



# De ontwikkeling van het immuunsysteem bij opgroeiende kinderen

## Trefwoorden

- B-lymfocyten
- complement
- granulocyten
- immuunglobulinen
- immuunsysteem
- kind
- monocyten/ macrofagen
- NK-cellen
- ontwikkeling
- T-lymfocyten

## Samenvatting

De mens wordt geboren met een in aanleg volwaardig immuunsysteem. Toch zijn er wel verschillen tussen het immuunsysteem van kinderen en volwassenen. Deze verschillen zijn een uiting van het rijpingsproces dat het immuunsysteem in de eerste levensjaren doormaakt: door voortdurende antigene stimulatie wordt geleidelijk immunologische ervaring opgebouwd.

Die verschillen tussen het immuunsysteem van kinderen en volwassenen maken het noodzakelijk om de uitslagen van immunologisch onderzoek bij een kind altijd te interpreteren aan de hand van leeftijdsgerelateerde normaalwaarden.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige kennis over het rijpingsproces van het immuunsysteem gedurende de eerste levensjaren. De implicaties hiervan voor de interpretatie van immunologische diagnostiek bij kinderen worden toegelicht.

(*Ned Tijdschr Allergie* 2001;4:166-171)

## Auteur

E. de Vries

## Inleiding

Men spreekt wel over de 'fysiologische immunodeficiëntie' van pasgeborenen en jonge kinderen, met als achtergrond dat zij vaker infecties doormaken dan volwassenen, en minder goed in staat zijn om deze infecties te klaren. Studies van het immuunsysteem bij pasgeborenen en jonge kinderen tonen ook duidelijke tekortkomingen aan in vergelijking met volwassenen.<sup>1</sup> Recente studies hebben echter aangetoond dat neonatale immuuncellen wel degelijk tot adequate reacties in staat zijn. Deze reacties zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, als deze immuuncellen hier maar voldoende en op de juiste wijze toe worden gestimuleerd.<sup>2</sup> De gevonden verschillen tussen kinderen en volwassenen berusten niet daadwerkelijk op een immunodeficiëntie bij de kinderen, maar zijn een uiting van het rijpingsproces dat het immuunsysteem in de eerste levensjaren doormaakt.

## Het bestuderen van het immuunsysteem

Zowel cellen, als stoffen uit het immuunsysteem, circuleren in het perifere bloed. Onderzoek van het bloed kan daarom iets laten zien van wat zich in de primaire en secundaire lymfoïde organen afspeelt.

Bloed is gemakkelijk beschikbaar en wordt veel voor immunologisch onderzoek gebruikt. Toch is het belangrijk om te realiseren dat onderzoek van het bloed alleen een indirecte bestudering is van wat er in het immuunsysteem gebeurt.<sup>3</sup>

Daarnaast is in de loop der jaren het inzicht gegroeid, dat bij de interpretatie van de resultaten van studies over het immuunsysteem het totaal aan verschillen tussen kinderen en volwassenen in ogenschouw moet worden genomen.<sup>4</sup> Een voorbeeld is de vergelijking van lymfocytensubpopulaties tussen verschillende leeftijdsgroepen. Daarbij is het van belang om uit te gaan van een vergelijking van absolute aantallen. Door de hogere aantallen lymfocyten per ml bloed in de eerste levensjaren, kan een vergelijking van de percentages van lymfocytensubpopulaties tot onjuiste interpretaties leiden.<sup>5</sup> Een ander voorbeeld is de vergelijking van de bereikte titer na vaccinatie bij verschillende leeftijdsgroepen. Ook als een gelijke titer wordt bereikt, kan er sprake zijn van ontwikkeling van antistoffen in verschillende IgG-subklassen of van antistoffen met een verschillende affiniteit voor het betreffende antigeen.<sup>6</sup> Dat kan tot grote functionele verschillen leiden.

