

# Adenosinedeaminase 2 (ADA2)-deficiëntie

M.F. Benner,<sup>1</sup> P.M. Jansen,<sup>2</sup> W.J.W. Kollen<sup>3</sup> en M.H. Vermeer<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup> Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

M.F. Benner, aios Dermatologie  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Albinusdreef 2  
2300 RC Leiden  
E-mail: m.f.benner@lumc.nl

In deze ziektegeschiedenis wordt een patiënte beschreven die in haar eerste levensjaren een gevarieerd klinisch beeld ontwikkelt met huidafwijkingen, hypogammaglobulinemie, vasculitis, koortsperio-

den, polyartritisklachten en beenmergfalen. Acht jaar na de eerste presentatie wordt een soortgelijk klinisch beeld bij kinderen beschreven die berust op een adenosinedeaminase 2 (ADA2)-deficiëntie en veroorzaakt wordt door een mutatie in het CECR1-gen, gelegen op chromosoom 22q11. Deze mutaties kunnen zowel homozygoot als compound heterozygoot voorkomen en veroorzaken een syndroom dat vasculopathie, inflammatie en immuundeficiëntie omvat. Het klinisch beeld kan variëren van indolente huidafwijkingen tot fatale vasculopathiën en vertoont goede respons op een allogene stamceltransplantatie.

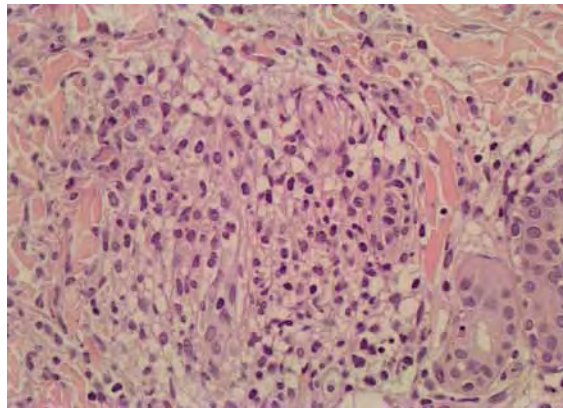
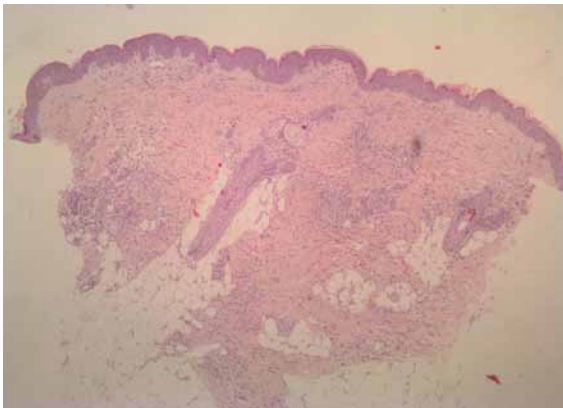
## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte (één van een twee-eiige tweeling) heeft vanaf de leeftijd van negen maanden recidiverende huidafwijkingen verspreid over het lichaam (figuur 1). Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een infiltraat met atypische myeloïde cellen (figuur 2) waarop verdenking op een cutane acute myeloïde leukemie werd uitgesproken. Omdat bij beenmergonderzoek geen blasten werden gezien en de huidafwijkingen spontaan in remissie gingen, werd een expectatief beleid afgesproken. Een classificerende diagnose kon niet worden gesteld.

Op de leeftijd van twee jaar ontwikkelde patiënte een pyramidebaansyndroom rechts met een neglect



Figuur 1. Huidafwijkingen bij presentatie ziektebeeld op de leeftijd van negen maanden.



**Figuur 2.** Histologisch beeld van gebiopteerde huidafwijkingen bij presentatie van het ziektebeeld op leeftijd van negen maanden met dermaal vlekkelijke infiltraten waarin enkele atypische (myeloïde) cellen. HE coupe 40 x en 400 x vergroot.

en bleek sprake van een laesie in het mesencephalon. Daarnaast toonden nieuwe huidbiopten bij histopathologisch onderzoek wederom infiltraten met atypische myeloïde cellen. Hoewel de neurologische verschijnselen en huidafwijkingen initieel spontaan verdwenen, volgde negen maanden later een recidief, waarop alsnog besloten werd te behandelen met chemotherapie (ADE-kuren). Hierop ontwikkelde zij een hypogammaglobulinemie bij afwezige B-cellen, waarvoor zij maandelijks intraveneus immunoglobulinesuppletie ontving.

