

De afweer tegen infecties wordt in het menselijk lichaam kenbaar aan twee factoren: de veranderingen in het eiwitspectrum, met name het gamma-globulinegehalte; en de vermeerdering van het aantal leukocyten en de linksverschuiving van het witte bloedbeeld. Alvorens nader in te gaan op deze twee facetten van het bloedbeeld bij het mongolisme moge ik even kort in herinnering roepen hoe het bloedbeeld bij normale kinderen verandert in de eerste 10 levensjaren.

Bij deze beschouwing zullen wij niet ingaan op de veranderingen in het eerste levensjaar, omdat ons daarover vergelijkbaar materiaal van mongooltjes ontbreekt.

Het aantal leukocyten varieert dan van 4.500 tot 9.000 per mm^3 bloed. Het aantal lymphocyten blijkt tussen het eerste en tweede levensjaar dat van de segmentkernigen aanzienlijk te overtreffen. De gemiddelde getallen, die hiervoor worden opgegeven zijn 4.000 segmentkernigen en 5.800 lymphocyten. Het absolute aantal lymphocyten begint te dalen, en het absolute aantal segmentkernigen te stijgen. De curven van deze 2 waarden kruisen elkaar op de leeftijd van ruim 3 jaar.

De dalende resp. stijgende lijn lopen voort, tot op de leeftijd van ongeveer 14 jaar de normale verhouding voor volwassenen is bereikt. Men kan dan een gemiddelde waarde voor de lymphocyten aannemen van 1.800 en voor de segmentkernigen van 4.600 per mm^3 bloed. Het totale aantal is iets gedaald. De besproken waarden gelden uiteraard voor geheel gezonde kinderen.

Grivit en Good in Amerika hebben medegedeeld, dat het percentage lijders aan leucaemie onder mongolen groter zou zijn dan onder een vergelijkbare leeftijdsgroep normale kinderen. Men had in de leeftijdsgroep van 0 tot 4 jaar 34 gevallen van leucaemie geconstateerd bij kinderen met mongolisme. Volgens de kansberekening had dit ongeveer 12 moeten zijn. Aangezien er bij lijders aan leucaemie afwijkingen zijn gevonden in het chromosomenpatroon, doet dit de gedachten gaan naar een mogelijke samenhang met intracellulaire stofwisselingsafwijkingen.

Het artikel van Sutow (Pediatrics, 1958) sluit met een geheel andere conclusie. Men heeft een systematisch onderzoek verricht bij kinderen lijdend aan een acute leucaemie, naar stigmata welke meestal bij mongolisme voorkomen. Uit de vele symptomen die gevonden kunnen worden, en die zoals U weet geen van allen de diagnose met zekerheid doen stellen, zijn er vier gekozen:

1. brachycephalie,
2. patronen van de handpalm,
3. hypoplasie van de 2e phalanx van de 5e vinger,
4. aangeboren hartgebrek.

Over de keuze van deze 4 verschijnselen zou veel te zeggen zijn, maar het onderzoek verliep geheel negatief. Het bleek niet mogelijk uitgaande van de gestelde verschijnselen aan te tonen, dat deze symptomen bij kinderen met acute leucaemie in een grotere frequentie voorkomen dan bij normale kinderen. Men kan naar aanleiding van deze publikatie hoogstens opmerken, dat een uitgebreid onderzoek zowel van de haematologie van het mongolisme, als van de fysische verschijnselen bij kinderen met leucaemie nog steeds gewenst is. Een andere opmerking zou kunnen zijn, dat wij nog steeds een onduidelijk beeld hebben van het wezen van het mongolisme.

Over het witte bloedbeeld bij kinderen met mongolisme zijn de laatste jaren een aantal publikaties verschenen, zowel in de duitse als in de anglo-amerikaanse literatuur.

Over het rode bloedbeeld is slechts zeer weinig medegedeeld, terwijl ons is gebleken dat een onderzoek naar de ijzerstofwisseling en het haemoglobinegehalte zeker belangrijke resultaten oplevert. Het getal der leukocyten bij lichamenlijk gezonde mongolen beweegt zich binnen de normale grenzen voor kinderen van 1 tot 10 jaar. Bij oudere mongolen blijken de waarden lager te liggen dan voor normalen.

Mittwoch geeft naar aanleiding van een groot onderzoek naar de kernen van de polynucleairen aan, dat de deling in segmenten minder ver voort gaat dan bij de normalen. Het aantal lobben waarin de rijpe polynucleairen zich ten slotte in het perifere bloedbeeld blijken te hebben gedeeld werden geteld in een totaal van 500 cellen per patiënt door Shapiro. Uit deze waarden zijn de gemiddelde aantallen lobben per mongoloid kind te berekenen.

