, reuscellen, neutrofiële granulocyten of kalkneerslagen.

## LITERATUUR

- Abell, M. R. (1957) - Lymphnodal hamartoma versus thymic choristoma of pulmonary hilum - *Arch. Path.* 64, 584.
- Abell, M. R. (1968) - Lymphoid hamartoma - *Radiol. Clin. Nth. Amer.* 6, 15.
- Bersack, S. R. en Howe, J. S. (1963) - Asymptomatic mediastinal lymph node hyperplasia of eighteen years duration - *Dis. Chest.* 43, 443.
- Beskid, M. (1959) - Przypadek rozrostu wezła chłonnego o utkaniu grasiczaka - (A case of hyperplasia of lymph node with the structure of a thymoma) - *Pat. pol.* 10, 507.
- Bessey, O. A., Lowry, O. H. en Brock, M. J. (1946) - Method for rapid determination of alkaline phosphatase with 5 cubic millimeters of serum - *J. biol. Chem.* 164, 321.
- Blades, B. (1946) - Mediastinal tumors - *Ann. Surg.* 123, 749.
- Bloch, C. en Peck, H. M. (1962) - Radiological notes. Case no. 178. Localized benign lymph node hyperplasia, right hilum. (Castleman's disease) - *J. Mt Sinai Hosp.* 29, 364.
- Blomquist, H. E. (1963) - Hyperplastic mediastinal lymph nodes resembling thymoma - *Acta chir. scand.* 126, 66.
- British Medical Journal (1965) - Leading Articles: Unusual mediastinal tumour. - *Brit. med. J.* 1200.
- Cabanne, F., Klepping, Cl., Michiels, R. en Dusserre, P. (1965) - Pseudo-tumeur lympho-vasculaire du mediastin - *Arch. Anat. path.* 13, 199.
- Castleman, B. en Norris, E. H. (1949) - The pathology of the thymus in myasthenia gravis - *Medicine (Balt.)* 28, 27.
- Castleman, B. en Towne, V. W. (1954) - Massachusetts General Hospital, Case Records; Weekly clinico-pathological exercises. Case 40011 - *New Engl. J. Med.* 250, 26.
- Castleman, B. (1955) - Atlas of tumor pathology-Tumors of the thymus gland. Sect. V Fasc. 19 Armed Forces Institute of Pathology.

- Castleman, B., Iverson, L. en Pardo Menendez, V. (1956) - Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma - *Cancer* 9, 822.
- Cates, G. W. en Robinson, C. L. N. (1967) - Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia - *Canad. med. Ass. J.* 97, 1538.
- Clauss, A. (1957) - Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens - *Acta haemat. (Basel)* 17, 237.
- Chipman, C. D. en Dolan, F. G. (1961) - Localized lymph node hyperplasia in the mediastinum - *Canad. med. Ass. J.* 84, 900.
- Climie, A. R. W., Waggoner, L. G. en Krabbenhoft, K. L. (1964) - Lymphoid hamartoma of larynx - *Laryngoscope* 74, 1381.
- Cohen, H. (1957) - Tumor-like proliferations of lymphoid tissue - *J. Mt Sinai Hosp.* 24, 750.
- Crane, A. R. en Carrigan, P. T. (1953) - Primary subpleural intrapulmonic thymoma - *J. thorac. Surg.* 25, 600.
- Desai, R. G. en Creger, W. P. (1963) - Maternofetal passage of leukocytes and platelets in man - *Blood* 21, 665.
- Dybicki, J., Boj, E., Bartoszewicz, T., Bochinski, K., Naruszewicz, W. en Nowakowski, J. (1966) - Dwa przypadki guza Castlemana płuc - Two cases of Castleman's tumor of the lung - *Gruzlica* 34, 571.
- Ewing, J. (1928) - Neoplastic diseases - p. 382. W. B. Saunders and Co Publishers, Philadelphia and London.
- Feissly, R. en Lüdin, H. (1949) - Microscopie par contrastes de phases. Applications à l'hématologie - *Rev. Hémat.* 4, 481.
- Flendrig, J. A. en Schillings, P. H. M. (1968) - Reuzenlymfomen - *Ned. T. Geneesk.* 112, 2171.
- Fontaine, R., Forster, E., Frank, P., Stoll, G. en Holderbach, L. (1953) - Kyste tératoïde développé dans un thymus aberrant au niveau du hile pulmonaire gauche. Ablation. Guérison. - *Poumon* 9, 571.
- Forsee, J. H., Farinacci, C. J. en Blake, Hu A. (1953) - Ectopia of primary thymic tumors - *Ann. Surg.* 138, 922.
- Garneau, R. en Fournier, M. (1964) - Hamartomes et choristomes lympho-vasculaires (Hyperplasie pseudo-tumorale des ganglions médiastinaux) - *Ann. Anat. path.* 9, 223.
- Gibbons, J. R. P. (1966) - Benign hilar glandular hyperplasia - *Brit. J. Dis. Chest.* 60, 211.

