

Onderzoek in het kort

Verhoogde kans op luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom: het gevolg van een afwijkend afweersysteem

C.J.M. Broers, A.M. van Furth

Downsyndroom is de meest voorkomende chromosoomafwijking bij levend geboren kinderen. Luchtweginfecties zijn de belangrijkste doodsoorzaak bij van alle leeftijden mensen met downsyndroom. De laatste jaren zijn er verscheidene onderzoeken gedaan om afwijkingen in het afweersysteem bij downsyndroom op te helderen. We geven hier een overzicht van de relatie tussen het afweersysteem en luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom.

Downsyndroom heeft in Nederland een prevalentie van 16 per 10.000 levendgeborenen. Kinderen met downsyndroom hebben behalve dysmorfe kenmerken ook een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen van onder andere het hart en het maagdarmsstelsel. Bovendien is downsyndroom geassocieerd met verschillende immunologische afwijkingen. Leukemie en auto-immuunziekten zoals hypothyreoidie, coeliakie en diabetes, komen vaker voor bij kinderen met downsyndroom. Ook luchtweginfecties zijn een frequent probleem.

De levensverwachting van mensen met downsyndroom is in de laatste jaren significant hoger geworden. Echter, de mortaliteit op de neonatale en zuigelingsleeftijd in Nederland is nog steeds 5 respectievelijk 8 keer hoger dan bij kinderen zonder downsyndroom (1,65% vs. 0,36% respectievelijk 4% vs. 0,48%). Belangrijke doodsoorzaken zijn: aangeboren hartafwijkingen, andere aangeboren afwijkingen (zoals van het centraal zenuwstelsel, ademhalingssysteem, maagdarmsstelsel), leukemie en sepsis. Bovendien zijn luchtweginfecties nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak bij mensen van alle leeftijden met downsyndroom. De hoge incidentie van luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom kan (deels) worden verklaard door een afwijkend immuunsysteem. In deze review hebben we gekeken naar de relatie tussen beiden.

Luchtweginfecties

Kinderen met downsyndroom hebben een hogere kans op luchtweginfecties. Deze luchtweginfecties kunnen worden onderverdeeld in hogeluchtweginfecties (bijvoorbeeld sinusitis, otitis media, rhinitis, tonsillitis, pharyngitis en laryngitis subglottica) en lageluchtweginfecties (bijvoorbeeld pneumonie, bronchiolitis), veroorzaakt door verschillende micro-organismen (virussen, bacteriën, schimmels of een combinatie hiervan). De frequentie van hogeluchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom is verhoogd: 12% heeft meer dan 3 hogeluchtweginfecties in 12 maanden. De meest voorkomende hiervan zijn pharyngitis (bij 27%) en otitis media met effusie (bij 55%). Abnormale anatomie van de bovenste luchtwegen vergroot de kans op (chronische) hogeluchtweginfecties bij downsyndroom. Voorbeelden hiervan zijn

- smalle gehoorgangen (bij 40-50% van de pasgeborenen met downsyndroom) die opeenhoping geven van cerumen;
 - hypoplasie van het middengelaat met kleine buizen van Eustachius die ook disfunctioneren zodat er een verhoogde kans is op otitis media;
 - een kleiner neusgebied en kleine paranasale sinussen waardoor er een verhoogde kans is op rhinorroe en sinusitis.
- De lageluchtweginfecties zijn de voornaamste oorzaak van

ziekenhuisopname en opname op de intensive care bij kinderen met downsyndroom.

Er zijn een aantal cases gepubliceerd over lageluchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom die werden veroorzaakt door een ongebruikelijk micro-organisme of die een ongewoon beloop lieten zien: 4 kinderen met bacteriële tracheitis door *Haemophilus influenzae* waarbij de kinderen moesten worden beademd, een kind dat is overleden aan een pneumonie door *Bordetella bronchiseptica* (normaal gesproken alleen pathogeen bij dieren) en 3 kinderen onder de 5 jaar met een ernstig beloop van een pneumonie door *Mycoplasma pneumoniae*.

Van de meer frequent voorkomende respiratoire pathogenen bij kinderen met downsyndroom is het respiratoir syncytieel virus (RSV) het belangrijkste. RSV is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van ernstige lageluchtweginfecties bij jonge kinderen en leidt vaak tot ziekenhuisopname. Downsyndroom is een onafhankelijke risicofactor voor ernstige RSV-bronchiolitis, met als gevolg een tienvoudig risico op ziekenhuisopname. Ook congenitale hartafwijkingen (aanwezig bij 40-60% van de kinderen met downsyndroom) in combinatie met een lageluchtweginfectie door RSV leiden vaak tot ziekenhuisopname.

Kinderen met downsyndroom kunnen ook anatomische afwijkingen van de luchtwegen hebben zoals laryngomalacie, tracheomalacie, pulmonale en alveolaire hypoplasie en daarom een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van een lage luchtweginfectie.

Neurologische afwijkingen bij downsyndroom, zoals gegeneraliseerde hypotonie, veroorzaken slikproblemen en daardoor eerder (stille) aspiratie, geassocieerd met een hogere kans op een lageluchtweginfectie.