## De rijping van het immuunsysteem

### Granulocyten

Na productie blijven granulocyten gedeeltelijk als voorraad in het beenmerg achter ('storage pool'). De overige circuleren in het bloed ('circulating pool') of liggen in voorraad tegen het vasculaire endotheel ('marginated pool'); ze migreren naar de weefsels als daar aanleiding toe is.

Direct na de geboorte is het aantal leukocyten in het bloed hoger dan normaal ( $10\text{-}20 \times 10^9/\text{l}$ ) door granulocytose. Deze ontstaat vermoedelijk doordat de stress van de bevalling de granulocyten uit de 'marginated pool' aanzet tot circuleren.

Vanaf een zwangerschapsduur van 14 tot 16 weken zijn al rijpe granulocyten in de foetus aantoonbaar. In het beenmerg van de foetus is een grote precursorpopulatie aanwezig die snel prolifereert. In het foetale perifere bloed circuleren tien- tot twintigmaal meer cellen uit deze precursorpopulatie dan bij volwassenen het geval is.<sup>1,7</sup>

In het beenmerg van pasgeborenen is nog steeds sprake van een versterkte proliferatie door een geëxpandeerde precursorpopulatie. De 'storage pool' is daardoor de eerste dagen tot weken na de geboorte klein, vooral bij premature pasgeborenen. Dit heeft tot gevolg dat bij infectie snel een tekort aan granulocyten ontstaat: de productie is al maximaal en kan niet verder worden opgevoerd. Een ernstige infectie leidt daarom bij pasgeborenen vaak tot leukopenie ( $<10 \times 10^9/\text{l}$ ): een belangrijk differentiaal diagnostisch signaal, maar tevens een aanwijzing dat de specifieke afweer van de pasgeborene in de eerste dagen beperkt is.

De eerste dagen is de chemotaxie ook beperkt door een verminderde stevigheid van de membraan van de neonatale granulocyt en een verminderde productie van actine, een onderdeel van het cytoskelet dat nodig is voor de voortbeweging. Als granulocyten uit de bloedbaan willen treden, zullen zij eerst aan het endotheel moeten adhereren, onder andere door middel van het molecuul L-selectine. Dit molecuul wordt door granulocyten gedurende de gehele kindertijd verminderd tot expressie gebracht, hetgeen leidt tot verminderde adherentie bij chemotactische stimulatie. De intracellulaire doding van gefagocyteerde micro-organismen is bij pasgeborenen en (jonge) kinderen even efficiënt als bij volwassenen.

### Complement

Vanaf een zwangerschapsduur van 6 tot 14 weken worden complementfactoren in de foetus aangetrof-

fen. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap nemen de spiegels van alle complementfactoren duidelijk toe, al worden geen volwassen waarden bereikt.<sup>1,7</sup> De CH50 (total hemolytic complement, maat voor de klassieke route van het complement-systeem) en vooral de AP50 (alternative pathway complement; maat voor de alternatieve route) zijn bij de geboorte vaak verlaagd, met name bij prematuren. Bij gezonde à terme pasgeborenen worden voor de CH50 waarden van 56-90% gevonden, bij prematuren 45-71%; voor de AP50 zijn deze waarden respectievelijk 49-65% en 40-55%. Bacteriële oppervlaktestructuren veroorzaken complementactivatie via de alternatieve route. Het is juist deze alternatieve route die de immunologisch naïeve, jonge zuigeling nodig heeft voor optimale opsonisatie en chemotaxie in zijn eerste verdedigingslijn tegen binnendringende pathogenen, aangezien specifieke antistoffen, die na binding met antigeen als immuuncomplexen de klassieke complementroute kunnen activeren, nog ontbreken. De activiteit van de alternatieve route bereikt echter pas volwassen waarden op de leeftijd van drie maanden.

### Monocyten/macrofagen en andere antigeen-presenterende cellen

Macrofagen en andere antigeenpresenterende cellen fagocyteren micro-organismen en nemen deze mee naar de secundaire lymfoïde organen zoals de lymfeklieren. Daar vindt presentatie aan T- en B-lymfocyten plaats.