Op de leeftijd van vier jaar ontwikkelde patiënte koortsperiodes, polyartritisklachten en huidafwijkingen die bij histologisch onderzoek een vasculitisbeeld toonden. Zij werd hierop kortdurend behandeld met prednison en in tweede instantie met azathioprine. Gedurende deze behandeling ontstond een cerebrovasculair accident waarop een spoedcraniotomie werd verricht. Enkele dagen later werd zij ontslagen met een klinisch verbeterend hemibeeld rechts. Omdat bij een nieuwe MRI cerebrumaanwijzingen werden gezien voor een ischemisch infarct werd onder verdenking van een *ongoing vasculitis* infliximab gestart.

Vanaf zevenjarige leeftijd ontstond een progressief beeld van beenmergfalen zonder duidelijke oorzaak. Behandeling met infliximab werd gestaakt zonder herstel van de cellijnen. Hierop werd gekozen voor een allogene stamceltransplantatie, waarop zij volledig herstelde. Twee jaar na de stamceltransplantatie wordt naar aanleiding van twee publicaties in het *New England Journal of Medicine* diagnostiek verricht naar een mutatie in het CERC1 (ADA2)-gen.<sup>1,2</sup>

**Aanvullend onderzoek**

Uitslag genoomdiagnostiek: missense mutatie in CERC1-gen (c.506G>A; Arg169Gln), homozygoot.

**Diagnose**

Adenosinedeaminase 2-deficiëntie.

**Therapie en beloop**

Patiënte werd op zevenjarige leeftijd met succes

behandeld door middel van een allogene stamceltransplantatie. Op dit moment vergaat het patiënte goed en zit zij in groep 4 van het speciaal onderwijs.

**BESPREKING**

In 2014 beschreven Zhou et al. drie kinderen met livedo racemosa, koortsperiodes, lacunaire beroerten, hepatosplenomegalie en systemische vasculitis. Navon Elkan et al. beschreven zes families met meerdere gevallen van systemische en cutane polyarteriitis nodosa. Al deze patiënten hadden onderliggende mutaties in het CERC1-gen.<sup>1,2</sup>

Het CERC1-gen is gelegen op chromosoom 22q11 en codeert voor ADA2, een enzym dat extracellulair adenosine converteert tot inosine en 2'-dioxiyadenosine tot 2'-deoxyinosine.<sup>3</sup> ADA2 wordt hoofdzakelijk tot expressie gebracht door monocytten en andere cellen uit de myeloïde cellijn en kan worden bepaald in het plasma. ADA2 heeft gedeeltelijke structurele homologie met humaan ADA1 dat voornamelijk door lymfocyten en macrofagen tot expressie wordt gebracht en werkt hoofdzakelijk intracellulair. Erfelijke ADA1-deficiëntie veroorzaakt uitgesproken lymfopenie en ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID).<sup>1</sup>

ADA2 heeft verschillende functies. Het functioneert als een groeifactor met autocriene activiteit, doordat het, eenmaal tot expressie gebracht door geactiveerde monocytten, ook de proliferatie ervan kan stimuleren samen met de differentiatie tot M2-anti-inflammatoire macrofagen.<sup>1,4</sup> Daarnaast kan ADA2 functioneren als een regulator voor neutrofielactivatie.<sup>3,4</sup>

Op dit moment zijn er 19 verschillende mutaties beschreven bij ruim 65 patienten.<sup>4</sup> Bij deze patienten wordt er een aanzienlijke afname van ADA2 in het plasma waargenomen samen met een afname van de enzymatische activiteit.<sup>1,2</sup> Er is echter nog veel onduidelijk over de pathogenese van de ontstekingsreacties die bij ADA2-deficiëntie worden gezien. Bekend is dat ADA2-deficiëntie kan leiden

tot een afname van anti-inflammatoire macrofagen.<sup>1</sup> Daarnaast is het geassocieerd met een upregulatie van gentranscripten die door neutrofielen tot expressie worden gebracht en een toename van pro-inflammatoire cytokinen.<sup>1,3</sup> Hoewel endotheelcellen zelf geen ADA2 tot expressie brengen, kan de endotheelschade die hiervan het gevolg is weer leiden tot expressie van meer ontstekingsmarkers en toename van pro-inflammatoire cytokinen, hetgeen verdere weefselschade veroorzaakt.

