

ADA2 基因变异与腺苷脱氨酶 2 缺乏症的研究进展

付彬, 李海波, 叶启东, 闫露露

基金项目: 宁波市社会公益项目(2022S035); 宁波市科技计划项目(202002N3150、2021J267); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY254、2020KY890)

作者单位: 315000 浙江 宁波, 宁波大学医学部 2021 级儿科学专业研究生(付彬); 宁波市妇女儿童医院出生缺陷综合防治中心(李海波, 闫露露); 宁波大学附属第一医院(叶启东)

作者简介: 付彬(1998-), 女, 宁波大学医学部 2021 级硕士研究生在读。研究方向: 医学遗传学

通信作者: 闫露露, E-mail: luluyan0228@sina.com

【摘要】 腺苷脱氨酶 2 缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传的自身炎症性疾病, 是由 ADA2 基因纯合或复合杂合变异导致腺苷脱氨酶 2 活性低下或缺乏而致病。该缺乏症主要临床表现为儿童期起病的全身性炎症、血管炎、体液免疫缺陷和血液学异常等, 早期诊断困难, 发病机制尚不完全清楚。全身性炎症表型患者治疗首选肿瘤坏死因子 α 受体拮抗剂, 其次为沙利度胺。造血干细胞移植主要用于严重血液学表型患者或对肿瘤坏死因子 α 受体拮抗剂治疗无效患者。本文对腺苷脱氨酶 2 缺乏症的临床特征、人口学特征、基因型以及与临床表型相关性、可能的发病机制和诊疗策略进行阐述。

【关键词】 腺苷脱氨酶 2 缺乏症; ADA2 基因; 自身炎症性疾病; 血管炎

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.02.002

【中图分类号】 R725.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)02-0102-05

Research progress of ADA2 gene mutation and the deficiency of adenosine deaminase 2 FU Bin, LI Haibo, YE Qidong, YAN Lulu. Medical Department, Ningbo University, Ningbo 315000, China

【Abstract】 Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) is a rare autosomal recessive inherited autoinflammatory disease. DADA2 is caused by homozygous or complex heterozygous mutations of ADA2 gene resulting in low or insufficient activity of adenosine deaminase 2 (ADA2). The main clinical manifestations of DADA2 in childhood include systemic inflammation, vasculitis, humoral immunodeficiency and hematological abnormalities. Early diagnosis of DADA2 is difficult, and its pathogenesis is unclear. TNF- α receptor inhibitor is the first-line treatment for patients with systemic inflammatory phenotype, followed by thalidomide. Hematopoietic stem cell transplantation (HSTC) has been used mainly in the patients with severe hematological phenotype or having no response to TNF- α receptor inhibitor treatment. In this paper, we reviewed the clinical features, demographic characteristics, genotype and its correlation with clinical phenotype, possible pathogenesis and diagnosis and treatment strategy of DADA2.

【Keywords】 Deficiency of adenosine deaminase 2; ADA2 gene; Autoinflammatory disease; Vasculitis

腺苷脱氨酶 2 (adenosine deaminase 2, ADA2) 是一种二聚体分泌蛋白, 主要由骨髓来源的髓样细胞合成并分泌到细胞外^[1]。ADA2 除了参与机体嘌呤核苷酸代谢过程, 还在促进血管内皮细胞生长、单核细胞增生并向抗炎 M2 型巨噬细胞分化以及调节中性粒细胞活性等过程中发挥着重要作用^[2-4]。腺苷脱氨酶 2 缺乏症 (deficiency of adenosine deaminase 2,

DADA2) 是首个被发现单基因血管炎综合征, 是由 ADA2 双等位基因功能缺失性变异导致^[5]。DADA2 的病理生理特点为全身炎症反应、多发血管炎性病变、免疫功能失调和血液系统异常, 常累及多脏器、多系统, 早期诊断困难^[6]。自 2014 年 Zhou 等^[5]首次报道 DADA2 病例以来, 至今全球已有 600 余例, 国内散发个案报道^[5-8]。DADA2 发病率

