



## 976 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO COMPLEJO DE DÉFICIT DE ADA2 EN UN PACIENTE PORTADOR DE UNA ÚNICA MUTACIÓN ALÉLICA. UN LARGO Y COMPLEJO CAMINO

J.R. Marques Soares<sup>1</sup>, L. Aceituno Sierra<sup>1</sup>, S. Bujá Rivas<sup>1</sup>, J. Pardos Gea<sup>1</sup> y J.I. Aróstegui Gorospé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>IDIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona.

### Resumen

**Objetivos:** La deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) es una enfermedad autoinflamatoria monogénica autosómica recesiva por mutaciones bialélicas *loss-of-function* en el gen ADA2. Su fenotipo clínico es heterogéneo desde la inflamación vascular imitando la poliarteritis nodosa hasta citopenia, insuficiencia medular o inmunodeficiencia humoral con hipogammaglobulinemia y linfopenia B. El objetivo de esta comunicación es ampliar el conocimiento sobre la base genética de DADA2 con atención a casos de alta sospecha, resultados genéticos inconcluyentes, y disponibilidad limitada de actividad ADA2.

**Métodos:** Revisión de historias clínicas, datos bioquímicos, autoinmunidad y genéticos del caso índice y familiares vivos. Análisis genético de muestras de ADN obtenidas de pacientes bajo CI, según Declaración de Helsinki.

**Resultados:** Varón de 30 años con antecedentes de fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, isquemia digital, ictus precoz, neuropatía óptica, miocardiopatía, aneurismas mesentéricos y renales, hipertensión, vértigo y múltiples manifestaciones inflamatorias. Diagnosticado como PAN, por historia clínica atípica, hipogammaglobulinemia y progresión clínica a pesar de pulsos de ciclofosfamida y corticosteroides a dosis altas, se consideró el diagnóstico de DADA2. A los 37 años un primer estudio genético de secuenciación directa de ADA2 mediante análisis de Sanger identificó la variante patógena de ADA2 p.G47R, con genotipo heterocigoto simple. Por sospecha de una variante estructural en este locus que justificara el fenotipo mencionado se realizó una secuenciación del genoma completo (WGS) sin resultados al análisis bioinformático. La amplificación por sonda dependiente de ligandos múltiples (MLPA) del gen ADA2, reveló una delección genómica heterocigótica del exón 7 y flancos intrónicos. Los análisis del exón 2 y del exón 7 de los 4 hermanos mediante Sanger identificaron una variante p.G47R heterocigota en la madre; la evaluación del exón 7 concluyó un patrón de herencia trans. La actividad de ADA2 se realizó 11 años después del diagnóstico de PAN. El paciente con genotipo p.G47R/delección del exón 7 en trans presentaba casi total falta de actividad. La actividad materna era del 50%. La remisión de la enfermedad se logró tras el inicio de adalimumab.

**Conclusiones:** DADA2 es una enfermedad autoinflamatoria monogénica con espectro clínico PAN-like. En ausencia de historia familiar, los cambios genéticos complejos pueden conducir a un cuadro

clínico refractario PAN-like. La actividad de ADA2 es así una herramienta fundamental aunque con disponibilidad limitada. El diagnóstico genético más específico usando WGS y/o MLPA puede ser clave para el diagnóstico final.

## **Bibliografía**

1. Meyts I, Aksentjevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569-78.
2. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, Furutani E, Zhou Q et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1664-72.
3. Schnappauf O, Zhou Q, Moura NS, Ombrello AK, Kastner DL, Aksentjevich I et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Hidden Variants, Reduced Penetrance, and Unusual Inheritance. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):917-26.