DERLEME REVIEW

ADA2 Eksikliği

Deficiency of ADA2 (DADA2)

Hülya Köse* (0000-0002-5727-4075), Sara Şebnem Kılıç (0000-0001-8571-2581)**

*Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Adenozin deaminaz 2 eksikliği (DADA2, deficiency of ADA2), otozomal resesif geçişli ADA2 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Başlangıçta poliarteritis nodosa'ya (PAN) benzeyen monogenik bir sistemik vaskülit formu olarak tanınlanan DADA2'ye, 22q11 kromozomu üzerindeki adenozin deaminaz 2 genindeki (ADA2; eski adıyla CECR1) bialelik patojenik varyantlar neden olur. DADA2'de farklı klinik fenotipler görülebilir ve klinik tabloda vaskülit, immün yetmezlik veya hematolojik bulgulardan biri baskın olabilir. Ana klinik tablolar, poliarteritis nodoza (PAN) benzeri vaskülit, Diamond-Blackfan anemisi (DBA) benzeri hematolojik bulgular ve immün yetmezliktir. Vaskülitik fenotipte hemorajik veya iskemik inme görülür. DADA2 tanısı, plazma /serumda ADA2 enziminde düşük aktivite/aktivite kaybı ve ADA2 geninin moleküler analizi ile konur. Anti-TNF (tümör nekrozis faktör) tedavi özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalarda başta olmak üzere ana tedavi şeklidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) hematolojik ve/veya immünolojik bulguların baskın olduğu hastalarda ön plana çıkmaktadır.

Abstract

Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2) is a systemic disorder that is inherited in an autosomal recessive manner. Initially identified as a monogenic form of systemic vasculitis that mirrors polyarteritis nodosa (PAN), DADA2 is attributed to biallelic pathogenic variants in the adenosine deaminase 2 gene (ADA2; formerly known as CECR1) on chromosome 22q11. DADA2 presents with variable symptoms that can manifest as vasculitis, immune dysfunction, or hematological abnormalities. The primary disease phenotypes consist of polyarteritis nodosa (PAN)-like vasculitis, Diamond-Blackfan anemia (DBA)-like hematologic findings, and immunodeficiency. The vasculitic condition often manifests through severe ischemic or hemorrhagic strokes that can be life-threatening. To confirm the diagnosis of DADA2, it is imperative to analyze the ADA2 gene and measure low or unnoticeable ADA2 activity in plasma or serum. The use of anti-tumor necrosis factor agents has proven to be efficacious in treating patients with an inflammatory phenotype. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) stands out as a promising treatment alternative for patients presenting with predominant hematologic or immunologic manifestations.

Anahtar kelimeler
ADA2, vaskülit, immün yetmezlik

Keywords
ADA2, vasculitis, immunodeficiency

Geliş Tarihi/Received : 27.02. 2024
Kabul Tarihi/Accepted : 03.06. 2024

DOI:10.4274/jcp.2024.81489

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Sara Şebnem Kılıç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 532 504 61 56
E-posta: sebnemkl@uludag.edu.tr

Copyright© 2024 Yazar. Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Giriş

Adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği, sistemik inflamasyon, vaskülit, erken başlangıçlı inme, sitopeniler ve immün yetmezlik ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 2014 yılında tanımlanan DADA2'ye, 22q11 kromozomu üzerindeki adenozin deaminaz 2 genindeki *(*ADA2*;* eski adıyla CECR1) biallelik patojenik mutasyonlar neden olur (1,2).

DADA2'nin klinik spektrumu geniştir ve belirtileri aynı genotipe sahip aile üyeleri arasında bile farklılık gösterebilir (3,4). DADA2 ayrıca kemik iliği yetmezliği ve immün yetmezlik olarak da ortaya çıkabilir.

Epidemiyoloji

ADA2 taşıyıcı sıklığının, Genom Toplu Veri Tabanındaki verilere dayanarak dünya çapında 236'da 1 olduğu ve hastalık prevalansının ise yaklaşık 222.000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (5). Taşıyıcı sıklığı ve hastalık prevalansı farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Bir çalışmada erken başlangıçlı vasküliti olan 48 çocuktan 15'inde (%31) DADA2 olduğu tespit edilmiştir (6). PAN tanısı olan 108 yetişkin hastanın alındığı başka bir çalışmada ise % 4 hastada biallelik patojenik ADA2 mutasyonu ve diğerlerinde ise tek bir patojenik mutasyon bulunmuştur (7). Diamond-Blackfan anemisi (DBA) olan hastalarla yapılan genomik bir araştırmada, 472 vakadan 9'unda (%2), biallelik patojenik ADA2 mutasyonları saptanmıştır (8).

Genetik

DADA2 otozomal resesif olarak kalıtılır ve vakaların yaklaşık yarısına bileşik heterozigot patojenik mutasyonlar sebep olur (9-11). Missense ADA2 mutasyonları, özellikle vaskülit fenotipli vakalarda, hastalıkla ilişkilidir. İşlev kaybı mutasyonlar ciddi hematolojik bulguları olan hastalarda daha yaygın olarak bulunur (12,13). Genotip-fenotip korelasyonunu yapmak, tedavi yöntemini seçmede önemlidir; çünkü vaskülitik fenotipi olan hastalarda tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri etkilidir, kemik iliği yetmezliği olan hastalar da ise çok az etkinliğe sahiptir. DADA2 ile ilişkili en yaygın patojenik mutasyon olan p.Gly 47Arg (G47R), Türkiye, İsrail ve Güney Asya'daki hastaların çoğunda bulunur. Homozigot G47R mutasyonları olan hastalarda tipik olarak PAN'a benzeyen vaskülit fenotip görülür (14,15). Avrupa ülkelerinde en yaygın ADA2 ile ilişkili mutasyon p.Arg 169Gln'dir (R169Q). Homozigot R169Q'lu hastalar vaskülit, ciddi hematolojik bozukluk ve/veya immün yetmezlik bulguları gösterirler (4,16).

Patogenez

ADA2, adenozinin inozine dönüşümünü katalize eden iki enzimden biridir. Bu fonksiyondan sorumlu olan başlıca hücre içi enzim, adenozin deaminaz 1'dir (ADA1). ADA1 eksikliği, lenfosit canlılığını bozan toksik metabolik ürünlerin birikmesine yol açar ve T-, B-, NK- şiddetli kombine immün yetmezlik (SCİD) olarak ortaya çıkar. ADA2 ise monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen hücre dışı bir proteindir, ancak ADA1 hücre döngüsü ve eritrositlerin lizizi nedeniyle hücre dışı olarak da mevcut olabilir (17,18). ADA2'nin adenozin deaminaza afinitesi ADA1'inkinden 100 kat daha zayıftır (17). ADA-SCİD'de görülen toksik metabolitler deoksiadenozin ve deoksiadenozin trifosfatın birikimi DADA2'de gözlenmez; bu durum, ADA1 ve ADA2'nin farklı fizyolojik rollerini ortaya koyar.

ADA2 monositler, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler, B, T hücreleri, proteoglikanlar ve adenosin reseptörleri aracılığıyla etkileşime girer (19,20). Monosit ve makrofajların farklılaşmasını ve proliferasyonunu indükler. Hücre dışı adenozinin B hücrelerinde class-switch rekombinasyonunda da rol aldığı düşünülmektedir (21).

ADA2, T hücresi proliferasyonunu artırır (19,20). DADA2'li hastalardan elde edilen monositlerde, anti-inflamatuar M2 makrofajlarına doğru polarizasyonda bozukluk görülür (1). Ayrıca inflamasyon, hücre dışı adenozinin doku düzeyinde parçalanmaması nedeniyle ortaya çıkabilir, bu da nötrofillerin immün sistemi uyarıcı nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NET'ler) oluşumunu arttırır ve makrofajları tümör nekroz faktörü (TNF) üretmesi için uyarır (21). Tekrarlayan inmelerin önlenmesinde anti-TNF inhibitörlerinin DADA2'deki sistemik inflamasyon ve vasküliti tedavi etmede önemli bir rolü vardır (22). Tip I interferonlar da, patogenezde rol oynayabilir (23-25). İn vitro çalışmalar, ADA2'nin, adenozin ile interferon üretiminin doğrudan düzenlendiğini ya da endojen nükleik asitlerin interferon üretimini düzenleyen bir lizozomal nükleaz olarak görev yapabileceğini ileri sürmektedir (26,27).