约为 1/222 000, 男女发病率无明显差别, 多见于格鲁吉亚犹太人群、土耳其人群和北欧地区高加索人群, 且死亡率约 8%, 主要发生在儿童时期^[9-10]。该疾病患者常在儿童期起病, 尤其 10 岁以前发病, 临床表现具有高度异质性, 可从无症状的个体到出现反复发热、急性期炎症指标升高、网状青斑、早发的结节性动脉炎 (polyarteritis nodosa, PAN)、早发的出血性或缺血性脑卒中、轻度免疫缺陷和血细胞减少等常见症状, 重型患者则可表现为骨髓衰竭、纯红细胞再生障碍性贫血和神经病变, 甚至危及生命^[1,11]。迄今为止, DADA2 的发病机制尚不完全明确。本文将围绕 DADA2 的临床特征、人口学特征、基因型以及与临床表型相关性、可能的发病机制和诊疗策略进行阐述。

1 DADA2 的临床特征

1.1 全身性炎症和血管炎

全身性炎症和血管炎是 DADA2 患者主要临床特征。全身性炎症常表现为反复发热、轻中度贫血和急性期炎症标志物升高, 如红细胞沉降率和超敏 C 反应蛋白等, 其中 C 反应蛋白较红细胞沉降率更敏感^[5,8]。血管炎及血管病变主要发生在全身中小动脉, 具有慢性复发性特征, 多累及皮肤和中枢神经系统。皮肤受累患者多表现为不同类型的皮疹, 可从最常见的网状青斑到早发的 PAN、紫癜、溃疡、非特征性结节性红斑、雷诺现象和肢端坏死等^[9]。中枢神经系统受累患者则以早发的缺血性脑卒中最多见, 这类患者颅脑核磁共振成像常显示大脑深部的腔隙性脑梗死或脑干及其周围白质受累, 且影像学表现和临床体征基本一致^[12]。DADA2 患者也可发生出血性脑卒中, 其发病率仅次于缺血性脑卒中, 短暂性脑缺血发作、周围神经病变和神经炎也有报道^[5,13]。据报道约半数 DADA2 患者出现至少一次血管神经事件, 可并发多种后遗症, 如进行性中枢神经功能障碍、共济失调、构音障碍、脑神经麻痹和认知障碍等^[1]。多项研究表明 DADA2 患者以神经系统受累表现为首发或唯一症状, 且神经系统症状复杂多样^[1,9,14]。全身性炎症和血管炎还可累及其他脏器, 如消化道出血或坏死、肝脾肿大、肾动脉狭窄或动脉瘤、局灶性肾小球硬化、关节炎、关节痛和肌炎等^[1,10,15]。

1.2 免疫功能障碍

DADA2 患者可表现为不同严重程度的自身免疫缺陷和淋巴细胞增生性疾病。患者免疫功能障碍症状可单独出现, 也可与血管炎相关表现同时存在^[16]。低丙种球蛋白血症是轻度免疫缺陷患者中

最常见的一类, 这类患者血清免疫球蛋白减少类型以 IgM 最为多见, 另外 IgA 和 IgG 减少也有报道。研究发现低丙种球蛋白血症的 DADA2 患儿外周血中转换记忆 B 细胞、最终分化 B 细胞和浆细胞减少, 然而骨髓中成熟 B 细胞数量正常^[17]。DADA2 患者因免疫功能低下常继发反复的细菌性或病毒性感染, 感染部位多发生呼吸道和胃肠道^[9-10]。淋巴细胞增生性疾病主要包括淋巴结病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征和大颗粒 T 淋巴细胞白血病等^[18]。此外, 少数 DADA2 患者可伴有自身抗体阳性, 因此可出现系统性红斑狼疮样表现^[19]。

1.3 血液系统异常

少数 DADA2 患者以血细胞减少为首发表现, 如贫血、血小板减少和中性粒细胞减少等^[20]。目前国内国外均有报道 DADA2 患者出现了骨髓衰竭和纯红细胞再生障碍性贫血等血液系统严重损害表现, 且这类重症患者骨髓活检呈现网状纤维化和特征性淋巴细胞浸润改变^[8,21]。

