

príhody u pacientov s DADA2 kontroverzná. Nakoľko bola u pacientov s DADA2 zdokumentovaná sekundárna progresia ischemickej cievej mozgovej príhody do hemoragickej, použitie týchto liečiv sa v súčasnosti neodporúča, resp. by sa takáto liečba mala ukončiť (8).

Liečba imuno-hematologických prejavov

Pacienti s imunologickým alebo hematologickým fenotypom nemusia odpovedať na rovnakú terapiu ako pacienti s vaskulitickým fenotypom (5).

Liečebnou modalitou hypogamaglobulinémie je pravidelná substitúcia imunoglobulínov ako pri iných humorálnych imunodeficienciách, prípadne antibiotická profylaxia (5, 18). Hoci niektoré imunoglobulínové preparáty môžu obsahovať funkčný enzým ADA2, ich použitie nevedlo k zmierneniu iných príznakov ochorenia (26).

Vzhľadom na častú poruchu imunity a užívanie imunosupresívnych liečiv je očkovanie dôležitým preventívnym opatrením u všetkých pacientov s DADA2 (8). Neživé vakcíny možno aplikovať bez ohľadu na podávanú liečbu, pri živých atenuovaných vakcínach existujú isté obmedzenia (napr. biologická liečba, substitúcia imunoglobulínov), a preto je vhodné tieto očkovania realizovať ešte pred začatím danej liečby, ak to stav pacienta umožňuje.

Hematologické prejavy sú zvyčajne refraktérne na glukokortikoidy, použitie iných imunosupresívnych liečiv (azatiopín, mykofenolát-mofetil, cyklosporín A a anti-thymocytárny globulín) vykazovalo variabilnú odpoveď (5, 22, 56). Pri autoimunitných cytopéniách bol dokumentovaný priaznivý efekt rituximabu (57). Mierne hematologické prejavy (napr. lymfopénia) môžu reagovať na inhibítory TNF- α (33, 56), táto liečba však nie je účinná pri závažných hematologických poruchách (napr. zlyhanie kostnej drene vrátane PRCA/DBA) (5, 39).

Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell transplantation – HSCT) je definitívnou liečbou ťažkých hematologických a imunologických porúch pri DADA2, ale aj vaskulárneho postihnutia refraktérneho voči imunomodulačnej liečbe (8). Úspešnosť HSCT je možné monitorovať pomocou plazmatickej aktivity ADA2, ktorá sa môže obnoviť na normálne hodnoty už 2 týždne po HSCT (39).

Dľa recentných údajov, celkovo 37 pacientov s DADA2 (vrátane 1 slovenského pacienta) podstúpilo v 16 krajinách sveta spolu 47 HSCT (4, 6, 39, 58, 59). Indikáciou HSCT bolo zlyhanie kostnej drene v podobe PRCA, neutropénie alebo pancytopenie, ďalej autoimunitná cytopénia (autoimunitná hemolytická anémia alebo imúnne mediovaná neutropénia v kombinácii s apláziou červených krviniek), imúnna dysregulácia, závažná lymfopénia a malígna lymfoproliferácia (difúzna veľkobunkový lymfóm) (60). Takmer polovica HSCT bola od nepríbuzenských darcov zhodných v HLA systéme. Vo viac ako dvoch tretinách HSCT sa využili myeloablatívne režimy, avšak úspešne sa uplatnili aj režimy s redukovanou intenzitou (60). Všetci pacienti s výnimkou dvoch prežívajú, pričom HSCT viedla k úprave hematologických aj imunologických prejavov u všetkých pacientov (6, 60).

Celkové prežívanie pacientov po transplantácii bolo výborné (> 95 % po 2 rokoch sledovania), niekoľko jedincov však vyžadovalo opakovanú HSCT (6 pacientov jednu retransplantáciu, 2 pacienti dve

retransplantácie). Dominantnou príčinou bolo zlyhanie darcovského štepu. Ešte pred objasnením genetickej podstaty ochorenia sa dvom pacientom neúmyselne transplantoval štep od klinicky zdravého súrodencu, u ktorého sa neskôr potvrdili bialelické patogénne varianty génu ADA2 (39, 60). U ďalších 2 pacientov došlo k tvorbe agregátov CD8+ T-lymfocytov v kostnej dreni s klesajúcim chimérizmom darcovských T-lymfocytov (39). Zaujímavosťou je, že u viacerých pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu štepu, bola indikáciou na HCST imúnne-podmiernená neutropénia (4, 39).

Skríning patogénnych variantov génu ADA2 je aktuálne štandardným vyšetrením potenciálnych príbuzenských darcov, v ideálnom prípade by sa taktiež mala vykonať aj enzymatická analýza ADA2 (60). Vzhľadom na autozómovo recesívnu dedičnosť DADA2, je iba zriedka možné nájsť príbuzenských darcov, ktorí nie sú prenášačmi patogénneho variantu. Často sa preto diskutuje otázka, či uprednostniť HLA zhodného nepríbuzenského darcu pred zhodným súrodencom, ktorý nesie jeden patogénny variant. Spomedzi 5 pacientov, ktorí dostali štep od zhodného príbuzenského prenášača, traja darcovský štep plne prihovorili, jeden pacient zomrel bez ďalších známych podrobností a u ďalšieho pacienta došlo k rejekcii štepu s následným plným prihodením nepríbuzenského zhodného štepu pri retransplantácii (6, 60).

Voľba prípravného režimu pred HSCT je ovplyvnená fenotypom ochorenia pacienta a rozsahom orgánového poškodenia. Špecifikom pacientov s DADA2 je hepatálna dysfunkcia, nezriedka prítomná pre preťaženie železom kvôli opakovaným transfúziám už v predtransplantačnom období. Odporúča sa preto použitie menej toxických režimov, ako je nahradenie busulfanu treosulfanom a následne dôkladné monitorovanie možného vzniku venookluzívnej choroby pečene (31, 60). V doteraz publikovaných prípadoch sa najčastejšie použil prípravný režim treosulfan/fludarabin +/- thiotepa so séroterapiou antithymocytárnym globulínom alebo alemtuzumabom. Najmä v skupine DADA2 pacientov s imúnne-podmiernenou neutropéniou, ktorí môžu byť náchylnejší na zlyhanie štepu, má použitie séroterapie za účelom robustnej lymfodeplécie pravdepodobne ešte významnejšie postavenie ako samotná myeloablácia. Ďalšou možnosťou ako znížiť riziko zlyhania štepu je využitie periférnych krvotvorných buniek a/alebo štepu s vyššou bunkovitosťou (60).

Odhladnuc od rôznych modalít HSCT sa ako najdôležitejšia ukazuje skúsenosť tímu v rámci špecializovaného centra pre HSCT a dostupná logistika vrátane rýchlej analýzy chimérizmu. Nemenej podstatné je správne načasovanie HSCT. Tá sa vzhľadom na závažnosť potenciálnych celoživotných následkov, resp. až riziko úmrtia uprednostňuje u pacientov so závažným fenotypom už v ranom veku (60).

Terapeutické vízie

V rámci terapeutických prístupov by sa v budúcnosti mohla uplatniť enzymatická liečba rekombinantným enzýmom ADA2, génová terapia alebo editácia génov (16). Hong a kol. v rámci ex vivo štúdií nedávno ilustrovali úspešné využitie lentivírusového vektora na génový transfer, čo viedlo k obnoveniu produkcie ADA2 (61).