Klinik Bulgular

DADA2 başlangıçta orta ve küçük boyutlu damarları etkileyen monojenik bir sistemik vaskülit formu olarak tanımlanmıştır. Kemik iliği yetmezliği ile karakterize edilen ikinci bir fenotip daha sonra ortaya konmuştur. İmmün yetmezlik DADA2'nin başka bir özelliğidir (28,29). Hem vaskülit hem de hematolojik fenotiplerle birlikte DADA2'de hümoral immün yetmezlik ve tekrarlayan enfeksiyon görülmektedir (1,12). Hastalığın ilk belirtileri ortalama beş ila yedi yaşta görülür. Hastaların yaklaşık % 25'ine bir yaşından önce, % 77'sine ise 10 yaşına kadar tanı konmaktadır (30,31). Saf eritroid hücre aplazisi ve kemik iliği yetmezliği olan DADA2 hastaları erken tanı alırlarken, vaskülit ve sistemik inflamasyonu olan hastalar daha geç tanı alabilir (12). DADA2'ye yönelik farkındalığın artması ve tanı testlerinin daha fazla kullanılabilir olmasıyla birlikte, yetişkinlerde yeni vakalar giderek daha fazla tanınmakta ve tanı yaşamın yedinci on yılı kadar geç bir tarihte konulabilmektedir (14,32,33). Hangi faktörlerin hastalığın başlangıcını tetiklediği açık değildir (10,11).

Vaskülit: Stenoz, anevrizma oluşumu ve perforasyona yol açan vaskülit başlıca klinik bulgulardandır. Vaskülit, özellikle deriyi, kranial sinirleri, periferik sinirleri, parmakları, böbrekleri, bağırsakları ve hatta testisleri etkileyebilir (1,2,6,34)

Nörolojik bulgular: Vaskülit en karakteristik olarak merkezi sinir sistemini tutar ve erken çocukluk döneminde başlayan iskemik veya hemorajik olan inmelerle sonuçlanır (1). İnme, DADA2 hastalarının yaklaşık üçte birinde bildirilmektedir ve ilk başvuru bulgusu olabilir (30,31,35). Çocukluk döneminde DADA2 tanısı alan hastalarda, inme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (36). Serebral vasküler olayların insidansı, sessiz enfarktüsler ve geçici iskemik atakları olan hafif vakalar nedeniyle muhtemelen olduğundan daha az tanı almaktadır. Kranial ve periferik sinirlerin nöropatisi yaygındır ve DADA2'yi çocukluk çağı PAN'ından ayırır (6). DADA2 hastalarında işitme kaybı, görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, optik sinir atrofisi ve üveit tanımlanmıştır (1).

Cilt tutulumu: Yaygın cilt belirtileri arasında; livedo rasemoza (vaskülopatiyi yansıttığı kabul edilir), deri altı nodüller ve eritematöz papüller, bazı hastalarda ülserasyonlar ve cilt nekrozu görülür. Şiddetli cilt vasküliti DADA2'li erişkinlerde daha yaygındır (36). Şekil 1'de livedo rasemoza bulgusu gösterilmektedir.

Kas-iskelet sistemi tutulumu: Hastaların yaklaşık yarısında kas-iskelet sistemi komplikasyonları görülür ve artrit küçük ve büyük eklemleri etkileyebilir. Bağırsak, böbrek, dalak ve pankreas enfarktüsü de dahil olmak üzere çok sayıda iç organ tutulumu; üst ve alt gastrointestinal sistem kanaması; yaygın alveoler kanama; ve kalp kasında miyozit görülebilir.

Sistemik inflamasyon: Sistemik inflamasyonun özellikleri DADA2 vaskülit fenotipine sahip hastalarda yaygındır. Hastalarda lenfadenopati, transaminaz yüksekliği ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere inflamatuar belirteçlerde yükselme görülür. Çocuklarda büyüme geriliği görülebilir. Ateş, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile ortaya çıkan tablo, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), Castleman hastalığı veya diğer otoinflamatuar sendromlarla karışabilir (37-39). Nadiren makrofaj aktivasyon sendromu da rapor edilmiştir (3,12).

Kemik iliği yetmezliği: Hastalarda anemi, nötropeni ve lenfopeni, bazı vakalarda Diamond-Blackfan anemisine (DBA) benzeyen saf eritroid hücre aplazisi görülebilir (40-43). Saf eritroid hücre aplazisi veya kemik iliği yetmezliği nadir olarak görülür ve tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.



Şekil 1. Livedo racemosa görüntüsü

Otoimmün sitopeniler daha az görülmektedir (40,44). DADA2 hastalarının kemik iliği biyopsisinde tipik olarak eritroid, miyeloid ve/veya lenfoid gelişiminde azalma saptanır. Kemik iliğinde lenfoid agregatlar sıklıkla görülür ancak bunların önemi belirsizdir (42,45).