Li 等^[8]首次对国内多个风湿病学中心的 30 例 DADA2 患者进行队列研究, 发现平均发病年龄 4.3 岁 (9 d 至 25.6 岁), 除 1 例患者外, 均在 18 岁以前起病; 平均诊断年龄 7.8 岁 (1~30 岁); 有 2 例 (6.7%, 2/30) 患者死于该疾病的并发症巨噬细胞活化综合征, 这与其他队列研究的死亡率基本一致^[15]。同时, 70% 以上的患者表现为反复发热、C 反应蛋白升高、多脏器受累的血管炎、低丙种球蛋白血症和贫血, 这与国外报道一致^[9]。此外, 约 30% 患者是以关节炎或关节痛为首发症状, 但其中大多数曾被误诊为幼年特发性关节炎, 因为患者还同时出现其他血管炎相关表现或对免疫抑制剂治疗反应欠佳, 临床医生再次评估患者病情, 最终才被明确诊断为 DADA2。Yin 等^[22]报道的 1 例 DADA2 患者也存在相似的诊断历程。因此, DADA2 患者临床表现异质性在一定程度上增加了其早期诊断的难度。

2 DADA2 的人口学特征

Dzhus 等^[14]对国际上已报道的 628 例 DADA2 患者临床资料进行回顾性分析, 发现研究中性别未知 152 例, 女性 221 例 (46.4%), 男性 255 例 (53.6%)。有 274 例 (43.6%) 患儿种族分布明确, 其中高加索人 137 例 (50.0%), 来自南亚和中东各 43 例 (均 15.7%)。425 例 (67.7%) 患者平均发病年龄 7 岁, 其中 33 例 (7.8%) 患者在 18~59 岁发病, 33 例中有 20 例在成年期出现脑卒中或其他神经系统受累表现。

3 DADA2 的基因型

ADA2 基因又称猫眼综合征候选基因 1 (cat eye syndrome chromosome region, candidate 1, CECR1), 定位于染色体 22q11. 1, 包含 10 个外显子, 编码二聚体分泌蛋白 ADA2。该蛋白含有 4 种重要的功能域, 包括信号肽、催化结构域、假定受体结合结构域和二聚化结构域。目前发现 ADA2 基因变异位点共 155 个 (<https://infervers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=20>), 其变异类型以错义变异为主, 还包括移码变异、剪接变异、无义变异、缺失或插入变异、拷贝数变异和结构变异。ADA2 蛋白所有结构域均有变异位点报道。ADA2 基因热点变异位点为 p. G47R、p. R169Q 和 p. T360A。大多数表现为早发性 PAN 的格鲁吉亚犹太人和土耳其人携带 p. G47R 纯合变异, 有研究估计格鲁吉亚犹太人该变异携带率约 10%, 土耳其人携带率约 0.2%^[9]。p. R169Q 变异常见于北欧地区高加索人且携带率为 2%^[10]。p. T360A 变异多见于意大利人^[9]。p. G47R 变异是印度人最常见的变异位点, Sharma 等^[23]报道的 22 例印度 DADA2 患者中, 有 18 例 (81.8%) 患者为 p. G47R 变异。

4 DADA2 基因型与临床表型的相关性

ADA2 基因不同位点的致病性变异主要影响 ADA2 蛋白的二聚化、受体结合以及催化功能^[24]。研究发现二聚化结构域变异多与血管炎表型相关, 而催化结构域变异主要与血液学表型密切相关^[25]。Caorsi 等^[26]发现携带 p. Y453C 致病性变异患者主要表现为网状青斑样皮疹, 而携带 p. R169Q 变异患者往往出现血液学异常和低丙种球蛋白血症, 同时 ADA2 酶活性完全缺失患者通常出现严重临床表型。Hsu 等^[24]对携带 ADA2 基因变异的 152 例 DADA2 患者的临床表型和基因型进行分析, 发现血管炎表型患者多为错义变异, 且剩余 ADA2 酶活性均在 3% 以上, 而严重血液学表型患者主要为无义变异、缺失或插入变异, 剩余 ADA2 酶活性更低甚至完全缺失。此外, 在同一家族中携带相同常见变异的患者可出现发病年龄和疾病严重程度的不同, 这表明 DADA2 临床表型多样性可能与表观遗传修饰作用和环境因素相关^[27]。

5 DADA2 的致病机制

DADA2 致病机制仍尚不明确, 目前认为这种自身炎症性疾病主要与 ADA2 功能缺失导致血管壁稳定性下降和促炎物质增加有关。ADA2 缺乏导致血管内皮细胞在缺血、缺氧和炎症等条件下修复能力下降, 继发血管壁完整性破坏, 进而诱导炎症介

质浸润、发生内皮细胞坏死和纤维组织增生等血管炎性病变。Zhou 等^[5]构建的 CECR1 基因敲除斑马鱼模型和人微血管共同培养实验均表明 ADA2 基因在维持血管内皮细胞稳定性中发挥重要作用。ADA2 缺乏引起抗炎 M2 型巨噬细胞分化障碍, 促炎 M1 型巨噬细胞相对过多, 进一步加重血管炎性病变, 形成恶性循环^[28]。ADA2 缺乏也可能导致中性粒细胞内髓过氧化物酶等促炎蛋白基因表达上调, 中性粒细胞过度活化, 同时腺苷积累增加促进中性粒细胞胞外陷阱形成, 共同增加血浆中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 和白细胞介素-1 等促炎细胞因子的含量, 最终诱发机体炎症反应^[29-30]。此外, 干扰素刺激基因可能也参与 DADA2 的致病过程。有研究观察到 DADA2 患者 I 型干扰素平均水平明显升高^[31]。研究发现 TNF- α 拮抗剂通过抑制 TNF- α 和 II 型干扰素途径来控制炎症^[32]。这提示 ADA2 缺乏可能诱发干扰素刺激基因表达上调, 导致 I 型干扰素和 II 型干扰素信号通路被持续激活, 引发机体全身炎症反应, 但是其潜在的分子机制仍有待研究。

DADA2 患者出现免疫学和血液学表型可能与机体炎症反应相关。Schepp 等^[19]发现 1 名携带 ADA2 基因变异的低丙种球蛋白血症患者在使用抗关节炎药物治疗后, 其血清 IgM 含量增加, 这提示患者免疫缺陷发生可能与机体炎症阶段抑制 B 细胞的分化和功能有关, 但是有待更多研究进一步证实。

6 DADA2 的诊治策略

6.1 DADA2 的诊断

目前该疾病的诊断主要依靠基因检测和 ADA2 酶活性测定。Li 等^[8]首次提出 DADA2 患者的诊断流程: 患者出现以下表现之一: (1) 全身性炎症: 反复发热伴急性期炎症指标升高等; (2) 血管炎及血管病变: 皮肤或神经系统受累表现; (3) 体液免疫障碍: 低丙种球蛋白血症等; (4) 血液系统异常: 骨髓衰竭或纯红细胞再生障碍性贫血等, 需高度警惕 DADA2, 进一步完善基因检测和 ADA2 酶活性测定, 若发现患者 ADA2 基因发生变异, 包括纯合或复合杂合变异、拷贝数变异和非翻译区的单杂合变异, 或 ADA2 酶活性明显低于正常, 甚至完全检测不到, 则可明确诊断为 DADA2。此外, 强烈建议确诊 DADA2 患者的家系成员进行 ADA2 酶活性测定或基因检测筛查, 这有助于诊断无症状患者以及其在未来发生急性事件时能被及早治疗。如家系成员不能进行常规筛查, 应密切随访其临床表现和实验室检查, 如 C 反应蛋白等^[9, 15]。

6.2 DADA2 的治疗策略

治疗方案选择仅仅取决于患者的临床特征和疾病严重程度,因为基因型不能预测其临床特征和疾病严重程度。治疗目标主要在于缓解症状,提高生命质量和预防脑卒中发生。Lee 等^[33]首次提出了 DADA2 患者评估和管理的国际共识,指出 DADA2 的长期管理需要多学科团队合作,患者应每 3~6 个月进行门诊随访,每次评估项目应包括体格检查和常规实验室检查,而其他实验室检查和影像学检查的随访则以患者的临床表现和基线异常为指导。

