

University of Groningen

Panmyelopathie

Wijnja, Lieuwe

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wijnja, L. (1966). *Panmyelopathie: een klinisch onderzoek*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I wordt na een historisch overzicht een indeling van panmyelopathie gegeven. Dit ziektebeeld werd voor het eerst in 1888 beschreven door EHRLICH bij een meisje met anemie, ernstige bloedingen en een vervet beenmerg. Hij gaf aan deze bloedziekte geen bepaalde benaming, maar later werd door VAQUEZ en AUBERTIN (1904) hiervoor de term aplastische anemie geïntroduceerd, met voor ogen een acuut verlopende ziekte met als primair defect een acellulair beenmerg leidende tot pancytopenie.

In de loop der tijden werd aan dit aanvankelijk dus scherp omschreven ziektebeeld een bredere betekenis gegeven, toen bleek, dat het beloop niet noodzakelijkerwijze acuut behoefde te zijn en het beenmerg een normaal of zelfs vermeerderd aantal voorstadia van de bloedcellen kon bevatten. Dit leidde tot verwarring, zodat een aantal andere namen een zeker bestaansrecht kreeg.

Het is echter duidelijk, dat hoewel pancytopenie in het perifere bloed gepaard kan gaan met klinisch zeer verschillende manifestaties, de essentie steeds ligt in het functionele onvermogen van het beenmerg voldoende cellen: erythrocyten, leukocyten en trombocyten, te maken en (of) af te staan aan het perifere bloed, min of meer onafhankelijk van de celrijkdom van het beenmerg. De benaming panmyelopathie lijkt daarom het meest geschikt.

Men kent congenitale vormen van panmyelopathie, die vaak familiair voorkomen. Hierbij kunnen multipele aangeboren afwijkingen voorkomen (syndroom van Fanconi), doch congenitale panmyelopathie kan zich ook voordoen zonder andere congenitale misvormingen.

Naast deze zeldzame congenitale typen kent men de meer frequente vormen van verworven panmyelopathie door ioniserende stralen of tengevolge van geneesmiddelen en andere chemische stoffen op basis van intoxicatie, idiosyncrasie of allergie. In zeldzame ge-

vallen treedt dit syndroom op als complicatie van een gezwel van de thymus (GREEN 1958; HAVARD en SCOTT 1960; ANDERSEN en LADEFOGED 1963).

Wanneer de oorzaak niet kan worden gevonden, moet men volstaan met de diagnose idiopathische panmyelopathie. Soms kan met behulp van de sternumpunctie geen beenmerg worden verkregen ("dry tap") en een beenmergbiopsie toont dan meestal myelofibrose en (of) osteosklerose.

In hoofdstuk II wordt de ontwikkeling van de geneesmiddelen-industrie en de invloed hiervan op de geneeskunde kort gememo-reerd, terwijl een beknopt overzicht wordt gegeven van bloedaf-wijkingen door enkele medicamenten. Deze bloeddyscrasieën kunnen het gevolg zijn van verschillende reactiepatronen. *Intoxicatie* wordt veroorzaakt door absolute of relatieve overdosering. In het eerste geval is de ingenomen dosis in absolute termen te groot, terwijl bij relatieve overdosering de dosis, gemeten met de normale maatstaven, niet is overschreden, maar voor bepaalde personen te groot is.

Een verhoogde aanleg tot het krijgen van ziekteverschijnselen door sommige geneesmiddelen doet zich voor bij *idiosyncrasie*. Deze abnormale gevoeligheid, die zich reeds kan manifesteren bij het eerste contact met het geneesmiddel in kwestie, berust niet op een immunologische basis, maar op een aangeboren defect van de stofwisseling ("inborn error of metabolism").

Noodzakelijk voor het optreden van een *allergische* reactie is een vroeger contact met het betrokken geneesmiddel, waarbij sensibilisatie heeft plaats gevonden. Bloedanomalieën kunnen berusten op een antigeen-antistofreactie, waarbij dus naast het geneesmiddel en de antistof, de perifere bloedcellen als derde element worden betrokken. Over de manier, waarop het mechanisme van de allergische perifere bloedafwijkingen verloopt, bestaan enkele theorieën, die kort worden vermeld. Hiernaast moet men ook rekening houden met sensibilisatie tegen geneesmiddelen, waarbij beenmergcellen worden betrokken (OSGOOD 1953; NIEWEG 1965). Of hierbij humorale dan wel celgebonden antistoffen van primair belang zijn, is onbekend.

In dit hoofdstuk worden daarna 28 ziektegevallen met panmyelopathie beschreven, waarvoor gebruik van geneesmiddelen of contact met andere chemicaliën met zekerheid of een redelijke mate van waarschijnlijkheid verantwoordelijk is te achten.

Zes patiënten worden besproken met panmyelopathie na het gebruik van *chlooramfenicol*, in doses variërend van 40 tot 140 g, ingenomen over een tijdsverloop van 3 tot 12 maanden. De eerste beide patiënten, opgenomen in 1959, werden destijds uitvoerig beschreven in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (VAN DER HEM e.a. 1961). Vier patiënten met een zeer celarm beenmerg en hoge temperatuur overleden na een kortdurend foudroyant ziektebeeld aan massale bloedingen. Eén patiënt, waarbij het beenmerg niet duidelijk celarm was, vertoont 5 jaar na een periode van pancytopenie nog steeds een geïsoleerde trombocytopenie en bij een ander herstelde het trombocytental zich pas na 3 jaar.

