

# Immuundeficiëntie bij kinderen en de rol van de arts-microbioloog

Esther de Vries

## Samenvatting

Met name jonge kinderen hebben vaak (luchtweg-) infecties, meestal zelflimiterend. Wanneer is dit 'niet meer normaal'? Kennis over het normale patroon van infecties en verwekkers, gerelateerd aan de leeftijd, is daarbij behulpzaam. Daarbij kan een arts-microbioloog een belangrijke rol spelen. Een voldragen kind heeft een volledig maar onrijp immuunsysteem. Vandaar de hogere infectiefrequentie bij jonge kinderen. Bij primaire immuundeficiëntie (PID) faalt het immuunsysteem intrinsiek. De 'typische' PID-patiënt heeft te veel, te ernstige, te therapieresistente infecties. Ook auto-immuniteit en maligniteit kunnen aanwezig zijn of zelfs op de voorgrond staan. Antistofdeficiënties komen het meeste voor; iedere arts-microbioloog komt deze patiënten tegen. Ook worden bij kinderen toenemend biologicals gebruikt, waarbij ernstige infecties vaker voorkomen; ook minder ernstige infecties kunnen vaker optreden en voor het kind toch een grote belasting zijn. Er is weinig bekend over het effect van biologicals op het microbiom, zeker bij kinderen, er zijn wel aanwijzingen dat biologicals veranderingen in het microbiom induceren, wat weer zou kunnen bijdragen aan het vaker optreden van infecties.

## Summary

Young children in particular often have (respiratory) infections, usually self-limiting. When is this 'no longer normal'? Knowledge about the normal pattern of infections and their causative agents, related to the age of the child, is helpful. A medical microbiologist can play an important role here. A full-term child is born with a complete but immature immune system. Hence the higher infection frequency in young children. In primary immune deficiency (PID), the immune system fails intrinsically. The 'typical' PID-patient has too many, too severe, too difficult-to-treat infections. Autoimmunity and malignancy may also be present, or even the

prominent presentation. Antibody deficiencies are the most common; every microbiologist encounters these patients. Also, biologicals are used more and more in children, whereby serious infections occur more often; less serious infections can also occur more often, this can still be a major burden for the child. Little is known about the effect of biologicals on the microbiome, especially in children, but there are indications that biologicals induce changes in the microbiome, which in turn could contribute to an increased incidence of infections.

## Inleiding

Met name jonge kinderen hebben vaak infecties, meestal onschuldige, virale, zelflimiterende luchtweg-infecties. Allerlei factoren dragen daaraan bij [1]. De uitwisseling van micro-organismen tussen kinderen onderling op een kinderdagverblijf levert een belangrijke bijdrage. Het immuunsysteem bij kinderen is nog in ontwikkeling, immunologisch geheugen moet nog worden opgebouwd. Dit heeft ook invloed op de frequentie van bacteriële infecties, die ligt ook hoger, maar niet in dezelfde mate. Naarmate kinderen ouder worden neemt de frequentie van infecties af [2]. Luchtwegklachten komen ook dan nog veel voor, maar zijn vaak gerelateerd aan allergie, astma of meeroken met de omgeving [3]. Frequentie infecties zijn vaak een bron van ongerustheid bij ouders. Het dilemma voor de arts is wanneer die infecties 'niet meer normaal' zijn [4]. Leeftijdsgerelateerde kennis over de ontwikkeling van

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg, prof. dr. E. de Vries, kinderarts, esther.devries@etz.nl. Tranzo, Tilburg School of Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg. Correspondentieadres: e.devries@tilburguniversity.edu.

het immuunsysteem en het normale patroon van infecties en hun verwekkers is hierbij behulpzaam. Daarbij kan een arts-microbioloog een signalerende rol spelen. De meest voorkomende klinisch significante PID (primaire immuundeficiëntie) is CVID (common variable immunodeficiency). Deze manifesteert zich overigens met een piek in de tweede-derde decade. Daarnaast wordt secundaire immuundeficiëntie (SID) als gevolg van immuunsuppressieve therapieën ook bij kinderen steeds vaker gezien [5]. Dit kan tot dezelfde infectieuze problemen leiden als die welke bij PID optreden.

### De ontwikkeling van het immuunsysteem

De eerste afweerlinie tegen infecties bestaat uit mechanische componenten: huid, slijmvliezen, secreties (speeksel, sputum) en transport daarvan (trilharen, ophoesten), en doorstroming van vloeistoffen (blaasleiding). Na de geboorte zijn deze componenten kwetsbaarder en minder ontwikkeld; zij bouwen zich daarna snel op.

De tweede en derde afweerlinies tegen infecties bestaan uit het aspecifieke en specifieke immuunsysteem. Aanvankelijk werden deze als geheel gescheiden beschouwd, en het specifieke systeem als het meest belangrijke. Inmiddels is duidelijk dat het aspecifieke systeem, evolutionair gezien het oudste onderdeel, ook een belangrijke rol vervult [6]. Het bestaat uit moleculen, cellen en receptoren. Taken van het aspecifieke immuunsysteem zijn signalering van gevaar/invasie en inter-actie met het specifieke immuunsysteem, bewaren van homeostase en fagocytose en opruimen van micro-organismen (en daarnaast van dode en beschadigde lichaamseigen cellen). De verschillende klassen receptoren herkennen patronen in moleculen die alleen door micro-organismen tot expressie worden gebracht. Deze receptoren kennen polymorfismen die van ouders op kind worden overgeërfd; sommige leiden tot een verhoogde infectiegevoeligheid [7]. Meer zeldzame mutaties in deze receptoren kunnen leiden tot specifieke vormen van PID's [8]. Het aspecifieke immuunsysteem kent zowel pro- als anti-inflammatoire routes, die nauwgezet in balans gehouden worden. Sommige mutaties kunnen leiden tot verstoring van deze balans, wat vooral tot uiting komt na een specifieke aanleiding zoals contact met een micro-organisme. Bij premature kinderen is de ontwikkeling van het aspecifieke immuunsysteem nog niet volledig,

bij à terme kinderen is er in de neonatale periode nog geen sprake van volledige uitrijping, maar dit ontwikkelt zich snel [9].

Een voldragen kind komt met een – in aanleg – volledig maar onervaren immuunsysteem ter wereld. Die ervaring wordt opgebouwd in de ontmoeting met micro-organismen. Ook moet het systeem nog verder uitrijpen; in welke mate dat nodig is en hoe lang dat duurt, is voor de diverse onderdelen van het immuunsysteem verschillend. In het laatste trimester van de zwangerschap wordt immuunglobuline (Ig)G transplacentair overgedragen, qua samenstelling een afspiegeling van het opgebouwde humorale geheugen van de moeder. Na de geboorte komt de kinderlijke IgG-productie geleidelijk op gang en daalt het maternale IgG, resulterend in een nadir in het serum-IgG bij zes tot negen maanden. IgA-productie komt meestal in de loop van het eerste levensjaar op gang, maar dit kan ook langer duren. De IgM-productie komt het snelst op gang na de geboorte [10]. Kort na de geboorte nemen de T- en B-lymfocytenpopulaties enorm toe, deze verminderen vervolgens geleidelijk tot de bij volwassenen gebruikelijke referentiewaarden [11,12]. De lymfocytensubpopulaties maken daarbij een ontwikkeling door richting toenemende geheugenopbouw. Bij de geboorte hebben de T-lymfocyten met name een Th2-oriëntatie, daarna treedt een verschuiving richting meer Th1-oriëntatie op, en nemen activatie na stimulatie, cytokineproductie en cytotoxische capaciteit toe [13]. De B-lymfocyten zijn bij de geboorte al in staat tot een T-celafhankelijke respons op eiwitantigenen, maar de T-celafhankelijke respons op polysaccharide-antigenen komt pas na het tweede levensjaar goed op gang. Dit laatste verklaart de toegenomen frequentie van infecties met gekapselde bacteriën zoals pneumokokken bij jonge kinderen. Het is ook de basis voor het Rijksvaccinatieprogramma met vaccinaties tegen eiwitantigenen van tetanus, difterie en polio, en eiwit-geconjugeerde vaccinaties tegen de kapsel-polysacchariden van pneumokokken, *H. influenzae* en meningokokken [14].

