ADA2, na minimálne 1 : 236. To zodpovedá očakávanej prevalencii ochorenia ~ 1 : 222 000, s odhadovaným celosvetovým výskytom 35 000 jedincov s DADA2 pri aktuálnej svetovej populácii (8, 42). Fínska populácia podľa štatistických výpočtov vykazovala najvyššiu mieru heterozygotných nosičov (1 : 160) s odhadovanou prevalenciou ochorenia ~ 1 : 103 000, a to predovšetkým v dôsledku vysokej alelovej frekvencie variantu R169Q; na druhom mieste boli juhoázijské krajiny. Naopak, africká populácia a aškenázski Židia vykazovali najnižšiu frekvenciu poškodzujúcich variantov génu ADA2 (42).

Diagnostika a skríning DADA2

Diagnózu DADA2 možno určiť stanovením enzymatickej aktivity enzýmu ADA2 v plazme alebo v sére, resp. sekvenovaním génu ADA2. V prípade dostupnosti, je vhodné obe metódy kombinovať, nakoľko každá z nich má svoje výhody aj nevýhody (8).

Enzymatickú aktivitu ADA2 je možné stanoviť spektrofotometricky alebo pomocou kvapalinovej chromatografie – hmotnostnej spektrometrie (LC-MS) zo séra/plazmy/ tkanivovej kultúry alebo zo suchej kvapky krvi (10, 19). Takmer nemerateľné koncentrácie ADA2 sa považujú za diagnostické, zatiaľ čo normálne koncentrácie enzýmu ADA2 diagnózu DADA2 vylučujú. Analýza suchej kvapky krvi sa ukazuje ako rýchla, efektívna a vysoko senzitívna metóda, ktorá môže u pacientov s podozrením na DADA2 slúžiť ako skríningové vyšetrenie pred indikáciou genetického vyšetrenia. Cafaro a kol. dokázali, že aktivita ADA2 zo suchej kvapky krvi bola veľmi nízka (≤ 0,06 mU/ml) u všetkých pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou DADA2 (43). Nevýhodou ostáva obmedzená dostupnosť vyšetrenia aktivity ADA2 iba vo vybraných výskumných laboratóriách a v nich používané rozdielne jednotky merania a fyziologické rozmedzia (8).

V praxi je aktuálne vyššia dostupnosť genetického vyšetrenia ako stanovenia enzymatickej aktivity. DADA2 sa tak najčastejšie odhalí pri panelovom alebo celoexómovom sekvenovaní novej generácie (NGS), ktoré je tak možné využiť ako prvý krok v prípade nedostupnosti vyšetrenia aktivity ADA2 (44). Pre DADA2 sú diagnostické bialelické patogénne alebo pravdepodobne patogénne varianty génu ADA2. V zriedkavých prípadoch však štandardné sekvenačné techniky nezachytia intrónové varianty, zostrihové (splice) varianty a génové štrukturálne varianty (napr. delécie, duplikácie, inverzie) (41). Ak klinicky pretrváva podozrenie na DADA2, je potrebné doplniť microarray, kvantitatívnu polymerázovú reťazovú reakciu (qPCR) a/alebo celogenómové sekvenovanie (dostupné vo výskumných podmienkach) (10). Hĺbkové RNA sekvenovanie môže odhaliť nové zostrihové (splice) varianty (41). Funkčné meranie aktivity ADA2 by vždy malo doplniť genetickú analýzu u pacientov s nejednoznačným genotypom (23).

Vzhľadom na pleiotropné prejavy DADA2 sa odporúča zahrnúť gén ADA2 do NGS panelov používaných na diagnostiku zriedkavých hematologických, autoinflamačných, reumatologických ochorení a imunodeficiencií (19).

Terapia

Liečba pacientov s DADA2 primárne závisí od klinického obrazu. Skorá terapia môže zabrániť potenciálne devastujúcim komplikáciám (16).

Imunosupresívna a doplnková liečba

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu v akútnej fáze zmierniť zápal, s redukciou dávkovania však často dochádza k vzplanutiam choroby a boli opísané aj steroid-refraktérne priebehy DADA2 (16, 23).