De Registry on Blood Dyscrasias (Council on Drugs, American Medical Association) stelt, dat een causaal verband tussen een bloedafwijking en een bepaald geneesmiddel alleen mag worden aangenomen, als het geneesmiddel in een periode van een half jaar voorafgaande aan het stellen van de diagnose werd toegediend. Dit uitgangspunt is dus feitelijk onjuist, hoewel het om praktische redenen bruikbaar is.

Hoewel reeds sinds 1950 op de gevaren van *chlooramfenicol* is gewezen, wordt panmyelopathie na gebruik van dit geneesmiddel nog veelvuldig waargenomen (SHARP 1963; LAHAYE e.a. 1964). Op grond van zijn ervaring heeft DAMESHEK hierover in 1960 het volgende gezegd: "The tragic thing about all these seriously ill cases, most of whom died, is that this drug need never have been given".

Herhaalde kuren van verscheidene weken zijn met name gevaarlijk. Continue onderhoudstherapie (bijv. 500 mg per dag) als preventieve maatregel bij chronische bronchitis, is niet gerechtvaardigd. Een juiste indicatie voor het gebruik van *chlooramfenicol* is typhus abdominalis. Het is slechts bij uitzondering geïndiceerd bij de z.g. andere salmonellosen. Furazolidon (Furoxone) en ampicilline (Penbritin) hebben over het algemeen bij de behandeling van paratyfus een gunstig effect op de klinische toestand, maar bij ernstig zieke, brakende patiënten, die parenterale medicatie behoeven, verdient *chlooramfenicol* de voorkeur, omdat het beter dan ampicilline met de gal wordt uitgescheiden. Het gebruik van *chlooramfenicol* is ook gerechtvaardigd bij andere infecties, als we mogen aannemen dat het oorzakelijk micro-organisme bij uitstek gevoelig is voor dit genees-

middel. In veel gevallen vereist dit in vitro bepalingen van de bacteriële resistentie.

Wij observeerden een drietal patiënten met panmyelopathie na het gebruik van *anticonvulsiva*, toegediend als fenobarbital en primidon bij één patiënte en als fenobarbital en fenytoïne bij de andere patiënten. De structuurformules van fenobarbital, primidon en fenytoïne vertonen een duidelijke gelijkenis met het oxazolidinepreparaat trimethadion en het hydantoïne-derivaat mefenytoïne; geneesmiddelen die met zekerheid panmyelopathie kunnen veroorzaken (A.M.A. 1962-I). Bij één patiënte was het opvallend, dat pas een remissie optrad nadat niet alleen fenytoïne maar ook fenobarbital was weggelaten. Naast dit feit, worden andere argumenten naar voren gebracht, die erop wijzen dat barbituraten een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan van panmyelopathie.

Eveneens worden 3 patiënten besproken met panmyelopathie na chronisch contact met *benzeen*. Zij werkten allen in dezelfde rubberverwerkende fabriek, waar benzeen wordt gebruikt bij de fabricage van elastiek. Er werd een partiële remissie bereikt, gekenmerkt door een normaal hemoglobinegehalte met een geringe tot ernstige leukopenie en (of) trombocytopenie. Verdere controle van onze patiënten is gewenst, aangezien met een mogelijk optreden van leukemie rekening moet worden gehouden (DEGOWIN 1963; VIGLIANI en SAITA 1964).

De enige manier om benzeenintoxicatie te voorkomen is, over te gaan op andere oplos- en verdunningsmiddelen, bijv. toluen. Andere preventieve maatregelen worden vermeld.

Wij zagen een drietal zieken met panmyelopathie met latente hemolyse, die kortere of langere tijd vóór het optreden van de eerste ziekteverschijnselen waren blootgesteld aan diverse *insecticiden* (D.D.T., Lindaan, diazinon, DNC), in een slecht geventileerde ruimte. Het waren allen boeren.

Hoewel het optreden van panmyelopathie na contact met deze bestrijdingsmiddelen evident is (zie: A.M.A. 1962-I; SÁNCHEZ-MEDAL e.a. 1963; MOESCHLIN 1964), blijft de bewijsvoering hiervoor vaak moeilijk en is bij onze patiënten voorlopig nog onvolledig.

Een vrouw met reumatoïde artritis wordt besproken, die bij ons werd opgenomen met pancytopenie en vervet beenmerg na het gebruik van het *antimalaria-middel* hydroxychloroquine (Plaquenil).

Over dit onderwerp zijn verder weinig casuïstische mededelingen te vinden. Argumenten voor een immunologische genese worden naar voren gebracht.

Het gebruik van *sulfonamiden* gaf bij 2 jonge vrouwen en een jonge man aanleiding tot de ziekte. De eerste patiënte ontwikkelde na het gebruik van sulfamerazine (Percoccide) hemolytische anemie, aanvankelijk gepaard gaande met leukocytose, doch later manifesteerde zich pancytopenie met celarm beenmerg. Herhaling van de toediening van het geneesmiddel leidde tot een selectieve erythroïde aplasie. In de loop van 3 jaar trad een complete remissie op. De tweede patiënte ontwikkelde panmyelopathie na het gebruik van een lage dosis sulfadimethoxine (Madribon), waarvan met name ook het optreden van pancytopenie bekend is. De derde patiënt was als kind elders opgenomen wegens anemie en leukopenie in aansluiting aan mazelenpneumonie, waarvoor hij was behandeld met sulfamerazine (Percoccide). Wegens recidiverende luchtweginfecties kreeg hij later nog enige malen sulfonamiden toegediend.