Macrofagen zijn al vanaf een zwangerschapsduur van 4 weken in de dooierzak aantoonbaar, kort daarna ook in de lever en het beenmerg. Bij de geboorte zijn de aantallen monocyten per ml bloed vergelijkbaar met volwassen waarden. Het aantal weefselmacrofagen is nog beperkt, maar stijgt binnen enkele uren tot dagen na de geboorte tot volwassen waarden.<sup>1</sup> *In vitro* tonen neonatale monocyten wel een verminderde chemotaxie en een verminderde influx in geïnfecteerd weefsel. De productie van allerlei pro- en anti-inflammatoire cytokinen door monocyten/macrofagen is waarschijnlijk iets verlaagd, vooral bij premature pasgeborenen. Over de monocyt/macrofaag functie bij jonge kinderen zijn weinig tot geen gegevens beschikbaar. Over de functie van de dendritische cel bij jonge kinderen, de antigeenpresenterende cel bij uitstek, zijn eveneens vrijwel geen gegevens beschikbaar.

### NK-cellen

Natural Killer (NK)-cellen komen al vroeg in de zwangerschap tot ontwikkeling: vanaf de zesde week

zijn ze in de lever aantoonbaar. Gedurende het tweede trimester neemt hun aantal enorm toe.<sup>1</sup> Na de geboorte neemt het aantal NK-cellen per ml bloed snel weer af en blijft dan op hetzelfde niveau tot volwassen leeftijd.<sup>8,9</sup> Bij de geboorte ontbreekt bij ca. 50% van de NK-cellen de oppervlakte-expressie van CD56, wat wijst op een verlaagde NK-celfunctie (directe cytotoxiciteit en 'antibody dependent cellular cytotoxicity' - ADCC).

### T-lymfocyten

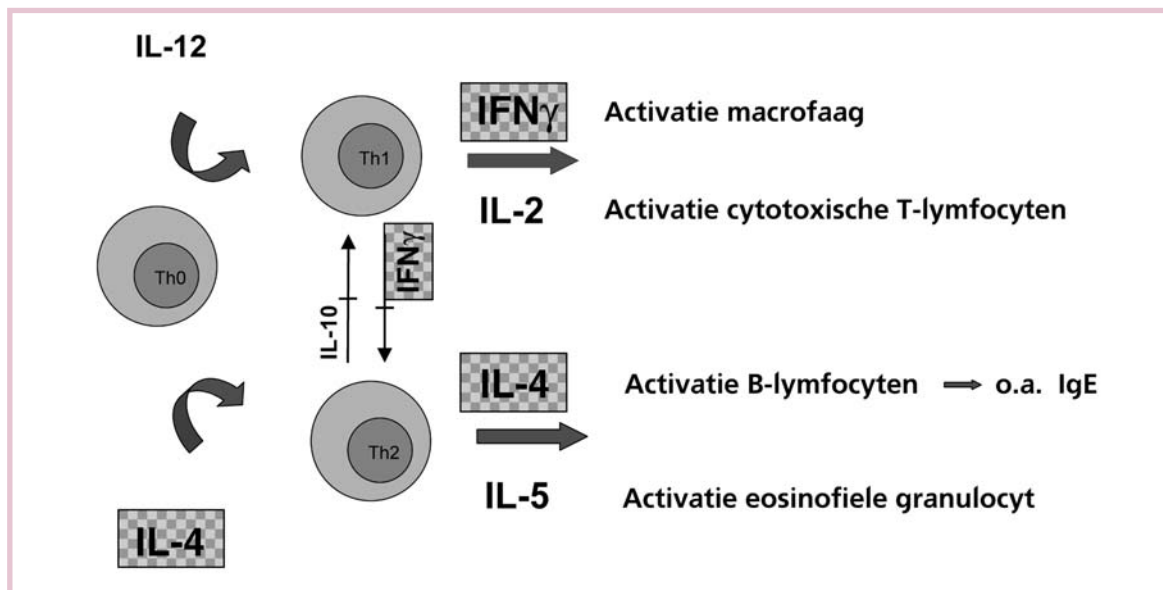
Tussen de achtste en negende week van de zwangerschap wordt de foetale thymus gekoloniseerd met prothymocyten die afkomstig zijn uit het beenmerg. Aan het eind van het eerste trimester zijn in de thymus alle voorlopers van rijpe T-lymfocyten herkenbaar. In het derde trimester neemt de thymus enorm toe in grootte en celrijkdom. Dit proces zet zich na de geboorte nog voort.<sup>1,7</sup> Het aantal T-lymfocyten per ml bloed is bij de geboorte dan ook hoger dan bij volwassenen en neemt tijdens de eerste levensmaanden verder toe.<sup>8,9</sup> Dit betreft vooral 'naïeve' CD4<sup>+</sup> helper T-lymfocyten met CD45RA op de membraan, die in grote hoeveelheden door de thymus worden geproduceerd, klaar om deel te gaan nemen aan primaire immuunresponsen.<sup>9</sup> CD4<sup>+</sup> helper T-lymfocyten zijn de regulerende cellen binnen het specifieke immuunsysteem. Zij sturen immuun- en ontstekingsreacties door de productie van diverse cytokinen.

Overigens is het totale aantal T-lymfocyten per individu bij jonge kinderen kleiner dan bij volwassenen, gezien hun beperktere bloedvolume. Dit betekent dat een zelfde inoculum van pathogenen bij een volwassene meer T-lymfocyten per micro-organisme tegenover zich zal vinden dan bij een jong kind. Dit kan belangrijke gevolgen hebben voor de mogelijkheden tot verdediging (zie verder).

Het aantal geheugencellen met CD45RO op de membraan per ml bloed is bij pasgeborenen, jonge kinderen en volwassenen ongeveer gelijk.<sup>9</sup> Wel is de dichtheid van expressie van allerlei voor de functie belangrijke moleculen op deze geheugencellen van kinderen en volwassenen verschillend. Volwassen cellen zijn verder op de weg van ontwikkeling van effector cellen naar definitieve 'memory' cellen.<sup>1,9</sup> Dit betreft bijvoorbeeld een verminderde expressie van cytokinereceptoren, van adhesiemoleculen en van het CD40 ligand dat van belang is voor de overschakeling door B-lymfocyten van de productie van IgM naar IgG, IgA en IgE, alsmede een verminderde dichtheid van expressie van bijvoorbeeld het T-cel receptorcomplex. CD38, een molecuul met een rol in

onder andere adhesie en signaaltransductie, wordt veel algemener tot expressie gebracht op T-lymfocyten van jonge kinderen dan op T-lymfocyten van volwassenen. De betekenis hiervan is nog onduidelijk. Pas na de puberteit neemt de thymus geleidelijk af in grootte: de output van nieuwe T-lymfocyten neemt af. Er blijft echter een vermogen aanwezig zo nodig weer een grote hoeveelheid nieuwe T-lymfocyten te produceren, bijvoorbeeld na intensieve chemotherapie. Met het ouder worden neemt dit vermogen echter wel af.