Immunologie

De laatste 40 jaar zijn er verscheidene studies verschenen over het immuunsysteem bij patiënten met het downsyndroom met als doel meer inzicht te krijgen in de klinische problemen in deze patiëntencategorie. Behalve multiële congenitale afwijkingen, zijn in de klinische praktijk ook luchtweginfecties een belangrijke oorzaak van morbiditeit bij kinderen met het downsyndroom. In de volgende paragrafen proberen we de rol van het immuunsysteem bij het ontstaan van luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom verder op te helderen.

Het aangeboren afweersysteem

Het aangeboren afweersysteem is erg belangrijk in de eerstelijnsafweer tegen micro-organismen. Het aantal natural killer (NK) cellen is verminderd bij kinderen met het downsyndroom. Over de functie van de cellen van het aangeboren afweersysteem bij downsyndroom worden in diverse studies wisselende resultaten gerapporteerd: in het algemeen zijn de conclusies dat er een verstoorde functie is van polymorfonucleaire cellen met als gevolg een verminderde chemotaxis, normale of verminderde fagocytose, toegenomen apoptose en een verminderde NK-celactiviteit.

Het verworven afweersysteem

T-cellen: er is een versnelde involutie van de thymus, een abnormale thymusrijping en een lage thymusoutput bij kinderen met downsyndroom, waardoor ze verminderde absolute aantallen CD4+ en CD8+ T-cellen hebben, met name in de eerste 2 levensjaren. In de jaren hierna nemen deze cellen langzaam toe. Qua functie is de proliferatie en (antistofafhankelijke) cytotoxiciteit van de T-cellen bij kinderen met downsyndroom verminderd ten opzichte van controles bij gezonde kinderen.

B-cellen: kinderen met downsyndroom hebben een verminderd aantal B-cellen vergeleken met gezonde kinderen. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door een verminderde rijping van de B-cellen. Qua functie is de antistofproductie door B-cellen deels ook afwijkend: bij kinderen met downsyndroom is de productie van IgM-antistoffen normaal of verminderd, terwijl IgG- en IgA-antistofproductie normaal of zelfs verhoogd is. Van de IgG-subklassen zijn bij kinderen met downsyndroom de IgG2- en IgG4-titers vaak verlaagd en de IgG1- en IgG3-titers vaak verhoogd.

Vroegtijdige veroudering van het afweersysteem

De abnormale immunohistologische bevindingen in de thymus bij kinderen met downsyndroom met premature involutie van de thymus en telomeerverkorting van de cellen van het immuunsysteem (T-cellen, B-cellen en neutrofiële cellen), hebben geleid tot de hypothese dat er sprake is van vroegtijdige veroudering van het immuunsysteem. Er is waarschijnlijk geen sprake van een verhoogde mate van apoptose van de immuuncellen.

Toekomstig onderzoek

Hoewel vele studies suggereren dat er een relatie is tussen een afwijkend immuunsysteem en de verhoogde frequentie van luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom, is hiervoor nog geen sluitend bewijs gevonden. Longitudinale patiëntstudies zijn nodig om dit verder te onderzoeken.

Belangrijk is welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden om deze kinderen tegen luchtweginfecties te beschermen. Omdat er tot nu toe onvoldoende onderzoek is gedaan naar welke pathogenen - bacterieel of viraal - de oorzaak zijn van de luchtweginfecties, is het nog niet duidelijk of antibioticaprofylaxe of immuunglobulinesubstitutie nuttig zijn voor deze groep kinderen.

Hetzelfde geldt voor passieve immunisatie tegen RSV bij kinderen met downsyndroom. Onderzoek naar de effectiviteit hiervan bij kinderen met downsyndroom moet nog worden verricht.

Conclusies

Kinderen met downsyndroom hebben een verhoogde kans op luchtweginfecties, mogelijk als gevolg van een aangeboren hartafwijking, abnormale anatomie en fysiologie van de luchtwegen, hypotonie en aspiratie. Bovendien hebben patiënten met downsyndroom multipale afwijkingen in zowel aantallen als functie van zowel de aangeboren als de verworven immuniteit. De combinatie van deze immunologische afwijkingen suggereert sterk dat er bij downsyndroom sprake is van een verminderde afweer tegen virale en bacteriële infecties. Onze hypothese is dat de hoge frequentie van luchtweginfecties bij kinderen met downsyndroom deels het gevolg is van een afwijkend immuunsysteem. Verder onderzoek hiernaar zal nog moeten worden verricht.

Dit is de Nederlandse samenvatting van het artikel *Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune door* door B.L.P. Bloemers, C.J.M. Broers, L. Bont, M.E. Weijerman, R.J.B.J. Gemke, A.M. van Furth dat eerder gepubliceerd werd in *Microbes and infection*, 2010 Oct;12(11):799-808.

Auteurs

C.J.M. Broers, A.M. van Furth, Kinderinfectieziekten diagnostisch centrum (KIDS), VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentie:

C.J.M. Broers | CJM.Broers@vumc.nl