Dat de laatste jaren de meeste publicaties over schadelijke nevenwerkingen door sulfonamiden speciaal betrekking hebben op de langwerkende preparaten sulfadimethoxine (Madribon) en sulfamethoxy-pyridazine (Kynex), vindt waarschijnlijk zijn oorzaak in het feit, dat deze preparaten momenteel veel worden gebruikt. Zij zijn ons inziens niet noodzakelijkerwijze meer toxisch dan oudere sulfapreparaten.

Dat *sedativa* panmyelopathie kunnen veroorzaken, wordt, afgezien van de opmerkingen over fenobarbital, gedemonstreerd aan de ziektegeschiedenis van een patiënt, die circa 12 kg carbromal (Diacid) had gebruikt. Opvallend waren een zeer celrijk beenmerg met z.g. ring-sideroblasten. Het onderzoek naar de ijzerhuishouding met behulp van ^{59}Fe toonde aan, dat er een ernstige stoornis van de ijzerincorporatie bij de haemsynthese bestond. Na staken van het geneesmiddel trad een reticulocytencrise op, leidende tot een complete remissie. Op de relatie van deze stoornis tot de z.g. sideroachrestische anemie wordt ingegaan.

Wij observeerden de laatste 3 jaar 5 patiënten met panmyelopathie na langdurig gebruik van *acetosal*. Het waren allen vrouwen, in leeftijd variërend van 40 tot 79 jaar. Zij gaven toe in de loop der

jaren een grote hoeveelheid acetylsalicylzuur gebruikt te hebben, die volgens ruwe schatting varieerde van 1,5 tot 20 kg.

Twee van hen kregen een partiële remissie en 3 vertoonden een complete remissie, nadat het gebruik van dit geneesmiddel was gestaakt.

Een provocatieproef, uitgevoerd bij 2 patiënten die een normaal of vrijwel normaal bloedbeeld verkregen na staken van het geneesmiddel, toonde in het ene geval een snelle daling van het aantal trombocyten op 3 g acetylsalicylzuur per dag. Een etmaal nadat het geneesmiddel werd gestopt waren de plaatjes weer gestegen tot het uitgangsniveau. De andere patiënte vertoonde na toediening van acetosal een geleidelijke daling van trombocyten en granulocyten in de loop van 5 weken. Vier dagen nadat de acetosal werd gestaakt was het aantal trombocyten en leukocyten weer gestegen.

Hoewel aanvullende onderzoeken noodzakelijk zijn voordat men de volledige betekenis van dit geneesmiddel bij het ontstaan van pancytopenie kan bepalen, wijzen deze klinische waarnemingen er naar onze mening op, dat het niet veilig is te stellen dat "aspirin is innocent of the potential for hematotoxicity", zoals door de Registry on Blood Dyscrasias wordt gedaan (A.M.A. 1965).

De corrosieve werking op de maagmucosa, die algemeen bekend is sinds ongeveer 10 jaar (zie: STUBBÉ 1963), het meer recent ontdekte effect bij trombocytopenie (NIEWEG e.a. 1963) en de mogelijke rol bij beenmergbeschadiging, doen ons twijfelen aan de juistheid van de recente "headline" in het weekblad "Time" (1964), dat "the world's cheapest drug is also the best".

Een drietal patiënten was blootgesteld aan *diverse chemische stoffen* (oplosmiddelen, analgetica, slaapmiddelen), zodat het onmogelijk was uit te maken welke stof voor het ontstaan van de bloedanomalie van betekenis geweest kan zijn. Verscheidene clinici maken melding van deze moeilijkheid (BOMFORD en RHOADS 1941; MOHLER en LEAVELL 1958; SCOTT e.a. 1959). Na het weglaten van de geneesmiddelen en toediening van een anabool steroïd kreeg één patiënt een complete remissie. Bij een ander gingen recidiverende ontstekingen steeds gepaard met een rechute, maar na intensieve bestrijding van infecties volgde tenslotte eveneens een complete remissie. Uit deze ziektegevallen blijkt, dat men zich soms met een waarschijnlijkheidsdiagnose tevreden moet stellen en het contact met de desbetreffende chemische stoffen moet ontraden.

In hoofdstuk III worden 15 patiënten besproken met panmyelopathie, waarvoor geen oorzaak kon worden aangegeven. Dit is 34 pct. van het totale aantal ziektegevallen van primaire en secundaire verworven panmyelopathie zonder beenmergfibrose tezamen.

Binnen 2 jaar succombeerde meer dan 60 pct. van hen, hetgeen in sterke tegenstelling staat tot de veel lagere mortaliteit bij de groep met secundaire panmyelopathie. Het feit dat het merendeel (n.l. 80 pct.) van onze patiënten met z.g. primaire panmyelopathie bij het begin van de ziekte ouder was dan 50 jaar, zal hierbij zeker van invloed zijn geweest. Er zijn geen overtuigende argumenten, die erop wijzen dat idiopathische panmyelopathie een andere etiologie heeft dan panmyelopathie na het gebruik van geneesmiddelen en andere chemicalieën.

In dit hoofdstuk wordt tevens ingegaan op de invloed van zwangerschap op panmyelopathie. Ook bij een partiële remissie is naar onze mening graviditeit gecontraïndiceerd. Wanneer een complete remissie is opgetreden, kan zwangerschap waarschijnlijk na een langere observatieperiode worden toegestaan.

Wij observeerden een zevental zieken lijdende aan panmyelopathie met beenmergfibrose (myelofibrose met myeloïde metaplasie, M.M.M.). Zij worden besproken in hoofdstuk IV. De ziektegeschiedenis van één der patiënten leert ons dat bij de differentiatie ten opzichte van chronische myeloïde leukemie, fouten kunnen worden gemaakt, maar dat deze differentiatie wel mogelijk is.

De beschreven observaties, alsmede enige waarnemingen uit de literatuur, bevatten een aantal argumenten, die erop wijzen dat het onjuist is dit ziektebeeld tot de z.g. myeloproliferatieve ziekten te rekenen. Het is naar onze mening rationeel deze ziekte te beschouwen als vorm van panmyelopathie met als kenmerk beenmergfibrose, leidende tot compensatoire extramedullaire hemopoëse. Hiervoor pleit, dat bij één der besproken patiënten een geleidelijke overgang van beenmergaplasie naar beenmergfibrose kon worden waargenomen met behulp van herhaalde beenmergbiopsieën. Het is niet alleen van academisch belang M.M.M. te scheiden van de neoplastische ziekten, aangezien er therapeutische consequenties aan zijn verbonden. De behandeling met busulfan en miltbestraling leidt bij deze ziekte met verminderde hemopoëtische reserves zo gemakkelijk tot complicaties, dat deze therapie nauwelijks meer gerechtvaardigd is te noemen.

WAITZ e.a. (1963) hebben dit bondig geformuleerd toen zij zeiden: „Cette maladie représente à l'heure actuelle un *noli me tangere*”.

Hoofdstuk V bevat een bespreking van 2 patiënten met aangeboren panmyelopathie. De eerste patiënte vertoont alle verschijnselen die erop wijzen, dat wij hier met een klassiek voorbeeld van het syndroom van Fanconi te maken hebben. Bij de tweede patiënt ontbreken voor deze diagnose een aantal kenmerken. Zijn ziektegeschiedenis geeft echter ons inziens wel voldoende argumenten, die de diagnose congenitale panmyelopathie wettigen. Beide patiënten kregen een normaal hemoglobinegehalte na toediening van methandrostenolon (Dianabol). Het verhoogde voorkomen van foetaal hemoglobine is niet pathognomonisch voor de aangeboren vormen.

In hoofdstuk VI wordt een overzicht gegeven over de huidige therapeutische mogelijkheden met betrekking tot panmyelopathie. De behandeling behoort hierbij steeds gericht te zijn op de volgende punten:

1. Het opsporen van de oorzaak en eventueel voorkómen van verder contact met het schadelijk agens.
2. De bestrijding en eventuele preventie van de gevolgen van beenmerginsufficiëntie: infecties, bloedingen en bloedarmoede.
3. Het nemen van maatregelen ter stimulering van hemopoëse en beperking van afbraak van circulerende bloedcellen.

Vaak komt men voor moeilijkheden te staan bij het zoeken naar de oorzaak bij individuele gevallen van panmyelopathie. Men moet bijv. rekening houden met het gebruik van niet door een arts voorgeschreven geneesmiddelen, die naar believen kunnen worden verkregen bij drogist of winkelier, o.a. analgetica, slaapmiddelen en anti-histaminica. Deze dragen allang niet meer het stempel van een geneesmiddel en worden door de patiënt dan ook zelden als zodanig genoemd. Als uit de anamnese gebruik van één of meer medicamenten naar voren is gekomen, rijst het probleem uit te maken of het gebruikte middel, of welk middel van een combinatie, van belang is. Waardevolle bronnen hierbij zijn het werk van MEYLER (*Side effects of drugs*), MOESCHLIN (*Klinik und Therapie der Vergiftungen*), BERNARD e.a. (*Les cytopénies médicamenteuses*) en het *Yearbook of Medicine*, evenals de gegevens van de Registry on Blood Dyscrasias.

Hoewel bloedtransfusies nog altijd een hoeksteen van de behandeling vormen, is een spaarzaam gebruik hiervan aan te bevelen, aan-

gezien zich complicaties kunnen voordoen, zoals: (anicterische) hepatitis, stapeling van ijzerhoudend pigment en reacties van immunologische aard. Naar onze mening kan worden gesteld, dat transfusie bij een hemoglobinegehalte hoger dan 10 g/100 ml meestal niet noodzakelijk is. Als de klinische verschijnselen van bloedarmoede transfusie noodzakelijk maken, geven wij de voorkeur aan suspensies van erythrocyten, teneinde de vorming van antistoffen tegen antigenen van leukocyten, trombocyten en plasma-bestanddelen tot een minimum te beperken.

De betekenis van infecties voor het ziektebeloop van lijders aan panmyelopathie is tweeledig. Enerzijds predisponeert deze ziekte tot het krijgen van ernstige ontstekingsprocessen en door de verminderde weerstand kunnen ook commensale micro-organismen een gevaar voor de patiënt vormen. Een ongunstige invloed hebben hierbij ook de corticosteroiden, waarmee deze patiënten niet zelden worden behandeld (SYMMERS 1965). Anderzijds vormen reeds betrekkelijk geringe infecties een zware belasting voor het beenmerg van lijders aan panmyelopathie, wat onder normale omstandigheden al op het maximum van zijn capaciteit moet functioneren. Infecties gaan bij deze patiënten dan ook vaak gepaard met een rechute, die soms moeizaam valt te corrigeren en vaak tot de dood leidt (zie: tabel XIV). Met zorgvuldige bestrijding van ontstekingsprocessen kan een aanzienlijke verbetering worden bereikt, ook van de hematologische status. Het lijkt of men hierdoor soms een vicieuze cirkel kan doorbreken. Hierbij verdienen middelen met bactericide eigenschappen de voorkeur.