- Gorter, E. en de Graaff, W. C. (1955) - Klinische diagnostiek - H. E. Stenfert Kroese N.V., Leiden.
- Goslings, W. R. O., Valkenburg, H. A., Bots, A. W. en Lorrier, J. C. (1963) - Attack rate of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population - I. A controlled pilot study of streptococcal pharyngitis in one village - *New Engl. J. Med.* 268, 687.
- Green, I., Inkelas, M. en Allen, L. B. (1960) - Hodgkin's disease: maternal-to-foetal lymphocyte chimaera? - *Lancet* I, 30.
- Griff, L. C. en Griff, R. E. (1968) - Mediastinal lymph node hyperplasia - *Brit. J. Radiol.* 40, 68.
- Grimes, A. E. (1956) - Giant hemolymph node of the left chest - *J. thorac. Surg.* 31, 349.
- Hamperl, H. (1950) - Über fluoreszierende Körnchenzellen "Fluorocyten". - *Virchows Arch. path. Anat.* 318, 32.
- Harrison, E. G. en Bernatz, P. E. (1963) - Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma - *Arch. Path.* 75, 72.
- Helsingen, N. jr. en Mylius, E. (1967) - Mediastinal lymph node hyperplasia - *Acta chir. scand.* 133, 161.
- Henry, R. J. (1964) - *Clinical Chemistry, principles and technics* - Hoeber Medical Division, Harper e. Row, Publishers, New York.
- Hirst, E. en Williams, H. B. L. (1964) - Intrathoracic lymphoid hamartoma - *Thorax* 19, 469.
- Horie, A. (1962) - On the so-called "Lymph node hyperplasia" (Castleman) - *Kyushu J. med. Sci.* 13, 105.
- Inada, K. en Hamazaki, M. (1958) - Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma - *Ann. Surg.* 147, 409.
- Inada, K., Kawai, K., Katsumura, T. en Nakano, A. (1959) - Giant lymph node hyperplasia of the mediastinum - *Amer. Rev. Tuberc.* 79, 232.
- Iverson, L. (1956) - Thymoma, a review and reclassification - *Amer. J. Path.* 32, 695.
- Jamplis, R. W. en North, F. S. (1961) - Benign interlobar hyperplastic lymph node resembling thymoma - *Arch. Surg.* 83, 894.
- Katz, J. en Dziadiw, R. (1960) - Localized mediastinal lymph node hyperplasia - *Amer. J. Roentgenol.* 84, 206.

- Kuipers, F. C. (1964) - Benign intrathoracic lymphomas - Ned. T. Geneesk. 108, 2377.
- Lattes, R. en Pachter, M. R. (1962) - Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature - Cancer 15, 197.
- Lee, S. L., Rosner, F., Rivero, I., Feldman, F. en Hurwitz, A. (1965) - Refractory anemia with abnormal iron metabolism. Its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph nodes - New Engl. J. Med. 272, 761.
- Lennert, K. (1961) - Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. F. Henke en O. Lubarsch I, 3. Lymphknoten: Cytologie und Lymphadenitis - Springer Verlag 1961, Berlijn.
- Lüthi, H., Sordat, B. en Büttler, R. (1968) - Therapie resistente Anämie und humorale Veränderungen bei plasmacellulärem hämosiderotischem Tumor im Mesenterium: Ein besonderes Syndrom? - Schweiz. med. Wschr. 98, 816.
- Mallory, A. en Spink, W. W. (1968) - Angiomatous lymphoid hamartoma in the retroperitoneum presenting with neurologic signs in the legs - Ann. intern. Med. 69, 305.
- Mason, C. B. (1959) - Giant intrathoracic lymph nodes - J. thorac. Surg. 37, 251.
- McBurney, R. P., Clagett, O. T. en McDonald, J. R. (1951) - Primary intrapulmonary neoplasm - Proc. Mayo Clin. 26, 345.
- Mieszczerski, J., Meyer, J. en Welnicki, L. (1965) - Guz miednicy malej typu "lymph node hyperplasia" (A pelvic tumour of the "lymph node hyperplasia" type) - Ginek. pol. 36, 1293.
- Möbius, G. en Schütze, E. (1967) - Zur Klinik und Pathologie des lokalisierten benignen Lymphoms (Angiofollikulären Lymphknotenhyperplasie) - Chirurg 1, 1.
- Offerhaus, L. (1957) - Borderline cases of Hodgkin's disease - Dissertatie, Amsterdam.
- Patterson, R. L. en Heller, E. L. (1943) - Aberrant thymic tissue in the lung with bronchial compression and sudden death during anesthesia - Anesthesiology 4, 233.
- Pemberton de, J. J., Broders, A. C. en Maino, V. J. (1950) - Giant hemolymph node, report of two cases - Surg. Clin. N. Amer. 30, 1147.
- Peremans, J. M. en Nijs, P. A. (1965) - Giant lymph node hyperplasia - Acta clin. belg. 20, 425.