### Primaire immuundeficiëntie

Bij primaire immuundeficiëntie (PID) faalt het immuunsysteem intrinsiek, dat kan gedeeltelijk of (vrijwel) volledig zijn. Deze ziekten hebben een genetische achtergrond, hetzij rechtstreeks door een

ziekteveroorzakende mutatie, hetzij indirect doordat omgevingsfactoren op basis van de genetische achtergrond van het individu de ziekte kunnen uitlokken (multifactorieel) [14]. De 'typische' PID-patiënt kenmerkt zich door infecties: te veel, te ernstig, te slecht reagerend op therapie. Andere manifestaties kunnen ook aanwezig zijn, zoals auto-immuniteit en maligniteit, of zelfs op de voorgrond staan [15,16]. Vandaar dat PID's tegenwoordig steeds vaker worden aangegeven met de term 'inborn errors of immunity (IEI's)'. Vroege detectie van PID, voordat ernstige infecties de gezondheid van de patiënt hebben aangetast, is belangrijk voor de prognose en bevordert tijdige erfelijkheidsadvisering aan de familie [17].

Van oudsher werden PID's ingedeeld in humoraal (B-cellen, antistoffen), cellulair (T-cellen, vaak gecombineerd met B-cellen en antistoffen) en aspecifiek (granulocyten, fagocytose). Nu de kennis over de diverse PID-vormen sterk is toegenomen voldoet deze indeling niet meer. Buiten de klassieke XLA (X-linked agammaglobulinemie), SCID (ernstige gecombineerde immuundeficiëntie) en CGD (chronische granulomateuze ziekte) zijn inmiddels meer dan 400 verschillende genetische defecten beschreven die kunnen leiden tot disfunctioneren van (delen van) het immuunsysteem [18]. Vele hiervan zijn (zeer) zeldzaam; zelfs klinici gespecialiseerd in deze aandoeningen zien ze nooit allemaal in hun werkzame leven. Toch blijken PID's vaker voor te komen dan aanvankelijk werd gedacht.

De symptomen waarmee de diverse PID's zich presenteren verschillen ook, afhankelijk van de delen van het immuunsysteem die zijn aangedaan [19,20]. In grote lijnen uit ontsporing in het immuunsysteem zich op drie vlakken, alleen of in combinatie: infecties, auto-immuniteit en maligniteit. Infecties kunnen vaker optreden, langduriger zijn, minder goed op therapie reageren of veroorzaakt zijn door ongewone verwekkers. Wat precies het patroon zal zijn hangt af van welk deel van het immuunsysteem nodig is voor het beschermen van de gastheer tegen bepaalde soorten micro-organismen: virus, schimmel of bacterie, gekapseld of niet, intra- of extracellulair verblijvend. Specifieke genetische afwijkingen hebben daardoor een specifiek patroon van presentatie, dat zich overigens lang niet altijd op dezelfde wijze manifesteert. Een ongewoon beloop bij auto-

immuniteit en matige reactie op therapie kan een aanwijzing zijn voor PID [21]. Hematologische maligniteiten kunnen ook een uiting zijn van disfunctioneren van het immuunsysteem; bij sommige typen PID's speelt dit een grotere rol dan bij andere [16]. Al deze ontwikkelingen worden samengevat in de overzichten die iedere paar jaar door de International Union of Immunological Societies (IUIS) worden bijgewerkt en gepubliceerd [22].

