



# Recidiverende pijnlijke ulcera

R.J.B. Klemans<sup>1</sup>, H.L. Leavis<sup>2</sup>, J.M. van Montfrans<sup>3</sup>, M.R. van Dijk<sup>4</sup>, C. J.G. Sanders<sup>5</sup>

**ADA2-deficiëntie (DADA2) werd een aantal jaar geleden voor het eerst beschreven als een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door mutaties in het ADA2-gen. [1,2] Het is een ziektebeeld met een variabel fenotype, waarbij in 75% van de patiënten ook dermatologische afwijkingen worden gezien. [3] Daarnaast worden in ongeveer de helft van de patiënten neurologische en/of hematologische afwijkingen waargenomen. Wij beschrijven een casus van een man met DADA2.**

Een 29-jarige man presenteerde zich voor het eerst in 1993 met recidiverende huidafwijkingen sinds kinderleeftijd. Enerzijds werden er roodbruine plaques en vlakke papels gezien aan de armen, benen en romp, deels folliculair gerangschikt, met daarbij sporadisch jeukklachten (figuur 1). Anderzijds was er sprake van een beeld van livedo reticularis dat zich in de loop der jaren in progressieve mate ontwikkelde tot een beeld van livedo vasculopathie. Hierbij werden regelmatig pijnlijke ulceraties gezien, met name aan de distale extremiteiten. Later werden deze ulceraties ook gezien aan de proximale extremiteiten en de romp. Opvallend was dat de klachten leken te verergeren in de zomermaanden, terwijl er in de winter vaak sprake was van remissie van de klachten. De ulceraties genazen met achterlaten van atrofische littekens (figuur 2).

Herhaaldelijk histopathologisch onderzoek van eerstgenoemde afwijkingen liet meerdere keren atypische lymfocyten zien met wisselende mate van clonaliteit (figuur 3A). Op basis hiervan, in combinatie met de chronische recidieven en het

weefselverlies, werd uiteindelijk de werkdiagnose mycosis fungoides (MF) gesteld. Histopathologisch onderzoek van de overige afwijkingen toonde door de jaren heen steeds een vasculitis/vasculopathiebeeld zonder specifieke kenmerken; in de biopten van deze afwijkingen werden nooit aanwijzingen gevonden voor een cutaan T-cellymfoom (figuur 3B). Uitgebreid aanvullend onderzoek naar een mogelijke oorzaak voor de vasculitis of een vasculopathie toonde geen bijzonderheden.



Figuur 1. Roodbruine plaques met vlakke papels, deels folliculair gerangschikt.



Figuur 2. Ulcera op de romp genazen met grote atrofische littekens.

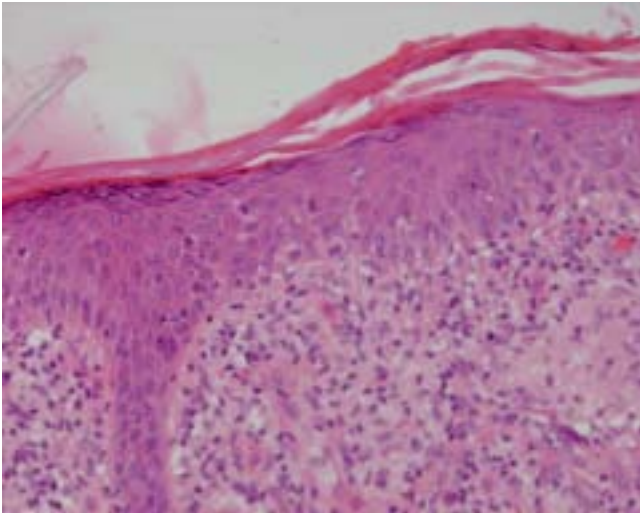
<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Internist-klinisch immunoloog, afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie, UMC Utrecht

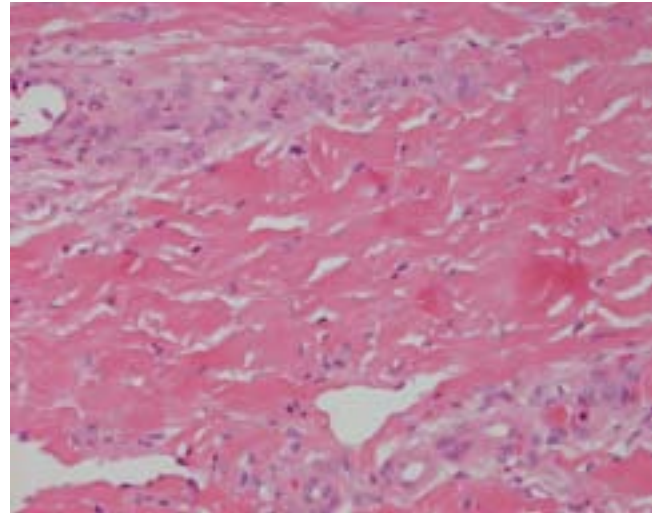
<sup>3</sup> Kinderarts-immunoloog, afdeling Pediatrische Immunologie en Infectieziekten, WKZ, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 3A. Atypische lymfocyten met daarbij enige mate van epidermotropisme.