ADA2-deficiëntie kent een breed spectrum aan klinische manifestaties dat kan variëren van indolente huidafwijkingen tot fatale vasculopathieën. De klinische kenmerken van ADA2-deficiëntie worden gekarakteriseerd door een hoge variabiliteit in ernst, orgaanbetrokkenheid en leeftijd van presentatie. Hetzelfde genotype kan leiden tot een ander fenotype, hetgeen suggereert dat epigenetische variaties en omgevingsfactoren mogelijk een rol spelen. Klinische kenmerken zijn onder andere koorts, lacunaire beroertes, hepatosplenomegalie met portale hypertensie en B-celimmunodeficiëntie.<sup>3</sup> Een deel van de patiënten kan zich met tot de huid beperkte afwijkingen presenteren zoals subcutane noduli, purpura, livedo racemosa, raynaudfenomeen en ulceraties. In ernstige gevallen kan er ook sprake zijn van digitale necrose en gangreen.

De behandeling varieert van anti-inflammatoire middelen, zoals systemische corticosteroiden of anti-TNF-alfa, tot hematopoëtische stamceltransplantatie.<sup>3,5,6</sup> Ook wordt in een casereport beschreven dat bij een patiënt met ADA2-deficiëntie en verhoogde interleukine 6-niveaus een klinische remis-

sie werd bereikt na toediening van anti-interleukine 6-receptorantistoffen (tocilizumab).<sup>3,6</sup>

Het onderliggend genetisch defect is bij de patiënte uit de hier beschreven ziektegeschiedenis pas jaren na aanvang van de eerste klachten vastgesteld. Het bekend worden van de diagnose had bij deze patiënte geen therapeutische consequenties, omdat patiënte reeds behandeld was met een allogene stamceltransplantatie vanwege haar beenmergfalen. Deze ziektegeschiedenis leert ons dat bij patiënten met een vasculitis in de huid en daarnaast systemische klachten zoals koorts, polyarthritis, hypogammaglobulinemie en beenmergfalen genoomdiagnostiek naar mutaties in het CECR1-gen dient te worden overwogen.

## LITERATUUR

1. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911-20.
2. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370:921-31.
3. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J, et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol* 2015;151:1230-34.
4. Caorsi R, Penco F, Schena F, et al. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:51.
5. Montfrans J van, Zavialov A en Zhou Q. Mutant ADA2 in Vasculopathies. *N Engl J Med* 2014;371:478-80.
6. Eijck L van, Liston A, Meyts I. Mutant ADA2 in Vasculopathies. *N Engl J Med* 2014;371:478-80.

## SAMENVATTING

De klinische kenmerken van ADA2-deficiëntie worden gekarakteriseerd door een hoge variabiliteit in ernst, orgaanbetrokkenheid en leeftijd van presentatie. Wij beschrijven een jonge patiënte met huidafwijkingen die histologisch verdenking op een acute myeloïde leukemie gaven. Daarnaast ontwikkelde zij een hypogammaglobulinemie, vasculitis, koortsp perioden, polyarthritisklachten en beenmergfalen. Haar symptomen bleken veroorzaakt te worden door een ADA2-deficiëntie op basis van een mutatie in het CECR1-gen en blijven inmiddels langdurig in remissie na een allogene stamceltransplantatie.

## TREFWOORDEN

ADA2 – CECR1 – polyarteriitis nodosa – vasculitis

## SUMMARY

The clinical features of ADA2 deficiency are characterized by a highly variable age of onset, severity, and organ involvement. We present a young girl who between the age of 9 months and 7 years developed several skin lesions with histologically atypical myeloid cells. In addition to this, she developed vasculitis, fever, polyarthritis and bone marrow failure. Several years after initial presentation, genetic testing showed an ADA2 deficiency based on a mutation in the CECR1 gene. She responded well to allogeneic stem cell transplantation.

## KEYWORDS

ADA2 – CECR1 – polyarteriitis nodosa – vasculitis

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen