

Najčastejší lokalizovaný kožný prejav je livedo racemosa, vyskytuje sa aj erythema nodosum, Raynaudov fenomén, periférne gangrény a ulcerácie (19). V histologickom náleze livedoidného exantému je viditeľná extenzívna infiltrácia interstícia neutrofilmi a makrofágmi s perivaskulárnou akumuláciou T-lymfocytov, bez evidentnej vaskulitídy (3).

Medzi najzávažnejšie prejavy patrí postihnutie CNS s klinickým obrazom rekurentných cievnych mozgových príhod, ktoré sa môžu prejavovať už v 5. mesiaci života (4). Typickým MRI nálezom sú akútne alebo chronické lakunárne ischemické infarkty lokalizované v hlbokých mozgových jadrách alebo v mozgovom kmeni, ktoré vynechávajú subkortikálnu bielu hmotu (10). Súčasťou klinického spektra môžu byť aj hemoragické cievne mozgové príhody (4). Predpokladalo sa, že intrakraniálne krvácania môžu byť dôsledkom antiagregačnej a/alebo antikoagulačnej liečby ischemickej cievnej mozgovej príhody. Dokumentovaná však bola aj hemoragická mozgová príhoda u pacienta s DADA2 bez predošlej anamnézy ischemickej príhody, a teda bez užívania antiagregačnej/antikoagulačnej medikácie (20).

V niektorých publikovaných prípadoch sa cievna mozgová príhoda prvýkrát manifestovala až v 20. roku života. Navyše, MRI skríningom sa odhalili aj „nemé“ mozgové príhody u pacientov s DADA2, ktorých anamnéza ani klinické vyšetrenie nevzbudzovali podozrenie na mozgovú príhodu (4). U časti pacientov môže dôjsť k obrne hlavových nervov, spastickej diplégii alebo paraplégii, encefalopatii, periférnej neuropatii, sensorineurálnej strate sluchu, labyrintitíde a cerebrálnej atrofii (4, 10, 21, 22).

Bolesti brucha a zápalové postihnutie čreva sú dominujúcimi prejavmi postihnutia gastrointestinálneho traktu, boli však opísané aj prípady intestinálnej perforácie a aneuryziem mezenterických artérií (2, 3, 23). Poškodenie pečene sa prejaví zvýšením hepatálnych transamináz, hepatosplenomegáliou a portálnou hypertenziou. Histopatologickou analýzou možno preukázať nodulárnu hyperpláziu a/alebo hepatoportálnu sklerózu, ktorá potenciálne môže viesť až k hepatálnemu zlyhaniu (3, 21). Medzi renálne prejavy patrí stenóza alebo aneuryzma renálnej artérie a arteriálna hypertenzia. Artralgia, myalgia a artritída malých kĺbov sa manifestuje iba u menšiny pacientov (10).

Imunodeficiencia

Už u prvých pacientov s dominujúcim inflamatórnym fenotypom DADA2 sa zaznamenala aj mierna imunodeficiencia so zníženými koncentraciami imunoglobulínu M (3). Poruchy imunitného systému pri DADA2 však môžu byť rôznorodé.

Okrem hypogamaglobulinémie v ktorejkoľvek triede imunoglobulínov sa pozorovala aj nedostatočná protilátková imunitná odpoveď, v menšej miere B-lymfopénia, defekt terminálnej diferenciácie B-lymfocytov s nízkymi koncentraciami pamäťových prepnutých B-lymfocytov (10, 24). Klinicky významná imunodeficiencia s recidivujúcimi infekciami sa zaznamenala u 15 – 20 % pacientov (25). Klinický fenotyp môže napodobňovať bežnú variabilnú imunodeficienciu (CVID). Preto by genetické vyšetrenie u pacientov s imunodeficienciou charakteru CVID malo zahŕňať aj analýzu génu ADA2, obzvlášť v prípade vaskulopatických prejavov (18, 26, 27).

Klinický obraz môže zriedka imitovať kombinovanú imunodeficienciu s častejšími mykotickými a vírusovými infekciami (28). U pacientov s DADA2 boli zaznamenané aj znížené počty NK-buniek aj T-lymfocytov (24). Lymfopénia sa pozorovala celkovo u 15 % pacientov (10).

Patofyziológia imunodeficiencie pri DADA2 nie je presne známa. Predpokladá sa, že trvalý zápalový stav môže inhibovať diferenciáciu a funkciu B-lymfocytov. V súlade s touto hypotézou Schepp a kol. dokumentovali vzostup sérových koncentrácií IgM po liečbe etanerceptom u jedného pacienta s DADA2 (18).

Hematologické manifestácie

Hypofunkcia kostnej drene, ktorá viedla k erytroblastopénii, leukopénii/neutropénii a trombocytopénii sa zaznamenala už u prvých pacientov s DADA2 (3). V priebehu ďalších rokov sa medzi najčastejšie hematologické manifestácie zaradila čistá aplázia červených krviniek (pure red cell aplasia – PRCA) alebo obraz podobný Blackfan-Diamondovej anémii (DBA) (19). PRCA je charakterizovaná absenciou prekurzorov červených krviniek v kostnej dreni a prejavuje sa normocytovou normochrómnou anémiou s výraznou retikulocytopéniou (29). DBA reprezentuje jednu z vrodenných foriem PRCA, ktorá sa zvyčajne manifestuje v ranom detstve makrocytovou/normocytovou normochrómnou anémiou (29, 30).

Keďže DADA2 sa ešte donedávna nezvažovala pri poruchách charakteru PRCA/DBA, vo viacerých prípadoch tak pravdepodobne došlo k značnému diagnostickému oneskoreniu, prípadne sa tento súvis ani nerozpoznal (31). Väčšina pacientov s DADA2 s prejavom podobným PRCA/DBA má súčasne aspoň jeden z nasledujúcich imunologických príznakov: benígna lymfoproliferácia (lymfadenopatia, hepatosplenomegália), hypogamaglobulinémia IgM/ IgA/IgG alebo deficiencia B-/CD4+ T-/CD8+ T-lymfocytov alebo NK-buniek, event. aj s prejavom recidivujúcich infekcií. Zriedkavo môže dôjsť aj u týchto pacientov k cievnej mozgovej príhode alebo sa rozvinie livedo racemosa ako vaskulopatický prejav ochorenia (31, 32). Neprítomnosť kongenitálnych malformácií, ktoré sa pozorujú až u cca. 50% pacientov s klasickou formou DBA, by mala viesť k podozreniu na DADA2 (30).

Okrem erytroidnej línie môžu byť postihnuté aj iné zložky kostnej drene v podobe neutropénie, trombocytopénie až pancytopénie. Navyše, u pacientov s DADA2 sa môžu vyskytnúť aj „periférne“ autoimunitné cytopénie, ktoré sa v súčasnosti považujú už za bežný prejav DADA2 (19, 33). Okrem očakávanej erytroidnej hyperplázie s retikulocytózou pri autoimunitnej hemolytickej anémii (AIHA) sa pri DADA2 pozoroval súbežný prejav AIHA a erytroidnej hypoplázie alebo dysplázie (bez retikulocytózy) (34, 35). Ďalšou z primomanifestácií DADA2 môže byť syndróm aktivácie makrofágov/ sekundárna hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (MAS/HLH) (32).

Lymfoproliferácia pri DADA2

Benígna lymfoproliferácia manifestujúca sa hepatosplenomegáliou a/alebo lymfadenopatiou je dobre opísaný prejav DADA2, ktorý sa pozoruje približne u tretiny pacientov (19).

Kombinácia benígnej lymfoproliferácie a autoimunitnej cytopénie môže vytvárať obraz podobný autoimunnému lymfoproliferatívnemu