Figuur 3B. Vaten met gezwollen endotheel, linksboven geringe leucocytoclasie.

Vanwege een herhaaldelijk diepe B-cellymfocytopenie zonder hypogammaglobulinemie, met tevens CD8-lymfopenie, werd de klinisch immunoloog geconsulteerd. Bij beenmergonderzoek werd een normocellulair beenmerg gevonden met twee lymfoïde haarden met CD3+-T-cellen en CD20+-B-cellen zonder blastaire kenmerken. Deze bevindingen, in combinatie met de recidiverende ulcera met vasculitisbeeld, consanguine ouders, en het feit dat patiënt op jonge leeftijd een hemolytische anemie en trombopenie met splenomegalie had waarvoor een splenectomie was verricht, wezen in de richting van een monogenetische aandoening. Hierop werd een genetische screening naar immuundeficiënties verricht (*next generation sequencing* panel voor primaire immuundeficiënties), waarbij de patiënt homozygoot bleek te zijn voor de Arg169Gln-mutatie in het adenosine deaminase 2 (ADA2)-gen (voorheen bekend als *Cat Eye Syndrome Chromosome Region 1* [CECR1]-gen). Hiermee kon de diagnose inflammatoire vasculopathie op basis van ADA2-deficiëntie (DADA2) worden gesteld. Bij vasculaire screening waren er geen aanwijzingen voor lacunaire infarcten of andere vasculaire afwijkingen.

Behandeling werd gestart met TNF-alfablokkade in de vorm van adalimumab, in combinatie met azathioprine ter preventie van antilichaamvorming tegen adalimumab (*anti drug antibodies*). Na aanvankelijke verbetering van de huidproblematiek stagneerde deze en werd de doseringsfrequentie van adalimumab verhoogd. Vanwege uitblijvende verdere verbetering werd adalimumab omgezet naar etanercept, waarbij de ulcera genazen en slechts sporadisch, mild recidiveren. Tevens zijn er tot op heden geen cerebrovasculaire accidenten (CVA's) opgetreden.

## BESPREKING

Deficiëntie van adenosine deaminase-2 (DADA2) is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het ADA2-gen (voorheen CECR1-gen). [1,2] De exacte rol van ADA2 is niet bekend. ADA2 is een eiwit dat net als ADA1 een rol heeft in de omzetting van adenosine naar inosine, en van 2'-deoxyadenosine naar 2'-deoxyinosine. Daarnaast heeft

ADA2 een belangrijke rol in de regulatie van de aangeboren afweer, met name in activatie en proliferatie van monocyten en macrofagen. DADA2 leidt tot een geactiveerde status van macrofagen en tot een overmaat van M1-type macrofagen. [3] Dit M1-subtype promoot inflammatie en kan leiden tot weefsel schade in diverse organen. Hiermee wordt ook de vasculopathie grotendeels verklaard.

DADA2 werd voor het eerst beschreven door twee verschillende onderzoeksgroepen in 2014. [1,2] De eerste publicatie beschreef een groep van negen patiënten met intermitterend koorts, livedo racemosa, een cutane vasculitis en CVA's op jonge leeftijd. De meeste patiënten hadden daarnaast splenomegalie en verlaagde immunoglobulines, met name IgM. De patiënten bleken verschillende mutaties in het ADA2-gen te dragen, aangetoond door middel van *whole-genome sequencing*. [2] Tegelijkertijd publiceerde een ander onderzoeksteam vergelijkbare bevindingen in een groep patiënten met een iets ander fenotype, namelijk dat van polyarteriitis nodosa (PAN). Deze patiënten hadden in mindere mate last van klachten van intermitterende koorts en slechts soms een CVA op jonge leeftijd. [1]

Sinds deze twee publicaties zijn er meer dan 150 patiënten met DADA2 beschreven en is duidelijk geworden dat het klinische fenotype enorm kan verschillen, zelfs in personen met dezelfde mutatie. [4] Het komt bij vrouwen net zo vaak voor als bij mannen. Een recente review liet zien dat (muco)cutane symptomen het vaakst voorkomen (75%), gevolgd door neurologische manifestaties (51%) en hematologische afwijkingen (50%). [3] Huidafwijkingen die het meest werden genoemd waren een livedo beeld, PAN en distale necrose, waarbij ook ulcera werden meegerekend (in respectievelijk 50, 34, en 22% van de gevallen). Een MF-achtig beeld zoals in onze casus is niet eerder beschreven. Een cerebraal infarct werd het vaakst genoemd als neurologische manifestatie (27%). Hematologische afwijkingen die het meest frequent voorkwamen, waren hypogammaglobulinemie (laag IgG en IgM) en lymfopenie (in respectievelijk 22, 18 en 16% van de patiënten). Er is ook een

fenotype met aplastische anemie gerapporteerd. Splenomegalie, waarvan in de patiënt uit onze casus op jonge leeftijd al sprake was, werd in 29% van de patiënten beschreven. Bij de meeste patiënten openbaarden de klachten zich op jonge leeftijd; bij 77% voor de leeftijd van tien jaar. Er zijn echter ook enkele patiënten beschreven waarbij de klachten zich pas op volwassen leeftijd presenteerden. De grote variëteit aan klachten en afwijkingen zorgt ervoor dat de diagnose vaak verlaet gesteld wordt en dat de prognose enorm kan verschillen. Ongeveer 10% van de patiënten was voor de leeftijd van dertig jaar overleden, met name als gevolg van een CVA of door infecties.

Als behandelopties worden verschillende immunosuppressieve medicijnen genoemd, waarvan de TNF-alfablokkers het meest veelbelovend lijken te zijn. In alle patiënten die hiermee werden behandeld had dit een positief effect op de koortspieken, de vasculopathie en de preventie van CVA's: bij geen van de patiënten die met een TNF-alfablocker behandeld werden, is sinds behandeling een nieuw CVA opgetreden. [3] Het effect van TNF-alfablokkade op dermatologische aandoeningen is vaak gunstig, zoals beschreven in de huidige casus. Het effect op de hematologische afwijkingen is echter minder duidelijk. Een andere therapeutische optie is hematopoëtische stamceltransplantatie. In een recente studie van veertien patiënten werd een complete genezing gezien van alle symptomen. [5] Gezien de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met stamceltherapie zou deze alleen toegepast moeten worden bij een ernstig fenotype en/of falen van behandeling met bijvoorbeeld TNF-alfablokkers.

## CONCLUSIE

Concluderend beschrijven we DADA2 als diagnose bij een man met onbegrepen ulcera. DADA2 is een monogenetische, auto-inflammatoire aandoening met een variabel fenotype en wisselende prognose. Livedo reticularis, vasculitis en recidiverende ulcera zijn de meest voorkomende dermatologische klachten. DADA2 kan zich daarnaast ook uiten met CVA's, gestoorde bloedaanmaak, splenomegalie, en infecties veroorzaakt door onder andere hypogammaglobulinemie. Het valt daarom te overwegen om ook bij deze groepen patiënten

De grote variëteit aan klachten en afwijkingen zorgt ervoor dat de diagnose DADA2 vaak verlaet gesteld wordt.

laagdrempelig te testen op DADA2, zeker indien deze klachten op jonge leeftijd ontstaan en er meerdere verschijnselen tegelijk optreden.

## LITERATUUR

1. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370(10):921-31.
2. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370(10):911-20.
3. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol* 2018;38(5):569-78.
4. Van Montfrans JM, Hartman EA, Braun KP, et al. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(5):902-10.
5. Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. *Blood* 2017;130(24):2682-8.

## SAMENVATTING

Een man die zich door de jaren heen presenteerde met recidiverende, pijnlijke ulcera van zowel extremiteiten als de romp werd uiteindelijk gediagnosticeerd met ADA2-deficiëntie op basis van een mutatie in het ADA2-gen. ADA2-deficiëntie is een monogenetische, auto-inflammatoire aandoening met een variabel fenotype en wisselende prognose. Livedo reticularis, vasculitis en recidiverende ulcera zijn de meest voorkomende dermatologische klachten. Daarnaast worden er in de helft van de patiënten neurologische manifestaties (voornamelijk CVA's) en hematologische afwijkingen gezien.

## TREFWOORDEN

ulcus – livedo reticularis – DADA2 – ADA2-deficiëntie – CECR1

## SUMMARY

A man, known for many years with recurrent, painful ulcers on extremities and trunk, was diagnosed with ADA2 deficiency based on a mutation in the ADA2 gene. ADA2 deficiency is a monogenetic, auto-inflammatory disease with a variable phenotype and hence a variable prognosis. Livedo reticularis, vasculitis and repeated ulcers are the most frequently observed dermatologic clinical signs. In addition, in half of the patients neurologic manifestations (usually early onset stroke) and hematologic abnormalities can be seen.

## KEYWORDS

ulcer – livedo reticularis – DADA2 – ADA2 deficiency – CECR1

## CORRESPONDENTIEADRES

Rob Klemans

E-mail: r.j.b.klemans-3@umcutrecht.nl