TNF- α 受体拮抗剂是全身性炎症表型患者的首选药物,如依那西普、英夫利西单抗和阿达木单抗等,其中依那西普的应用最广泛^[34]。这类药物可明显改善患者血管炎性病变和预防脑卒中。研究显示 23 例 DADA2 患者在接受 TNF- α 受体拮抗剂治疗期间,发热次数和血管炎显著减轻,甚至未再脑卒中发作^[8]。专家不推荐携带 ADA2 基因变异的脑卒中表型患者常规使用抗凝剂,这是为了避免继发性出血性脑卒中发生^[5]。但是 TNF- α 受体拮抗剂对血液学和免疫学表现患者疗效甚微。沙利度胺是近几年被学者认为对 DADA2 患者最有效的治疗方法之一,大多数患者应用其治疗后病情稳定,但是存在神经毒性等副作用,限制了其长期使用^[8,13,35]。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)主要应用于严重临床表型或接受 TNF- α 受体拮抗剂治疗无效的 DADA2 患者。HSCT 可使患者免疫功能快速重建和血管炎性症状完全缓解,有望治愈此疾病。同时,推荐患者早期进行 HSCT 治疗,因为随着年龄增长患者进行骨髓移植的不良反应也在增加。但是骨髓移植术后患者可能出现移植物抗宿主病和慢性自身免疫性疾病等并发症^[36]。

大剂量糖皮质激素可控制 DADA2 患者严重的全身炎症反应,如脑卒中和早发的 PAN 等,但是部分患者出现糖皮质激素依赖现象,即在糖皮质激素减量过程中或停用后出现脑卒中再次发作或血管炎性症状加重^[11]。针对免疫缺陷的 DADA2 患者,已常规采用静脉输注免疫球蛋白、预防性使用抗生素和抗病毒药物等对症治疗^[17]。硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司、环磷酰胺和氨甲蝶呤等免疫抑制剂也可应用于 DADA2 患者,但是这类药物疗效欠佳^[5]。但是,目前临床上尚无 DADA2 患者采用 ADA2 酶替代治疗和基因治疗的报道。

7 结语

DADA2 是一种罕见的单基因血管炎性遗传

病,主要致病机制为 ADA2 基因纯合或复合杂合变异导致 ADA2 酶活性低下或缺乏,继而血管壁稳态性下降和促炎物质增加,诱发机体全身炎症反应和血管炎性病变。DADA2 患者临床表现多样,诊断主要依靠临床表现、基因检测和 ADA2 酶活性测定。TNF- α 受体拮抗剂和沙利度胺是目前主要治疗方案,HSCT 有望治愈此疾病。目前尚不清楚 ADA2 酶在免疫反应过程中的作用,未来有待更多临床和基础研究来进一步完善该疾病的发病机制。

参考文献

- [1] Pinto B, Deo P, Sharma S, et al. Expanding spectrum of DADA2: a review of phenotypes, genetics, pathogenesis and treatment[J]. Clin Rheumatol, 2021,40(10):3883-3896.
- [2] Savic S, McDermott MF. Clinical genetics in 2014: New monogenic diseases span the immunological disease continuum[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015,11(2):67-68.
- [3] Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, et al. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2010,88(2):279-290.
- [4] Belot A, Wassmer E, Twilt M, et al. Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2014,12:44.
- [5] Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2[J]. N Engl J Med, 2014,370(10):911-920.
- [6] Zhao X, Zhang J, Li C, et al. Early onset is an indication of the severity of DADA2 disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2023,62(2):969-976.
- [7] Sharma V, Deo P, Sharma A. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Review[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023,37(1):101844.
- [8] Li GM, Han X, Wu Y, et al. A Cohort Study on Deficiency of ADA2 from China[J]. J Clin Immunol, 2023,43(4):835-845.
- [9] Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment[J]. J Clin Immunol, 2018,38(5):569-578.
- [10] Jee H, Huang Z, Baxter S, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022,149(1):379-387.
- [11] Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy[J]. N Engl J Med, 2014,370(10):921-931.
- [12] Lee PY. Vasculopathy, Immunodeficiency, and bone marrow failure: the intriguing syndrome caused by deficiency of adenosine deaminase 2[J]. Front Pediatr, 2018,6:282.
- [13] 柏翠, 郭兴青, 高婷婷, 等. 儿童腺苷脱氨酶 2 缺乏症 2 例并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(21):1674-1677.