- Pietra, G. (1964) - Hyalinisierende plasmazelluläre Lymphknotenhyperplasie (Castleman) - Schweiz. med. Wschr. 94, 1755.
- Pietra, G. (1964) - Die angio-plasmazelluläre Lymphknotenhyperplasie Castleman im Röntgenbild - Fortschr. Röntgenstr. 101, 665.
- Ramsay, W. N. M. (1957) - The determination of iron in blood plasma or serum - Clin. chim. Acta 2, 214.
- Ramsay, W. N. M. (1957) - The determination of the total iron-binding capacity of serum - Clin. chim. Acta 2, 221.
- Rappaport, H. (1966) - Atlas of tumor pathology. Tumors of the hemopoietic system. Section III Fasc. 8 - Armed Forces Institute of Pathology.
- Sagreiya, K. en Talwar, J. R. (1964) - Mediastinal lymph node hyperplasia - Indian J. Path. Bact. 7, 118.
- Scheidegger, J. J. (1955) - Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse - Internat. Arch. Allergy 7, 103.
- Schillings, P. H. M. (1961) - PAS-positieve insluitsels in reticulumcellen van lymfeklieren en de ziekte van Whipple - Ned. T. Gencesk. 105 II, 1662.
- Schumann, H. J. (1966) - Zur Kenntnis der angiofollikulären Lymphknotenhyperplasie (Zwiebelschalenlymphom) - Zbl. allg. Path. 109, 67.
- Smith, P. W. (1956) In discussie van: Effler, D. B. en McCormack, L. J. - Thymic neoplasms - J. thorac. Surg. 31, 60.
- Stanford, W., Givler, R. en Lawrence, M. S. (1966) - Mediastinal lymph node hyperplasia - J. thorac. cardiovasc. Surg. 52, 303.
- Symmers, D. (1921) - Primary hemangio-lymphoma of the hemal nodes: an unusual variety of malignant tumor - Arch. intern. Med. 28, 467.
- Talamazzi, F. en Ravasi, G. (1965) - Iperplasia angiofolliculare dei linfonodi - Tumori 51, 265.
- Thorburn, J. D., Stephens, H. B. en Grimes, O. F. (1952) - Benign thymoma in the hilus of the lung - J. thorac. Surg. 24, 540.
- Timme, A. H. (1965) - Angiofollicular hyperplasia of an abdominal lymph node - S. Afr. med. J. 356.
- Tung, K. S. K. en McCormack, L. J. (1967) - Angiomatous lymphoid hamartoma - Cancer 20, 526.
- Uhr, J. W. (1964) - The streptococcus, rheumatic fever and glomerulonephritis - The Williams and Wilkins company, Baltimore, Publishers.

- Valkenburg, H. A., Goslings, W. R. O., Bots, A. W., de Moor, C. E. en Lorrier, J. C. (1963) - Attack rate of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. II The epidemiology of streptococcal pharyngitis in one village during a two year period - *New Engl. J. Med.* 268, 694.
- Veneziale, C. M., Sheridan, L. A., Payne, W. S. en Harrison, E. G. (1964) - Angiofollicular lymph node hyperplasia of the mediastinum - *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 47, 111.
- Vermijlen, C., de Vreeker, R. en Verstraete, M. (1963) - A rapid enzymatic method for assay of fibrinogen and fibrin polymerization time - *Clin. chim. Acta* 8, 418.
- Wolfel, D. A., Antonius, J. I. en Cowley, R. A. (1964) - Posterior mediastinal lymph node hyperplasia - *Amer. J. Roentgenol.* 91, 120.
- Zettergren, L. (1960) - Probably neoplastic proliferation of lymphoid tissue (Follicular lympho-reticuloma) - *Acta path. microbiol. scand.* 51, 113.

## DANKBETUIGING

Bij het opstellen van de tekst van dit manuscript heb ik zeer veel hulp ondervonden van Dr A van 't Laar Zijn kritische zin en adviezen waren voor mij zeer waardevol Mevrouw L van 't Laar-Langerveld ben ik bijzonder dankbaar voor haar spontaan aanbod dit werk persklaar te maken, waarbij wel bleek dat ik haar grote ervaring op dit gebied niet had kunnen missen Het voorbereidende typewerk werd verzorgd door Mej G L H M Fssers

Dit proefschrift kon alleen tot stand komen door de medewerking van een aantal patholoog-anatomen en klinici, die mij de klinische gegevens van 11 patienten en de preparaten van de reuzenlymfomen bereidwillig ter beschikking stelden

Dr P J Aleman, chirurg, Diaconessenhuis, Eindhoven  
A Th Ariens, patholoog-anatoom, ziekenhuis "De Goddelijke Voorzienigheid", Sittard  
Dr P M Bakker, patholoog anatoom, Gemeenteziekenhuis, 's Gravenhage  
Dr P F L H M Deckers, internist, St -Joseph Ziekenhuis, Eindhoven  
Prof Dr H Deenstra, longarts, Academisch Ziekenhuis, Utrecht  
Dr L van der Drift, longarts, Het Roode Kruis Ziekenhuis, 's Gravenhage  
Dr H J Gelissen, chirurg, St -Antonius Ziekenhuis, Utrecht  
Dr A de Geus, chirurg, Het Roode Kruis Ziekenhuis, 's Gravenhage  
Th J B de Goede, plastisch chirurg, ziekenhuis "De Goddelijke Voorzienigheid", Sittard  
F A M Hoefsloot, patholoog anatoom, Stichting Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, Eindhoven  
B Koolhaas, longarts, Diaconessenhuis, Eindhoven  
Dr F C Kuipers, patholoog-anatoom, St -Franciscus Gasthuis, Rotterdam  
A Kuyper, kinderarts, Diaconessenhuis, Leiden  
F J Mastenbroek, huisarts, Leiden  
Prof Dr A de Minjer, patholoog-anatoom, Academisch Ziekenhuis, Utrecht  
Prof Dr J F Nuboer, chirurg, Academisch Ziekenhuis, Utrecht  
Dr H Pop, chirurg, Ziekenhuis, Leerdam  
Dr H Reynders, chirurg, Koningin Juliana Ziekenhuis, Hengelo  
J R Romeyn, longarts, St -Franciscus Gasthuis Rotterdam  
M M J E Russel, internist, St -Laurentius Ziekenhuis, Roermond  
W P H A Rijnders, patholoog-anatoom, Pathologisch Strek Laboratorium, Enschede  
Prof Dr Th G van Rijssel, patholoog anatoom, Academisch Ziekenhuis, Leiden  
Prof Dr W J H Schmidt, chirurg, St -Radboud Ziekenhuis, Nijmegen  
Prof Dr E D A M Schretlen, kinderarts, St -Radboudziekenhuis, Nijmegen

M. M. A. Sluis, interniste, "Het Ziekenhuis", Velp.

Dr. H. J. M. Sträter, internist, St.-Elisabeth Ziekenhuis, Winterswijk.

Prof. Dr. J. Swierenga, longarts, St.-Antonius Ziekenhuis, Utrecht.

G. J. Verdonk, patholoog-anatoom, Het Roode Kruis Ziekenhuis, 's Gravenhage.

Prof. Dr. Th. Vossenaar, patholoog-anatoom, Academisch Ziekenhuis, Utrecht.

Dr. Th. W. M. van der Wiel, internist, ziekenhuis "De Goddelijke Voorzienigheid", Sittard.

Th. Wieringa, internist, Ziekenhuis, Leerdam.

Niet vermeld werden, maar evenzeer dank ben ik verschuldigd aan alle patholoog-anatomen die op mijn verzoek in hun archieven naar reuzenlymfomen gezocht hebben.

De microscopische preparaten werden met zeer veel zorg vervaardigd door de heer W. P. H. Lange.

Voorts ben ik dank verschuldigd aan de heer C. P. Nicolassen van de afdeling Medische Illustratie (Hoofd Chr. van Huyzen) die met grote nauwkeurigheid de tekeningen vervaardigde. De reproductie van de röntgenfoto's en het afwerken van de microfoto's werd met groot vakmanschap verzorgd door de afdeling Medische Fotografie (Hoofd A. Reynen).

