

<http://hdl.handle.net/1765/131188>

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Summary / Samenvatting

Chapter 1 gives a general introduction and provides the aims of the thesis. Primary immunodeficiency diseases (PIDs) encompass a heterogeneous group of more than 430 inheritable defects of immunity. The prevalence of symptomatic PIDs is estimated at 1 in 10,000-12,000 in the general population. PIDs are clinically typically characterized by an increased risk of recurrent and/or severe infections due to a compromised or entirely absent function of a part of the immune system. In addition, patients may suffer from autoimmune and autoinflammatory complications and have an increased risk of development of (hematological) malignancies and allergic disorders. To raise suspicion of a PID, ten general warning signs of PID have been composed, mainly focusing on the presence of infectious complications. Despite the use of these warning signs to improve earlier recognition of an underlying PID, diagnosis of PIDs is still delayed.

It has been well recognized that a wide spectrum of both infectious and noninfectious skin manifestations are common in PIDs and may be among the presenting clinical symptoms. Overall, *Staphylococcus (S.) aureus*-induced skin infections are the most common infectious skin manifestations reported in PIDs. On the other hand, autoimmune, autoinflammatory, malignant and allergic manifestations are reported, that can be attributed to immune dysregulation. Dermatitis is considered as one of the most prominent noninfectious skin manifestations in PIDs. Although skin manifestations are frequently occurring in PIDs and may even precede the diagnosis of a PID, they are currently not considered as one of the warning signs for PIDs.

In **Chapter 2** of the thesis a systematically obtained overview of literature of the nature and prevalence of skin and atopic manifestations in PIDs is provided. The usefulness of these manifestations as (early) warning signs for suspicion of PIDs was evaluated in order to improve earlier diagnosis of PIDs. The relation between PIDs and *S. aureus*-related skin manifestations was reviewed in more detail. Based on the collected data, it was demonstrated that both infectious and noninfectious skin manifestations frequently occur in patients with PIDs. These included also PIDs in which an association with skin disorders was not generally recognized. The high prevalence of skin manifestations in PIDs suggests that these manifestations can be used as an additional warning sign to raise suspicion for an underlying PID. Through linking skin disorders to specific PIDs, a valuable tool was provided that could raise PID awareness in clinical practice. Data on culture proven *S. aureus*-associated skin disorders in PIDs was limited.

In **Chapter 3.1** the nature and prevalence of (presenting) skin disorders were evaluated in a Dutch population of patients with a PID. A history of skin disorders, in particular skin infections and nail disorders, was found to be more prevalent in patients with a PID compared with partner-controls. Data retrieved from this cohort of PID patients were mostly

consistent with the data summarized in our systematic review, which includes mainly data derived from Middle-Eastern countries (Chapter 2). However, in the Dutch patient cohort viral and bacterial skin infections, erythematous skin lesions and skin rashes were more frequently reported than in current literature. In addition, skin disorders preceded a diagnosis of PIDS for many years and developed earlier in life in patients compared with unaffected partner-controls. As skin disorders were frequently reported as presenting symptoms, we suggest to consider skin disorders as a potential warning sign for an underlying PID. In our cohort, a positive *S. aureus* culture at a single time point was found in 40% of the skin disorders with suspected *S. aureus*-related etiology, which could reflect intermittent carriage of *S. aureus*. We suppose that repetitive culturing during clinical examination to identify skin lesions colonized with *S. aureus* can contribute in selection of PID patients, that could benefit from *S. aureus*-targeting treatment to reduce skin disease severity.

In particular patients with severe (atopic) dermatitis (AD) have an atopic constitution and show tendency towards development of other atopic manifestations, including food allergy (FA), asthma and allergic rhinitis (AR). The atopic manifestations encompass allergic disorders, which are already known as prevalent comorbidities in various PIDs. However, original data on atopic manifestations in PIDs are limited, mainly based on small numbers of patients with PIDs and the diagnosis of atopic manifestations is generally not confirmed by diagnostic tests (Chapter 2). **Chapter 3.2** focused on the nature and prevalence of atopic manifestations in a cohort of adult and pediatric patients with a PID to identify specific PIDs with a higher chance of developing the atopic syndrome. All atopic manifestations were found to be highly prevalent in patients with PIDs and more common when compared with partner-controls. Moreover, atopic manifestations were reported by patients in a large spectrum of PIDs across the various phenotypes, which is in contrast with previous literature (Chapter 2). Compared with our review (Chapter 2), we found a significantly higher prevalence of atopic manifestations in patients with a predominantly antibody deficiencies (PADs) and comparable numbers of patients with atopic manifestations in combined immunodeficiencies (CIDs). Based on our data, we propose early evaluation of atopic manifestations in patients with PADs and CIDs to prevent clinical deterioration. Future studies should focus on identification of specific atopic characteristics of PIDs to evaluate whether they could serve as a potential warning sign for an underlying PID.

