

šom zmysle k autoinflamačným ochoreniam patrí najmä rozrastajúca sa skupina raritných, geneticky podmienených vrodených porúch imunity vznikajúcich v dôsledku nekontrolovanej aktivity mechanizmov prirodzenej imunity.

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je zriedkavé, monogénovo-podmienené, autozómovo recesívne, autoinflamačné ochorenie s variabilnou multisystémovou manifestáciou (1). Bialeické (homozygotné alebo zložené heterozygotné) patogénne varianty génu ADA2 vedú k redukcii až k úplnej deficiencii aktivity enzýmu adenosín-deamináza 2 (ADA2) (2, 3). Ten sa podľa stále pribúdajúcich poznatkov patogeneticky zapája do mnohých procesov. Reguluje proliferáciu a diferenciáciu imunitných buniek a zohráva úlohu vo vývoji endotelových a hematopoetických buniek. Významne ovplyvňuje viaceré zložky vrodenej a získanej imunity. Diverzita fenotypových prejavov pacientov s DADA2 sa vysvetľuje širokým spektrom funkcií enzýmu ADA2.

Prvé prípady DADA2 identifikované v roku 2014 sa prejavili fenotypom systémovej vaskulitídy charakteru polyarteritis nodosa, ktorý zahŕňal horúčky, livedo racemoso, ale aj periférne nekrózy a náhle cieвне mozgové príhody vyskytujúce sa už v ranom detstve. V niektorých prípadoch sa súčasne prejavila mierna imunodeficiencia (2, 3). S pribúdajúcimi poznatkami sa klinický fenotyp DADA2 v priebehu ďalších rokov výrazne rozšíril. Prejavy ochorenia možno rozdeliť do 3 hlavných fenotypov: inflamatórne-vaskulopatický, imunodeficientný a hematologický (4). Recentné práce však uprednostňujú pohľad na fenotyp DADA2 ako na kontinuum spektra príznakov, nakoľko sa príznaky u pacientov môžu značne prelínať (5).

Vzhľadom na nedávny opis tohto ochorenia, jeho raritný výskyt a vysokú fenotypovú variabilitu neprekvapuje, že diagnóza DADA2 je potvrdená len u časti postihnutých jedincov (2). Aj na Slovensku sme prvých pacientov s DADA2 opísali len nedávno (6). Odhadovaná mortalita DADA2, cca. 8% pred dosiahnutím 30. roku života, je vzhľadom na predpokladaný veľký počet nediagnostikovaných prípadov pravdepodobne podhodnotená (7).

Prvé odporúčania pre diagnostiku, skrining, klinické hodnotenie a manažment pacientov s DADA2 vydané v máji 2023 (8), by mali prispieť k zlepšeniu starostlivosti aj prognózy pacientov s týmto vzácnym ochorením.

## Patofyziológia DADA2

Deficiencia adenosín-deaminázy 1. typu (enzýmu ADA1) je známa príčina ťažkej kombinovanej imunodeficiencie (SCID), ktorej prognóza je bez liečby infaustná už v ranom detstve (9). Hoci sa **adenosín-deamináza 2. typu (ADA2)** dlho považovala za izoenzym ADA1, novšie poznatky poukazujú na jej odlišnú štruktúru, bunkovú lokalizáciu, expresiu a pravdepodobne aj biologickú funkciu (10).

Oba enzýmy regulujú metabolizmus purínov rozkladom adenosínu a 2'-deoxyadenosínu (9). Pri deficiencii ADA1, ktorá je dominantne exprimovaná intracelulárne v T- a B-lymfocytoch, sa v lymfocytoch hromadia toxické deoxyadenosínové nukleotidy. Tie vedú k zvýšenej apoptóze a v konečnom dôsledku k lymfopénii s imunofenotypom T-B-NK- s klinickým dôsledkom rekurentných, život ohrozujúcich infekcií

(9,11). ADA2 sa vysoko exprimuje v myeloidných bunkách, z ktorých je aktívne vylučovaná do extracelulárneho priestoru a jej aktivita je prevažne extracelulárna. Pacienti s DADA2 majú normálnu aktivitu ADA1 a intracelulárne neakumulujú toxické deoxyadenosínové nukleotidy. Deficiencia ADA2 však nie je kompenzovaná aktivitou enzýmu ADA1; funkcia ADA1 a ADA2 teda nie je vzájomne nahraditeľná (10).