De meest voorkomende PID's zijn antistofdeficiënties [23]. Deze zijn onder te verdelen in de zeer zeldzame, monogenetische agammaglobulinemieën zoals XLA, en de minder zeldzame hypogammaglobulinemieën. Deze laatste zijn toch zo frequent dat iedere arts-microbioloog deze patiënten tegenkomt, ook in ziekenhuizen die hiervoor geen gespecialiseerde afdeling hebben. De meest ernstige hypogammaglobulinemie is CVID, met wisselende ernst en klinische presentatie [24]. Enerzijds kan CVID zich zowel op de kinderleeftijd als op de volwassen leeftijd voor het eerst presenteren, zelfs nog tot op hoge leeftijd. Anderzijds wordt de diagnose vaak ook (te) laat gesteld, omdat de infecties meestal 'gewone' luchtwegen KNO-infecties betreffen, en het patroon van te veel, te vaak, te weinig reagerend op therapie nogal eens wordt gemist. Bij volwassenen kan CVID ook schuilgaan achter een opvallend hoge frequentie van COPD-exacerbaties waarin bacteriële verwekkers een rol spelen. Als bijkomende klacht speelt vermoeidheid doorgaans een grote rol, die nogal eens als psychologisch van aard wordt ingeschat [25]. Sommige patiënten met CVID hebben alleen last van infectieuze problematiek, mogelijk gecompliceerd door gehoorschade en/of bronchiëctasieën, anderen ontwikkelen ook auto-immuniteit en/of hematologische maligniteit. Deze laatste groep heeft de slechtste prognose. De grootste groep patiënten met hypogammaglobulinemie heeft in de immunologische laboratoriumwaarden een milder beeld, met alleen IgA- (frequent), IgG- (minder frequent) of IgM- (zelden) deficiëntie, of alleen een verlaagde tot afwezige respons op polysaccharide-antigenen zoals het kapsel van pneumokokken. Naar dit laatste moet actief worden gezocht; de hoeveelheid IgG, IgA en IgM in het serum is normaal. Hoewel IgA-deficiëntie bij veel mensen asymptomatisch kan zijn, laten recente studies zien dat de klinische problematiek van patiënten met de diverse mildere vormen van

hypogammaglobulinemie toch groot kan zijn, met een duidelijke vermindering van de kwaliteit van leven [26].

## Het gebruik van biologicals

Ook bij kinderen worden steeds meer immuunmodulerende en immuunsuppressieve therapieën gebruikt, zowel voor maligniteiten als voor immuunsysteemgerelateerde aandoeningen zoals juveniele idiopathische artritis (JIA), de ziekte van Crohn en psoriasis [27]. Ook bij sommige zeldzame, specifieke vormen van PID worden deze ingezet om immuundisregulatie te dempen. Gezien de relatieve zeldzaamheid van deze aandoeningen bij kinderen gebeurt dit vaak in studieverband of wordt dit bijgehouden in registers, zeker zolang er nog sprake is van niet-geregistreerd gebruik [28]. Ernstige infecties blijken ook vaker voor te komen bij kinderen die met biologicals behandeld worden. Ook lijken minder ernstige infecties vaker voor te komen; daarvoor is in de registratiestudies vaak geen aandacht, en het is niet eenvoudig deze informatie langdurig betrouwbaar in registers vast te leggen. Het frequent optreden van minder ernstige infecties kan wel nadelig zijn voor het kind door verminderde kwaliteit van leven, uitval op school en in sociale contacten, en eventueel ook door orgaanschade op de langere termijn van bijvoorbeeld oren, luchtwegen en longen.

## Immuundeficiëntie en het microbioom

Er is nog weinig bekend over het effect van biologicals op het microbioom, zeker bij kinderen [29]. Het microbioom verandert bij kinderen onder oncologische behandeling; dit draagt mogelijk bij aan het ontwikkelen van infecties [30]. Zij krijgen echter veel meer immuunsuppressie dan alleen een biological. Het microbioom is afwijkend bij kinderen met PID; dit kan normaliseren na curatieve therapie [31]. Deze bevindingen suggereren in ieder geval dat biologicals het microbioom kunnen veranderen, iets wat mogelijk bijdraagt aan het optreden van (ernstige) infecties. Een overzicht bij volwassenen met CVID werd in 2021 gepubliceerd door Varricchi et al. [32]. Het lijkt erop dat de darmmicrobiota een rol spelen bij het in stand houden van ontsteking en immuundisregulatie bij CVID [33]. De mate van verandering van het microbioom lijkt geassocieerd te zijn met een ernstiger ziektefenotype bij CVID [34]. Van Schewick et al. toonden aan dat CVID-patiënten met chronische diarree meer

malabsorptie, infectie, inflammatie en een verminderde kwaliteit van leven hebben; daarbij was er sprake van een significant verschil in de diversiteit van het microbioom in vergelijking met CVID-patiënten zonder chronische diarree [35].