Hoewel het repertoire van antigeen specificiteiten antenataal nog beperkt is, is dit op het moment van de geboorte zodanig uitgebreid dat het geen belemmering vormt voor het functioneren van de T-lymfocyten.<sup>1,7</sup> T-lymfocyten gaan prolifereren als zij met hun specifieke antigeen worden geconfronteerd. CD4<sup>+</sup> helper T-lymfocyten ontwikkelen zich dan, afhankelijk van de lokale omstandigheden en de interactie met de antigeen presenterende cellen, in de richting van een Th1- of een Th2-effectorcel.<sup>10</sup> Th1-cellen produceren IL-2 en IFN- $\gamma$  en zijn betrokken bij bijvoorbeeld vertraagd-type-overgevoeligheidsreacties en bescherming tegen door virus geïnfecteerde cellen. Ook zetten zij macrofagen aan tot het doden van intracellulaire micro-organismen. Th2-cellen produceren IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 en IL-10 en zijn betrokken bij de regulatie van de antistofproductie door B-lymfocyten en daarmee bij IgE-gemedieerde allergische reacties (IL-4) en bij de stimulatie van eosinofiele granulocyten (IL-5) (Figuur 1). CD8<sup>+</sup> cytotoxische T-lymfocyten zijn na activatie in staat tot het lyseren van virusgeïnfecteerde cellen. Deze T-lymfocytaire functies verlopen bij pasgeborenen en jonge kinderen anders dan bij volwassenen.<sup>1,2,7,11</sup> *In vitro* stimulatie van T-lymfocyten met een mitogeen (dit is een aspecifieke, krachtige stimulus) leidt bij kinderen niet tot een lagere proliferatie of productie van de groeifactor IL-2 dan bij volwassenen, maar *in vitro* stimulatie door antigenen of door monoclonale antistoffen gericht tegen bepaalde oppervlaktmoleculen wél. Dit verschil is op te heffen door de kinderlijke cellen met een extra stimulus te activeren; hierdoor kunnen vervolgens wél volwassen waarden worden bereikt. Bij kinderen is er kennelijk een grotere behoefte aan costimulatorische signalen. Ook als wel goede proliferatie en productie van IL-2 wordt bereikt, schiet de productie van met name Th1-cytokinen, zoals IFN- $\gamma$ , tekort. Tijdens de zwangerschap leeft de foetus in een Th2-gedomineerd milieu: de moederlijke Th1-activiteit, die zou kunnen leiden tot immuunreactie van de vrucht, wordt onderdrukt. Onder neutrale omstandigheden leidt



**Figuur 1.** Th1 - Th2 differentiatie. Gestippeld blok: productie van dit cytokine is bij pasgeborenen verlaagd.

ook de eerste maanden na de geboorte stimulatie van de kinderlijke T-lymfocyten bij voorkeur tot de ontwikkeling van tolerante Th2-georiënteerde T-lymfocyten, alhoewel ook de productie van Th2-cytokinen zoals IL-4 achterblijft.<sup>12</sup> Dit heeft vermoedelijk te maken met het feit dat T-lymfocyten neigen tot een Th2-georiënteerde ontwikkeling als een overmaat aan antigeen aanwezig is ten opzichte van het totaal aan T-lymfocyten die voor de immuunrespons beschikbaar zijn. Dit is bij pasgeborenen vaak het geval. De productie van IL-4 is overigens duidelijk hoger bij pasgeborenen met atopische ouders.<sup>13</sup> Cytotoxische activiteit is bij pasgeborenen ook moeilijker opwekbaar. Bij voldoende costimulatoire signalen zijn neonatale T-lymfocyten echter wél tot ontwikkeling van een Th1-respons, cytotoxische activiteit en productie van alle soorten cytokinen te bewegen. Vermoedelijk zijn de neonatale T-lymfocyten in een vroeger 'naief' ontwikkelingsstadium, daar zij niet intrinsiek deficiënt zijn.

Voor de praktijk betekent dit dat de afweer tegen infecties met intracellulaire pathogenen bij jonge kinderen verminderd is. Deze infecties kunnen dus ernstiger verlopen. Dit heeft ook implicaties voor de ontwikkeling van vaccins voor jonge kinderen. Het is van belang zodanige adjuvantia toe te voegen dat de juiste T-cel respons in voldoende mate wordt opgewekt. Door de verminderde T-cel functie zullen 'delayed-type'-overgevoelighedsreacties verminderd optreden bij jonge kinderen. Dit heeft implicaties voor het aflezen van huidtesten met bijvoorbeeld allergenen of tuberculine (verminderde reactie), maar bijvoorbeeld ook voor transplantaat-afstoting (zal minder snel optreden).

### B-lymfocyten

Vanaf de achtste week van de zwangerschap zijn pre-B cellen aantoonbaar in de foetus. B-lymfocyten met IgM op de membraan zijn aanwezig vanaf de tiende week. Met zestien weken zijn B-lymfocyten met IgA, IgG of IgD op de membraan in het beenmerg aantoonbaar. Het is niet duidelijk door welke stimulatie deze isotype-switch plaatsvindt. Follikelcentra met actieve B-celreactie, waar B-lymfocyten zich na contact met hun antigeen ontwikkelen tot 'memory' (geheugen) cellen of immuunglobuline producerende plasmacellen, verschijnen pas in de milt en lymfeklieren in de loop van de eerste maanden na de geboorte, ten gevolge van de voortdurende postnatale antigene stimulatie van het immuunsysteem.<sup>17</sup> Bij zowel de foetus als de pasgeborene is het percentage B-lymfocyten dat CD5 op de membraan draagt, groter dan bij oudere kinderen en volwassenen.<sup>19</sup> Deze CD5<sup>+</sup> B-lymfocyten produceren voornamelijk polyreactieve IgM antistoffen, deels ook met affiniteit voor lichaamseigen antigenen. De precieze rol van deze specifieke subpopulatie is nog onduidelijk. Mogelijk hebben deze cellen een regulerende rol in de ontogenie van het immuunsysteem.

Ook voor de B-lymfocyten geldt dat het repertoire van antigeen specificiteiten antenataal nog beperkt is. Op het moment van de geboorte is het evenwel zodanig uitgebreid dat het geen belemmering meer vormt voor het functioneren van het humorale immuunsysteem.<sup>1</sup>

IgM-producerende plasmacellen zijn detecteerbaar vanaf de vijftiende zwangerschapsweek; IgG- en IgA-producerende plasmacellen vanaf respectievelijk



de twintigste en de dertigste zwangerschapsweek.<sup>1,7</sup> Intra-uterien worden geen immuunglobulinenspiegels van betekenis opgebouwd door de foetus zelf, tenzij er sprake is van een intra-uteriene infectie. Wel vindt er een belangrijk actief transport van moederlijk IgG over de placenta plaats vanaf de zeventiende zwangerschapsweek. Met 33 weken is de plasma IgG-spiegel bij moeder en kind daardoor gelijk; bij à terme pasgeborenen is de IgG-spiegel zelfs aanzienlijk hoger dan bij de moeder. Specifieke antistoffen van de IgG-klasse zeggen dus niets over eventuele infecties die het kind heeft doorgemaakt: ze kunnen immers afkomstig zijn van de moeder. Specifiek IgM is wél altijd afkomstig van het kind zelf en kan daarom in de diagnostiek van al dan niet congenitaal verworven infecties worden gebruikt.

Na de geboorte komt de IgM-productie snel op gang, zowel bij premature als bij à terme geboren kinderen. De IgG-productie komt iets trager op gang. IgG<sub>1</sub> en IgG<sub>2</sub> bereiken volwassen plasmaspiegels rond de leeftijd van 8 jaar; IgG<sub>3</sub> en IgG<sub>4</sub> rond de leeftijd van respectievelijk 10 en 12 jaar. IgA en IgE stijgen slechts langzaam en bereiken volwassen plasmaspiegels in de loop van de adolescentie. In geval van atropie worden al eerder hogere IgE-plasmaspiegels gevonden. Het gebruik van leeftijdsgerelateerde normaalwaarden is dus essentieel bij het beoordelen van immuunglobulinenspiegels bij pasgeborenen en jonge kinderen.<sup>1,7</sup>