De verworven hemorragische diathese, die bij deze ziekte vaak bestaat door het tekort aan trombocyten, kan worden bestreden met de toediening van vers bloed, opgevangen in gesiliconeerd glas of plastic materiaal, om het verlies aan plaatjes door beschadiging tot een minimum te beperken. In een aantal gevallen zal het gebruik van trombocytenconcentraten aangewezen zijn, zoals bij ernstige toestanden door profuse bloedingen of vóór een noodzakelijke operatieve ingreep. Wanneer langdurige behandeling is vereist, moet men rekening houden met de vorming van antistoffen tegen getransfundeerde trombocyten, leidende tot transfusiereacties en versnelde afbraak van de donorplaatjes.

Bij jonge vrouwen kan de profuse menstruatie in belangrijke mate

het ziektebeeld bepalen, zodat toepassing van progestatieve stoffen aangewezen kan zijn. Soms kan in deze gevallen ook met epsilon-aminocaproonzuur (EACA) een gunstige invloed op het bloedverlies worden verkregen.

De behandeling van de aangeboren vorm van panmyelopathie is door de toepassing van anabole steroïden, wegens de stimulatie van de hemopoëse hierbij, zeer verbeterd. Anabolica hebben minder nevenwerkingen dan testosteron en zijn niet minder effectief. Combinatie met corticosteroïden is blijkens onze ervaringen niet nodig om hiermee een remissie te verkrijgen. Bij chronische panmyelopathie van het verworven type verbetert het bloedbeeld soms ook tijdens therapie met anabole steroïden. Orale toediening van deze preparaten - en andere noodzakelijke geneesmiddelen - verdient de voorkeur, omdat injecties uitgebreide hematomen bij patiënten met een laag aantal trombocyten kunnen veroorzaken.

Wegens de androgene nevenwerkingen moeten anabolica met voorzichtigheid en op strenge indicatie worden toegediend aan vrouwen en kinderen. Na langdurige toediening moet men ook rekening houden met het optreden van intrahepatische cholestase.

Met het verrichten van splenectomie zij men uiterst terughoudend, met name bij acute panmyelopathie en bij die ziektegevallen waarbij tevens beenmergfibrose bestaat.

De mogelijke voor- en nadelen van behandeling met corticosteroïden moeten bij de individuele patiënt ampel worden overwogen. Vaak staat toediening van deze geneesmiddelen gelijk met een noodsporging. Men dient te bedenken, dat de ernst van de ziekte op zichzelf geen rechtvaardiging is voor een dergelijke maatregel. Als men echter meent voldoende gronden te hebben voor het toepassen van corticosteroïden, moet men beginnen met een hoge dosis (bijv. 1,5-2 mg prednison per kg lichaamsgewicht) en de patiënt scherp observeren. Als deze behandeling na 3 à 4 weken geen gunstig effect heeft, moet men de toediening staken. Men dient zich te realiseren, dat corticosteroïden het reeds gestoorde afweermecanisme tegen infecties verzwakken en tegelijkertijd de verschijnselen van een gevaarlijke invasie door micro-organismen kunnen maskeren.

Concluderend kunnen wij met betrekking tot de behandeling dus zeggen, dat het alleen bij een minderheid van de patiënten met panmyelopathie mogelijk is de gestoorde productie van bloedcellen te

stimuleren door toediening van anabole steroïden en corticosteroïden. Daarom is de behandeling momenteel bij een groot aantal patiënten nog voornamelijk symptomatisch. Een volhardend, zorgvuldig beleid blijkt in deze gevallen echter vaak de moeite te lonen. Als men de patiënt door een aantal symptomatische maatregelen, met als doel de klinische verschijnselen van beenmerginsufficiëntie te verlichten, voor de hem dreigende gevaren behoedt en erin slaagt het causale agens te elimineren, is in veel gevallen geheel of gedeeltelijk herstel mogelijk.

SUMMARY

After a historical review a classification of panmyelopathy is given in chapter I. In 1888 this syndrome was described for the first time by EHRlich in a girl with anemia, serious hemorrhages and a fatty bone marrow. He did not give a special name to this disorder, but later VAQUEZ and AUBERTIN (1904) introduced the name aplastic anemia, indicating an acute disease with as the primary defect an acellular bone marrow leading to pancytopenia.

In the course of time this originally clear-cut designation was given a broader meaning when it became obvious that the disease did not necessarily run an acute course and that the bone marrow might contain a normal or even increased number of blood cell precursors. This led to confusion, so that a number of other names has been used. It is however clear, that the essential functional defect - the inability of the bone marrow to make sufficient red cells, leukocytes and platelets available to the peripheral blood - is more or less independent of the degree of cellularity of the bone marrow. Bone marrow insufficiency may give rise to a great variety of clinical symptoms and may be due to different causes. The comprehensive term panmyelopathy appears therefore the most suitable.

One can distinguish congenital forms of panmyelopathy that often occur in certain families. In the first type multiple congenital defects occur (Fanconi's syndrome), but congenital panmyelopathy can also present itself without other congenital malformations. Acquired panmyelopathy is much more common and may be due to exposure to ionizing radiations or to drugs and other chemicals. In rare cases this syndrome occurs as a complication of a tumor of the thymus (GREEN 1958; HAVARD and SCOTT 1960; ANDERSEN and LADEFOGED 1963). When the cause of the disorder cannot be established the term idiopathic panmyelopathy has to be used.

Sometimes bone marrow cannot be obtained by a sternal puncture ("dry tap") and a bone marrow biopsy then usually shows myelofibrosis and (or) osteosclerosis.