İmmün yetmezlik: DADA2'li hastaların yaklaşık yarısında, hipogamaglobulinemi görülür (1,12,29). Bazı vakalarda görülen immünoglobulin değerlerindeki düşüklük, yaygın değişken immün yetmezliği (CVİD)'e benzer (29). Yapılan bir çalışmada antikor yetmezliği olan 181 hastaya genetik analiz yapıldığında; 11 hastaya DADA2 teşhisi ve 5 hastaya ise CVİD teşhisi konulmuş ve bu hastaların 7'sinde vasküler bulgular tanımlanmıştır (29). CVİD kliniğinde başvuran hastalarda vasküler bulguların varlığı DADA2 açısından uyarıcı olmalıdır. DADA2 hastalarında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları immün yetmezliğin en sık görülen belirtileridir (29,46,47). Mantar ve mikobakteriler gibi fırsatçı patojenlerle enfeksiyonlar da rapor edilmiştir (12,40,45). Bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyon tek belirtidir (28,29).

Kemik iliğinde pro-B hücresinden pre-B ye dönüşümde ve hafıza B hücre oluşumunda defekt bulunmuştur (29,48,49). Ayrıca, hafıza T hücrelerinde hızlanmış tükenme/yaşlanma, bozulmuş hayatta kalma ve bozulmuş granzim üretimi de gösterilmiştir (49). Klinik bulgular Tablo 1' de özetlenmiştir.

Teşhis

Vaskülit ve iskemik veya hemorajik inme tablosunda başvuran çocuk ve genç erişkinlerde, özellikle livedo retikülaris, sistemik inflamasyon, sitopeniler ve hipogamaglobulinemi varlığında DADA2 tanısından şüphelenilmelidir. DADA2'yi ekarte etmek plazma ADA2 aktivitesini ölçmek ve ardından tanıyı doğrulamak için genetik çalışmalar yapılabilir. Hastalıkla ilişkili ADA2 varyantlarının çoğu, hedeflenen yeni nesil dizileme veya tam ekzom dizileme yoluyla tespit edilir. Ancak büyük delesyonlar ve karmaşık kromozomal yeniden düzenlemeler standart sıralama teknolojisi tarafından gözden kaçırılabilir ve bu vakaları çözmek için multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) gerekli olabilir (11,50). Adenozinin inozine dönüşümünü tespit eden spektrofotometrik analizler ile inozinin miktarının ölçülür (51,52). Bu analizlerde, ADA2'nin enzimatik aktivitesini ADA1'den ayırt

Tablo 1. Klinik bulgular

	Sıklık %
Mukokutanöz bulgular	**69,3**
Livedoid döküntü	49,6
Subkütanöz nodüller	18,8
Raynaud fenomeni ve dijital iskemi	14,8
Kutanöz ülserler	10,7
Oral ülser	10,2
Diğer	16,4
Nörolojik bulgular	**55,4**
İskemik inme	51,8
Kraniyal sinir felci	11,3
Periferik nöropati ve mononevrit multipleks	11,3
Hemorajik inme	10,1
Diğer	23,4
Vasküler belirtiler	**76,2**
PAN tanısı alma	32,3
Vaskülitin histopatolojik kanıtı	23,4
Orta damar vasküliti ile uyumlu anjiyografi	20,2
Gastrointestinal belirtiler	**33,5**
Karın ağrısı	16,1
Mezenterik iskemi	6
İnflamatuar bağırsak hastalığnaı benzer belirtiler	5,7
GIS kanaması ve perforasyon	4,4
Diğer	5
Böbrek ve ürogenital belirtiler	**22,8**
Hipertansiyon	17,1
Anevrizma	10,1
Testis ağrısı	3,5
Amiloidoz	0,90
Göz belirtileri	**17,4**
Görme kaybı	4,7
Optik nörit	2,3
Retinal arter tıkanıklığı	2,2
Optik atrofi	1,9
Üveit	1,3
Episklerit/sklerit	0,6
Diğer	9,2
İmmünolojik bulgular	**44,3**
Düşük IgM	30,7
Düşük IgG	23
Düşük IgA	18
Tekrarlayan enfeksiyonlar	17,1
B hücrelerinde azalma	13,3
NK hücrelerinde azalma	7,3
T hücre alt gruplarında azalma	7
Hematolojik bulgular	**40,2**
Lenfopeni	18,9
Nötropeni	15
Lökopeni/trombositopeni	10,9
Diamond–Blackfan anemisi	10,2
Otoimmün sitopeni	3,3
Pansitopeni	2,6
Lenfoproliferasyon	**28,7**
Hepatosplenomegali	27
Lenfadenopati	6,6
Otoinflamatuar/otoimmün belirtiler	**56,1**
Ateş	51,8
Kas-iskelet sistemi belirtileri	32,3
ANA pozitifliği	4,3
APLA pozitifliği	2,6

ANA:Antinükleer antikor, APLA: Anti-fosfolipid antikor

etmek için spesifik bir ADA1 inhibitörü eritro-9-(2-hidroksi-3-nonil)adenin (EHNA) kullanılması gerekir. DADA2'li hastalarda minimum düzeyde rezidüel aktivite veya hiç aktivite görülmezken, heterozigot olan kişiler, orta düzeylerde enzimatik aktivite gösterirler (1,9,17).

Ayırıcı tanı

İnme veya periferik vaskülit: İnme veya periferik vaskülit olarak ortaya çıkan DADA2'yi, Sneddon sendromu ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlerden ayırmak gerekir: Sneddon sendromu, 20 ila 40 yaş arası kadınları etkileyen, iskemik inme ve livedo rasemoza ile karakterize nadir bir trombotik vaskülopatidir (53). Birkaç DADA2 vakasına daha önce Sneddon sendromu tanısı konulmuştur; düşük IgM düzeyleri DADA2 tanısını destekler (54). Klasik PAN ile karşılaştırıldığında, DADA2'li hastalar tipik olarak daha gençtir, daha sıklıkla nörolojik tutulum vardır ve sıklıkla hipogamaglobulinemi ve/veya sitopeni gibi ADA2'nin belirtileri vardır (9,15). Bazı vakalarda Behçet sendromuna benzerlikler vardır ve Behçet hastalığı olan bir hasta kohortunda monoalelik ADA2 mutasyonları rapor edilmiştir (55,56). DADA2'de otoimmünite genel olarak nadir olmasına rağmen, antifosfolipid sendromu ve sistemik lupus eritematozun belirtileri de tanımlanmıştır (24,57).

Saf kırmızı hücre aplazisi: Saf kırmızı hücre aplazisi olarak ortaya çıkan DADA2, Diamond-Blackfan anemisine (DBA) ile karışabilir (43).

İmmün Yetmezlik: Hipogammaglobulinemi ve switch-memory B hücresinde azalma olarak karakterize olan yaygın değişken immün yetmezlik (CVİD) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (45).

Tedavi

Hastalık fenotipi, DADA2 tedavisinde dikkate alınması gereken önemli bir husustur. Anti-TNF inhibitörleri, vaskülitli hastalarda inme riskini ve inflamasyonu azaltmada etkilidir. Vaskülit ve/veya sistemik inflamasyonu olan DADA2'li hastalarda etanersept, adalimumab, infliksimab ve golimumab gibi biyolojik ajanlar tedavide etkili bulunmuştur (1,6,14,22). Çalışmalardan elde edilen veriler anti-TNF inhibitörlerinin kullanımının, inme riskini önemli ölçüde azalttığını ve hastalığın inflamatuar yükünü azalttığını göstermektedir (14,22,57). Glukokortikoidler ve tosilizumab gibi biyolojik ajanlar sistemik inflamasyonu kısmen iyileştirebilir, ancak bu ajanlar inmeleri önlemede daha az etkilidir (58,59).

Semptomatik taşıyıcılar; DADA2 özelliklerine sahiptir ancak tek bir patojenik ADA2 mutasyonuna ve orta düzeyde ADA2 enzimatik aktivitesine sahiptirler (6,60). Bu semptomatik taşıyıcılarda periyodik ateş, oral ülserler, deri döküntüsü, artrit ve sistemik inflamasyon rapor edilmiştir. Anti-TNF inhibitörleri tedavide kullanılabilir.

Tedaviye dirençli kemik iliği yetmezliği olan DADA2 hastaları için hematopoietik hücre nakli (HSCT) önerilir. Anti-TNF inhibitörleri genellikle DADA2'nin ciddi hematolojik bulguları için etkisizdir, ancak kemik iliği yetmezliği olan bazı hastalarda inflamasyonu iyileştirebilir (12,15,57). Ayrıca kemik iliği yetmezliği sendromu ve/veya immün yetmezliği olan hastalarda Anti-TNF inhibitörlerinin kullanılması enfeksiyon riskini daha da artırabilir. İntravenöz immün globulin, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), glukokortikoidler ve diğer immünosupresif ajanların da ciddi hematolojik belirtilerde büyük ölçüde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Taze donmuş plazma ADA2 içerir, ancak proteinin kısa yarı ömrü göz önüne alındığında sürekli tedavi mümkün değildir (22). HSCT yapılan hastalarda ADA2'nin restorasyonu gerçekleşir ve hastalar için iyileştiricidir (16,61). HSCT yapılan 14 hastadan oluşan bir kohortta tüm hastalar hayatta kalmış, hastalığın hematolojik ve inflamatuar özelliklerinin tümü iyileşmiş ve ortalama 18 aylık takip sırasında hiçbir yeni vasküler olay bildirilmemiştir (16). Otuz DADA2 hastasından oluşan bir seride, HSCT ile tüm hastalarda hematolojik bulgular düzelmiş; bir hasta enfeksiyondan kaybedilmiş, altısı greft yetmezliği nedeniyle ikinci bir HCST gerektirmiş ve altı hastada nakilden bir yıl sonra graft-versus-host hastalığı gelişmiştir (62). Gen terapisi ve enzim replasman tedavisi umut verici seçeneklerdir.

Prognoz

DADA2, yaklaşık %8'lik bir genel bir mortalite oranına sahiptir (12,63). Kemik iliği yetmezliği fenotipine sahip hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Kaynaklar

1. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, 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, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. N Engl J Med. 2014;370:921-31.
3. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, et al. A Case Series of Adenosine Deaminase 2-deficient Patients Emphasizing Treatment and Genotype-phenotype Correlations. J Rheumatol. 2015;42:1532-4.
4. Van Montfrans JM, Hartman EA, Braun KP, Hennekam EA, Hak EA, Nederkoorn PJ, et al. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. Rheumatology (Oxford). 2016;55:902-10.
5. Jee H, Huang Z, Baxter S, Huang Y, Taylor ML, Henderson LA, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:379-87.
6. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1648-56.
7. Schnappauf O, Sampaio Moura N, Aksentijevich I, Stoffels M, Ombrello AK, Hoffmann P, et al. Sequence-Based Screening of Patients With Idiopathic Polyarteritis Nodosa, Granulomatosis With Polyangiitis, and Microscopic Polyangiitis for Deleterious Genetic Variants in ADA2. Arthritis Rheumatol. 2021;73:512-9.
8. Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. Am J Hum Genet. 2018;103:930-47.
9. Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 - Shared genealogy, generations apart. Clin Immunol. 2020;215:108411.
10. Nanthapisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2: A Description of Phenotype and Genotype in Fifteen Cases. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2314-22.
11. Schnappauf O, Zhou Q, Moura NS, Ombrello AK, Michael DG, Deuitch N, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Hidden Variants, Reduced Penetrance, and Unusual Inheritance. J Clin Immunol. 2020;40:917-26.
12. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, Furutani E, Huang Z, Bainter W, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1664-72.
13. Schnappauf O, Ombrello AK, Kastner DL. Deficiency of adenosine deaminase 2: Is it an elephant after all? J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1560-1.
14. Sharma A, Naidu G, Sharma V, Jha S, Dhooria A, Dhir V, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adults and Children: Experience From India. Arthritis Rheumatol. 2021;73:276-85.
15. Özen S, Batu ED, Taşkıran EZ, Özkara HA, Ünal Ş, Güleray N, et al. A Monogenic Disease with a Variety of Phenotypes: Deficiency of Adenosine Deaminase 2. J Rheumatol. 2020;47:117-25.
16. Hashem H, Kumar AR, Müller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. Blood. 2017;130:2682-8.
17. Hashem H, Kelly SJ, Ganson NJ, Hershfield MS. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2), an Inherited Cause of Polyarteritis Nodosa and a Mimic of Other Systemic Rheumatologic Disorders. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:70.
18. Lee PY, Huang Z, Hershfield MS, Nigrovic PA. Response to: 'Total adenosine deaminase highly correlated with adenosine deaminase 2 activity in serum' by Gao et al. Ann Rheum Dis. 2022;81:e31.
19. Zavialov AV, Engström A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. Biochem J. 2005;391:51-7.
20. Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, Franco R, Zavialov AV, Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. J Leukoc Biol. 2010;88:279-90.
21. Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, Irizarry-Caro JA, O'Neil LJ, Liu Y, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients with DADA2. Blood. 2019;134:395-406.
22. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. N Engl J Med. 2019;380:1582-4.
23. Insalaco A, Moneta GM, Pardeo M, Caiello I, Messia V, Bracaglia C, et al. Variable Clinical Phenotypes and Relation of Interferon Signature with Disease Activity in ADA2 Deficiency. J Rheumatol. 2019;46:523-6.
24. Skrabl-Baumgartner A, Plecko B, Schmidt WM, König N, Hershfield M, Gruber-Sedlmayr U, et al. Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15:67.
25. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, et al. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:550-62.
26. Dhanwani R, Takahashi M, Mathews IT, Lenzi C, Romanov A, Watrous JD, et al. Cellular sensing of extracellular purine nucleosides triggers an innate IFN-β response. Sci Adv. 2020;6:eaba3688.
27. Greinier-Tollersrud OK, Boehler V, Bartok E, Krausz M, Polyzou A, Schepp J, et al. ADA2 is a lysosomal DNase regulating the type-I interferon response. bioRxiv. 2020.
28. Schepp J, Bulashevska A, Mannhardt-Laakmann W, Cao H, Yang F, Seidl M, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency. J Clin Immunol. 2016;36:179-86.
29. Schepp J, Proietti M, Frede N, Buchta M, Hübscher K, Rojas Restrepo J, et al. Screening of 181 Patients With Antibody Deficiency for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Sheds New Light on the Disease in Adulthood. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1689-700.
30. Lee PY. Vasculopathy, Immunodeficiency, and Bone Marrow Failure: The Intriguing Syndrome Caused by Deficiency of Adenosine Deaminase 2. Front Pediatr. 2018;6:282.
31. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. J Clin Immunol. 2018;38:569-78.