Development of atopic manifestations not always follows the classic sequence and not all atopic patients will develop the complete spectrum of atopic manifestations. Subgroups of the atopic phenotype, termed endotypes, are possibly responsible for the heterogeneous presentation of the atopic syndrome. Atopic manifestations are prevalent comorbidities in various (monogenic) PIDs, which may be due to overlapping pathogenic pathways. Therefore, current insights in the pathways involved in PIDs could be used to define the

endotypic profile of atopic patients in more detail, contributing to determination of more homogeneous subclasses of these patients and additionally better stratification of patients for future pathway-targeted or gene-targeted treatment strategies. **Chapter 4** shows a new clustering algorithm to define endotypes within the atopic syndrome that were obtained via molecular clustering of atopy-related genes based on their expression profiles in immune cell lineages. Seven distinct clusters within the atopy-related genes were identified. Genes that are involved in the atopic syndrome as well as in PIDs were mainly located in two of the seven atopy-related gene clusters. This suggests that these subgroups of the atopic syndrome could be associated with the predisposition to develop PID. Furthermore, T helper lymphocytes were found to play a crucial role in the pathogenesis of the atopic syndrome based on the known atopy-related genes and corresponding expression profiles in immune cell lineages. These findings support the hypothesis that changes in the immune system are involved in the pathogenesis of the atopic syndrome next to genetic mechanisms.

AD is an important skin manifestation within the atopic syndrome and one of the most common chronic inflammatory skin disorders. AD has a multifactorial pathogenesis characterized by three major pathophysiological changes, including (i) abnormalities of the skin barrier; (ii) changes in the immune response; and (iii) alterations in the skin microbiome including abundance of *S. aureus*. However, studies on the interaction between the immune system and *S. aureus* are still scarce. Further evaluation of the antibody response against antimicrobial antigens could provide insights in the antigens that are expressed by the skin microbiome *in vivo* and will reveal how the immune system in AD patients counteracts these antigens. In **Chapter 5** the prevalence of human antibody responses against *S. aureus* antigens was evaluated in patients with AD and compared to healthy controls. Therefore, a systematic literature search and meta-analysis was performed. Patients with AD significantly more often showed an IgE antibody response directed against *S. aureus* immune modulating superantigens (SEA, SEB and TSST-1) when compared to healthy controls. Data on other antibodies as well as other *S. aureus* antigens were limited. This suggests that *S. aureus* encourages epithelial damage via direct T lymphocyte stimulation and subsequent T lymphocyte proliferation and cytokine release.

The specific contribution of each of the three factors to the AD phenotype is still unknown. However, it is suggested that *S. aureus* plays a pivotal role in AD. Therefore, it would be of interest to study a treatment targeting *S. aureus*. **Chapter 6.1** describes the protocol of a randomized vehicle controlled trial that studied the effect of topical treatment with an endolysin that targets *S. aureus* in patients with AD. Subsequently, the results of this trial are reported in **Chapter 6.2** of the thesis. In this study, long-term targeted endolysin treatment against *S. aureus* was found to be well tolerated. However, there was no statistically

significant difference in the probability of topical corticosteroid (TCS) use per day between the groups nor a difference in reduction of clinical disease severity scores, which might be the result of a decrease in AD severity in the run-in phase due to use of triamcinolone cream combined with emollients. Moreover, there was no difference observed in the reduction of *S. aureus* load between the endolysin and vehicle treated groups determined by semi-quantitative culture and qPCR, corresponding with the results of the clinical outcome. Therefore, endolysin treatment as studied in this randomized controlled trial, in patients with relatively mild and noninfected AD at start of the treatment, did not contribute to unravel the role of *S. aureus* in the pathogenesis of AD. Nonetheless, endolysin treatment was well tolerated and this study provides estimates of AD symptoms, use of TCSs and the percentage of persistent *S. aureus* carriers that can be used for future clinical studies.