In chapter II the development of the drug industry and the influence of this on modern medicine is briefly summarized, while a short review is given of blood dyscrasias associated with drugs. These blood anomalies can be explained by various mechanisms. *Intoxication* is caused by absolute or relative overdosage. In the first case the ingested dose is too large in absolute terms, while in relative overdosage the dose is not exceeded according to the usual criteria, but is too large for the individual concerned.

In *idiosyncrasy* there is an increased susceptibility to the harmful effects of some drugs. Clinical symptoms may develop at the first exposure. This type of abnormal sensitivity is not based on an immunologic mechanism but on an "inborn error of metabolism".

For the occurrence of an *allergic* reaction prior exposure to the drug concerned is essential for the development of sensibilisation. Allergic blood dyscrasias may be due to an antigen-antibody-reaction, involving the circulating peripheral blood cells as a third element.

Some theories have been proposed about the way in which these immunological blood dyscrasias develop. These are briefly reviewed. One should also keep in mind the possibility of allergic reactions to drugs primarily involving bone marrow cells (OSGOOD 1953; NIEWEG 1965). It is not known if humoral or cell bound antibodies are the essential pathogenic factor in this condition.

In this chapter 28 cases of panmyelopathy are reported for which the use of drugs or contact with other chemicals is considered responsible either with certainty or with a fair degree of probability.

Six patients are discussed who developed panmyelopathy after the use of *chloramphenicol*, in amounts ranging from 40 to 140 gm, ingested over a period of 3 to 12 months. The first 2 patients, who were admitted in 1959, have previously been described in detail in the *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (VAN DER HEM et al. 1961).

Four patients with a very hypoplastic marrow and high fever died of massive bleeding after a short illness. One patient with a nearly normo-cellular bone marrow still shows an isolated decrease

of the platelet count 5 years after an episode of pancytopenia while in another patient the number of thrombocytes was restored to normal only after 3 years. According to the Registry on Blood Dyscrasias (Council on Drugs, American Medical Association), one may accept a causal relationship between a blood dyscrasia and a drug only when this drug has been administered in a period of 6 months before the diagnosis is made. In actual practice this supposition is therefore not quite correct, although it is useful for clinical purposes.

Though the dangers of chloramphenicol have been stressed repeatedly since 1950, panmyelopathy due to the use of this drug is regularly observed (SHARP 1963; LAHAYE et al. 1964). In 1960 DAMESHEK has stated on the basis of his extensive experience: "The tragic thing about all these seriously ill cases, most of whom died, is that this drug need never have been given". Repeated courses of chloramphenicol over several weeks are especially dangerous. Continuous maintenance treatment (e.g. 500 mg per dag) as a preventive measure in chronic bronchitis is not justified.

A valid indication for this drug is typhoid fever. It is indicated only in exceptional circumstances in the other types of salmonellosis. In the treatment of these disorders furazolidone (Furoxone) and ampicillin (Penbritin) may have a favourable effect on the clinical condition, but in the seriously ill, vomiting patient chloramphenicol is preferred since it is excreted in the bile to a greater extent than ampicillin. The use of chloramphenicol is also justified in other infections, when we may assume that the causal microorganism is especially sensitive to this drug. In many cases this requires *in vitro* determinations of bacterial resistance.

We observed 3 cases of panmyelopathy after the use of *anticonvulsant drugs*; a combination of phenobarbital and primidone in one patient and of phenobarbital and phenytoin in 2 patients. The molecular structures of phenobarbital, primidone and phenytoin show a strong similarity to those of the oxazolidine preparation trimethadione and the hydantoin derivative methoin; drugs which are considered with certainty to cause panmyelopathy (A.M.A. 1962-I). In one patient it was striking that a remission did not occur until the use not only of phenytoin but also of phenobarbital was discontinued. Other arguments are mentioned which indicate that

barbiturates may play an important role in the development of panmyelopathy.

In addition 3 patients are described with panmyelopathy after chronic exposure to *benzene*. They all worked in the same rubber processing factory. A partial remission developed, characterized by a normal hemoglobin level with a slight to serious leukopenia and (or) thrombocytopenia. A follow-up of these patients is desirable, since the possible occurrence of leukemia has to be kept in mind (DEGOWIN 1963; VIGLIANI and SAITA 1964).

We saw 3 other patients with panmyelopathy and latent hemolysis; these people had been exposed to various *insecticides* (DDT, gamma benzene hexachloride, diazinon, dinitrocresol) in a badly ventilated space some time before the occurrence of the first symptoms. They were all farmers. Though the occurrence of panmyelopathy after exposure to these pesticides is generally accepted (vid.: A.M.A. 1962-I; SÁNCHEZ-MEDAL et al. 1963; MÖESCHLIN 1964), it is often difficult to establish the pathogenetic significance of these chemicals in the individual patient. In our patients, who used insecticides in their work, the evidence is suggestive but still incomplete.

A woman with rheumatoid arthritis is discussed who was admitted with pancytopenia and a fatty bone marrow after the use of the *antimalarial* hydroxychloroquine (Plaquenil). At the present time only a few case reports about the association of this drug with blood dyscrasias are available. Arguments for an immunological pathogenesis are presented.

