

Medzi potenciálne terapeutické ciele patrí aj modulácia adenosínových receptorov, ovplyvnenie adenosín-špecifických NET-óz alebo interakcií medzi mediátormi NET-óz a makrofágmi (15). Recentné štúdie, ktoré hĺbkovo skúmali patofyziologické mechanizmy pri DADA2, poukázali na zvýšenú aktivitu interferónových signálnych dráh typu I aj II, čím nastoľujú otázku potenciálneho terapeutického využitia JAK inhibítorov u pacientov s týmto ochorením (53, 62).

Záver

Od publikovania prvých prípadov DADA2 (2, 3) sa poznatky o tomto zriedkavom ochorení významne rozšírili. Ochorenie sa zvyčajne manifestuje v detstve, ale u 25,4 % pacientov sa prvé príznaky objavia až po 10. roku života a u 8,5 % dokonca až v dospelosti (63).

Vzhľadom na vysokú fenotypovú variabilitu, ako aj pomerne nedávny opis tejto choroby, ostávajú pacienti s DADA2 často nerozpoznaní, resp. sa môžu skrývať pod inými diagnózami v rôznych pediatrických, ale aj špecializovaných ambulanciách pre dospelých. Diagnózu DADA2 je potrebné zvážiť u pacientov s rekurentnými horúčkami, kožnými nekrotickými léziami charakteru polyarteritis nodosa a pri livedo racemoso; taktiež u pacientov s hematologickými abnormalitami rezistentnými na liečbu, ako aj s imunologickými zmenami spojenými s kožnou alebo systémovou vaskulitídou (63). Cievná mozgová príhoda môže byť prvým a izolovaným prejavom tohto ochorenia a jej výskyt v detskom veku a u mladých dospelých by mal vždy vzbudiť podozrenie na DADA2 (64). Práve cievné mozgové príhody sa spájajú so závažnou morbiditou a mortalitou.

Včasné stanovenie správnej diagnózy a adekvátne terapia dokážu zabrániť najzávažnejším neurologickým komplikáciám. Diagnózu je možné potvrdiť stanovením enzymatickej aktivity ADA2 a genetickým vyšetrením. Ideálnou pre budúcnosť sa ukazuje možnosť skriningového vyšetrenia aktivity ADA2 zo suchej kvapky krvi (43), ktorej metodika sa vo viacerých európskych krajinách práve validuje, ale aktuálne ešte v Slovenskej republike ani v Českej republike nie je rutinne dostupná. V našich súčasných podmienkach je najdostupnejšia genetická diagnostika založená na sekvenovaní génu ADA2, ktorú dokážu zabezpečiť pracoviská klinickej genetiky. Ideálne však je, ak sa klinické hodnotenie a genetická analýza pacienta

Tab. 1. Pracoviská s expertízou pre autoinflamačné ochorenia v Českej republike a na Slovensku

Česká republika	Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dětská revmatická a autoinflatorní onemocnění ERN RITA, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2 (Tel.: +420 224 967 770, pavla.dolezalova@vfn.cz)
	Ústav lékařské imunologie 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84 150 06 Praha 5 – člen ERN RITA Ambulance pro dospělé pacienty (Tel: +420 224 435 983, e-mail: dospela.imunologie@fnmotol.cz) Ambulance pro dětské pacienty (Tel: +420 224 433 737 E-mail: detska.ambulance@fnmotol.cz)
Slovenská republika	Reumatologická a/alebo Imunologická ambulancia, Detská klinika LFUK – člen ERN RITA, Národný ústav detských chorôb (NÚDCH), Limbová 1, 833 40 Bratislava (Tel: +421 2 59371 577, +421 2 59371 104, e-mail: reuma@nudch.eu)
	Centrum pre periodické horúčky/Centrum pre vrodené poruchy imunity, Klinika detí a dorastu JLFUK, Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin (Tel: +421 43 4203 305, +421 43 4203 684, e-mail: deti@jfmed.uniba.sk)

s podozrením na DADA2 uskutočňujú na pracoviskách so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou autoinflamačných ochorení (Tab. 1).

TNFA-inhibícia je terapeutickou metódou prvej voľby, nakoľko preukázala vysokú účinnosť pri prevencii cievných mozgových príhod (4). V prípade závažných hematologických a imunologických prejavov je však nedostatočná; tieto komplikácie je potrebné riešiť transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek, ktorá značne zlepšuje prognózu pacientov a zvyšuje ich kvalitu života (60). Podľa klinických prejavov pacienta je liečba v kompetencii reumatológa a/alebo imunológa, vzhľadom na variabilitu klinických prejavov však ideálne na pracoviskách s možnosťou úzkej spolupráce oboch odborov.

V rámci postihnutých rodín je dôležité realizovať vyšetrenia s cieľom odhaliť najmä asymptomatických jedincov s bielikými patogénnymi variantmi, ktorým je potrebné ponúknuť efektívnu liečbu za účelom prevencie komplikácií (52).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

- Escherich C, Bötticher B, Harmsen S, et al. The Growing Spectrum of DADA2 Manifestations—Diagnostic and Therapeutic Challenges Revisited. *Front Pediatr.* 2022;10:885893.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921-31.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-20.
- Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol.* 2021;12:811473.
- Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1664-1672.e10.
- Balažiová B, Čížnár P, Pozdechová M, et al. Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) – prvé skúsenosti na Slovensku: kazuistiky. *Vnitř Lék.* 2024;70(4):246-254.
- Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. A monogenic autoinflammatory disease with fatal vasculitis: deficiency of adenosine deaminase 2. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):3-14.
- Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and Management of Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An International Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2315894.
- Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:625-55.
- Meys I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569.
- Zavialov AV, Engström A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem J.* 2005;391(Pt 1):51-7.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz