



Auto-inflammatie in de dermatologie

C.M. Mulders-Manders¹, J. Frenkel²

Wanneer een patiënt zich presenteert met pyoderma gangrenosum of koude-geïnduceerde urticaria zal de dermatoloog waarschijnlijk niet direct denken aan een auto-inflammatoire ziekte als oorzaak. Toch is het belangrijk deze ziekten te overwegen, aangezien vroegtijdige herkenning en diagnose veel voordelen heeft voor de individuele patiënt. De zeldzaamheid van de auto-inflammatoire ziekten maakt herkenning lastig, terwijl patroonherkenning één van de hoekstenen is van het stellen van de diagnose. Om dermatologen handvaten te geven om deze ziekten te herkennen, beschrijven we hier kort de belangrijkste kenmerken van auto-inflammatoire ziekten met dermatologische uitingen.

De auto-inflammatoire ziekten zijn ontstekingsziekten die zich kenmerken door disregulatie van het aangeboren afweersysteem. [1] Deze ziekten kenmerken zich door het ontstaan van schijnbaar spontane inflammatie, in afwezigheid van infectie of significante autoantistoffen. Sinds de introductie van de term 'auto-inflammatie' aan het einde van de jaren '90 [2], is het aantal ziekten dat in deze groep valt fors toegenomen.

AUTO-INFLAMMATIE: VAN IFN TOT IL-1 EN VERDER

De auto-inflammatoire aandoeningen zijn onder te verdelen in een aantal grote groepen [3]:

- Interleukine-1 beta (IL-1 β) gemedieerde autoinflammatoire aandoeningen. Deze ziekten worden veroorzaakt door inflammasoom-gemedieerde productie van IL-1 β en worden ook wel 'periodieke koortssyndromen' genoemd. Een inflammasoom is een eiwitcomplex dat essentieel is voor de productie van sommige proinflammatoire cytokinen, zoals IL-1 β en IL-18. Afhankelijk van het centrale eiwit in inflammasomen kennen wij NLRP3-, pyrine-, NLRP1- en NLRC4- inflammasomen. [3]
- Interferonopathieën. De type I interferonen, interferon alpha (IFN- α) en beta (IFN- β), zijn cruciaal in de aangeboren respons op virale infecties. Hun productie wordt geactiveerd door sensoren die DNA of dsRNA in het cytosol herkennen. De type I interferonen binden vervolgens aan de interferon receptor, waarna activatie van het JAK/STAT pathway maturatie en proliferatie van lymfocyten en apoptose van andere cellen induceert. Naast exogene (virale) nucleïne-zuren kunnen de sensoren ook humane nucleïne-zuren herkennen, een proces dat normaal via zelf-tolerantie in balans wordt gehouden. Doorbraak van de tolerantie voor de eigen nucleïne-zuren leidt tot auto-immuniteit en inflammatie. Activatie van deze signaalroutes door humane nucleïne-zuren is de kern van in de pathogenese van de type I interferonopathieën. [4]
- Ubiquityleringsdefecten. Ubiquitylering is een vorm van post-translationele eiwitmodificatie met complexe gevol-

gen. Het kan de activiteit van eiwitten in cellulaire signaaltransductieketens verhogen, maar kan ook eiwitten voorbestemmen voor proteasoom-gemedieerde degradatie. [5]

- Actinopathieën en andere autoinflammatoire aandoeningen gecombineerd met immuundeficiëntie. Actinopathieën zijn aandoeningen waarbij er een verstoring is van de polymerisatie van actine. Actine heeft een rol in de microfilamenten die het cellulaire cytoskelet vormen. Defecten in elongatie, activatie, protrusie, branching of transcriptie kunnen aanleiding geven tot inflammatie en recidiverende infecties. [6] Ook andere gecombineerde auto-inflammatoire/immuundeficiëntie syndromen zijn beschreven.

IL-1 GEDREVEN AUTOINFLAMMATOIRE ZIEKTEN

De IL-1 gedreven auto-inflammatoire ziekten, ook wel periodieke koortssyndromen genoemd, worden gekenmerkt door chronische of recidiverende koorts en biochemische inflammatie met verhoogd C-reactief proteïne (CRP), bezinking (BSE) en serum amyloid A (SAA). Tijdens deze inflammatoire episoden ontstaan systemische inflammatoire symptomen zoals huiduitslag (variërend van urticaria en rash tot pyoderma gangrenosum), peritonitis, pleuritis, artritis, myositis, meningitis, et cetera. [7]

In tabel 1 is een overzicht opgenomen van de meest voorkomende en voor de dermatoloog meest belangrijke IL-1 gedreven auto-inflammatoire ziekten. Veel hiervan zijn erfelijke, monogenetische aandoeningen waarbij de eerste symptomen vlak na de geboorte of op jonge kinderleeftijd optreden. Behandeling met remmers van IL-1 (recombinant IL-1 receptor antagonist anakinra of het specifieke anti-IL-1 β -antilichaam canakinumab) is in de meeste gevallen zeer effectief bij deze ziekten. [8-10]

Er zijn een aantal IL-1 gedreven ziektebeelden waarbij huidafwijkingen op de voorgrond staan. Enkele ziekten met een opvallend huidbeeld zijn:

¹ Internist-infectioloog, afdeling Interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

² Hoogleraar kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair medisch centrum

Tabel 1. IL-1 gedreven autoinflammatoire aandoeningen

ziekte	Gen (overerving)	Duur aanvallen	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
CAPS	NLRP3 (AD)	Uren chronisch	Neonataal tot kinderleeftijd	Koorts, urticaria, artralgie/artritis, myalgie, gehoorverlies, (steriele) meningitis	(koude-geïnduceerde) urticaria, chronische rash
FMF	MEFV (AR)	24-72 uur	Jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, thoracale pijn, artralgie/artritis	Erysipelas-like erytheem
TRAPS	TNFRSF1A (AD)	Weken	Jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, artralgie/artritis, thoracale pijn, myalgie	Migrerende rash, periorbitaal oedeem
MKD/HIDS	MVK (AR)	Dagen tot 1 week	Neonataal tot jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, artralgie/artritis, lymfadenopathie	Orale en genitale aftosis, erythematuze rash, erythema nodosum
PAPA	PSTPIP1 (AD)		Kind	Koorts, artritis	Pyoderma gangrenosum, pustuleuze acne
Schnitzler syndroom	Verworven		Laat volwassen tot middelbare leeftijd	Koorts, botpijn, artralgie, myalgie, urticaria	Neutrofiele urticaria
SJIA	Verworven	Weken tot continue	Kind	Koorts, artritis, hepatosplenomegalie, keelpijn	Zalmkleurige rash
AOSD	Verworven	Weken tot continue	Volwassen	Koorts, artritis, hepatosplenomegalie, keelpijn	Zalmkleurige rash
DIRA	IL1RN (AR)		Neonataal	Steriele osteomyelitis	Pustulosis
DITRA	IL36RN (AR)		Neonataal tot volwassen		Pustulaire psoriasis
Majeed syndroom	LPIN2 (AR)		Kind	Multifocale steriele osteomyelitis, anemie	Neutrofiele huidlesies
Blau syndroom	NOD2 (AD)		Neonataal tot jonge kinderleeftijd	Granulomateuze artritis, colitis, uveitis	Granulomateuze huidafwijkingen
NLRC4-geassocieerd periodiek syndroom	NLRC4 (AD)		Neonataal	Enteropathie, macrofagen-activatie syndroom	koude urticaria

AD=autosomaal dominant; AOSD=adult onset Still's disease; AR=autosomaal recessief; CAPS=cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom; DIRA=deficiëntie van IL-1 receptor antagonist; DITRA=deficiëntie van IL-36 receptor antagonist; FMF=familiaire Middellandse zee koorts; HIDS=hyperimmunoglobuline D en periodieke koortssyndroom; IL-1=interleukine 1; MKD=mevalonaat kinase deficiëntie; PAPA= pyoderma gangrenosum, pyogene artritis, en acne; SJIA=systemische juvenile idiopathische artritis; TRAPS=TNF-receptor geassocieerd periodiek syndroom.

CAPS

Het cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS) is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door gain-of-function mutaties in het *NLRP3*-gen, dat codeert voor het centrale onderdeel van het NLRP3-inflammasoom. Na activatie van dit inflammasoom wordt, via de activatie van caspase-1, IL-1 β gevormd. [1] CAPS vormt een spectrum van ziekte, variërend van koude-geïnduceerde urticaria met artralgie en myalgie en kortdurend koorts (het familiale koude urticaria syndroom (FCAS)), recidiverende koortsepisoden met neutrofiele urticaria en sensorineuraal gehoorverlies (Muckle-Wells syndroom (MWS)), tot chronische inflammatie met ontwikkelingsachterstand en aseptische meningitis (neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), ook bekend als chronic infantile neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndroom). De ziekte begint vaak op jonge kinderleeftijd. [11] Onderscheid met de vaker voorkomende koude-urticaria is dat, hoewel omgevingskoude de aanvallen uitlokt, lokale afkoeling met een ijsblokje geen urticariële reactie geeft. Ook is de jeuk vaak minder prominent. Huidbiopten tonen een neutrofiel infiltraat in de dermis. [12,13]

DIRA

Deficiëntie van de IL-1 receptor antagonist (DIRA) is een autosomaal recessief erfelijke aandoening veroorzaakt door *loss-of-function* mutaties in *IL1RN*, dat codeert voor de IL-1 receptor antagonist (IL-1RA). [7, 13] IL-1RA remt normaliter de IL-1 gedreven inflammatie. Patiënten met DIRA presenteren zich in de eerste weken van het leven met een pustuleuze huidafwijking en soms ichtyosis op de romp en extremiteiten. Ook systemische inflammatie met koorts en steriele osteomyelitis zijn kenmerkend. Histopathologisch onderzoek toont epidermale acanthosis en hyperkeratosis met een neutrofiel infiltraat in de epidermis en dermis. [12]

DITRA

Deficiëntie van de IL-36 receptor antagonist (DITRA) is een autosomaal recessief overervende ziekte veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de IL-36 receptor antagonist. DITRA wordt gekenmerkt door episoden met koorts en neutrofilie en uitgebreide gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (afbeelding 1). Orgaanbetrokkenheid is niet aanwezig, omdat IL-36 vooral tot expressie komt in de huid en niet in bot of solide organen. [12,13]



Afbeelding 1: pustuleuze huidafwijkingen bij een kind met DITRA.



Afbeelding 2: erythema nodosum bij mevalonaat kinase deficiëntie/HIDS.

PAPA

Het pyogene arthritis, pyoderma gangrenosum, en acne (PAPA) syndroom is een zeldzame, autosomaal dominant erfelijke ziekte ten gevolge van mutaties in het *PSTPIP1* gen. De aangedane patiënten hebben, meestal na minimaal trauma, purulente monoarthritis of pyoderma gangrenosum. In de adolescentie krijgen zij vaak uitgebreide hardnekkige pustuleuze acne. [14]

Mevalonaat kinase deficiëntie

De autosomaal recessieve stofwisselingsziekte mevalonaat kinase deficiëntie (ook bekend als het hyperimmunoglobuline D en periodieke koortssyndroom (HIDS)) wordt veroorzaakt door mutaties in het *MVK*-gen. Het resulterende periodieke koortssyndroom kan met uiteenlopende huidafwijkingen gepaard gaan, variërend van gegeneraliseerde morbilliforme maculopapulose eruptie tot erythema nodosum. (Afbeelding 2) Patiënten hebben tijdens de koortsaanvallen vaak gastro-intestinale klachten en pijnlijke zwelling van halsklieren. Een deel van de aangedane patiënten heeft een sterk verhoogd serum-IgD. [15]

INTERFERONOPATHIEËN

Type 1-interferonopathieën worden gekenmerkt door hyperactivatie van de type 1 interferon-route. De uitingen van deze ziekten zijn divers (tabel 2). Gemeenschappelijke kenmerken zijn systemische inflammatie, in combinatie met een wisselende mate van auto-immuniteit en immuundeficiëntie. Cutane verschijnselen lopen uiteen van vasculitis, met name aan de vingers en tenen, tot panniculitis en lipodystrofie. [4] De toegenomen IFN-activiteit kan worden veroorzaakt door afwijkende verwerking van endogene nucleïnezuuren; toegenomen gevoeligheid of ligand-onafhankelijke activatie van de type I IFN-signalering; of defecten in de remming of modulatie van de IFN-signalering.

SAVI

STING-geassocieerde vasculopathie met begin op kinderleeftijd (SAVI) is een autosomaal dominant overervende ultra zeldzame ziekte veroorzaakt door gain-of-function mutaties in STING. SAVI is een ziekte met variabel klinisch beeld, geken-

Tabel 2. Interferonopathieën

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
Aicardi-Goutière syndroom	<i>TREX1</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>ADAR</i> , <i>IFIH1</i> (AR)	Kind	Leukoencefalopathie met basale ganglia calcificaties en progressieve cerebrale atrofie, dystonie, insulten, koorts, ontwikkelingsachterstand, auto-immuniteit	Koude-geïnduceerde chilblain lupus
SAVI	<i>TMEM173</i> (AR)	Kind	Vasculitis, longfibrose, vasculopathie met young stroke	Ulcererende lesies aan vingers, tenen, oren, en neus
CANDLE-PRAAS	<i>PSMB8</i> , <i>PSMB4</i> , <i>PSMB9</i> , <i>PSMA3</i> (AR), <i>POMP</i> (AD)	Kind	Koorts, contracturen, spieratrofie, hepatomegalie, artraglie, calcificaties basale ganglia	Annulaire erythemateuze huidlesies met panniculitis en lipodystrofie

AD=autosomaal dominant; AR=autosomaal recessief; CANDLE=chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated body temperature; PRAAS=proteasome-associated autoinflammatory syndrome; SAVI=STING-associated vasculopathy with onset in infancy;

merkt door inflammatie met koorts, vasculopathie en interstiële longafwijkingen leidend tot longfibrose. [16]

UBIQUITYLERINGSDEFECTEN

VEXAS

Het vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatoire syndroom (VEXAS) werd in 2020 voor het eerst beschreven. [17] Het betreft een X-gelinkte aandoening veroorzaakt door mutaties in het *UBA1* gen. UBA1 is nodig voor bijna alle cellulaire ubiquitine signalering. Omdat UBA1 op het X-chromosoom ligt, komt de ziekte alleen voor bij mannen. De mediane leeftijd van eerste klachten was 64 jaar. Er ontstaat koorts met een duidelijke acute fase-respons, dermatose met duidelijke betrokkenheid van neutrofielen, leukocytoclastische vasculitis, en arteritis van de middelgrote arteriën, longinfiltraten, chondritis aan neus en oor, veneuze trombo-embolieën, een macrocytaire anemie met als opvallende bevinding de aanwezigheid van vacuoles in het beenmerg.

OVERIGE AUTO-INFLAMMATOIRE ZIEKTEN

ADA2 deficiëntie

Adenosine-deaminase 2 (ADA2) deficiëntie (DADA2) is een autosomaal recessief erfelijke ziekte veroorzaakt door veranderingen in het *ADA2* gen (tabel 4). De exacte functie van ADA2 is onbekend. Het fenotype van DADA2 is uiterst variabel: van zeldzaam beenmergfalen tot frequente herseninfarcten op jonge leeftijd. Bijna alle aangedane individuen hebben huidverschijnselen zoals livedo racemosa of cutane vasculitis. Tijdige herkenning hiervan kan irreversibele schade en mortaliteit voorkomen. Remming van TNF-alpha is de behandeling van eerste keuze. [18]

Autoinflammatoire aandoeningen met immuundeficiëntie

Inmiddels zijn er meerdere auto-inflammatoire aandoeningen beschreven die naast inflammatoire verschijnselen ook gekenmerkt worden door recidiverende infecties. Voorbeelden zijn auto-inflammatie en PLCγ2-geassocieerde antilichaamdeficiëntie (APLAID) en HOIP deficiëntie (tabel 5).

Tabel 3. Ubiquityleringsdefecten

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
VEXAS	<i>UBA1</i> (verworven X-linked somatische mutaties)	middelbare leeftijd	Koorts, longinfiltraten, condritis, anemie, beenmergvacuoles, trombo-embolieën.	Leukoclastische vasculitis, arteritis middelgrote vaten
HA20	<i>TNFAIP3</i> (AD)	Kind tot adolescent	Koorts, ulcera, artritis, uveitis, retinale vasculitis, diarree, buikpijn	Mucosale ulcera, pustels, huiduitslag, folliculitis
Otulipenia	<i>OTULIN</i> (AR)	neonataal	Koorts, ontwikkelingsachterstand, gezwollen gewrichten, artralgie, diarree	Cutane panniculitis, vasculitis kleine tot middelgrote vaten, lipodystrofie

HA20=haplo-insufficiëntie A20; VEXAS=vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatory syndrome

Tabel 4. Overige autoinflammatoire aandoeningen

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
DADA2	<i>ADA2</i> (AR)	kind	young stroke necrotiserende vasculitis darmen, aneurysmata nierarteriën, immuundeficiëntie, bloedbeeldafwijkingen	Polyarteritis nodosa

AR=autosomaal recessief; DADA2=deficiëntie van adenosine deaminase 2

Tabel 5. Autoinflammatoire ziekten met immuundeficiëntie

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
APLAID	<i>PLCG2</i> (AD)	Neonataal	Autoimmuuniteit, verhoogde gevoeligheid voor infecties, colitis	Koude-geïnduceerde urticaria
HOIP deficiëntie	<i>HOIP</i> (AR)	Neonataal, kind	Koorts, hepatosplenomegalie, colitis, severe combined immunodeficiency (SCID) met recidiverende infecties	Eczemateuze dermatitis
HOIL-1 deficiëntie	<i>HOIL-1</i> (AR)	Neonataal, kind	Koorts, hepatosplenomegalie, colitis, recidiverende infecties	erythrodermie

AD=autosomaal dominant; APLAID= Autoinflammatie en PLCγ2-associated antibody deficiency; AR=autosomaal recessief

HOE HERKENT DE DERMATOLOOG EEN AUTO-INFLAMMATOIRE ZIEKTE?

Een belangrijk uitgangspunt is dat het huidbeeld bij een auto-inflammatoire ziekte nooit het enige symptoom is (tabel 1-5). Het is daarnaast vrijwel onmogelijk om een auto-inflammatoire ziekte direct te herkennen aan het huidbeeld, omdat de huidbeelden binnen één ziekte kunnen verschillen, en de dermatologische uitingen tussen de verschillende ziekten kunnen overlappen. Er zal daarom altijd aanvullende anamnese nodig zijn om te bepalen of er gedacht moet worden aan een auto-inflammatoire aandoening. Zaken die bij deze anamnese van belang zijn, zijn onder anderen:

- Leeftijd van eerste klachten (tabel 1-5)
- Periodiciteit van de symptomen
- Uitlokkende factoren
- Bijkomende symptomen zoals koorts, buikpijn, thoracale pijn, artralgie, artritis, myalgie, oogklachten, hoofdpijn, et cetera
- Familieanamnese
- Medische voorgeschiedenis

Het lichamelijk onderzoek richt zich op tekenen van (doorge- maakte) inflammatie, zoals lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, contracturen, of lipodistrofie en daarnaast eventueel op typische zaken zoals faciale dysmorphieën of groeiachterstanden.

Wanneer er vermoeden is op een auto-inflammatoire aandoening kan aanvullend onderzoek bijdragend zijn. Een acute-fase response met verhoogd CRP en serum amyloïd A wijst op betrokkenheid IL-1. Verder kunnen specifieke afwijkingen aanwezig zijn, zoals verhoogd ferritine (bij adult onset Still's disease en juvenile idiopathische artritis), M-proteïne (bij het syndroom van Schnitzler), anemie, neutropenie, of hypogammaglobulinemie.

Het is aan te bevelen om wanneer er aan een onderliggende auto-inflammatoire aandoening wordt gedacht te verwijzen naar een expert op dit gebied voor verdere diagnostiek, die vaak onder andere zal bestaan uit genetisch onderzoek.

CONCLUSIE

De auto-inflammatoire ziekten omvatten een scala aan zeer diverse en zeldzame aandoeningen die naast een huidbeeld gepaard gaan met systemische inflammatie. Patroonherkenning ondersteunt de diagnose die vaak op basis van aanvullend genetisch onderzoek wordt gesteld.

TREFWOORDEN

auto-inflammatie - interleukine 1 - periodieke koorts - interferon

KEYWORDS

autoinflammation - interleukin-1 - periodic fever - interferon

LITERATUUR

1. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27: 621-68.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1): 133-44.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18(8): 832-842.
4. Lee-Kirsch MA, The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med.* 2017;68:297-315.
5. Rape M. Ubiquitylation at the crossroads of development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):59-70.
6. Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin Remodeling Defects Leading to Autoinflammation and Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2020;11: 604206.
7. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):596-609.
8. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5): 678-85.
9. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
10. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1908-19.
11. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med.* 2021;10(1).
12. Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, et al. Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00091.
13. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 110(1): 32-8.
14. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):555-62.
15. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795-2805.
16. Staels F, Betrains A, Doubel P, et al. Adult-onset ANCA-associated vasculitis in SAVI: extension of the phenotypic spectrum, case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2020; 11:575219.
17. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-38.
18. 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.

CORRESPONDENTIEADRES

Karin Mulders-Manders

E-mail: Karin.Mulders-Manders@radboudumc.nl