Bij normale controle-kinderen wordt als waarde opgegeven ruim 2,5, terwijl bij mongolen deze waarden blijken te liggen tussen 1,9 en 2,1.

In 1958 verscheen een nieuw artikel van Mittwoch, waarin werd vastgesteld, dat het totale aantal neutrophiele leukocyten bij mongolen duidelijk hoger zou zijn gelegen dan bij normale kinderen van dezelfde leeftijd. Hieruit valt dus af te leiden, dat het getal van de mononucleairen verlaagd moet zijn.

Als verdere bijzonderheid werd medegedeeld, dat het absolute aantal lymphocyten niet met het toenemen van de leeftijd afneemt (zoals bij normale kinderen) maar constant blijft.

Opvallend is verder, dat ook in de leeftijdsklasse van 3 tot 6 jaar het aantal lymphocyten laag is. Men zou dus kunnen zeggen, dat jeugdige patiënten met mongolisme een 'oud' bloedbeeld vertonen. In de oudere leeftijdsgroepen zou het verschil met de normalen volgens de gegevens van Mittwoch verdwijnen.

Aan deze gegevens is o.a. door Benda de speculatie vast geknoopt, of dit niet het gevolg zou kunnen zijn van een insufficiëntie van het lymfatische apparaat. Een facet, dat zijdelings met deze problematiek is verbonden zou ik gaarne even naar voren willen halen. Zoals U bekend is, vinden afweermechanismen van het lichaam bij een bacteriële infectie hun aantoonbaar patroon in het eiwitspectrum. Alle schrijvers zijn het erover eens, dat het eiwitspectrum bij mongolisme gestoord is in de zin van een verlaging van het albumine en een verhoging van het gamma-globuline.

De productie van de eiwitfracties gebeurt ten dele in de lever, maar de extra-hepatische productie met name van het gamma-globuline is aanzienlijk. Volgens de onderzoeken van Whipple wordt het gamma-globuline grotendeels in de lymphocyten gevormd. Het immuun-globuline is tijdens infecties in de lymphocyten aangetoond. De geringe weerstand, die mongooltjes tegen banale infecties vertonen, zou dus goed in overstemming zijn met de theorie van Benda betreffende een insufficiëntie van het lymfhoïde apparaat.

Dat het gamma-globulinegehalte toch hoog is, is echter weer in tegenspraak met de veronderstelling, dat de lymphocyten voor de vorming van deze fractie verantwoordelijk zouden zijn.

Volgens nieuwere theorieën zijn het de plasmacellen die voor de vorming van de afweerstoffen, gebonden aan het gamma-globuline, aansprakelijk moeten worden gesteld. Fagraeus in Zweden, Keuning in Groningen en Burnet in Australië delen de opvatting, dat vooral jonge onrijpe plasmacellen de antistoffen maken.

Als argumenten voor deze theorie zijn te noemen:

- a) plasmacellen verschillen van lymphocyten door het feit, dat zij rijk zijn aan ribonucleïnezuur in het plasma. Deze stof zou een belangrijke rol spelen bij de vorming van eiwitten;
- b) plasmacellen komen niet voor bij neonati, of slechts in onrijpe vorm;
- c) bij agamma-globulinaemie blijken de plasmacellen afwezig te zijn, hetgeen wijst op een mogelijk verband tussen de vorming van gamma-globuline en plasmacellen.

Een moeilijk punt blijft echter nog, dat de aanhangers van de 'plasmacellen-theorie' meestal van mening zijn dat het de onrijpe plasmacel is, die voor de vorming zorgt. De z.g. plasmoblasten zijn echter celvormen, die anderen: reticulumcellen noemen, en weer anderen: lymfhoïde cellen. Een duidelijke aanwijzing tot welke ontwikkelingsgroep een bepaalde cel behoort, is niet te geven. Omtrent de aantallen plasmacellen bij mongolen zijn mij geen gegevens bekend; in het perifere bloedbeeld komen zij regelmatig voor, zeker niet minder dan in de bloedbeelden van normale kinderen.

Uit een zojuist door ons voltooid onderzoek is de conclusie te trekken, dat het gamma-globulinegehalte bij mongoloiden inderdaad hoger is gelegen dan bij normale kinderen in de overeenkomstige leeftijdsklassen.