Okrem katalytickej funkcie vykazuje ADA2 aj aktivitu rastového faktora s potenciálom modulovať sekréciu iných rastových faktorov a interaguje s viacerými zložkami vrodenej aj získanej imunity, najmä s monocytmi, B-lymfocyty, neutrofilmi aj NK-bunkami (11–13). ADA2 pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji progenitorových hematopoetických, ale aj endotelových buniek, a reguluje proliferáciu a diferenciáciu viacerých imunitných zložiek (10).

Výsledkom deficiencie ADA2 je chronická aktivácia neutrofilov, dysregulácia neutrofilových extracelulárnych pascí (NET-ov) a polarizácia makrofágov z M2 subtypu na prozápalový subtyp M1. Tieto zmeny vedú k zvýšenej produkcii zápalových cytokínov, vrátane tumory nekrotizujúceho faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferónu (IFN) a interleukínov IL-6, IL-8 a IL-10 (3, 13–15). Dysregulácia NET-ózy a chronická aktivácia neutrofilov môžu prispievať k zníženej integrite endotelových buniek, ktorá spolu s prozápalovým cytokínovým prostredím pravdepodobne tvorí podklad inflamatórne-vaskulopatického fenotypu DADA2 (14). Význam nadprodukcie TNF- $\alpha$  v patogenéze DADA2 nepriamo potvrdzuje aj účinnosť terapeutickú inhibíciu TNF- $\alpha$ , a to najmä u pacientov s vaskulitickým fenotypom (16).

Zvýšené koncentrácie TNF- $\alpha$  však môžu súvisieť aj s mechanizmami manifestácie hematologických porúch pri DADA2, nakoľko úloha TNF- $\alpha$  sa ukázala ako podstatná pri zlyhaní kostnej drene u pacientov s aplastickou anémiou (17).

Viacero štúdií poukázalo na depléciu pamäťových B-lymfocytov pri DADA2, zatiaľ čo subpopulácia naivných B-lymfocytov ostáva vo fyziologickom rozmedzí alebo je dokonca relatívne zvýšená. Aberantný vývoj a diferenciácia B-lymfocytov je pravdepodobne súčasťou patogenézy DADA2 a môže viesť k zmenám v tvorbe protilátok (3, 18).

## Klinická manifestácia

Ochorenie sa zvyčajne manifestuje v detstve. K prvým prejavom DADA2 však ojedinele môže dôjsť aj v dospelosti (10). Vysoko variabilný fenotyp často znemožňuje včasné stanovenie diagnózy (10), ktoré sa tak môže oddialiť až do dospelosti. Od opisu prvých pacientov s prevládajúcimi vaskulitickými/vaskulopatickými prejavmi sa klinický fenotyp DADA2 významne rozšíril (19) (Obr. 1).

## Vaskulitída/vaskulopatia

Vaskulopatia artérií malého a stredného kalibru je najčastejší prejav DADA2. Dominuje postihnutie kože a centrálného nervového systému, variabilne aj iných tkanív a orgánových systémov (gastrointestinálny trakt, pečeň, obličky, koronárne artérie) (10). Klinické prejavy siahajú od lokalizovaného kožného postihnutia až po ťažkú a fatálnu systémovú vaskulitídu charakteru polyarteritis nodosa s multiorgánovým postihnutím (19). Vaskulopatické prejavy sa spájajú s febrilitami a zvýšenými zápalovými parametrami (FW, CRP) (10).