

lézie dodatočne zvažovali, či nemohlo ísť o prvý prejav DADA2 v podobe ischemickej cievnej mozgovej príhody. Nakoľko však na kontrolnom MRI vyšetrení nebolo detegované rezíduum v danej lokalite, tento nález ischemickej cievnej lézii nezodpovedal. Intratekálna reaktivácia VZV s prejavom solitárnej vs. zápalovej lézie tak pravdepodobne korešpondovala s následne odhalenou imunodeficienciou u tohto pacienta.

Molekulovo-genetické vyšetrenie je v našich podmienkach aktuálne jedinou dostupnou diagnostickou metódou stanovenia DADA2, nakoľko vyšetrenie aktivity enzýmu ADA2 je dostupné iba vo vybraných zahraničných laboratóriách.

V prípade pacientky s inflamatórne-vaskulopatickým fenotypom sa vzhľadom na pretrvávajúce podozrenie na DADA2 genetická analýza na žiadosť reumatológa prehodnocovala. Až druhé čítanie okrem známeho patogénneho variantu odhalilo aj nový variant génu ADA2 (c.881+1G>C), ktorého kauzalita sa potvrdila analýzou aktivity enzýmu ADA2. Uvedená kazuistika tak demonštruje význam správnej interpretácie laboratórnych výsledkov s ohľadom na fenotyp pacienta a podčiarkuje dôležitosť funkčnej enzymovej analýzy, ako aj spolupráce medzi klinickým a genetickým pracoviskom.

Práve „mladé“ diagnózy ako je DADA2 môžu skrývať veľa doteraz nepoznaných genetických variantov, ktoré sa môžu najmä pri súbežnom vyšetrení viacerých génov prehliadnúť. Podobne sa u pacienta s imunodeficientným fenotypom identifikoval v tom čase neznámy variant génu ADA2 (c.505C>T(p.Arg169Trp)) (10).

Optimálne by malo vyšetrenie aktivity enzýmu ADA2 vždy dopĺňať genetickú analýzu, a to najmä v prípade identifikácie nejednoznačných variantov (17). U oboch spomenutých pacientov sme kauzalitu nových variantov overili potvrdením absentujúcej alebo veľmi nízkej aktivity génového produktu – enzýmu ADA2. Enzymatické vyšetrenie aktivity ADA2 žiaľ aktuálne na Slovensku nie je dostupné a aj u našich pacientov bolo realizované v spolupráci s Oddelením mikrobiológie, imunológie a transplantológie KU Leuven v Belgicku. Metodika stanovenia aktivity enzýmu ADA2 zo suchej kvapky krvi je však aktuálne v procese validácie na laboratórnom pracovisku Kliniky pediatrie a dedičných metabolických poruch 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovy v Prahe, čím by sa diagnostika DADA2 stala dostupnejšou nielen pre pacientov z Českej republiky, ale aj zo Slovenska.

Stanovenie enzymatickej aktivity ADA2 je nemenej dôležité aj z hľadiska manažmentu pacienta. Úplná strata funkcie enzýmu, ako v prípade tretej kazuistiky, sa spája so zlyhaním kostnej drene s typicky rezistentným priebehom, potrebou opakovaných hemosubstitúcií a neodpovedaním na liečbu TNF- α inhibítorom (6). Uvedený hematologický fenotyp je terapeuticky najťažšie ovplyvniteľný. Jedinou aktuálne dostupnou kauzálnou a potenciálne kuratívou liečbou je transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, ktorej účinnosť je možné spoľahlivo kontrolovať aj sledovaním enzymatickej aktivity ADA2 (18). Opätovný pokles aktivity ADA2 potransplantačne môže skoro predikovať zlyhávanie štepu, ako to bolo aj v prípade pacienta s týmto fenotypom.

Na druhej strane, zostatková aktivita enzýmu ADA2 sa spája s „miernejším“ vaskulopatickým alebo imunodeficientným fenotypom (6). Terapiou voľby je v prípade inflamatórne-vaskulopatických prejavov

imunopresívna liečba TNF- α inhibíciou (18). U uvedených pacientov s prejavmi systémového zápalu (kazuistika 1 a 2) etanercept spoľahlivo viedol ku kontrole zápalovej aktivity. Jedným z najdôležitejších účinkov inhibície TNF- α je prevencia vývoja, resp. opakovania cievnych mozgových príhod, a to aj u pacientov s predominantne imunodeficientným fenotypom (18, 19). V priebehu 20-mesačného a 4-ročného sledovania našich dvoch pacientov na liečbe TNF- α inhibítorom (kazuistika 1 a 2) nedošlo k vývoju neurologickej symptomatológie. Neprítomnosť klinicky nemých infarktov CNS sme u pacientky 1 overili aj MRI vyšetrením. Takáto skúsenosť je v súlade s publikovanými údajmi, ktoré dokumentujú 100 % účinnosť pri prevencii cievnych mozgových príhod, a to aj u dospelých pacientov s DADA2 (4).

Imunodeficiencia pri DADA2, či už čiastočne (kazuistika 1 a 3), alebo úplne (kazuistika 2) vyjadrená, mala prevažne charakter poruchy protilátkovej imunity, a preto sa liečila pravidelnou substitúciou imunoglobulínov (kazuistika 2). V rámci imunofenotypizácie dominoval deficit až úplná absencia pamäťových B-lymfocytov. U pacienta 1 aj 2 sa zachytil aj zvýšený podiel CD21low B-buniek, t. j. B-lymfocytov, ktoré v zníženej miere exprimujú povrchový znak CD21. Zvýšený podiel týchto buniek sa zaznamenal pri viacerých stavoch spojených s chronickým zápalom, napr. pri vybraných infekčných ochoreniach (HIV alebo malária), CVID alebo autoimunitných ochoreniach (reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm) (20), a teda nie je pre DADA2 špecifický.

Uvedené modality liečby (TNF- α inhibícia a substitúcia imunoglobulínov) nemajú vplyv na úpravu aktivity enzýmu ADA2 (19), a preto jej opakované stanovovanie nie je prínosné.

Rodinám s postihnutým jedincom (probandom) je potrebné poskytnúť genetické poradenstvo, ako aj skríning súrodencov probanda, a to vyšetrením aktivity enzýmu ADA2 alebo analýzou génu ADA2 (18), ideálne ich kombináciou. V rámci rodín opísaných pacientov sme doplnili genetické vyšetrenie rodičov a súrodencov probandov. Molekulárne-genetická analýza medzi nimi neodhalila jedincov s bialelickými patogénnymi variantmi. Identifikovali sme viacerých klinicky asymptomatických nosičov jedného variantu alebo zdravých jedincov bez genetickej záťaže pre DADA2 (Obr. 4). Analýzu aktivity enzýmu ADA2 sme u nosičov vzhľadom na nedostupnosť vyšetrenia na Slovensku a neprítomnosť klinických prejavov neinicovali.

Aktuálne neexistujú žiadne usmernenia, ktoré by objasňovali indikáciu terapeutickú inhibíciu TNF- α výlučne na základe výsledku genetickej analýzy. Niektorí autori však odporúčajú začať liečbu pri potvrdení bialelických variantov génu ADA2 v korelácii s absenciou katalytickej aktivity enzýmu ADA2, a to v prípade symptomatických aj asymptomatických jedincov, aby sa tak znížilo riziko vývoja cievnej mozgovej príhody a zabránilo sa potenciálnym závažným neurologickým komplikáciám (1, 19). Definitívne rozhodnutie o celoživotnej liečbe u asymptomatického pacienta sa ponecháva na dohodu medzi ošetroujúcim lekárom a pacientom.

V prípade nosičov jedného patogénneho variantu existuje ešte menej dostupných údajov, a preto aj usmernení (18). Niektorí nosiči môžu vykazovať črty typické pre DADA2, opísané boli napr. mierne subklinické imunologické abnormality asociované s DADA2 (21). Avšak, vo všeobecnosti ostávajú nosiči zdraví a bez príznakov, s plazmatickou