32. Bourgeois G, Richard M, Danset M, Pérard L, Breton AL, Berthoux E. Deficiency of adenosine deaminase 2 diagnosed at 65 years of age. Lancet. 2021;397:913.
33. Trotta L, Martelius T, Siitonen T, Hautala T, Hämäläinen S, Juntti H, et al. ADA2 deficiency: Clonal lymphoproliferation in a subset of patients. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1534-7.
34. Clarke K, Campbell C, Omoyinmi E, Hong Y, Al Obaidi M, Sebire N, et al. Testicular ischemia in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17:39.
35. Elbracht M, Mull M, Wagner N, Kuhl C, Abicht A, Kurth I, et al. Stroke as Initial Manifestation of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. Neuropediatrics. 2017;48:111-4.
36. Fayand A, Chasset F, Boutboul D, Queyrel V, Tieulié N, Guichard I, et al. DADA2 diagnosed in adulthood versus childhood: A comparative study on 306 patients including a systematic literature review and 12 French cases. Semin Arthritis Rheum. 2021;51:1170-9.
37. Alsultan A, Basher E, Alqanatish J, Mohammed R, Alfadhel M. Deficiency of ADA2 mimicking autoimmune lymphoproliferative syndrome in the absence of livedo reticularis and vasculitis. Pediatr Blood Cancer. 2018;65.
38. Barzaghi F, Minniti F, Mauro M, Bortoli M, Balter R, Bonetti E, et al. ALPS-Like Phenotype Caused by ADA2 Deficiency Rescued by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2019;9:2767.
39. Van Nieuwenhove E, Humblet-Baron S, Van Eyck L, De Somer L, Dooley J, Tousseyn T, et al. ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease. Pediatrics. 2018;142:e20172266.
40. Ben-Ami T, Revel-Vilk S, Brooks R, Shaag A, Hershfield MS, Kelly SJ, et al. Extending the Clinical Phenotype of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. J Pediatr. 2016;177:316-20.
41. Hashem H, Egler R, Dalal J. Refractory Pure Red Cell Aplasia Manifesting as Deficiency of Adenosine Deaminase 2. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39:e293-6.
42. Sasa GS, Elghetany T, Bergstrom K, Nicholas S, Himes R, Krance RA, et al. Adenosine Deaminase 2 Deficiency as a Cause of Pure Red Cell Aplasia Mimicking Diamond Blackfan Anemia. Blood. 2015;126:3615.
43. Szvetnik EA, Klemann C, Hainmann I, O'Donohue MF, Farkas T, Niewisch M, et al. Diamond-Blackfan anemia phenotype caused by deficiency of adenosine deaminase 2. Blood. 2017;130:874.
44. Sundin M, Marits P, Nierkens S, Kolios AGA, Nilsson J. Immune Thrombocytopenia as Key Feature of a Novel ADA2 Deficiency Variant: Implication on Differential Diagnostics of ITP in Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;41:155-7.
45. Hsu AP, West RR, Calvo KR, Cuellar-Rodriguez J, Parta M, Kelly SJ, et al. Adenosine deaminase type 2 deficiency masquerading as GATA2 deficiency: Successful hematopoietic stem cell transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:628-30.
46. Le Voyer T, Boutboul D, Ledoux-Pilon A, de Fontbrune FS, Boursier G, Latour S, et al. Late-Onset EBV Susceptibility and Refractory Pure Red Cell Aplasia Revealing DADA2. J Clin Immunol. 2020;40:948-53.
47. Staples E, Simeoni I, Stephens JC, Allen HL; NIHR-BioResource; Wright P, et al. ADA2 deficiency complicated by EBV-driven lymphoproliferative disease. Clin Immunol. 2020;215:108443.
48. Schena F, Penco F, Volpi S, Pastorino C, Caorsi R, Kalli F, et al. Dysregulation in B-cell responses and T follicular helper cell function in ADA2 deficiency patients. Eur J Immunol. 2021;51:206-19.
49. Yap JY, Moens L, Lin MW, Kane A, Kelleher A, Toong C, et al. Intrinsic Defects in B Cell Development and Differentiation, T Cell Exhaustion and Altered Unconventional T Cell Generation Characterize Human Adenosine Deaminase Type 2 Deficiency. J Clin Immunol. 2021;41:1915-35.
50. Claassen D, Boals M, Bowling KM, Cooper GM, Cox J, Hershfield M, et al. Complexities of genetic diagnosis illustrated by an atypical case of congenital hypoplastic anemia. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2018;4:a003384.
51. Muraoka T, Katsuramaki T, Shiraishi H, Yokoyama MM. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. Anal Biochem. 1990;187:268-72.
52. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. Clin Chem. 1992;38:1322-6.
53. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28:2098-108.
54. Santo GC, Baldeiras I, Guerreiro R, Ribeiro JA, Cunha R, Youngstein T, et al. Adenosine Deaminase Two and Immunoglobulin M Accurately Differentiate Adult Sneddon's Syndrome of Unknown Cause. Cerebrovasc Dis. 2018;46:257-64.
55. Burillo-Sanz S, Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, García-Hernández FJ, et al. Mutational profile of rare variants in inflammasome-related genes in Behçet disease: A Next Generation Sequencing approach. Sci Rep. 2017;7:8453.
56. Sharma A, Naidu GSRSNK, Chattopadhyay A, Acharya N, Jha S, Jain S. Novel CECR1 gene mutations causing deficiency of adenosine deaminase 2, mimicking antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2019;58:181-2.
57. Cooray S, Omyinmi E, Hong Y, Papadopoulou C, Harper L, Al-Abadi E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment for the prevention of ischaemic events in patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). Rheumatology (Oxford). 2021;60:4373-8.
58. Lee PY, Huang Y, Zhou Q, Schnappauf O, Hershfield MS, Li Y, et al. Disrupted N-linked glycosylation as a disease mechanism in deficiency of ADA2. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1363-5.
59. Liu L, Wang W, Wang Y, Hou J, Ying W, Hui X, et al. Chinese DADA2 patient: report of two novel mutations and successful HSCT. Immunogenetics. 2019;71:299-305.
60. Rama M, Duflos C, Melki I, Bessis D, Bonhomme A, Martin H, et al. A decision tree for the genetic diagnosis of deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): a French reference centres experience. Eur J Hum Genet. 2018;26:960-71.
61. Hashem H, Vatsayan A, Gupta A, Nagle K, Hershfield M, Dalal J. Successful reduced intensity hematopoietic cell transplant in a patient with deficiency of adenosine deaminase 2. Bone Marrow Transplant. 2017;52:1575-6.
62. Hashem H, Bucciol G, Ozen S, Unal S, Bozkaya IO, Akarsu N, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Cures Adenosine Deaminase 2 Deficiency: Report on 30 Patients. J Clin Immunol. 2021;41:1633-47.
63. Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. A monogenic autoinflammatory disease with fatal vasculitis: deficiency of adenosine deaminase 2. Curr Opin Rheumatol. 2020;32:3-14.