Finally, a general overview of the main findings and suggestions for clinical implication and future research is provided in **Chapter 7**. Recent identification of many novel causative genes has broadened the spectrum of clinical features associated with PIDs. Patients with a PID and noninfectious complications are increasingly recognized with features of immune dysregulation, including autoimmunity, autoinflammation, lymphoproliferation and malignancy. Therefore, we suggest to consider PIDs as immune dysregulation syndromes rather than immune deficiency syndromes. Depending on the pathways, genetic variants and number and functionality of immune cells involved, the clinical picture could be dominated by a higher susceptibility to infections or an increased risk of autoimmune or autoinflammatory manifestations. In this thesis immune dysregulation is therefore visualized as a spectrum with infections on one end and autoimmunity on the other end. Patients with PIDs typically show various symptoms within this spectrum, but predominance of specific manifestations can be PID specific. Moreover, results of our studies support the hypothesis that immune dysregulation also plays a role in the multifactorial pathogenesis of skin disorders and atopy. In both AD and other atopic diseases, patients can be characterized by having either a predominant infectious phenotype or an autoimmune phenotype. As immune dysregulation may result in a diversity of clinical manifestations within the same patient, a model that assumes overlap between immune dysregulation disorders (PID, skin disorders and atopy) is proposed in this thesis. Our assumption emphasizes that more attention should be paid to the concurrent presence of various symptoms related to immune dysregulation in clinical care. For example, in order to further consider (specific) skin disorders as a potential warning sign for an underlying PID. In addition, gene-targeted and/or pathway-targeted treatment strategies registered for specific immune dysregulation disorders could be effective in other diseases with clinically overlapping symptoms in which immune dysregulation is involved.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding en tevens de doelstellingen van het proefschrift weer. Primaire immunodeficiënties (PID's) omvatten een heterogene groep van meer dan 430 erfelijke aandoeningen van het immuunsysteem. De prevalentie van symptomatische PID's kan worden geschat op 1 op 10.000-12.000 in de algemene bevolking. PID's worden klinisch typisch gekenmerkt door een verhoogd risico op recidiverende en/of ernstige infecties als gevolg van een verminderde of volledig afwezige functie van een deel van het immuunsysteem. Daarnaast kunnen patiënten klachten hebben van auto-immuun- en auto-inflammatoire complicaties en hebben zij daarnaast een verhoogd risico op het ontwikkelen van (hematologische) maligniteiten en allergische aandoeningen. Om het vermoeden op een PID te wekken, zijn er tien alarmsignalen van PID's beschreven, welke voornamelijk zijn gericht op de aanwezigheid van infectieuze complicaties. Ondanks het gebruik van deze alarmsignalen ter bespoediging van het bemerken van een onderliggende PID, is de diagnose van PID's nog steeds vertraagd.

Het is algemeen erkend dat een breed spectrum van zowel infectieuze als niet-infectieuze huidmanifestaties frequent voorkomt bij patiënten met een PID en mogelijk zelfs tot de presenterende klinische symptomen behoort. Over het algemeen zijn door *Staphylococcus (S.) aureus* geïnduceerde huidinfecties de meest voorkomende infectieuze huidmanifestaties van PID's. Anderzijds zijn auto-immuun, auto-inflammatoire, maligne en allergische manifestaties beschreven, welke kunnen worden toegeschreven aan immuundysregulatie. Dermatitis wordt beschouwd als een van de meest prominente niet-infectieuze huidmanifestaties van PID's. Hoewel huidmanifestaties frequent voorkomen bij PID's en zelfs vooraf kunnen gaan aan de diagnose van een PID, worden ze momenteel niet beschouwd als een van de alarmsignalen voor PID's.

In **Hoofdstuk 2** van het proefschrift wordt een systematisch verkregen literatuuroverzicht met betrekking tot de aard en prevalentie van huid- en atopische manifestaties van PID's gegeven. Het gebruik van deze manifestaties als (vroeg) alarmsignalen voor de verdenking op een PID werd geëvalueerd ter bevordering van vroegdiagnostiek van PID's. De relatie tussen PID's en *S. aureus*-gerelateerde huidmanifestaties werd hierbij nader bekeken. Op basis van de verzamelde gegevens werd aangetoond dat zowel infectieuze als niet-infectieuze huidmanifestaties frequent voorkomen bij patiënten met PID's. Deze omvatten ook PID's waarvan een verband met huidaandoeningen nog niet algemeen bekend is. De hoge prevalentie van huidmanifestaties van PID's suggereert dat deze manifestaties kunnen worden gebruikt als additioneel alarmsignaal om de verdenking op een onderliggende PID te wekken. Door huidaandoeningen aan specifieke PIDS te koppelen, werd een waardevol hulpmiddel verschaft dat het bewustzijn van een PID in de klinische praktijk zou kunnen vergroten. Gegevens van door middel van kweek bewezen *S. aureus*-geassocieerde huidaandoeningen in patiënten met PID's bleken beperkt gepubliceerd.

In **Hoofdstuk 3.1** zijn de aard en prevalentie van (presenterende) huidaandoeningen geëvalueerd in een Nederlandse populatie van patiënten met een PID. Een belaste voorgeschiedenis met huidaandoeningen, met name huidinfecties en nagelaandoeningen, werd vaker gerapporteerd bij patiënten met een PID in vergelijking met partner controles. Gegevens uit het cohort van PID-patiënten kwamen grotendeels overeen met de resultaten van ons systematische literatuuronderzoek, wat voornamelijk gegevens bevat afkomstig uit landen in het Midden-Oosten (Hoofdstuk 2). In het Nederlandse patiënten cohort werden echter virale en bacteriële huidinfecties, erythemateuze huidlaesies en huiduitslag vaker gemeld dan in de reeds gepubliceerde literatuur. Daarnaast gingen huidaandoeningen jaren vooraf aan de diagnose van PID's en ontwikkelden ze zich eerder in het leven van patiënten met PID's in vergelijking met onaangedane partner controles. Aangezien huidaandoeningen frequent worden gerapporteerd als presenterende symptomen, suggereren wij om huidaandoeningen te overwegen als potentiaal allarmsignaal voor een onderliggende PID. In ons cohort werd een positieve *S. aureus*-kweek op één tijdstip gevonden bij enkel 40% van de huidaandoeningen met vermoedelijke *S. aureus*-gerelateerde etiologie. Dit zou het intermitterende dragerschap van *S. aureus* kunnen weerspiegelen. We veronderstellen dat herhaaldelijk kweken tijdens klinisch onderzoek noodzakelijk is om huidlaesies te identificeren die zijn gekoloniseerd met *S. aureus*. Dit kan bijdragen aan het selecteren van PID-patiënten, die baat zouden kunnen hebben bij een op *S. aureus* gerichte behandeling om de ernst van huidziekten te verminderen.

Voornamelijk patiënten met ernstig (constitutioneel) eczeem (CE) hebben een atopische constitutie en tonen de neiging om andere atopische manifestaties, bestaande uit voedselallergie (VA), astma en allergische rhinitis (AR), te ontwikkelen. De atopische manifestaties omvatten allergische aandoeningen, die reeds bekend zijn als veelvoorkomende comorbiditeit van verschillende PID's. Originele gegevens over atopische manifestaties van PID's zijn echter beperkt, voornamelijk gebaseerd op kleine aantallen patiënten met een PID en de diagnose van atopische manifestaties is over het algemeen niet bevestigd door middel van diagnostische tests (Hoofdstuk 2). **Hoofdstuk 3.2** richtte zich op de aard en prevalentie van atopische manifestaties in een cohort van volwassen en pediatrische patiënten met een PID, zodat specifieke PID's kunnen worden geïdentificeerd die een grotere kans hebben op het ontwikkelen van het atopisch syndroom. Alle atopische manifestaties bleken zeer vaak voor te komen bij patiënten met PID's en waren prevalenter in vergelijking met partner controles. Bovendien werden atopische manifestaties door patiënten gerapporteerd binnen een groot spectrum van PID's verspreid over de verschillende fenotypen. Dit is in tegenstelling met eerdere literatuur (Hoofdstuk 2). Vergeleken met ons literatuuronderzoek (Hoofdstuk 2), vonden wij een significant hogere prevalentie van atopische manifestaties bij patiënten met overwegend antilichaamdeficiënties (PAD's) en vergelijkbare aantallen patiënten met atopische manifestaties bij gecombineerde immunodeficiënties (CID's). Op

basis van deze gegevens stellen wij voor om bij patiënten met PAD's en CID's vroegtijdige evaluatie van atopische manifestaties uit te voeren om klinische achteruitgang te voorkomen. Toekomstige studies zouden zich moeten concentreren op de identificatie van specifieke atopische kenmerken van PID's met als doel te evalueren of deze manifestaties zouden kunnen dienen als mogelijk waarschuwingssignaal van een onderliggende PID.

Atopische manifestaties presenteren zich niet altijd volgens de klassieke volgorde en niet alle atopische patiënten zullen het volledige spectrum van atopische manifestaties ontwikkelen. Subgroepen van het atopische fenotype, endotypes genoemd, zijn mogelijk verantwoordelijk voor de heterogene presentatie van het atopische syndroom. Atopische manifestaties zijn veel voorkomende comorbiditeiten van verschillende (monogene) PID's, wat mogelijk te wijten is aan overlappende processen. Daarom zouden huidige inzichten in de processen die betrokken zijn bij PID's kunnen worden gebruikt om het endotypische profiel van atopische patiënten in meer detail te definiëren. Dit zou vervolgens kunnen bijdragen aan de identificatie van meer homogene subgroepen van deze patiënten en bovendien tot een betere stratificatie van patiënten voor toekomstige procesgerichte of gen-gerichte behandelstrategieën. **Hoofdstuk 4** toont een nieuw clusteringalgoritme om endotypen binnen het atopische syndroom te definiëren, welke werden verkregen via moleculaire clustering van atopie-gerelateerde genen op basis van hun expressieprofielen in immuun cellijnen. Zeven onderscheidende clusters binnen de atopie-gerelateerde genen werden geïdentificeerd. Genen die betrokken zijn bij zowel het atopische syndroom als PID's waren met name gelokaliseerd in twee van de zeven atopie-gerelateerde gen clusters. Dit suggereert dat deze subgroepen van het atopische syndroom geassocieerd zouden kunnen zijn met de aanleg om een PID te ontwikkelen. Bovendien bleken T-helper lymfocyten een cruciale rol te spelen in de pathogenese van het atopische syndroom op basis van de bekende atopie-gerelateerde genen en bijbehorende expressieprofielen in immuun cellijnen. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat veranderingen in het immuunsysteem betrokken zijn bij de pathogenese van het atopische syndroom additioneel aan genetische mechanismen.

CE is een belangrijke cutane manifestatie binnen het atopisch syndroom en een van de meest voorkomende chronische inflammatoire huidaandoeningen. CE heeft een multifactoriële pathogenese die wordt gekenmerkt door drie belangrijke pathofysiologische veranderingen, bestaande uit (i) afwijkingen van de huidbarrière; (ii) veranderingen in de immuunrespons; en (iii) veranderingen in het huidmicrobioom, waaronder een overvloed aan *S. aureus*. Studies naar de interactie tussen het immuunsysteem en *S. aureus* zijn echter schaars. Evaluatie van de antilichaamrespons tegen antimicrobiële antigenen zou inzicht kunnen geven in de antigenen die *in vivo* door het huidmicrobioom tot expressie worden gebracht en zal tevens openbaren hoe het immuunsysteem in patiënten met CE tegen

deze antigenen reageert. In **Hoofdstuk 5** werd de prevalentie van menselijke antilichaamreacties tegen *S. aureus* antigenen bij patiënten met CE geëvalueerd en vergeleken met gezonde controles. Hiervoor werd een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse uitgevoerd. Patiënten met CE vertoonden significant vaker een IgE-antilichaamrespons gericht tegen immuunmodulerende superantigenen van *S. aureus* (SEA, SEB en TSST-1) in vergelijking met gezonde controles. Gegevens van andere antistoffen evenals andere *S. aureus* antigenen waren beperkt. Dit suggereert dat *S. aureus* epitheliale schade stimuleert via directe T-lymfocyten stimulatie en daaropvolgende T-lymfocyten proliferatie en cytokine-afgifte.