Bovendien blijkt het bij meisjes hoger te zijn dan bij jongens. Een verdere bijzonderheid is, dat wij bij kinderen met mongolisme onder de leeftijd van 1½ jaar een sterk verlaagd gehalte aantreffen. Het materiaal hiervan is echter te klein om met zekerheid tot een gevolgtrekking te komen.

Een veel interessanter facet was, dat het gamma-globulinegehalte geen duidelijke verandering bleek te ondergaan bij bacteriële infecties. Met name was het niet mogelijk een parallel aan te tonen tussen het gamma-globulinegehalte van het serum en de bezinkingsnelheid der erythrocyten, zoals dat bij normalen wel het geval is. De gamma top in het electrophoretisch eiwitspectrum is uitgesproken breed, wat de mening wettigt, dat dit een samengestelde groep is.

Naar aanleiding van onze bevindingen en de bovengenoemde argumenten is het plan opgevat met behulp van immunoelectrophorese tot een nader onderzoek van het gamma-globuline van deze kinderen te komen.

Bij het haematologisch onderzoek van de patiënten van 'Maria-Roepaan' die lijdten aan mongolisme zijn de volgende punten naar voren gekomen:

- 1) het is opvallend, dat het haemoglobinegehalte over het algemeen iets lager is gelegen dan dat van de andere patiënten; vooral de verzadiging van het serumijzer was uitgesproken laag;
- 2) het getal der lobben was inderdaad klein; wij vonden waarden tussen 1,8 en 2,2;
- 3) het aantal leukocyten vertoonde geen duidelijke samenhang met een eventuele infectie; met name is er zelden sprake van een uitgesproken leukocytose;
- 4) bij infecties blijkt er geen linksverschuiving op te treden in een mate zoals wij die zouden zien bij normale kinderen met een overeenkomstige verhoging van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten.

Ad 1) Over de verzadiging van het ijzerbindend vermogen zou veel te zeggen zijn. In dit verband wil ik er alleen op wijzen, dat de stofwisseling van het haemoglobine zich in hoofdzaak afspeelt in het reticulo-endotheel. Men zou zich in speculaties kunnen verliezen wat de samenhang zou kunnen zijn tussen de reeds eerder aangehaalde afwijkingen van mogelijk het lymphatische systeem en deze bevindingen.

Ad 2) nog dit: zeer vele kernen blijken smal en langgerekt te zijn, terwijl er nauwelijks een aanduiding van insnoering is te zien. Een tweede kerntype, dat bij mongolen frequent wordt gezien, is de 2 lobbige kern, waarbij de structuur van de lobben wat pycnotisch en dus 'oud' aandoet. Een andere veel voorkomende vorm is een staaf, die niet voldoet aan de eisen van een breedte van $\pm 1/3$ van de lengte, maar die langgerekt en S-vormig gekromd is. Het is niet waarschijnlijk te achten, dat hierbij nog een verdere verdeling in lobben zal optreden.

Van ieder uitstrijkje werden de lobben geteld van 200 segmentkernige leukocyten. De echte staafkernigen werden meegerekend, maar de eosinophile en basophile cellen zijn niet in het materiaal opgenomen.

Ad 3) valt te zeggen, dat ons is gebleken, dat de verschillende patiëntjes niet alleen een vrij constant gehalte aan gamma-globuline vertonen, maar ook een vrijwel constant aantal leukocyten. Opvallend is wel, dat het absolute aantal van de granulocyten nogal eens wisselt, dit in tegenstelling tot de gegevens van Mittwoch. Het lobgetal blijft echter bij een bepaald kind weer redelijk constant; de afwijkingen zijn zeker niet van statistische significantie. Dit laatste gegeven is in overeenstemming met het onder 4) gestelde. Bij een linksverschuiving toch neemt het aantal staafkernigen sterk toe, en deze worden als éénlobbige meegeteld. Onstond er een sterke linksverschuiving met een groot aantal staven, dan zou het lobgetal zeker moeten dalen.

Samenvattend zou ik over al deze verschillende facetten van het bloedbeeld bij mongolen willen zeggen, dat er waarschijnlijk gesproken moet worden van een aandoening van het reticuloendotheel dat zijn invloed doet gelden zowel op de segmentkernige leukocyten als op de stofwisseling van het haemoglobine en dat vermoedelijk tevens een rol speelt in de opbouw van de immuun eiwitten.

Tot slot zou ik de gewaagde veronderstelling willen poneren, dat de ernstige achterstand in groei van het mongoloïde kind mogelijkerwijs verband houdt met deze stoornis. Dit te bewijzen zal met de huidige hulpmiddelen moeilijk vallen.