The use of *sulfonamides* was a causal factor in 2 young woman and one young man. After the use of sulfamerazine (Percocside) the first patient showed hemolytic anemia initially associated with leukocytosis, but later on pancytopenia with a hypoplastic bone marrow developed. Re-administration of the drug led to a selective erythroid aplasia. In the course of 3 years a complete remission occurred. The second patient developed panmyelopathy after the use of a small dose of sulfadimethoxine (Madribon). The association of this drug with pancytopenia was previously established (A.M.A. 1962-I). The third patient had been hospitalized as a child because of anemia and leukopenia after measles complicated by bronchopneumonia, for which he was treated with sulfamerazine (Percocside). Because of repeated respiratory tract infections he later re-

ceived sulfonamides again on several occasions. The fact that the greater part of recent publications about the side effects of sulfonamides are especially concerned with the long acting preparations sulfadimethoxine (Madribon) and sulfamethoxypyridazine (Kynex) is probably due to the more frequent use of these preparations nowadays. They do not necessarily have to be considered more toxic than the older sulfonamides.

That the use of *sedatives* may result in panmyelopathy is, apart from the previously mentioned observation about phenobarbital, demonstrated by the case history of a patient who had ingested approximately 12 kg of carbromal (Diacid). The very cellular marrow with ringed sideroblasts was striking. Ferrokinetic studies with radioactive iron showed that there existed a serous impairment of the iron incorporation in the synthesis of heme. After withdrawal of the drug a reticulocytosis occurred followed by a complete remission. The relation of this disorder to the so-called sidero-achrestic anemia is discussed.

During the past 3 years we have observed 5 patients with panmyelopathy after prolonged ingestion of *acetylsalicylic acid*. They were all women, in age ranging from 40 to 79 years. They admitted to have ingested over the years amounts of acetylsalicylic acid ranging from 1,5 to 20 kg by rough estimation. Two of them had a partial and 3 a complete remission after the use of acetylsalicylic acid was discontinued. A provocation test performed in 2 of the patients who had a normal or nearly normal blood picture after the withdrawal of the drug, showed in one case a rapid decrease of the platelet count on 3 gm acetylsalicylic acid per day. Twenty-four hours after the drug was discontinued the platelets had risen to the original level. The other patient showed a moderate insidious decrease of the platelets and the granulocytes over 5 weeks on the drug. Four days after the acetylsalicylic acid was stopped the platelet and the leukocyte count had risen again to normal values.

While additional studies are necessary before one can definitely evaluate the significance of this drug in pancytopenia, these clinical observations indicate that it is not safe to assume that "aspirin is innocent of the potential for hematotoxicity", as is done by the Registry on Blood Dyscrasias (A.M.A. 1965). The well-established corrosive effect on the gastric mucous membrane which has been

widely known for about 10 years (vid.: STUBBÉ 1963), the more recently discovered significance in thrombocytopenia (NIEWEG et al. 1963) and the possible involvement in bone marrow damage make us doubt the recent statement in the weekly "Time" (1964) that "the world's cheapest drug is also the best".

Three patients had been exposed to *various chemicals* (solvents, analgesics, sleeping drugs) so that it was impossible to determine which chemical was of importance in the development of the blood dyscrasia. Several authors have referred to this difficulty (BOMFORD and RHOADS 1941; MOHLER and LEAVELL 1958; SCOTT et al. 1959). After the withdrawal of the drug and administration of an anabolic steroid a complete remission was obtained in one case. In another patient recurrent infections were always associated with a hematologic relapse, but after intensive treatment of the infections a complete remission eventually occurred. From these case histories it appears that one has sometimes to be content with an educated guess and should dissuade contact with the chemicals in question.

In chapter III 15 patients with panmyelopathy are discussed, for which the cause could not be indicated. This number constitutes 34 percent of the total number of cases of primary and secondary acquired panmyelopathy without fibrosis of the bone marrow. Within 2 years more than 60 percent of them died, which is a marked contrast to the much lower mortality in the group with secondary panmyelopathy. The fact that the majority (viz. 80 percent) of our patients with so-called primary panmyelopathy was older than 50 years at the beginning of the disease, may have been of influence.

There are no convincing arguments for the possibility that in idiopathic panmyelopathy the etiology differs from that of panmyelopathy induced by the use of drugs and other chemicals. In this chapter the influence of pregnancy on panmyelopathy is also discussed. As long as only a partial remission exists, we believe that pregnancy is contra-indicated. When a complete remission has occurred, pregnancy can be allowed in our opinion only after a prolonged period of observation.

In chapter IV 7 patients suffering from panmyelopathy with bone marrow fibrosis (myelofibrosis with myeloid metaplasia, M.M.M.) are discussed. The case history of one of these patients showed us that in the differential diagnosis between this disease and chronic mye-

loid leukemia, mistakes can be made. However this differentiation is usually possible. The described observations as well as some reports from the literature provide a number of arguments which indicate that it is incorrect to include this disease among the so-called myeloproliferative disorders. In our opinion it is reasonable to consider this disease as a form of bone marrow damage with fibrosis as a characteristic feature leading to compensating extramedullary hemopoiesis. This is supported by the fact that in one of the discussed patients an insidious transition from bone marrow aplasia to bone marrow fibrosis could be observed with the help of repeated bone marrow biopsies. It is not only of academic importance to separate M.M.M. from the neoplastic diseases, since there are therapeutic implications. The administration of busulfan and irradiation of the spleen so easily lead to serious manifestations of impaired hemopoiesis in these subjects with bone marrow insufficiency that these methods of treatment are hardly justifiable. WAITZ et al. (1963) have succinctly expressed this when they stated: „Cette maladie représente à l'heure actuelle un *noli me tangere*”.

