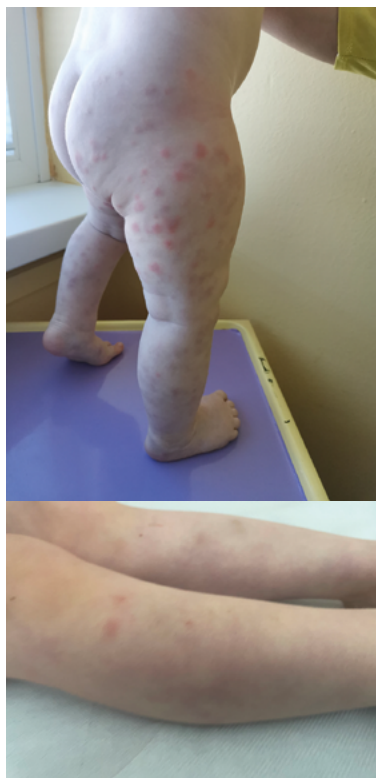


Tab. 1. Charakteristika pacientov s DADA2 (fenotyp, genotyp, enzymatická aktivita enzýmu ADA2 a terapia)

		Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3			
POHLAVIE		žena	muž	muž			
DOMINANTNÝ FENOTYP		INFLAMATÓRNE-VASKULOPATICKÝ	IMUNODEFICIENTNÝ (COVID-like)	HEMATOLOGICKÝ (PRCA)			
PRVÉ PREJAVY	klinika	autoimúna hemolytická anémia	akútna neurologická symptomatológia	kritická anémia so šokovým stavom			
	vek	8 mesiacov	4,4 roka	6 týždňov			
FENOTYP [‡]	inflatórne-vaskulopatický	febrility (do 38,5 °C) systémový zápal (CRP 50 – 109 mg/l) multiformný erytém/livedo racemosa periférna neuropatia artralgie	subfebrility – febrility (37,5 – 38 °C) systémový zápal (CRP 23 – 63 mg/l) livedo racemosa	—			
	imuno-deficientný	porucha diferenciácie B-lymfocytov s deficitom pamäťových B-lymfocytov	intratekálna reaktivácia VZV s akútnou neurologickou symptomatológiou [‡] B-lymfopénia panhypogamaglobulinémia porucha protilátkovej imunity porucha diferenciácie B-lymfocytov s absenciou pamäťových B-lymfocytov ekzém	porucha diferenciácie lymfocytov s deficitom pamäťových B- aj T-lymfocytov			
	hematologický	autoimúna hemolytická anémia [‡] mierna splenomegália	generalizovaná lymfadenopatia splenomegália	čistá aplázia červených krviniek (PRCA) autoimúna hemolytická anémia			
POTVRDENIE DIAGNÓZY – vek		2,3 roka	5,8 roka	7 mesiacov			
GENOTYP	klinický význam [‡]	c.140G>C(p.Gly47Ala) (8)	trieda 5	c.506G>A(p.Arg169Gln) (9)	trieda 5	c.1196G>A(p.Trp399*) (11)	trieda 4
		c.881+1G>C	nový variant	c.505C>T(p.Arg169Trp) (10)	trieda 4	c.1196G>A(p.Trp399*) (11)	trieda 4
AKTIVITA ENZÝMU ADA2		-1U/L (absentujúca)	3,1 U/L (veľmi nízka)	-11,2 U/L (absentujúca)			
EFEKTÍVNA TERAPIA		inhibícia TNF- α (etanercept)	substitúcia IVIG inhibícia TNF- α (etanercept)	transplantácia hematopoetických kmeňových buniek			

ADA2 – enzým adenozin-deamináza 2, COVID – bežná variabilná imunodeficiencia, PRCA – „pure red cell aplasia“, čistá aplázia červených krviniek, CRP – C-reaktívny proteín, VZV – varicella zoster vírus, TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor- α , IVIG – intravenózne imunoglobulíny. [‡]delenie fenotypových prejavov adaptované podľa Kendall a kol., 2020 (25), *klinický prejav prítomný iba v čase manifestácie, [‡]predpokladaný klinický význam genetických variantov podľa ClinVar/Infevers: trieda 5 = patogénny, trieda 4 = pravdepodobne patogénny, trieda 3 = nejasného významu, trieda 2 = pravdepodobne benigný, trieda 1 = benigný

Obz. 1. Multiformný erytém a livedo racemosa – obraz kožnej vaskulitídy pri DADA2 u pacientky 1

dovtedajšieho priebehu, klinického obrazu a laboratórných vyšetrení druhý detský reumatológ diagnózu SJIA u pacientky nepotvrdil a vyslovil klinické podozrenie na DADA2.

Molekulovo-genetická analýza (NGS) identifikovala jeden patogénny missense variant génu ADA2 c.140G>C(p.Gly47Ala) (8). Pre autozómovo recesívnu dedičnosť DADA2 bola pacientka zhodnotená ako nosička jednej patologickkej alely. Na základe pretrvávajúceho klinického podozrenia bola indikovaná rozšírená bioinformatická analýza, ktorá odhalila druhý, dovtedy neznámy variant génu ADA2 (c.881+1G>C). Uvedený nový variant bol softvérovo predikovaný ako poškodzujúci mechanizmom zníženia efektivity splicingu génu (o 89 %). Segregačná analýza rodičov potvrdila bialelickú distribúciu variantov. Diagnóza a kauzalita novozisteného variantu bola definitívne potvrdená vyšetrením enzymatickej aktivity enzýmu ADA2, ktorá u pacientky úplne absentovala (-1 U/L).

Za účelom komplexného zhodnotenia ďalších možných fenotypových prejavov pri DADA2 sa realizovali doplnkové vyšetrenia. MRI mozgu nepreukázalo známky prekonanej klinicky nemej cievnej mozgovej príhody. Rozšírený imunologický profil odhalil miernu poruchu protilátkovej imunity s deficitom pamäťových B-lymfocytov, bez celkovej lymfopénie alebo hypogamaglobulinémie. Klinicky sa však zaznamenal častejší výskyt respiračných infekcií. Zachytený bol taktiež zvýšený podiel CD21low B-buniek.