- [14] Dzhus M, Ehlers L, Wouters M, et al. A narrative review of the neurological manifestations of human adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *J Clin Immunol*, 2023,43(8):1916-1926.
- [15] Nanthapaisal S, Murphy C, Omoyinmi E, et al. Deficiency of adenosine deaminase type 2: a description of phenotype and genotype in fifteen cases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016,68(9):2314-2322.
- [16] 楼碧莹, 闫露露, 李海波. ADA2 基因变异致腺苷脱氨酶 2 缺乏症的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2022,60(35):136-139.
- [17] Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 causes antibody deficiency[J]. *J Clin Immunol*, 2016,36(3):179-186.
- [18] Trotta L, Martelius T, Siitonen T, et al. ADA2 deficiency: Clonal lymphoproliferation in a subset of patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018,141(4):1534-1537.
- [19] Schepp J, Proietti M, Frede N, et al. Screening of 181 patients with antibody deficiency for deficiency of adenosine deaminase 2 sheds new light on the disease in adulthood[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69(8):1689-1700.
- [20] Sundin M, Marits P, Nierkens S, et al. "Immune" thrombocytopenia as key feature of a novel ADA2 deficiency variant; implication on differential diagnostics of ITP in children[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019,41(2):155-157.
- [21] Michniacki TF, Hannibal M, Ross CW, et al. Hematologic manifestations of deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) and response to tumor necrosis factor inhibition in DADA2-associated bone marrow failure[J]. *J Clin Immunol*, 2018,38(2):166-173.
- [22] Yin J, Fan X, Ma J, et al. ADA2 deficiency (DADA2) misdiagnosed as systemic onset juvenile idiopathic arthritis in a child carrying a novel compound heterozygous ADA2 mutation: a case report[J]. *Transl Pediatr*, 2023,12(1):97-103.
- [23] Sharma A, Naidu G, Sharma V, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 in adults and children: experience from India [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021,73(2):276-285.
- [24] Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020,145(6):1664-1672.
- [25] Ozen S, Batu ED, Taskiran EZ, et al. A monogenic disease with a variety of phenotypes: deficiency of adenosine deaminase 2[J]. *J Rheumatol*, 2020,47(1):117-125.
- [26] Caorsi R, Penco F, Schena F, et al. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016,14(1):51.
- [27] Hsu AP, West RR, Calvo KR, et al. Adenosine deaminase type 2 deficiency masquerading as GATA2 deficiency: Successful hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016,138(2):628-630.
- [28] Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(10):1648-1656.
- [29] Fellmann F, Angelini F, Wassenberg J, et al. IL-17 receptor A and adenosine deaminase 2 deficiency in siblings with recurrent infections and chronic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016,137(4):1189-1196.
- [30] Van Eyck L Jr, Hershfield MS, Pombal D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,135(1):283-287.
- [31] Wang W, Wang W, Zou LP, et al. Clinical characteristics of 25 patients with type I interferonopathies [J]. *Zhonghua Erke Zazhi*, 2021,59(12):1043-1047.
- [32] Nihira H, Izawa K, Ito M, et al. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021,148(2):550-562.
- [33] Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and management of deficiency of adenosine deaminase 2: an international consensus statement[J]. *JAMA Netw Open*, 2023,6(5):e2315894.
- [34] Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(16):1582-1584.
- [35] Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(10):1648-1656.
- [36] Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2[J]. *Blood*, 2017,130(24):2682-2688.

(收稿日期:2023-11-04)



欢迎订阅

欢迎投稿