## Een rol voor de arts-microbioloog

De sleutel tot het stellen van een PID-diagnose is het overwegen van de mogelijkheid. Dat begint bij het herkennen van de klinische presentatie en daarvoor is diepgaande immunologische expertise niet nodig [36]. Infecties zijn hét kenmerk van immuundeficiëntie, maar de meeste patiënten met infecties hebben geen PID. *Tabel 1* toont een lijst met 'verdachte' infectieuze situaties. Zeker als ook auto-immuniteit en/of maligniteit aanwezig zijn is het verstandig onderzoek naar PID te adviseren.

*Tabel 1. Infectieuze situaties die kunnen wijzen op immuundeficiëntie.*

- Terugkerende (bewezen) bacteriële infecties met extracellulaire, gekapselde bacteriën zoals *H. influenzae*, *S. pneumoniae* en *M. catharralis*.
- Persistentere of terugkerende virale infecties zoals CMV, EBV, VZV, HSV, HPV.
- Ernstige infecties (bijvoorbeeld meningitis, osteomyelitis, longontsteking), vooral meer dan één keer optredend.
- Atypische presentatie, ongewoon ernstig of chronisch beloop, niet reagerend op reguliere behandeling.
- Infecties veroorzaakt door een onverwachte of opportunistische verwekker.
- Ernstige of langdurige wratten, gegeneraliseerde mollusca contagiosa.
- Zeer uitgebreide candidiasis.
- BCG- of vaccinia-infectie, of paralytische polio na vaccinatie.
- Abscessen van inwendige organen (*S. aureus*); terugkerende onderhuidse abscessen.
- Langdurige of terugkerende ernstige diarree.
- Recidiverende infecties met intracellulaire micro-organismen zoals mycobacteriën en *Salmonella spp.*

Het kan daarbij lastig zijn secundaire immuun-deficiëntie te onderscheiden, door de behandeling van auto-immuniteit en maligniteit met immuunsuppressieve en immuunmodulerende medicatie.

Bij het herhaald optreden van 'gewone' luchtweg-infecties is echter vaak geen sprake van PID. Wanneer is immunologisch onderzoek en/of raadpleging van een immunoloog dan nodig? Als meer dan één longontsteking optreedt, bronchiëctasieën aanwezig zijn, de infecties niet verdwijnen met conventionele behandeling, of blijven optreden wanneer een jong kind ouder wordt, is er zonder meer voldoende reden een PID te overwegen.

In het diagnostisch protocol van de European Society for Immunodeficiencies (ESID) worden de verschillende vormen van PID's toegelicht voor niet-immunologen aan de hand van acht vormen van klinische presentatie [19,36]. Dit kan behulpzaam zijn bij het beoordelen van het risico op PID. Bovendien worden adviezen gegeven over het te volgen diagnostisch traject gebaseerd op de soort klinische presentatie. Vragen om een grondige familie-anamnese is altijd nuttig. PID's zijn niet zo zeldzaam als ze in de familie voorkomen; helaas is dit niet altijd duidelijk, omdat de formele diagnose lang niet altijd is gesteld. Familiaal optreden van vergelijkbare symptomen, onverklaarbare vroege kindersterfte of sterfgevallen als gevolg van infectie kunnen een aanwijzing zijn. Ook consanguïteit - bekend of vermoed - of ongewoon grote aantallen familieleden met een auto-immuunziekte of hematologische maligniteit kunnen passen bij familiale PID, vooral als terugkerende infecties ook aanwezig zijn in de familie.