Dostupné retrospektívne štúdie konzistentne preukazujú jednoznačný prínos inhibítorov tumory nekrotizujúceho faktora α (TNF-α), ktoré sú preto terapiou voľby u pacientov s dominujúcim vaskulitickým a zápalovým prejavom (45–47). Inhibícia TNF-α má vysoko protektívny efekt voči ischemickým aj hemoragickým cievnym mozgovým príhodám (8, 47, 48): u 24 pacientov s anamnézou minimálne jednej cievnej mozgovej príhody (76 príhod v priebehu 3 622 paciento-mesiacov pred terapiou) nedošlo na liečbe TNF-α inhibítorom v priebehu 2 027 paciento-mesiacov k vývoju ani jednej ďalšej mozgovej príhody (4). Blokáda TNF-α znižuje aj riziko poškodenia ďalších orgánov v dôsledku vaskulitídy (8).

Aktuálne nie je k dispozícii dostatok údajov, ktoré by preukázali preferenciu konkrétneho TNF-α inhibítora. Najčastejšie sa aplikuje etanercept, ale účinné sú aj monoklonálne protilátky adalimumab alebo infliximab (16, 21, 49), i keď sa najmä v monoterapii spájajú s vyšším rizikom tvorby proti-liekových protilátok (50). Liečba inhibítorom TNF-α nemá vekové obmedzenie a aplikovala sa aj najmladším pacientom s potvrdenou diagnózou DADA2 už od veku 10, resp. 13 mesiacov (4, 51). Inhibítory TNF-α nemajú zjavný vplyv na samotnú aktivitu enzýmu ADA2, a teda neriešia nezápalové komplikácie ochorenia (47). Pre riziko relapsu po ukončení liečby sa aktuálne odporúča dlhodobé až celoživotné užívanie TNF-α inhibítorov, a to najmä u pacientov s vaskulitídou a CNS prejavmi (47).

Otvorenou otázkou ostáva, kedy a či vôbec začať liečiť asymptomatických pacientov. Terapia inhibítormi TNF-α prináša potenciálne riziká plynúce z imunosupresie a dlhotrvajúca liečba môže taktiež viesť k tvorbe protilátok, a tak znížiť účinnosť inhibítora TNF-α (51). Protiargumentom ostáva, že pokiaľ sa bližšie neobjasnia rizikové faktory vzniku cievnych mozgových príhod, je bezpečnejšie liečiť inhibítormi TNF-α všetkých pacientov s potvrdenou diagnózou DADA2, pokiaľ táto liečba nie je kontraindikovaná (4). Tento prístup podporujú aj kazuistiky úspešnej prevencie cievnej mozgovej príhody u liečených asymptomatických súrodencov pacientov s DADA2, u ktorých sa ochorenie potvrdilo biochemicky aj geneticky (52).

V rozvojových krajinách prichádza do úvahy pri liečbe DADA2 aj talidomid, o ktorom je známa jeho anti-TNF aktivita (23). Caorsi a kol. dokumentovali účinnosť talidomidu pri kontrole aktivity ochorenia u 7 pacientov s DADA2. Je však nevyhnutné vziať do úvahy jeho potenciálnu toxicitu, vrátane fetálnej toxicity a periférnej neuropatie (23).

Blokáda IL-6 (tocilizumab) taktiež účinne potláča aktivitu ochorenia; na tejto liečbe však bola zaznamenaná recidíva cievnej mozgovej príhody (46, 53, 54). Naproti tomu, blokáda IL-1 nepriniesla významný terapeutický efekt (23, 55). Chorobu modifikujúce anti-reumatické liečivá, menovite azatioprín, cyklosporín A, takrolimus, cyklofosfamid a metotrexát, sa použili u prvých známych prípadov DADA2 iba s malým terapeutickým účinkom (2, 3).

Antiagregačná, antikoagulačná a antitrombotická liečba je vzhľadom na nejasný prínos a potenciálne riziko hemoragickej mozgovej