Specifieke antistofproductie tegen eiwitantigenen zoals bijvoorbeeld tetanus, is vanaf de geboorte mogelijk op bijna volwassen niveau, ook bij prematuren. Hiervoor is hulp van helper-T lymfocyten nodig (T-afhankelijke antigenen). Een dergelijke immuunreactie leidt tot productie van zowel IgM als IgG, en tot de vorming van 'memory' B-lymfocyten. Bacteriële kapsel polysachariden kunnen direct B-lymfocyten binden en aanzetten tot antistofproductie (T-onafhankelijke antigenen), van echter uitsluitend de IgM-klasse. Ook worden geen 'memory' B-lymfocyten gevormd. De T-cel onafhankelijke antistofproductie komt pas in de loop van het tweede levensjaar op gang. Dit betekent dat zuigelingen en jonge kinderen zich slecht kunnen verdedigen tegen infecties met extracellulaire kapsel dragende bacteriën, zoals bijvoorbeeld pneumococci. Ook kunnen zij nog geen antistofrespons ontwikkelen op polysacharide-bevattende vaccins.<sup>14</sup> Dit laatste is te omzeilen door het polysacharide-antigeen te koppelen aan een eiwit-antigeen ('geconjugeerd vaccin'). Via de immuunreactie op dit eiwit-antigeen worden T-lymfocyten gerecruiteerd. De cytokinen die deze geactiveerde T-lymfocyten uitscheiden, helpen de

B-lymfocyten alsnog om op de polysacharide antigenen te reageren.

### Conclusie

Hoewel de mens ter wereld komt met een in aanleg volwaardig immuunsysteem, treden in de eerste levensjaren nog grote veranderingen op door het rijpingsproces dat het immuunsysteem als gevolg van veelvuldige antigene stimulatie doormaakt. Het is daarom essentieel bij kinderen gebruik te maken van leeftijdsgerelateerde normaalwaarden bij de interpretatie van uitkomsten van immunologische bepalingen voor diagnostische doeleinden.

Voortschrijdend inzicht in de rijpingsprocessen die zich in de eerste levensjaren in het immuunsysteem afspeelen, bevordert de ontwikkeling van adequate vaccins voor jonge kinderen. Bovendien maakt het een rationelere benadering van de preventie van allergieën en de bestrijding van infectieziekten in deze leeftijdsgroep mogelijk.

### Referenties

- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Saunders, Philadelphia, 2001;25-138.
- Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. Immunol Today 1999;20:330-5.
- Westermann J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system? Immunol Today 1990;11:406-10.
- De Vries E, De Groot R, De Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, Van Dongen JJM. Analysing the developing lymphocyte system of neonates and infants. Eur J Pediatr 1999;158:611-7.
- De Vries E, De Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, De Groot R, Hop WCJ, Boerma GJM, Lotgering FK, Sauer PJJ, Van Dongen JJM. Neonatal blood lymphocyte subpopulations: a different perspective when using absolute counts. Biol Neonate 2000;77:230-5.
- Pollard AJ, Galassini R, Van der Voort EM, Booy R, Langford P, Nadel S, Ison C, Kroll JS, Poolman J, Levin M. Humoral immune responses to Neisseria meningitidis in children. Infect Immun 1999;67:2441-51.
- Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal immunology. Seminars in Perinatology 1998;22:2-14.
- Comans-Bitter WM, De Groot R, Van den Beemd MWM, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, Hooijkaas H, Van Dongen JJM. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood: Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 1997;130:388-93.
- De Vries E, De Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, De

1. Beoordeel de uitslagen van immunologisch onderzoek bij kinderen altijd aan de hand van leeftijdsgerelateerde normaalwaarden. Gebruik daarbij altijd de absolute aantallen en niet de percentages van granulocyten, lymfocyten en lymfocytensubpopulaties. Door de verschillen tussen kinderen en volwassenen kan het vergelijken van percentages leiden tot onjuiste interpretaties. Gebruik zo mogelijk gelijktijdig geanalyseerde, leeftijdsgerelateerde gezonde controles wanneer er geen normaalwaarden beschikbaar zijn. Wees terughoudend met de interpretatie van uitslagen in vergelijking met volwassen controles.
2. Intra-uterien en kort na de geboorte kunnen er veel normoblasten in het bloed circuleren. Dit verstoort de bepaling van het leukocytengetal (valt te hoog uit) en van de lymfocytensubpopulaties (vallen te laag uit). Dit probleem is met handmatige differentiatie van de leukocyten te onderkennen.
3. Pasgeborenen en jonge kinderen kunnen door tekortschieten van het specifieke immuunsysteem een infectie slechter lokaliseren. Systemische behandeling met antibiotica zal eerder nodig zijn dan bij oudere kinderen en volwassenen. Pasgeborenen reageren op een infectie eerder met leukopenie dan met leukocytose.
4. Door de nog beperkte rijping van hun T-lymfocyten zijn pasgeborenen en jonge kinderen verhoogd gevoelig voor infecties met intracellulaire micro-organismen. Ook zijn in het eerste levensjaar de 'delayed-type'-overgevoelighedsreacties verminderd. Dit is van invloed op de resultaten van huidtests.
5. Direct na de geboorte is alleen specifiek IgM een bewijs voor een infectie, die het kind intra-uterien heeft doorgemaakt. Specifiek IgG kan ook van moederlijke oorsprong zijn. Dit moederlijke IgG kan een hypogammaglobulinemie bij de zuigeling maskeren.
6. Het moederlijk IgG begint direct na de geboorte te dalen; na enige weken tot maanden komt de kinderlijke productie van IgG op gang. Halverwege het eerste levensjaar is de IgG-spiegel het laagst.
7. Specifieke antistofproductie tegen eiwitantigenen, zoals het DKTP-vaccin, is vanaf de geboorte goed mogelijk. Specifieke antistofproductie tegen polysaccharide-antigenen, zoals aanwezig in het kapsel van pneumococci en H. Influenzae, komt pas in de loop van het tweede levensjaar op gang. Deze infecties komen daarom bij jonge kinderen vaker voor. Vaccinatie tegen polysaccharide-antigenen is in het eerste levensjaar alleen effectief als deze polysacchariden aan eiwit geconjugeerd zijn.

Groot R, Hop WCJ, Boerma GJM, Lotgering FK, Van Dongen JJM. Longitudinal survey of lymphocyte subpopulations in the first year of life. *Ped Research* 2000;47:528-37.

10. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:9-18.

11. Fadel S, Sarzotti M. Cellular immune responses in neonates. *Intern Rev Immunol* 2000;19:173-93.

12. Koning H, Baert MR, Oranje AP, Savelkoul HF, Neijens HJ. Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr Res* 1996;40:363-75.

13. Piccinni MP, Beloni L, Giannarini L, Livi C, Scarselli G, Romagnani S, Maggi E. Abnormal production of T helper 2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5 by T cells from newborns with atopic parents. *Eur J Immunol* 1996;26:2293-8.

14. Rijkers GT, Sanders EA, Breukels MA, Zegers BJ. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396-400.

#### Correspondentie-adres auteur:

**Mw. Dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog**  
Bosch Medicentrum, Afdeling Kindergeneeskunde,  
's-Hertogenbosch en  
Erasmus Universiteit Rotterdam, Afdeling Immunologie,  
Burgemeester Oudlaan 50, 3062 PA Rotterdam

#### Correspondentie gaarne richten aan:

**Mw. dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog**  
Bosch Medicentrum  
Afdeling Kindergeneeskunde  
Postbus 90153  
5200 ME 's-Hertogenbosch  
Tel. 073-6162304  
Fax 073-6162948  
E-mail: [esther\\_de\\_vries\\_nl@yahoo.co.uk](mailto:esther_de_vries_nl@yahoo.co.uk)