## Conclusie

Primaire immuundeficiënties zijn zeldzaam; de grootste groep – antistofdeficiënties – komt toch zo vaak voor dat iedere arts-microbioloog hiermee te maken krijgt. Zeker bij (jonge) kinderen, die normaal al vaker infecties hebben, is het lastig te bepalen wanneer het 'niet meer normaal' is. De kennis van de arts-microbioloog over infecties en hun verwekkers, in relatie tot de leeftijd van het kind, kan hierbij behulpzaam zijn. De klinische presentaties uit het ESID diagnostisch protocol kunnen hierbij ondersteunen. Daarnaast komt secundaire immuundeficiëntie – onder andere door het gebruik van biologicals – toenemend voor, ook bij kinderen. De infecties die hierbij verhoogd

kunnen optreden zijn gerelateerd aan het gedeelte van het immuunsysteem dat door de immuunmodulerende medicatie wordt beïnvloed. Mogelijk spelen veranderingen in het microbiom daarbij ook een rol; de kennis hierover is – zeker bij kinderen – nog beperkt. Ook hier kan de arts-microbioloog een signalerende rol spelen.

## Referenties

1. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:89-109.
2. De Vries E, van Hout RWNM. Respiratory Symptoms in Post-infancy Children. A Dutch Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;8:844.
3. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55:3168-79.
4. De Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr.* 2011;170:169-77.
5. Axelrod H, Adams M. Biologic Agents and Secondary Immune Deficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:1007-20.
6. Netea MG, Domínguez-Andrés J, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375-88.
7. Kenney AD, Dowdle JA, Bozzacco L, et al. Human Genetic Determinants of Viral Diseases. *Annu Rev Genet.* 2017;51:241-63.
8. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:1-21.
9. Henneke P, Kierdorf K, Hall LJ, Sperandio M, Hornef M. Perinatal development of innate immune topology. *Elife.* 2021;10:e67793.
10. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci.* 2019;49:497-505.
11. Schatorjé EJ, Gemen EF, Driessen GJ, et al. Age-matched Reference Values for B-lymphocyte Subpopulations and CVID Classifications in Children. *Scand J Immunol.* 2011;74:502-10.
12. Schatorjé EJ, Gemen EF, Driessen GJ, Leuvenink J, van Hout RW, de Vries E. Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. *Scand J Immunol.* 2012;75:436-44.
13. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1171-84.
14. Conley ME. Genetics of primary immunodeficiency diseases. *Rev Immunogenet.* 2000;2:231-42. PMID: 11258420.
15. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
16. Jonkman-Berk BM, van den Berg JM, Ten Berge IJ, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: National patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol.* 2015;156:154-62.
17. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. *Front Immunol.* 2018;9:1439.
18. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
19. De Vries E; in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for



- primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:108-19.
20. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, et al; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021:S0091-6749(21)00654-0.
21. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
22. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41:666-79.
23. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>.
24. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:620709.
25. Janssen LMA, van den Akker K, Boussihmad MA, de Vries E. Which triggers could support timely identification of primary antibody deficiency? A qualitative study using the patient perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:289.
26. Janssen LMA, Bassett P, Macken T, et al. Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. *Front Immunol.* 2018;9:2384.
27. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2529.
28. Beukelman T, Anink J, Berntson L, et al. A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:31.
29. Gaufin T, Tobin NH, Aldrovandi GM. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:117-24.
30. Dandoy CE, Alonso PB. MBI-LCBI and CLABSI: more than scrubbing the line. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1932-9.
31. Clarke EL, Connell AJ, Six E, et al. T cell dynamics and response of the microbiota after gene therapy to treat X-linked severe combined immunodeficiency. *Genome Med.* 2018;10:70.
32. Varricchi G, Poto R, Ianaro G, et al. Gut Microbiome and Common Variable Immunodeficiency: Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Front Immunol.* 2021;12:712915.
33. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol.* 2017;38:206-16.
34. Fiedorová K, Radvanský M, Bosák J, et al. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol.* 2019;10:1914.
35. van Schewick CM, Nöltner C, Abel S, et al. Altered Microbiota, Impaired Quality of Life, Malabsorption, Infection, and Inflammation in CVID Patients With Diarrhoea. *Front Immunol.* 2020;11:1654.
36. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006;145:204-14.