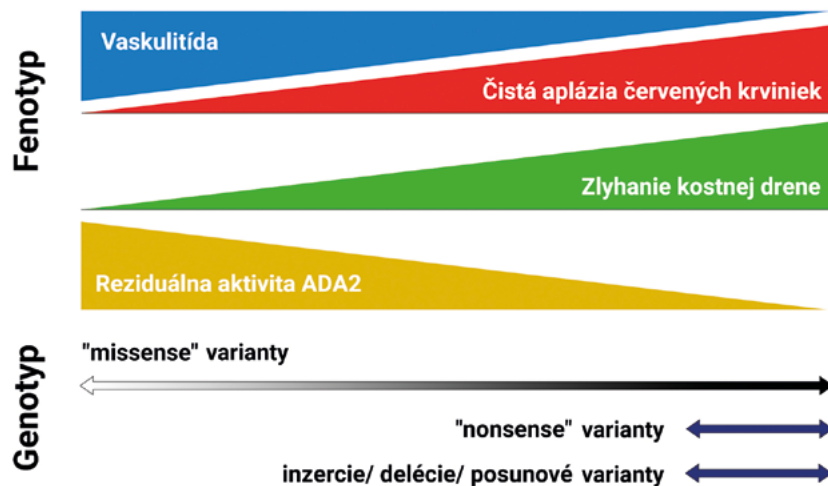


Obr. 2. Genotypovo-fenotypové korelácie a enzymatická aktivita ADA2 pri DADA2 (adaptované podľa Lee a kol., 2020 (5))

syndrómu (ALPS) (34, 36, 37). Odlíšenie DADA2 od klasického ALPS môže byť náročné. Pacienti s DADA2 však obvykle nespĺňajú ALPS NIH 2009 kritériá – absentujú relevantné patogénne varianty génov FAS, FASL a CASP10 alebo sú prítomné normálne, resp. nesignifikantne zvýšené koncentrácie dvojito-negatívnych T-lymfocytov a/alebo vitamínu B12 (38). Naopak, prítomnosť vaskulopatie, lymfopénie a hypogamaglobulinémie pri ALPS-fenotype favorizuje diagnózu DADA2 (19).

K malígnej lymfoproliférii alebo k neoplázii dochádza iba veľmi zriedkavo. Doteraz bolo v literatúre opísaných do 10 pacientov s malígnou transformáciou pri DADA2 (T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov, Hodgkinov lymfóm, kožná forma akútnej myeloblastovej leukémie či difúzny veľkobunkový lymfóm) (19, 22, 24, 39, 40).

Diferenciálna diagnostika

DADA2 sa asocjuje so širokou paletou klinických príznakov. Je preto dôležitou diferenciálnou diagnózou veľmi odlišných klinických prejavov, a to najmä:

- systémových **vaskulitíd/vaskulopatií** (polyarteritis nodosa), ale aj všetkých **cievnych mozgových príhod** v detskom a mladom dospelom veku,
- iných **autoinflamačných ochorení** (monogénové syndrómy periodických horúčok, polygénové autoinflamačné ochorenia),
- **vrodených porúch imunity** (najmä humorálnych imunodeficiencií, vrátane CVID), a imunitných dysregulácií s lymfoprolifériou (ALPS) alebo aktiváciou prirodzenej imunity (MAS/HLH)
- **hematologických porúch** s dysfunkciou kostnej drene (PRCA/DBA), autoimunitných cytopénií a zriedkavo aj hemoblastóz (19).

Genetika

DADA2 je autozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené bialelickými patogénnymi variantmi v géne ADA2, ktorý kóduje enzým ADA2 (10). Gén ADA2 (v minulosti označovaný CECR1) je lokalizovaný na chromozóme 22q11.1 (11). Doteraz bolo identifikovaných viac ako 100 variantov génu ADA2 asociovaných s DADA2 (19), pričom ich fenotypový prejav zahŕňa široké spektrum, od jedincov asymptomatických až do

dospelosti, až po ťažko postihnutých pacientov so život ohrozujúcimi orgánovými prejavmi (1, 5, 41).

Kauzálné varianty sú spravidla nové alebo už opísané varianty s nízkou alelovou frekvenciou (< 0,001) evidované vo verejných populačných databázach, čo je v súlade s recesívnou dedičnosťou zriedkavých ochorení. Klinický význam nových kandidátnych variantov je potrebné overiť segregáčnou analýzou u rodičov, ktorá demonštruje adekvátny dedičný vzorec. Vplyv na funkciu proteínu je nevyhnutné vyhodnotiť stanovením aktivity enzýmu ADA2 (10).

Rodičia pacienta s DADA2 sú typicky bezpríznakoví, nakoľko 50 % normálnej enzymatickej aktivity zabezpečuje dostatočnú funkciu proteínu (10). Súrodencom pacientov s DADA2 je ako potenciálnym prenášačom ochorenia potrebné poskytnúť genetické poradenstvo. Niektorí heterozygotní nosiči patogénnych variantov so zodpovedajúcou zníženou aktivitou enzýmu ADA2, môžu vykazovať mierne alebo neskoro-nastupujúce klinické príznaky (10).

Posúdenie genotypovo-fenotypových korelácií je vzhľadom na veľmi variabilný fenotyp, epigenetické vplyvy, neúplnú penetranciu, environmentálne faktory ovplyvňujúce génovú expresiu, ako aj zloženú heterozygotitu pre dva rôzne varianty, komplikované (16).

Fenotypy s dominujúcou vaskulitídou sú spôsobené najmä missense variantmi s aspoň zostatkovou enzymatickou aktivitou ADA2 (~ 3 %). Na druhej strane, u pacientov s PRCA a zlyhaním kostnej drene sa častejšie vyskytujú nonsense varianty a inzercie/delécie vedúce k úplnej strate funkcie enzýmu, v menšej miere missense varianty spojené s minimálnou reziduálnou aktivitou ADA2 (5) (Obr. 2).

Hoci sa zdá, že niektoré genotypy korelujú s jednou z troch typických fenotypových kategórií, podľa Lee a kol. fenotyp DADA2 predstavuje skôr spektrum príznakov ako jednotlivé odlišné entity. Demonštruje to aj missense variant R169Q, ktorý bol identifikovaný v rámci všetkých fenotypových kategórií (5).

Vzhľadom na frekvenciu alel patogénnych variantov ADA2 možno predpokladať, že DADA2 môže byť oveľa častejšou chorobou, ako sa doposiaľ predpokladalo, a to najmä v špecifických populáciách (10). Nedávna štúdia odhadla frekvenciu nosičov poškodzujúcich variantov génu ADA2, ktoré vedú k menej ako 25 % reziduálnej aktivite enzýmu