De specifieke bijdrage van elk van de drie factoren aan het CE-fenotype is nog onbekend. Echter, er wordt gesuggereerd dat *S. aureus* een cruciale rol speelt in CE. Een behandeling gericht tegen *S. aureus* zou daarom interessant kunnen zijn om te bestuderen. **Hoofdstuk 6.1** beschrijft het protocol van een gerandomiseerde vehikel gecontroleerde studie, die het effect van een topicale behandeling middels een endolysine gericht tegen *S. aureus* in patiënten met CE onderzoekt. Vervolgens worden de resultaten van dit onderzoek gerapporteerd in **Hoofdstuk 6.2** van het proefschrift. In deze studie bleek een langdurige endolysine behandeling gericht tegen *S. aureus* goed te worden verdragen. Er was echter geen statistisch significant verschil in de waarschijnlijkheid van topicaal gebruik van corticosteroiden (TCS) per dag tussen de behandelgroepen, noch een verschil in vermindering van de klinische ernstscores, wat het gevolg zou kunnen zijn van een afname van de ernstscores van CE tijdens de inloop periode door het gebruik van triamcinoloncrème gecombineerd met een emollient. Bovendien was er geen verschil in de geobserveerde vermindering van de *S. aureus*-belasting tussen de met endolysine en met vehikel behandelde groepen, wat werd vastgesteld middels een semi-kwantitatieve kweek en qPCR, wat overeenkomst met de resultaten van de klinische uitkomsten. Daarom heeft de behandeling met endolysine zoals onderzocht in dit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek, in patiënten met relatief mild en niet-geïnficeerd CE aan het begin van de behandeling, geen bijdrage gehad aan de ontrafeling van de rol van *S. aureus* binnen de pathogenese van CE. Desalniettemin werd de behandeling met endolysine goed verdragen en geeft deze studie voorspellingen van CE-symptomen, gebruik van TCS's en het percentage persisterende *S. aureus*-dragers, welke kunnen worden gebruikt voor toekomstige klinische studies.

Ten slotte wordt in **Hoofdstuk 7** een algemeen overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen en suggesties voor klinische implicaties en toekomstig onderzoek. Recente identificatie van nieuwe causatieve genen heeft het spectrum van klinische kenmerken die geassocieerd zijn met PID's verbreed. Patiënten met een PID en niet-infectieuze complicaties worden steeds vaker gediagnosticeerd met kenmerken van immuundysregulatie, waaronder auto-immuniteit, auto-inflammatie, lymfoproliferatie en maligniteiten. Daarom

stellen we voor om PID's te beschouwen als immuundysregulatie syndromen in plaats van immuundeficiëntie syndromen. Afhankelijk van de processen, genetische varianten en het aantal en functionaliteit van de betrokken immuuncellen, worden het klinisch beeld gedomineerd door een hogere gevoeligheid voor infecties of een verhoogd risico op auto-immuun of autoinflammatoire manifestaties. In dit proefschrift wordt daarom immuundysregulatie gevisualiseerd als een spectrum met infecties aan de ene kant en auto-immuniteit aan de andere kant van het spectrum. Patiënten met een PID vertonen doorgaans verschillende symptomen binnen dit spectrum, echter dominantie van specifieke manifestaties kan PID-specifiek zijn. Bovendien ondersteunen de resultaten van onze studies de hypothese dat immuundysregulatie ook een rol speelt in de multifactoriële pathogenese van huidaandoeningen en atopie. In zowel CE als andere atopische ziekten kunnen patiënten worden gekenmerkt door een overwegend infectieus fenotype of door een auto-immuun fenotype. Aangezien immuundysregulatie kan resulteren in een diversiteit aan klinische manifestaties binnen dezelfde patiënt, wordt in dit proefschrift een model voorgesteld dat veronderstelt dat er overlap is tussen immuundysregulatie aandoeningen (PID's, huidaandoeningen en atopie). Onze aanname benadrukt dat meer aandacht zou moeten worden besteed aan de gelijktijdige aanwezigheid van verschillende symptomen gerelateerd aan immuundysregulatie in de klinische zorg. Bijvoorbeeld om (specifieke) huidaandoeningen verder te overwegen als potentieel alarmsignaal voor een onderliggende PID. Daarnaast zouden gen-gerichte en/of proces-gerichte behandelstrategieën, die zijn geregistreerd voor specifieke immuundysregulatie aandoeningen, effectief kunnen zijn bij andere ziekten met klinisch overlappende symptomen waarbij immuundysregulatie een rol speelt.