Chapter V consists of a discussion of 2 patients with congenital panmyelopathy. The first patient shows the symptoms characteristic of a classic Fanconi's syndrome. In the second patient the case history gives sufficient arguments to justify the diagnosis of congenital panmyelopathy, though most of the features of Fanconi's syndrome are lacking. In both patients a normal hemoglobin level was obtained by the oral administration of methandrostenolone (Dianabol) alone. The presence of fetal hemoglobin is not pathognomonic for the congenital forms.

In chapter VI a synopsis is given of the present-day therapeutic possibilities with respect to panmyelopathy. The treatment should always be based on the following points:

1. The detection of the cause and possibly the prevention of further exposure to the noxious agent.
2. The treatment or if possible the prevention of the clinical manifestations of bone marrow failure: infection, hemorrhage and anemia.
3. Measures designed to stimulate hemopoiesis and to decrease lysis of circulating blood cells.

There are many difficulties in the investigation of the cause in

individual cases of panmyelopathy. One should e.g. take into account the use of drugs, not prescribed by a doctor, which can freely be obtained from the druggist or shopkeeper; among others are analgesics, sleeping drugs and anti-histamines. For a long time now these household preparations have not been considered therapeutic drugs, and are rarely as such mentioned by the patients.

When the use of one or more drugs becomes clear from the history, the problem arises of determining if this substance is of causal importance. Valuable reference sources for this are the work of MEYLER (*Side effects of drugs*), MOESCHLIN (*Klinik und Therapie der Vergiftungen*), BERNARD et al. (*Les cytopénies médicamenteuses*), the *Yearbook of Medicine*, and the data of the Registry on Blood Dyscrasias.

Though blood transfusions still are an important part of the treatment, a sparing use of blood is to be recommended, since complications may develop such as (anicteric) hepatitis, abnormal deposition of iron and reactions of immunological origin. Clinical experience suggests that transfusion is usually not required at a hemoglobin level higher than 9-10 mg/100 ml. If clinical signs and symptoms of anemia make transfusion necessary, we prefer to administer red cell suspensions, because we hope to minimize sensitisation to antigens derived from leukocytes, platelets or plasma components.

The significance of infections in patients with panmyelopathy is twofold. On the one hand the disease predisposes to serious infections. Because of the decreased resistance even commonplace saprophytes or commensals that under ordinary circumstances are virtually incapable of causing disease, may be dangerous for the patient. In this respect the use of corticosteroids with which these patients are often treated may be harmful (SYMMERS 1965). On the other hand even relatively minor infections constitute a heavy burden for the hemopoietic apparatus of patients suffering from panmyelopathy, which under normal conditions already must function at its maximum capacity. Infections in these patients are often associated with a hematologic relapse, which can sometimes be corrected only with difficulty and not infrequently leads to death (vid.: table XIV). With adequate treatment of infections a notable improvement also of the hematological status often can be reached. It seems as if one can sometimes break a vicious circle in this way. In the treatment

of infections chemotherapeutic drugs with bactericidal qualities are preferably used.

The hemorrhagic diathesis, which often exists because of the lack of platelets, can be treated by the administration of fresh blood collected in siliconized or plastic containers. In a number of cases the use of platelet concentrates will be necessary, e.g. in cases with serious internal or external hemorrhage, or before a necessary surgical intervention. When prolonged treatment is required, one should take into account the possible iso-immunisation against transfused thrombocytes, which may lead to rapid destruction of these donor platelets.

In young women profuse menstruation can influence the course of the disease to an important extent. Application of progestative drugs is therefore indicated to suppress menstruation. Sometimes a favourable effect on menstrual blood loss can be obtained with epsilon-aminocaproic acid (EACA) in these cases.

The treatment of the congenital types of panmyelopathy is greatly improved by the application of anabolic steroids because of their marked stimulation of hemopoiesis in this condition. Combination with corticosteroids is not necessary for obtaining a remission, but may be useful for preventing the effect of anabolic steroids on bone development in children. In chronic panmyelopathy of the acquired type the blood picture sometimes also seems to improve during treatment with anabolic steroids.

Because of the androgenic side effects anabolic steroids should be administered with caution, especially in women and children. After prolonged administration intrahepatic cholestasis also may develop.

One should be extremely cautious in advising splenectomy particularly in those cases in which the marrow is hypocellular or where bone marrow fibrosis exists. This operation is also very dangerous in acute panmyelopathy.

The possible benefits and disadvantages of treatment with corticosteroids should be amply considered in the individual patient. Administration of corticosteroids should be considered an ultimum refugium. One should keep in mind that the gravity of the disease as such is not a justification for such a measure.

When one nevertheless believes to have sufficient reasons for the use of corticosteroids, one should give prednisone in a dosage of

1,5-2 mg per kg body weight or an equivalent amount of one of the other corticosteroids. Careful observation of the patient is essential. If this treatment does not have a favourable effect on the blood picture within 3 or 4 weeks, one should discontinue the administration of corticosteroids. One should keep in mind that corticosteroids weaken the already impaired mechanism of defence against infections and at the same time obscure the signs of a dangerous invasion by micro-organisms.

In conclusion of this chapter about the treatment we can say that it is possible to stimulate the defective blood cell production in only a minority of patients with panmyelopathy by the administration of anabolic steroids or corticosteroids. At present the treatment of panmyelopathy is therefore mainly symptomatic. However a careful persistent treatment by physicians familiar with the condition must be considered worth while. If further exposure to the causal agent is avoided, it is always possible that a remission occurs as long as we manage to keep the patient alive by a complex of symptomatic measures designed to relieve the clinical effects of bone marrow insufficiency.